

Presentación de caso

Neurofibromatosis tipo 1 en la infancia con manifestaciones periauriculares

Neurofibromatosis Type 1 in Childhood with Periauricular Manifestations

Edil Román González¹ <https://orcid.org/0000-0001-5700-5775>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Pediátrico Docente “Centro Habana”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: edilroman95@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, con una penetrancia de más del 50 %. Consiste en una malformación del gen NF1 que lleva al déficit o a la no producción de la proteína neurofibromina, que regula la supervivencia y reproducción de las células y que, de no estar presente, trae como consecuencia la aparición de tumores benignos del perineuro de los nervios craneales, espinales y periféricos.

Objetivo: Describir el caso de un niño con neurofibromatosis tipo 1.

Caso clínico: Paciente de 9 años de edad, diagnosticado desde los cinco años con un neurofibroma deformante en lado izquierdo de la cabeza por encima del pabellón auricular de ese lado. Se observan manchas color café con leche en la piel. Aparecen neurofibromas cutáneos y plexiformes, en la cabeza y en el miembro inferior derecho, además, gliomas ópticos, deformidades óseas, trastornos del aprendizaje y epilepsia.

Conclusiones: La neurofibromatosis tipo 1, aunque poco frecuente, debe diagnosticarse tempranamente para imponer tratamiento y realizar evaluación genética adecuada para orientar a los familiares de acuerdo a los síntomas y signos. La herencia jugó un papel importante en la aparición de la enfermedad, el padre fue quien transmitió esta delación genómica. Se demostró la diversidad fenotípica de la enfermedad, incluso dentro de

miembros de una misma familia. Los estudios tomográficos y de resonancia magnética nuclear cumplieron su rol en el diagnóstico y en la planificación del tratamiento.

Palabras clave: neurofibromatosis; malformaciones congénitas; deleciones heterogéneas; neurofibroma plexiforme.

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis type 1 is a hereditary, autosomal dominant disease, with a penetrance of more than 50%. It consists of a malformation of the NF1 gene that leads to a deficiency or non-production of the protein neurofibromin, which regulates the survival and reproduction of cells and which, if not present, leads to the appearance of benign tumors of the perineurium of the cranial nerves, spinal and peripheral.

Objective: To describe the case of a child with neurofibromatosis type 1.

Clinical case: 9-year-old patient, diagnosed at the age of five with a deforming neurofibroma on the left side of the head above the pinna of that side. Café au lait spots are observed on the skin. Cutaneous and plexiform neurofibromas appear in the head and right lower limb, in addition, optic gliomas, bone deformities, learning disorders and epilepsy.

Conclusions: Neurofibromatosis type 1, although rare, should be diagnosed early to impose treatment and perform adequate genetic evaluation to guide family members according to the symptoms and signs. Heredity played an important role in the appearance of the disease; the father was the one who transmitted this genomic mutation. The phenotypic diversity of the disease was demonstrated even within members of the same family. Tomographic and nuclear magnetic resonance studies played their role in diagnosis and treatment planning.

Keywords: neurofibromatosis; Congenital malformations; heterogeneous deletions; plexiform neurofibroma.

Recibido: 14/12/2023

Aceptado: 12/01/2024

Introducción

La neurofibromatosis es una enfermedad hereditaria autosómica dominante de penetrancia completa, hasta con un solo progenitor portador de la enfermedad es capaz de transmitirla, tiene una incidencia de 1 por cada 3000 nacidos vivos. La expresión fenotípica es variable hasta en enfermos de una misma familia.⁽¹⁾

La enfermedad se produce por mutaciones genéticas, estas deleciones son heterogéneas, transmitidas por los padres o pueden aparecer de forma espontánea. Atendiendo a los genes específicos afectados será el tipo de neurofibromatosis.

Por lo poco frecuente de esta enfermedad en la infancia, se decidió como objetivo de este trabajo describir el caso de un niño con neurofibromatosis tipo 1.

