

Los síndromes neuro-cutáneos



M.A. Fernández Fernández*, M.D. Morillo Rojas**

*Especialista en Pediatría. Neuropediatra. Director del Instituto Andaluz de Neurología Pediátrica.

**Especialista en Oftalmología. Instituto Andaluz de Neurología Pediátrica

Resumen

Los síndromes neuro-cutáneos son un grupo de trastornos caracterizados por la afectación conjunta de las diferentes estructuras generadas en el desarrollo embriológico del neuroectodermo (Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Periférico y piel con sus anejos). A pesar de su conocimiento y estudio, no hay aún un consenso general al respecto y quedan muchos conceptos por aclarar. La clasificación más habitual se realiza en función del tipo de herencia de cada grupo. La neurofibromatosis (NF) es la más frecuente de todas y se divide en diferentes tipos, en función de la alteración genética y la presentación clínica de cada una, principalmente, manchas café con leche (MCCL) y tumores del sistema nervioso (SN). El complejo esclerosis tuberosa (CET) consiste en una alteración de la migración, proliferación y diferenciación celular en el SNC, caracterizada principalmente por manchas acrómicas y fibromas en múltiples localizaciones. La enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) es una hemangioblastomatosis múltiple de herencia autosómica dominante (AD) y con muy escasa sintomatología dermatológica.

Abstract

Neuro-cutaneous syndromes are a group of disorders characterized by the joint involvement of the different structures generated in the embryological development of the neuroectoderm (central nervous system, the peripheral nervous system and the skin with its appendages). Despite their knowledge and study, there is still no consensus on the matter and there are many concepts to be clarified. The most common classification is based on the type of inheritance of each group. The NF is the most common of all and is divided into different types depending on the genetic alteration and clinical presentation of each, mainly CALS and CNS tumors. The CET is a change in the migration, proliferation and differentiation of cells in the CNS mainly characterized by depigmented spots and fibroids in multiple locations. VHL disease is multiple hemangioblastomatosis of AD inheritance and with very little dermatological symptoms.

Palabras clave: Síndromes neuro-cutáneos; Facomatosis; Neurofibromatosis; Esclerosis tuberosa; Enfermedad de Von Hippel Lindau.

Key words: *Neuro-cutaneous syndromes; Phakomatoses; Neurofibromatoses; Tuberous sclerosis; Von Hippel-Lindau disease.*

Pediatr Integral 2015; XIX (8): 565–571

Introducción

A un en la época que vivimos, hay cosas que todavía están por aclarar. Tanto es así, que el apasionante mundo de la Neurología Pediátrica sigue creciendo. Un claro ejemplo lo tenemos en el área que trata este artículo. Después de muchos años de estudio, conocimiento e investigación, aún no tenemos un acuerdo definitivo, un consenso claro sobre cómo denominar a estos trastornos, cómo clasificarlos y cuáles incluir en el concepto. Dada la situación, y tras revisar

la amplia bibliografía existente⁽¹⁻³⁾, tendré la osadía de realizar una combinación de los aspectos que me han parecido de mayor interés dentro de cada texto. Vaya de antemano mi disculpa por este atrevimiento.

La evolución de las técnicas de diagnóstico dejan de lado la necesidad de los datos clínicos para alcanzar el diagnóstico en la mayor parte de los síndromes neuro-cutáneos. La formación es fundamental para evitar errores en la detección.

Historia

El conocimiento y estudio de estos procesos es ya largo y antiguo. Conforme los avances científicos y los estudios realizados han ido aportando más información, el nombre, el concepto y el desarrollo de estas patologías ha ido cambiando. El concepto de **enfermedad neurocutánea**⁽⁴⁾ es prácticamente clínico. Comenzó a principios del siglo XX bajo la premisa del origen embriológico común de la piel y el SN y la aparición de signos de afectación en ambos. Este concepto teórico ha

Tabla I. Clasificación de los síndromes neuro-cutáneos por origen genético

Herencia autosómica dominante

- Hamartomatosis:
 - Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
 - Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
 - Complejo esclerosis tuberosa (CET)
 - Enfermedad de Von Hippel-Lindau
 - Síndrome de Proteus (SP)
 - Síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBN)
 - Lentiginosis-sordera-cardiopatía
- Otras:
 - Síndrome de Waardenberg
 - Albinismo oculocutáneo

