

Neurofibromatosis tipo I: una enfermedad de manifestaciones heterogéneas

Eliana Rodillo B.¹; Manuel Fruns Q.²; María José Ferrada P.¹;
Juan Carlos Demarta B.¹; León Adlerstein S.¹

Neurofibromatosis, type I

Neurofibromatosis type I is a frequent, autosomal dominant, and multisystemic disease, with early life onset and progressively severe clinical symptoms. To illustrate clinical aspects of the disease in this country, 27 cases seen from June 1991 throughout June 1993 in the neurologic department of a university associated pediatric hospital at metropolitan Santiago, Chile, are hereby reported. The most early and frequent clinical manifestations were "café au lait" spots and axillar freckles. Cutaneous and subcutaneous neurofibromas and Lisch nodules or iris hamartomas, considered to be pathognomonic of the disease, are rather late manifestations. Sixty eight percent of these patients developed some neurologic problem along follow-up. The temporal course of symptoms and signs in this disease may be related to a defect of the gene protein, neurofibromin, in the different stages of differentiation of the affected cell type.

(Key words: neurofibromatosis, type I.)

La neurofibromatosis tipo I es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta principalmente el crecimiento y proliferación de células derivadas de la cresta neural¹, caracterizada por la aparición de tumores de los nervios periféricos en varias localizaciones y, a muy temprana edad, de manchas cutáneas café con leche². Algunas de sus manifestaciones, como los tumores del sistema nervioso central y los neurofibromas, son evolutivas y pueden resultar en importante morbilidad y mortalidad. La afección es relativamente común, afecta a 1 x 3 000 nacidos vivos³, y sus primeras manifestaciones ocurren durante la infancia. Las características clínicas son muy variables, incluso dentro de una familia: algunos niños sólo tienen áreas de piel hiperpigmentadas (manchas café con leche), en cambio otros sufren una afección severa e incapacitante caracterizada por tumores del sistema nervioso central, escoliosis, displasia de huesos largos, lesiones vasculares y tumores periféricos de crecimiento rápido que pueden causar disfunción y desfiguración⁴. El

tratamiento se reduce, por el momento, al manejo sintomático de las diversas alteraciones. Sin embargo, se han hecho importantes avances en los conocimientos sobre la biología molecular y celular de la afección en los últimos años, que han permitido correlacionar algunas de sus diferentes manifestaciones clínicas y prever algunas formas más efectivas de terapia. En Chile no hay estudios clínicos publicados sobre esta entidad. El objetivo de este seguimiento fue describir y evaluar las características de los niños portadores de neurofibromatosis tipo I que consultan en un servicio de neurología pediátrica y la frecuencia de las manifestaciones clínicas en las distintas edades.

Pacientes y Método

Se estudiaron en forma prospectiva todos los pacientes que consultaron en el policlínico de neurología del Hospital Roberto del Río por neurofibromatosis o aquéllos en los cuales se detectaron manchas café con leche en el examen neurológico, durante el período comprendido entre junio 1991 y junio 1993. Se incorporaron a esta serie sólo los pacientes que cumplían con los criterios de diagnóstico para neurofibromatosis (tabla 1) establecidos recientemente por la Conferencia para desarrollo de consensos del Ins-

1. Unidad de Neurología, Hospital Roberto del Río.

2. Servicio de Neurología, Hospital José Joaquín Aguirre.

tituto Estadounidense de Salud⁵. A todos los pacientes se les solicitó radiografía de cráneo y órbitas; electroencefalograma; examen oftalmológico con lámpara de hendidura para buscar nódulos de Lisch y tomografía axial computadorizada (TAC) cerebral. En dos casos se realizó resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro y psicometría en todos los pacientes en que se sospechó déficit de inteligencia. Para los efectos de esta descripción se consideró retardo mental cuando el coeficiente intelectual (CI) fue menor de 75, según la prueba WISC-R6. Los pacientes se controlaron en el consultorio especializado cada cuatro meses durante el curso de los dos años que comprendió este estudio.

