

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE AVILA

Neurofibromatosis 1 con toma ósea. Presentación de un caso
Neurofibromatosis 1 and suffer bone. Presentation of a case

Héctor Daniel Murrá Álvarez¹, Carlos Miguel Barroso López², Yosmany Tuero Guerra³.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 14 años, que acude por dolor en el tercio inferior de la tibia y en la espalda, al examen físico se detectan manchas café con leche y neurofibromas localizados en cara, tronco y extremidades. Cuerpos de Lisch al examen oftalmológico. Lesiones osteolíticas y engrosamiento de la cortical en huesos largos. Por los antecedentes familiares, cuadro clínico, hallazgos a los exámenes físicos y complementarios se concluye como una neurofibromatosis 1 con toma ósea, enfermedad rara de causa hereditaria. Se revisa la literatura y se presentan aspectos clínicos y complementarios.

Palabras clave: NEUROFIBROMATOSIS 1.

ABSTRACT

A case of 14 years patient appears, attended by pain in the lower third of the tibia and back, the physical examination detected cafe au lait spots and neurofibromas located on the face, trunk and extremities. Lisch Corps to the ophthalmologic examination. Osteolytic lesions and cortical thickening in long bones. For family history, symptoms, findings to the physical and complementary examinations are concluded as a bone socket neurofibromatosis 1, rare disease of inherited cause. Literature is reviewed and clinical and complementary aspects appear. **Keywords:** NEUROFIBROMATOSIS 1.

1. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Médicas. Profesor Auxiliar. Hospital General provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
2. Especialista de Primer Grado en Reumatología. Profesor Instructor. Hospital General provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
3. Máster en Urgencias Médicas. Licenciado en Enfermería. Hospital General provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

Las neurofibromatosis (NFM) son un conjunto heterogéneo de, al menos, dos trastornos hereditarios con transmisiones autosómica dominante y variable expresividad clínica. Caracterizados por la presencia de anomalías progresivas en la piel, sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), esqueleto, glándulas de secreción interna y, en ocasiones, otros órganos y sistemas. La forma más común es la enfermedad de von Recklinghausen (NFM 1), cuyo rasgo fenotípico predominante lo constituyen las manchas café con leche y los neurofibromas múltiples de la piel.⁽¹⁾ La forma acústica bilateral (NFM 2), actualmente denominada Schwannomatosis vestibular, se define por la presencia de neurinomas bilaterales del VIII par craneal en pacientes con escasos o nulos estigmas cutáneos de NFA.⁽¹⁻²⁾

La NFM 1 afecta a 1 de cada 3000 personas y la toma ósea se presenta en 1 de cada 10.000. Su incidencia es difícil de determinar, tanto por su elevada prevalencia como por la gran variabilidad del cuadro clínico.⁽³⁾ La NFM 2 es mucho menos frecuente, con una prevalencia en torno a 1 por 50 000 habitantes,^(2,4) Ambos tipos se heredan con carácter autosómico dominante con penetración completa y expresividad variable.

El gen de la NFM 1 se localiza en 17q 11.2. Su producto, la neurofibromina, es expresado en las neuronas, células de schwann, médula suprarrenal y leucocitos. El gen actúa como supresor tumoral y sus mutaciones ocasionan una disminución de la actividad glutamiltranspeptidasa (GTP) con la consiguiente proliferación celular mediada por rash, GTP.⁽⁵⁾ El gen de la NFM 2 se localiza en 22q 12 y codifica una proteína de 69 KD, denominada merlina. Es probable que se trate también de un gen supresor de tumor puesto que los tumores de la NFM 2 muestran invariablemente deleciones del DNA en el locus correspondiente del cromosoma 22.⁽⁶⁾ En la NFM existe una tendencia al funcionamiento anormal o a la proliferación excesiva de células derivadas de la cresta neural, como los melanocitos de la piel y el iris, las células de Schwann o los fibroblastos endoneurales. Diversas hormonas y factores de crecimiento podrían contribuir al desarrollo de tumores en ambas formas, habiéndose postulado un posible trastorno hipotalámico de su regulación.⁽⁷⁾

El diagnóstico de la NFM 1 no suele plantear dificultades en el paciente adulto con numerosas manchas café con leche y neurofibromas cutáneos.