Herencia autosómica recesiva

- Por defecto de reparación del ADN:
 - Ataxia-teleangiectasia
 - Xerodermia pigmentosa
 - Síndrome de Cockayne
 - Síndrome de Rothmund y Thomson
- Por enzimopatía:
 - Enfermedad de Refsum
 - Disautonomía
 - Fenilcetonuria
 - Fucosidosis
 - Deficiencia múltiple de carboxilasa
 - Homocistinuria
 - Citrulinemia y arginosuccinuria
 - Síndrome de Sjögren- Larsson
- Otras:
 - Neuropatía con axones gigantes
 - Síndrome de Chédiak-Higashi
 - Síndrome de Werner
 - Progeria
 - Neuroictiosis

Herencia ligada al sexo

- Enfermedad de Fabry
- Enfermedad del Pelo
- *Incontinentia pigmenti*
- Adrenoleucodistrofia

Herencia múltiple

- Síndrome de Sturge-Weber
- Síndrome de Klippel y Trenaunay
- Síndrome de Wyburn-Mason
- Síndrome de Cobb
- Síndrome de Maffucci

Anomalías congénitas y vasculares

- Hipomelanosis de Ito
- Melanosis neurocutánea
- Lipomatosis encéfalo-craneocutánea
- Displasia cerebelo-trigémino-dérmica
- Nevo lineal sebáceo

Tabla II. Clasificación de la neurofibromatosis

NF1	Manchas café con leche (MCCL), Neurofibromas...
NF2	Schwannomas acústicos bilaterales
NF3	Neurofibromas y pocas MCCL
NF4	Variable, no caben en ninguna otra clase
NF5	Signos limitados a un segmento
NF6	Solo presenta MCCL
NF7	Con signos después de los 30 años, sin MCCL ni nódulos
NF8	Variedad exclusivamente gastrointestinal
NF9	Combinada con síndrome de Noonan

ido disminuyendo aparentemente en relevancia, conforme han avanzado los medios técnicos, pero permanece como un relevante constructo en la práctica real. De esta manera, hemos ido pasando por el concepto de Facomatosis, que Van der Hoeve (1933) introdujo para referirse a la NF, la Esclerosis Tuberosa (ET) y la enfermedad de VHPL; **Facomatosis** deriva de *facoma* (del griego *fakoos* = lente, lentejuela) y se refiere a las lesiones congénitas, múltiples y bien circunscritas, que se encuentran como islas en medio de un órgano por lo demás normal. Posteriormente, se introdujo el concepto de **Hamartomatosis** tras la inclusión del síndrome de Sturge-Weber (SSW) dentro de estos procesos. La **hamartia** es un trastorno de la diferenciación y organización celular definido y localizado dentro del tejido de un órgano.

En general, podemos definir estos cuadros como: un conjunto de síndromes caracterizados por la afectación conjunta de las diferentes estructuras generadas en el desarrollo embriológico del neuroectodermo (Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Periférico y piel con sus anejos), es decir, síndromes **neuro-cutáneos**. Aunque en la literatura se definen algunas alternativas a la hora de clasificarlos, la mayoría se decanta por realizar una clasificación en función del *origen genético* del trastorno. Esto hace que el concepto general de síndrome neuro-cutáneo pueda extenderse tan ampliamente como uno esté dispuesto a abarcar. Tenemos un listado en la tabla I.

La NF1 es la más común de las enfermedades raras y aglutina un conjunto de alteraciones clínicas muy variables que dependen fundamentalmente de la evolución temporal para alcanzar el diagnóstico definitivo.

Neurofibromatosis

Con anterioridad a los estudios de genética molecular, se pensaba que la NF era una sola entidad hereditaria heterogénea o con muchas variantes. Posteriormente, se pudo acabar definiendo bien la existencia de dos variedades clínicas, patológicas y genéticas. La *NF1* y la *NF2*. A pesar de ello, está aún pendiente acabar de categorizar diferentes grupos de pacientes con síntomas atípicos y se han llegado a proponer más de 9 variedades diferentes. La clasificación extendida aparece en la tabla II. La *NF1* o *enfermedad de Von Recklinghausen* es un tipo de NF debida a la mutación y pérdida de DNA del gen *NF1* situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2). En cuanto a la *epidemiología*, se puede decir que en conjunto, la *NF1* es la más frecuente de todos los síndromes neuro-cutáneos con una incidencia de 1/2.500-1/3.000. En relación a la *genética*⁽⁵⁾, la *NF1* es una enfermedad con herencia AD con una alta penetrancia, de expresión clínica muy variable y con una alta tasa de mutaciones de *ново* (50%). Hay una alteración en la región 17q11.2 con 350 kb de ADN que codifican entre 11 y 13 Kb de ARNm. El gen se encuentra en todos los tejidos, tiene unos 60 exones y produce una proteína citoplasmática de 2.818 aminoácidos llamada neurofibromina, que actúa como gen supresor tumoral. La **neurofibromina** es una proteína que se expresa de forma ubicua en las células y tiene una función de supresión tumoral por medio de regular negativamente el proto-oncogen Ras⁽⁵⁻⁷⁾. En condiciones normales, la proteína neurofibromina tiene una región con actividad GTPasa que se une a la proteína Ras y modula la conversión de