Resultados

Veintisiete pacientes (11 mujeres, 16 hombres) cumplieron con los criterios de diagnóstico de neurofibromatosis tipo I. La primera consulta ocurrió entre las edades de 3 meses y de 14 años (promedio de 7 años), el motivo más frecuente (tabla 2) fue manchas café con leche (17/27 casos) y todos estos casos fueron enviados desde la unidad de dermatología. Otras causas de consulta fueron epilepsia (dos pacientes), neurofibroma plexiforme operado (tres casos), hipertensión intracraneana (un niño) y trastorno del aprendizaje (un paciente), en los cuales las manchas café con leche fueron detectadas durante el examen neurológico. En 50% de los pacientes había antecedentes familiares de neurofibromatosis o manchas café con leche múltiples en parientes de primer grado. En el examen oftalmológico con lámpara de hendidura en todos los pacientes mayores de 10 años se encontraron nódulos de Lisch. Sólo en tres niños, ninguno menor de 5 años, se detectaron neurofibromas cutáneos o subcutáneos. Tres niños presentaron neurofibromas plexiformes, de localización abdominal, peniana y del párpado y mejilla derecha respectivamente, requiriéndose en todos tratamiento con cirugía. Sólo dos pacientes desarrollaron escoliosis, ambos en el período puberal y sólo en uno se registró pseudoartrosis de la tibia. En 68% (17/25 casos) de los casos ocurrió algún trastorno neurológico en el curso de la evolución de la enfermedad, incluyendo retardo mental (4/17), cefalea (2/17), trastorno específico del aprendizaje (3/17), síndrome de déficit atencional (1/17), enuresis (1/17), retraso simple del lenguaje (2/17), retraso del desarrollo psicomotor (1/17), hipertensión endocraneana (2/17) y epilepsia (2/17). De los dos pacientes con tumores del sistema ner-

Tabla 1

Criterios de diagnósticos (al menos 2 criterios)

Seis o más manchas café con leche > 5 mm diámetro en prepuberales. > 15 mm diámetro en postpuberales.
Un neurofibroma plexiforme o dos o más neurofibromas cutáneos o subcutáneos.
Efélides axilares o inguinales.
Displasia del ala esfenoidal o displasia de huesos largos con arqueamiento, adelgazamiento de la corteza o pseudoartrosis (tibia).
Glioma del nervio óptico.
Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
Un padre o hermano con diagnóstico de neurofibromatosis establecido.

Tabla 2

Manifestaciones clínicas en 37 pacientes con neurofibromatosis tipo I, según edad

	E d a d		
	< 5 a (n: 11)	5-10 a (n: 8)	> 10-15 a (n: 8)
Manchas café con leche	11/11	8/8	8/8
Efélides	6/11	7/8	4/8
Neurofibroma cutáneo	0/11	3/8	0/8
Neurofibroma plexiforme	0/11	1/8	2/8
Nódulos de Lisch	1/11	6/8	0/8
Antecedentes familiares	8/11	4/8	4/8
Problemas neurológicos	5/11	4/8	7/8

vioso central, en uno se trataba de un tumor ectodérmico de hemisferio cerebral (parieto-occipital derecho) que fue operado e irradiado; el otro tenía un meduloblastoma de hemisferio cerebeloso izquierdo que fue operado y sometido a quimioterapia y radioterapia, con buenos resultados. En este último caso, que además era portador de un glioma óptico, la resonancia nuclear magnética previa a la cirugía, mostró dos neurofibromas en la columna dorsal. En estos dos niños con tumores del sistema nervioso central no había antecedentes familiares de neurofibromatosis.