Caso clínico

Paciente masculino de 9 años de edad, mestizo, que asistió a la consulta de otorrinolaringología del Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana por presentar un aumento de volumen periauricular que deforma la cara al hacer que descienda la oreja, a la palpación es blando y fluctuante (fig. 1).



Fig. 1 - Aumento de volumen periauricular.

Al interrogatorio, la mamá refiere que fue diagnosticado desde los 5 años con neurofibromatosis tipo 1, tras extirparle un neurofibroma cutáneo en el cuero cabelludo y realizarle una biopsia. De ambos padres, la mamá es sana y el padre posee la enfermedad, fue diagnosticado tras observar las manchas color café con leche y neurofibromas cutáneos en varios lugares de la piel.

Al examen físico, en el niño se observaron en varias localizaciones de la piel manchas color café con leche de diferentes tamaños, algunas de casi 15 mm, con centro hiperocrómico y la periferia descolorida, bordes irregulares, en un número mayor de seis (fig. 2).



Fig. 2 - Manchas hiperocrómicas en la piel.

Se observan varios tumores de la piel, neurofibromas cutáneos de consistencia blanda. Presenta en ambos iris oculares unos nódulos o bultos (Nódulos de Lisch) que provocan cambios de coloración de estos, en el ojo derecho dos y en el izquierdo tres (fig. 3).



Fig. 3 - Nódulos de Lisch en el iris ocular.

Es remitido a la consulta de oftalmología, en la que se le diagnostica una disminución de la agudeza visual y trastornos para la captación de los colores, existe el antecedente de presentar gliomas ópticos. Los bultos antes descritos se describen como nódulos de Lisch (Hamartoma de Lisch).

Presenta un neurofibroma plexiforme deformante de la cabeza y otro con iguales características en el miembro inferior derecho por encima de la articulación talocrural. En la posición de pie, las piernas están arqueadas, existe el diagnóstico de escoliosis de la columna vertebral. Aqueja un trastorno de déficit de atención, hiperquinesia y retraso escolar. Tuvo crisis de ausencia en dos ocasiones, por lo que se le diagnosticó epilepsia de pequeño mal.

Se realiza una tomografía axial computarizada a cortes de 5 mm, donde no se observaron alteraciones craneales, aunque sí se comprobó una masa hipodensa, no adherida a los músculos de la zona en región del hueso temporal por encima del pabellón auricular izquierdo.

La resonancia magnética mostró en las secuencias T1 y T2 señales hiperintensas que rodeaban una región hipointensa en los nervios ópticos, en el derecho de 6 por 6 mm y en el izquierdo de 9 por 9 mm, sin otras alteraciones.

El tratamiento que se plantea es expectante y solo en aquellos tumores deformantes o que produzcan dolor o impotencia funcional se realiza tratamiento quirúrgico, esto debido a la posibilidad que estos neurofibromas plexiformes se malignicen. Se decidió operar la masa

que rodea al pabellón auricular izquierdo que lo deforma y deja una asimetría facial. Se extrae en su totalidad, la consistencia gelatinosa dificulta su extracción, se deja el pabellón en su lugar y se realiza biopsia. El paciente evolucionó bien y se sigue en consulta.

Discusión

La enfermedad apareció en este paciente tras el nacimiento, aunque el desconocimiento de los síntomas y no reconocerse al padre como enfermo que transmitió una enfermedad hereditaria retrasó hasta los 5 años el diagnóstico, que se realiza tras extirpar un neurofibroma cutáneo del cuero cabelludo que se biopsió.

Diferentes autores plantean que con solo dos de todos los síntomas es suficiente para el diagnóstico.^(1,2) Se debe señalar que entre familiares con la misma enfermedad hay grandes diferencias, el padre fue diagnosticado con las manchas color café con leche y algunos neurofibromas cutáneos, sin más síntomas o signos. El niño posee las manchas color café con leche, neurofibromas cutáneos, los nódulos de Lisch, neurofibromas plexiformes, gliomas ópticos, deformidades óseas, trastornos del aprendizaje y epilepsia.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una mutación en el gen NF1, transmitida por una herencia autosómica dominante, con un alto grado de penetrancia, con un solo progenitor basta para que se transmita el defecto. Un individuo afecto tiene un riesgo del 50 % de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos.⁽³⁾