El examen oftalmológico con lámpara de hendidura es esencial para detectar posibles anomalías del iris y el cristalino. Los nódulos de Lisch sólo se observan en la NFM 1 y están presentes en todos los pacientes de 20 años.⁽⁸⁾ Las radiografías de huesos largos pueden mostrar imágenes líticas circunscritas, engrosamiento de la cortical ósea, escoliosis y la pseudoartrosis del tercio distal de la tibia es prácticamente patognomónico de NFM 1.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Los modernos métodos de imagen, tomografía axial computadorizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son capaces de detectar casi todos los tumores que aparecen en la NFM.⁽¹⁰⁻¹²⁾

La presentación de un caso que cumple con los criterios diagnósticos de NFM 1, la rareza clínica de esta enfermedad y la toma ósea característica motivaron a la publicación de este trabajo.

Cuadro Clínico

Paciente femenina, negra, 14 años de edad, con antecedentes de madre con NFM y que, a los 6 años, le salieron en la región anterior del tronco dos manchas "café con leche" que han venido creciendo, a las cuales se han sumado otras hasta un número de 7. Acude a consulta por dolor en tercio inferior de la tibia, en la espalda (región dorsal de T4-T6) que no se irradia y es de moderada intensidad. Asociado al cuadro la paciente aqueja cefalea, fatiga fácil y zumbidos en los oídos, constatándose cifras de tensión arterial (TA) de 150/95 mmHg.

La paciente aqueja además estreñimiento, demorando en defecar hasta 7 días. Refiere prurito en las zonas del cuerpo donde crecen nódulos de diferentes tamaños y varias localizaciones (cara, tronco y extremidades) compatibles con neurofibromas.

Al examen físico además de las cifras de TA elevadas, las manchas "café con leche" y los neurofibromas, se constata escoliosis dorsal y aumento de volumen de partes blandas del tercio inferior de la pierna izquierda.

Los complementarios realizados tales como hemograma completo, eritrosedimentación, glicemia, pruebas funcionales hepáticas y renales, fueron negativos.

El survey óseo arrojó, escoliosis dorsal y se corrobora el aumento de partes blandas del tercio distal de la tibia izquierda y engrosamiento marcado de la cortical del hueso a ese nivel, así como la presencia de lesiones osteolíticas en huesos largos.

El examen oftalmológico informa hamartomas del iris (nódulos de Lisch) y la biopsia de uno de los nódulos cutáneos informa neurofibroma.

Se descarta por TAC la presencia de neurofibromas del SNC y el colon por enema excluye la gangleoneuromatosis del intestino grueso. Evoluciona en sala de medicina con tratamiento sintomático y dada su mejoría clínica se da el alta y seguimiento por consulta externa.

DISCUSIÓN

La NFM 1 es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico dominante y expresividad clínica variable. La paciente tiene familiares del primer grado de consanguinidad que poseen la enfermedad, en este caso su mamá, en la cual la sintomatología clínica es menos marcada.

No existe un predominio de incidencia de la enfermedad en relación con el sexo y razas. La paciente es femenina y negra.⁽¹³⁾

En la NFM I las manchas hiperpigmentadas y los neurofibromas aumentan en número y tamaño a lo largo de la infancia y sobre todo en la pubertad.^(14,15) En ella las primeras manchas café con leche se detectaron a los 6 años, presentando un total de 7 mayores de 15 mm en tronco y extremidades en el momento del diagnóstico (Figura No. 1). Al examen físico se observan todos los tipos de neurofibromas descritos en la enfermedad (cutáneos, subcutáneos y plexiformes) (Figura No. 2). El prurito y el estreñimiento pueden ser síntomas molestos en algunos casos y se relacionan en el caso del primero con el crecimiento rápido de las tumoraciones de la piel^(16,17) y en caso del segundo con una gangliomatosis del intestino grueso. De hecho, ambos síntomas se presentaron en la paciente. La escoliosis es frecuente a partir de la primera década. Otras lesiones óseas como el engrosamiento de la cortical y la pseudoartrosis del tercio distal tibial, así como las lesiones líticas de huesos largos son características de la enfermedad. La paciente, excepto la pseudoartrosis, presentó el resto de las lesiones óseas mencionadas (Figuras No. 3 y 4).⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

La HTA en esta enfermedad puede ser idiopática o secundaria a feocromocitomas o bien anomalías arteriales renales o aórticas.

En esta paciente se detectaron cifras de tensión arterial (TA) elevadas, pero no se encontraron causas secundarias.

La cefalea se le atribuyó a la HTA, pues al bajar las cifras de la misma la cefalea cedió y la TAC de cráneo excluyó otros diagnósticos frecuentes en esta enfermedad como gliomas, meningiomas y estenosis congénita no tumoral del acueducto de Silvio.⁽²⁰⁻²³⁾

Un paciente cumple los criterios diagnósticos de esta enfermedad si presenta 2 o más de los hallazgos siguientes:

1. Seis o más manchas café con leche, mayores de 5 mm antes de la pubertad, o mayores de 15 mm después de ella.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno plexiforme.
3. Moteado en región axilar o inguinal.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de lisch (hamartomas del iris).
6. Una lesión ósea distintiva (displasia esfenoidal o engrosamiento de la cortical de huesos largos, lesiones líticas circunscripta y la pseudoartrosis o sin ella).
7. Un familiar del primer grado con NFM 1 según los criterios anteriores.⁽²⁴⁾ Cinco de estos hallazgos estuvieron presentes en esta paciente.