Comentario

Si la incidencia de neurofibromatosis se estima en 1 x 3 000 nacidos vivos y el Hospital

Roberto del Rfo atiende una población de 100 000 niños del área metropolitana, puesto que en esta serie se registran 22 niños de la zona geográfica de cobertura y cinco de otros lugares, es posible que cerca de 30% de casos de neurofibromatosis no estén controlados en la unidad de neurología. Esto se explicaría debido a que, si bien se trata de una enfermedad neurológica, sus manifestaciones clínicas más características y frecuentes son las manchas café con leche, que son precoces y se pigmentan aún más en los dos primeros años de vida. Esto facilita su pesquisa en servicios de dermatología o pediatría general. La necesidad del control neurológico regular —cada cuatro a seis meses— de estos pacientes, proviene del carácter evolutivo de esta afección —desde dichas manchas y neurofibromas cutáneos hasta una enfermedad severa e incapacitante debida a tumores del sistema nervioso central o periférico— como lo ilustra la relación de las diferentes manifestaciones de la enfermedad en los niños de esta serie.

Los criterios para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo I están bien definidos⁵ desde 1987, sin embargo conviene recordar que de ellos sólo las manchas café con leche y las efélides axilares se presentan frecuentemente durante la infancia, por lo que son fundamentales para el diagnóstico precoz⁷. Los nódulos de Lisch o hamartomas del iris, considerados patognomónicos, se observan más tarde⁸ y en esta serie clínica no se registraron antes de la edad de 5 años. En otra revisión reciente de 200 casos, 40% de los nódulos de Lisch se detectaron entre los 5 y 10 años de edad y 22% de los niños menores de 5 años tenían dichas lesiones⁷. Tanto en la serie que se comenta como en la recién mencionada, 80% de los mayores de 10 años tenían estos nódulos. Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos también tienden a desarrollarse más tardíamente, hacia la pubertad, y son raros antes de los cinco años^{2, 9}. La aparición precoz de los neurofibromas cutáneos, además de poco usual, pudiese implicar mayor riesgo de desarrollar tumores posteriormente. En nuestra serie, los tres pacientes que desarrollaron neurofibromas cutáneos tenían entre 5 y 10 años. Aunque los neurofibromas plexiformes se manifiestan temprano, tienen menor relevancia en el diagnóstico por su baja incidencia⁷. La pseudoartrosis de la tibia muestra también baja

incidencia (3%), sin embargo su detección es importante por ser de gran especificidad, pues 97% de los pacientes con pseudoartrosis tienen neurofibromatosis tipo I⁴. En el único caso de esta serie, el diagnóstico se propuso precisamente debido a la pseudoartrosis. Aunque 2 a 5% de los tumores de la niñez son gliomas ópticos, 70% de estos últimos ocurren en pacientes con neurofibromatosis tipo I, de ahí que se incluyan en los criterios diagnósticos¹⁰. Sólo en 15% de los pacientes con neurofibromatosis tipo I se han encontrado gliomas ópticos mediante tomografía axial y sólo 20% de ellos tenían síntomas como disminución de la agudeza visual o exoftalmos¹⁰. En la mayoría de los casos los gliomas ópticos son de muy lenta progresión y deben ser seguidos con evaluación oftalmológica, potenciales evocados visuales, tomografía axial computadorizada y resonancia nuclear magnética para vigilar su tamaño y extensión. Debido a que la alteración visual no se corrige con la operación, irradiación o quimioterapia, estos procedimientos sólo se deben usar en situaciones especiales como tumores desfigurantes o que comprimen otras estructuras⁵. Los gliomas ópticos pueden aparecer en niños con RNM previas normales¹¹. Los pacientes con neurofibromatosis tipo I son más susceptibles a desarrollar otros tumores del sistema nervioso central y leucemias que la población en general, lo que otorga aún mayor importancia al control clínico periódico de estos niños. La evolutividad de las manifestaciones de la enfermedad posiblemente guarda relación con una regulación diferencial de la expresión del gen NF1 durante el desarrollo en las diversas células afectadas y, especialmente en el caso de los tumores, al requisito de un segundo evento o mutación, según la teoría de la pérdida de la heterocigocidad de la alteración génica en la NF1, como se discute más adelante.