El gen de la NF-1 se localiza en el cromosoma 17, en la banda q11.2. Este gen codifica una proteína, la neurofibromina, que se cree actúa como un supresor tumoral que en condiciones normales regula otra proteína celular que estimula el crecimiento y proliferación celular.^(4,5) Cuando se afecta el gen NF1 se pierde la regulación del crecimiento celular por déficit de la proteína neurofibromina, dando origen a la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen, que es propia de la infancia.^(2,3,6)

El gen NF2 se encuentra en el cromosoma 22, normalmente produce una proteína denominada merlina o schwannoma que suprime a los tumores. Su afectación produce la neurofibromatosis tipo 2, donde por ausencia de mielina hay un crecimiento incontrolado de las células.^(7,8) Es menos frecuente que la tipo 1, se caracteriza por la aparición de tumores benignos en nervios como el vestíbulo coclear y con menos frecuencia en el óptico, más

infrecuente en nervios espinales o periféricos. Los síntomas aparecen en la adultez.⁽⁹⁾ En la NF2 pueden desarrollarse neuromas acústicos bilaterales y se tornan sintomáticos durante la infancia o la edad adulta temprana. Causan hipoacusia, inestabilidad y, a veces, cefalea o debilidad facial. Puede haber masas bilaterales en el octavo par craneal (nervio vestibulococlear). Los miembros de la familia pueden tener gliomas, meningiomas o schwannomas.⁽⁸⁾

Los genes SMARCB1 y LZTR1 suprimen los tumores, en caso de sufrir mutaciones dan origen a la Schwannomatosis, sus síntomas aparecen entre los 20 y 30 años, es una forma poco frecuente de neurofibromatosis, caracterizada por el desarrollo de múltiples schwannomas (tumores de la vaina nerviosa), sin afectación de los nervios vestibulares y, a menudo, asociada a dolor crónico. También se puede manifestar con disestesia y parestesia. Las localizaciones más comunes incluyen la columna vertebral, los nervios periféricos y el cráneo.^(4,6)

El patrón hereditario en el caso de la schwannomatosis no es tan claro. Actualmente, los investigadores calculan que el riesgo de heredar schwannomatosis de un padre afectado es de alrededor del 15 por ciento.⁽⁶⁾

Los síntomas y signos suelen ser evidentes desde el nacimiento o poco después, casi siempre antes de los 10 años. Pueden ser leves o moderados y variar entre parientes.⁽¹⁰⁾

- Manchas de color café con leche: no tienen relieve, miden entre 5 y 15 mm, son hiperpigmentadas en el centro y pierden color hacia la periferia, los bordes son irregulares, son más de 6. Aparecen tras el nacimiento y en la adolescencia dejan de aparecer.
- Pecas, efélides, en las zonas de las axilas y regiones inguinales. Son más pequeñas que las manchas color café con leche. Aparecen y se agrupan en los pliegues cutáneos. Se ven a partir de los 3 a 5 años.
- Nódulos de Lisch: bultos en el área del iris ocular, son considerados hamartomas, tumores benignos constituidos por materiales raros y tienen que ver con el desarrollo embrionario, no afectan la visión, son inofensivos.
- Bultos suaves sobre la piel o debajo de ella denominados neurofibromas, tumores benignos, con pocas posibilidades de malignizarse:

- Neurofibromas nodulares: Se originan en los nervios espinales y periféricos.
 - Neurofibromas plexiformes: Tienden a ser invasivos, de crecimiento longitudinal a lo largo de los fascículos múltiples y las ramas de los nervios, a la palpación parece un paquete de vermes. El 50 % aparece en la cabeza, cara, cuello y en la laringe. En menor frecuencia en miembros inferiores. Pueden provocar deformidades estéticas y déficit funcionales. La malignización es de 2 a 5 %.
-
- Deformidades óseas: desarrollo óseo anormal, deficiencia mineral; puede causar escoliosis de la columna vertebral, displasias del esfenoides, adelgazamiento de los huesos largos de los miembros inferiores, que se ven arqueados. Puede verse pseudoartrosis.
 - Glioma óptico, tumor benigno del nervio óptico, aparece ante de los 3 años, afecta la visión. Función pupilar anormal, disminución de la agudeza visual, y de la visión de los colores, atrofia óptica sin papiledema, movimientos oculares desconjugados, nistagmos y proptosis.
 - Trastornos en el aprendizaje, suele ser leve, se observan problemas en la lectura y las matemáticas. Son comunes los trastornos de déficit de atención, hiperactividad y retraso del lenguaje.
 - Tamaño mayor de la cabeza que resto de la población infantil.
 - Baja estatura.

Mutaciones tras la fertilización producen un mosaicismo, esto produce 3 tipos de neurofibromatosis tipo 1 más leves: Segmentaria, afecta una o varias partes del cuerpo. Generalizada, similar a la forma clásica pero indetectable al examen. Gonadal, se detecta al tener un hijo afectado en padres sanos.^(6,7)

Complicaciones de la neurofibromatosis tipo 1^(2,11)

- Trastornos neurológicos, dificultad para el aprendizaje, menos frecuente epilepsia e hidrocefalia.

- Problemas estéticos, grandes manchas faciales o neurofibromas plexiformes deformantes.
- Lesiones esqueléticas, huesos malformados y con problemas carenciales minerales, producen escoliosis de la columna vertebral y fracturas patológicas que no curan, entre otras cosas por la osteoporosis.
- Mala agudeza visual y para los colores, movimientos de la musculatura extrínseca sin sincronismo, nistagmo y proptosis.
- Durante los cambios hormonales, sobre todo la hormona del crecimiento, la pubertad y el embarazo, aumentan el número de neurofibromas.
- Pueden aparecer vasos sanguíneos anómalos e hipertensión arterial.
- Se pueden encontrar tumores de Wilms, feocromocitomas, leucemia mieloide crónica juvenil y neurofibroma del nervio vago intratorácico.

A pesar de lo florido de los síntomas y signos, el diagnóstico de esta enfermedad se hace al identificar 2 de los criterios ya expuestos.⁽⁸⁾

La transformación maligna de los neurofibromas ocurre en el 2-5 % de los pacientes con NF1, comparado con una incidencia de 0,001 % en la población general que pueda tener neurofibroma sin NF1. Predominan los jóvenes de la segunda y tercera décadas de la vida en la malignización de los neurofibromas, dentro de la población portadora de NF1.⁽¹¹⁾

Como parte de los estudios complementarios, se pueden realizar tomografías computarizadas (TC) y resonancia magnética (RM). La TC muestra los neurofibromas bien definidos e hipodensos con respecto al músculo; la baja densidad se debe al contenido lipídico de las células de Schwann, por zonas de hipocelularidad o degeneración quística mixomatosa. Los neurofibromas tienden a tener formas de reloj de arena y producen erosión ósea visible.^(4,9)

La RM determina la localización, márgenes y relación de los tumores a las estructuras adyacentes. Con el advenimiento de la neurografía se pueden diferenciar entre masas intraneurales y perineurales, así como verse el signo de diana que es un anillo hiperintenso con un foco de baja densidad. Su uso puede demostrar la aparición de hidrocefalia, gliomas ópticos lesiones de ganglios basales, tálamo, cerebelo y tallo cerebral, tempranamente.^(9,10)

El tratamiento es expectante, en el momento que aparezcan los síntomas más graves, como los neurofibromas plexiformes, se realiza tratamiento quirúrgico lo más radical posible, sobre todo en aquellos que comprometen la vía aérea, son deformantes o provocan impotencia funcional y dolor.