Los exámenes más importantes en la paciente lo constituyeron el surbey óseo, el estudio oftalmológico y la biopsia de los nódulos que arrojaron los hallazgos descritos, que contribuyeron a la confirmación del diagnóstico clínico.

Otros estudios importantes realizados fueron la TAC de cráneo y el colón por enema que excluyeron otros diagnósticos y descartaron posibles complicaciones.⁽¹⁰⁻¹²⁾

El tratamiento empleado a base de analgésico, laxantes y antihipertensivos compensó y alivió a la paciente, no existe tratamiento curativo en la actualidad para esta enfermedad.⁽²⁵⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2: a twenty-first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007; 6:340-351.
2. Yohay KH. The genetics and molecular pathogenesis of NF1 and NF2. *Sem Pediatr Neurol.* 2006; 13:21-26.
3. National Institutes of Neurological Disorders and Stroke. Neurofibromatosis Fact Sheet [página en internet]. National Institutes of Health; 2007 [actualizado 16 Abr 2007; citado 20 Abr 2007] [aprox. 12 pantallas]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/neurofibromatosis>
4. Hernández F, Alonso V, Pérez M. Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen. *Med Clin (Barc).* 2008; 131(16):640.
5. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 [página en internet]. University of Washington at Seattle; 2006 [actualizado 31 Ene 2007; citado 2 Feb 2007] [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: <http://www.geneclinics.org>

6. Brunetti Pierri N. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab.* 2008; 94:105-115.
7. Buske A, Gewies A, Lehmann R. Recurrent NF1 gene mutation in a patient with oligosymptomatic neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet.* 1999; 86: 328-331.
8. Ferner RE. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with Neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007; 44:81-88.
9. Curless RG. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology.* 2008; 55:1067-8.
10. Conde Salazar L. Nódulos de Lisch en la NF 1. *Rev Neurol.* 2007; 44(Suppl 2):S3-8.
11. Heras R. Importancia de los medios diagnósticos TAC y RMN en la NF de Recklinghausen. *Actas Dermosifil.* 2007; 98(10):713-4.
12. Mesraona B. Importancia de la RMN en la NF 1. *Rev Neurol.* 2008; 46(10):626-7.
13. García Estévez DA, Arce Pérez M. Variables epidemiológicas en la NF 1. *Rev Neurol.* 2009; 48(1):51-58.
14. Tongsgard JH. Clinical manifestations of neurofibromatosis type 1. *Sem Pediatr Neurol.* 2006; 13:2-7.
15. Ocete H, González C. Hipertensión arterial y manchas café con leche. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(6):617-8.
16. Bensaid B, Giammarile F, Mognetti T. *Ann Dermatol Venereol.* 2007; 134:735-41.
17. Merino R, Vega C, Bachiller L. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32(4):287-90.
18. Pascual Castroviejo I. NF 1 con toma ósea. *Rev Neurol.* 2008; 46(12):758-9.
19. Rodríguez Bujaldon AL. Lesiones de los huesos en la NF 1. *Actas Dermosifil.* 2008; 99(4):313-4.
20. Herrero V. Cefalea en pacientes con neurofibromatosis tipo I. *Neurologia.* 2007; 22(10):911-4.
21. Serranito García R. Aneurisma de arteria comunicante anterior asociado a neurofibromatosis tipo 1. *Neurologia.* 2007; 22(8):547-550.
22. Herrera RN. Feocromocitoma asociado a neurofibromatosis de von Recklinghausen. *Medicina (B Aires).* 2007; 67(5):475-567.
23. Pardo R. Hipertensión secundaria a coartación de aorta y estenosis de arteria renal en adolescente con neurofibromatosis tipo 1. *Nefrologia.* 2008; 28(2):216-247.
24. Colley A. Criterios biogenéticos de la Neurofibromatosis 1. *Clin Genet.* 1996; 49:59-64.
25. Barton B, Mérida J, Nava A. Consideraciones terapéuticas de la neurofibromatosis tipo 1. *Dev Med Child Neurol.* 2004; 46:553-563.

ANEXOS

Figura No. 1.



Figura No. 2.



Figura No. 3.



Figura No. 4.