Otro criterio importante en el diagnóstico de esta entidad es el antecedente de familiares afectados que, como en nuestros pacientes, en la mitad de los casos no se registra en parientes de primer grado, en concordancia con otros reportes de porcentajes similares de mutaciones nuevas³. El riesgo de mutación en el gen NF1 de los hijos sería dos veces mayor en los padres varones de más de 35 años de edad⁷. Otros hallazgos descritos en la neurofibromatosis I son la talla baja, macrocráneo (circunferencia cra-

neana > 2 DE), problemas gastrointestinales y feocromocitoma.

El alto porcentaje (64%) de nuestros pacientes con problemas neurológicos podría deberse a que ellos provienen de un servicio de neurología. Sin embargo, este hecho ha sido también descrito por otros², lo que hace posible plantear que el defecto genético pudiese inducir diversas alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central. Recientemente, mediante técnicas de clonamiento posicional se han demostrado translocaciones, deleciones y mutaciones puntuales del gen NF1 en el cromosoma 17q11.2¹²⁻¹⁵, asignación cromosómica previamente establecida por análisis genético de familias portadoras de neurofibromatosis¹⁶. El gen NF1, constituido por 300 kb de DNA genómico en 50 exones, codifica un mRNA de 11-13 kb y especifica una proteína de localización citoplasmática, la neurofibromina, de 2 818 aminoácidos y 327 kd de peso molecular¹⁷. En un gran intron se encuentran incluidos, además, otros 3 genes (EVI2A, EVI2B, OMgp) que se transcriben en dirección opuesta al gen NF1^{12, 18, 19}. Información obtenida de neurofibrosarcomas, feocromocitomas, y síndromes mieloproliferativos²⁰⁻²³ de pacientes con neurofibromatosis tipo I sugieren que el gen NF1 actúa como supresor tumoral, de tal modo que tal como con el gen supresor tumoral del retinoblastoma, la alteración de ambas copias ("doble evento") del gen NF1 causaría ausencia de neurofibromina, lo que induciría, a su vez, aumento en la expresión de p21-ras-GTP, una proteína reguladora de funciones de transducción de señales de membrana mediadas por factores de crecimiento y relacionada con los procesos de control de la proliferación celular. Esta participación en la regulación de proteínas del tipo "ras" explicaría la producción de los tumores observados en estos pacientes, especialmente si se considera la alta expresión de neurofibromina en células de Schwann²⁴. La asociación de neurofibromina con proteínas del citoesqueleto^{25, 26} y su gran abundancia en neuronas corticales²⁴, sugieren que la proteína NF1 también tenga un rol importante en la diferenciación neuronal y, por lo tanto, en la producción de síntomas provenientes del sistema nervioso central (crisis epilépticas, alteraciones de aprendizaje) en la neurofibromatosis. Por otra parte, el gen OMgp incluido dentro del gen NF1, determina una glicopro-

teína de la mielina de los oligodendrocitos, de localización externa en la membrana celular²⁷, con características de molécula de adhesión celular, la que podría participar en el establecimiento de conexiones en el sistema nervioso central durante el desarrollo y, de este modo, en las manifestaciones cerebrales de la neurofibromatosis.

Resumen

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad frecuente, multisistémica, autosómica dominante, que se presenta en la niñez con manifestaciones heterogéneas. Se describen 27 casos que consultaron entre los meses de junio de 1991 y 1993, en una unidad de neurología pediátrica. Las manifestaciones más tempranas y frecuentes fueron manchas café con leche y efélides axilares. Los neurofibromas cutáneos o subcutáneos y los nódulos de Lisch o hamartomas del iris, patognomónicos de la enfermedad, son más tardíos. En 68% de los pacientes se registró algún problema neurológico en la evolución de la enfermedad. La distribución de los síntomas y signos o del compromiso multisistémico en el tiempo podría estar relacionada con el defecto en la proteína neurofibromina en las distintas etapas de diferenciación de las células afectadas.

(Palabras clave: neurofibromatosis tipo I.)