Desde el punto de vista terapéutico los neurofibromas benignos son tributarios de extirpación quirúrgica, de manera radical en lo posible. En los malignos desempeñan una función esencial las terapias paliativas como la quimioterapia, que tiende a estabilizar el crecimiento tumoral y en muy pocos casos reducir el tamaño del tumor. En estos casos solo la cirugía está indicada para la exéresis radical en pequeñas lesiones, para el alivio del dolor neurogénico o de la debilidad motora, o para mejorar las vías aéreas en caso de compresión de estas. También se puede considerar para mejorar la asimetría en aquellas situaciones de marcada desfiguración. La radioterapia puede considerarse otro proceder terapéutico paliativo, pero sus resultados son pocos alentadores.⁽¹¹⁾

El tratamiento en el paciente presentado ha sido expectante hasta que apareció una deformidad con probabilidades de convertirse en maligna, a la cual se le realizó tratamiento quirúrgico.

Conclusiones

La neurofibromatosis tipo 1, aunque poco frecuente, debe diagnosticarse tempranamente para imponer tratamiento y realizar evaluación genética adecuada para orientar a los familiares de acuerdo a los síntomas y signos. La herencia jugó un papel importante en la aparición de la enfermedad, el padre fue quien transmitió esta delación genómica. Se demostró la diversidad fenotípica de la enfermedad, incluso dentro de miembros de una misma familia.

Referencias bibliográficas

1. Hernández Muela S, Navío Anaya M, De la Osa Langreo A, Gargolio P, Menor F, Zúñiga A. Neurofibromatosis tipo 1. *Protorc. Diagn ter pediatric.* 2022 [acceso 12/02/2023];1:341-52. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/34_0.pdf

2. Duat Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1. Rev. Pediatría Integral. 2020 [acceso 12/02/2023];XXIV(6):334-41 Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/xxiv06/05/n6-334-341>
3. Duat Rodríguez A, Marlos Moreno GA, Martin Santos-Domingo Y, Hernández Martin A, Espejo-Saavedra Roca JM, Ruiz-Falco Rojas ML, *et al.* Características fenotípicas y genéticas en la Neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. Anales de pediatría. Asociación Española de pediatría. 2015;83(3):173-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.010>
4. Gómez M, Batista O. “Neurofibromatosis tipo 1(NF1) y su diagnóstico molecular como estrategia del diagnóstico diferencial en edades tempranas” Rev. Med. Chile. 2015;143(10). DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015001000011>
5. Sampson J, Tompson H.L, Wall Parilo D. Cuidados de niños con neurofibromatosis del tipo 1” Elsevier. 2019;36(6):26-31 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nursi.2019.11.007>
6. Harmmenmüller E, Felice MS, Elmeaudyn P, Breyter P, Alfaro E. Asociación de Neurofibromatosis tipo 1 y leucemias agudas en el niño. Arch. Argent. Pediatr. 2002 [acceso 15/05/2023];100(2):156-58 Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2002/156.pdf>
7. Sánchez Marco SB, López Pinzón J, Serrano Viñaly L, Troyas-Fernández de Garayalde L, Lafuente Hidalgo M, Galindo E. Neurofibromatosis tipo 1 y trastornos de déficit de atención. Nuestra experiencia actual. Rev. Neurología. 2019 [acceso 12/05/2023];68(1). Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018284>
8. Tolosa A. El gen de la neurofibromatosis tipo 1 relacionado con los rasgos autistas. Genética Médica News Posted 2016 [acceso 15/05/2023]. Disponible en: https://www.genotipia.com/genetica_medica_news/neurofibromatosis-tipo-1-autismo/
9. Restraps CS, Rioscos RF, Hatta AA. Neurofibromatosis tipo 1: spinal manifestation of systemic disease. J Comput Assist Tomograf. 2005;29(4):532-39. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.rct.0000163705.21892.23>

10. Serdaroglu E, konuskan B, Agus KK, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? Elsevier. *Epilepsy-and-Behavior*. 2019;98(A):6-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.022>
11. Fuentes Rodríguez N, Tápanes Domínguez A, Pérez La OP. Neurofibromatosis tipo I, enfermedad de von Recklinhausen. *Rev. Cub. Med. Mil.* 2007 [acceso 12/05/2023];36(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S013865572007000400009

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.