Referencias

1. Bolande RP: Neurofibromatosis: the quintessential neurocristopathy: pathogenic concepts and relationships. *Adv Neurol* 1981; 29: 67-75.
2. Riccardi VM: Type 1 neurofibromatosis and the paediatric patient. *Current Problems Paediatrics* 1992; 22: 66-106.
3. Huson SM, Harper PS, and Comston DAS: Von Recklinghausen Neurofibromatosis: a clinical and population study in South-East Wales. *Brain* 1988; 111: 1335-1381.
4. Listerick R and Charrow J: Neurofibromatosis type I in childhood. *J Paediatrics* 1990; 116: 845-853.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578.
6. Kinsborne M: Disorders of mental development. In: Menkes J., Ed. *Textbook of Child Neurology*, Philadelphia: Editorial Lea & Febiger 1980: 640.
7. North K: Neurofibromatosis type I: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol* 1993; 8: 395-401.

8. *Fleeter U, Boltshauser E*: Iris hamartomata as diagnostic criterion in neurofibromatosis. *Neuropediatrics* 1986; 17: 183-185.
9. *Obinger AL, Meadows AT, Zuckai EH*: The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under 6 years. *Am J Dis Child* 1989; 143: 717-719.
10. *Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NA*: Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Paediatrics* 1989; 114: 788-792.
11. *Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ*: Emergence of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 after normal neuroimaging results. *J Paediatrics* 1992; 121: 584-587.
12. *Cawthon RM, Weiss M, Xu G, et al*: A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure and point mutations. *Cell* 1990; 62: 193-201.
13. *Viscochild D, Buchberg AM, Xu G, et al*: Deletions and translocations interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990; 62: 187-192.
14. *Wallace MR, Marchuck DA, Andersen LB, et al*: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-186.
15. *Wallace MR, Andersen LB, Saulino AM, et al*: A de novo insertion mutation causing neurofibromatosis type 1. *Nature* 1991; 353: 864-866.
16. *Golgar DE, Green P, Parry DM, Mulvihill JJ*: Multi-point linkage analysis in neurofibromatosis type 1: an international collaboration. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 6-12.
17. *Marchuck DA, Saulino AM, Tavakkol R, et al*: cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* 1991; 11: 931-940.
18. *Cawthon RM, Andersen LB, Buchberg AM, et al*: cDNA sequence and genomic structure EV12B, a gene lying within an intron of the neurofibromatosis type 1 gene. *Genomics* 1991; 9: 446-460.
19. *Viscochild D, Cawthon RM, O'Connell, et al*: The gene encoding the oligodendrocyte myelin glycoprotein is embedded within the neurofibromatosis type 1 gene. *Mol Cell Biol* 1990; 110: 471-479.
20. *DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA, et al*: Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 1992; 69: 265-273.
21. *Base TN, Gutmann DH, Fletcher JA, et al*: Aberrant regulation of ras proteins in tumor cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 1992; 356: 713-715.
22. *Xu W, Mulligan LM, Ponder MA, et al*: Loss of NF1 alleles in pheochromocytomas from patients with type 1 neurofibromatosis. *Genes Chromosomes Cancer* 1992; 4: 337-342.
23. *Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, et al*: Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *New Engl J Med* 1994; 330: 597-601.
24. *Daston MM, Scrabble H, Norlund M, et al*: The protein product of neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundant in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron* 1992; 8: 415-428.
25. *Golubic M, Roubesh M, Dobrowoiski S, et al*: Catalytic properties, tissue, and intracellular distribution of the native neurofibromatosis type 1 protein. *Oncogene* 1992; 7: 2151-2159.
26. *Gregory PE, Gutmann DH, Boguski M, et al*: The neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibromin, associates with microtubules. *Somatic Cell Mol Genet*: In press.
27. *Mikol DD, Gulcher JR, Stefansson K*: The oligodendrocyte myelin glycoprotein belongs to a distinct family of proteins and contains the HNK-1 carbohydrate. *J Cell Biol* 1990; 110: 471-479.