la forma activa Ras-GTP a la forma inactiva Ras-GDP. Los pacientes con NF1 presentan mutaciones o deleciones del gen que codifica la neurofibromina. Estas mutaciones ocasionan una disminución de su presencia y de la actividad GTPasa con la consiguiente proliferación de células mediadas por Ras-GTP. Se han descrito más de 500 mutaciones diferentes en el gen NF1, siendo la mayoría únicas en cada familia. Pueden ser de muchos tipos, pero más del 80% ocasionan una proteína truncada, la NF1 se expresa clínicamente por las lesiones referidas en la tabla III. En función de la afectación por sistemas, podemos diferenciar: **Signos dermatológicos y de partes blandas**⁽⁶⁾: la piel es donde suele aparecer el primer signo o síntoma, las MCCL. Las MCCL son áreas cutáneas hiperpigmentadas de color café con leche. Casi siempre están presentes desde el nacimiento y van aumentando en número y tamaño con la edad. Deben ser signos de sospecha al aparecer en recién nacidos y lactantes pequeños. Las **efélides periaxilares y/o periinguinales** son múltiples y pequeñas MCCL que aparecen, además, en zonas de flexión, cuello..., de forma evolutiva y aumentan principalmente a partir de los 6 años. *En algunos textos las catalogan como patognomónicas de NF1.* Los **neurofibromas cutáneos o subcutáneos** son lesiones que se palpan más que se ven, localizadas en trayectos de troncos nerviosos (superficies extensoras de los miembros). Son evolutivos y se hacen más frecuentes en escolares y adolescentes, pudiendo tener un crecimiento progresivo y ser dolorosos. Los **nódulos de Lisch del iris** son pequeños neurofibromas en dicha localización. Los **neurofibromas plexiformes** difusos pueden aparecer en cualquier localización, pero suelen predominar en el párpado superior. Al aparecer en los primeros años, habitualmente, son infrecuentes las detecciones más allá de los 4. La **hipertrofia corporal** ocurre en el 6% de los casos, por afectación tisular de las 3 capas embrionarias o grandes neurofibromas plexiformes. Se asocia a tumores cerebrales y espinales. El **prurito generalizado** con mayor intensidad en la superficie de los neu-

Tabla III. Lesiones típicas de NF1

- Neurofibromas. Los neurofibromas son tumores cutáneos, subcutáneos o plexiformes
- Manchas cutáneas hiperpigmentadas de color café con leche (MCCL)
- Nódulos de Lisch en el iris, que en realidad son pequeños neurofibromas

Otras:

- Astrocitomas de vías ópticas
- Neurofibromas en las raíces de la médula espinal
- Meningiomas
- Schwannomas de los nervios periféricos
- Anomalías óseas congénitas

rofibras. Entre las **manifestaciones neurológicas**, encontramos tumores del SNC. El **glioma óptico** (14-15%) *es el tumor intracraneal más frecuente de la NF1.* Es un tumor de bajo grado de malignidad, que aparece principalmente en los cuatro primeros años de vida, afectando a nervios ópticos, quiasma y/o cintillas ópticas, de forma uni o bilateral. Inicialmente, tienden al crecimiento progresivo, pero con posterior estabilización a partir de los 6 años. *Debe sospecharse NF1 en cualquier paciente con este tumor.* Es generalmente asintomático, principalmente en lactantes y suele suponer un hallazgo de neuroimagen (RM de elección). Puede producir: estrabismo, déficit visual, exoftalmos o atrofia óptica y la consecuencia principal es la pérdida de agudeza visual (que suele ser reversible). Los síntomas principales de alarma iniciales son la discromía y el estrabismo. El seguimiento puede hacerse con fondo de ojo, agudeza visual y potenciales evocados. La gran mayoría son benignos y no necesitan tratamiento. También aparecen **otros tumores** (4-5%). Los astrocitomas pueden ser hemisféricos o de tronco y se dan principalmente en menores de 6 años, con una histología benigna de crecimiento lento. Salvo que se detecten en RM, pueden debutar con crisis parciales. Los **tumores hipotalámicos** se asocian a alteraciones del crecimiento y del desarrollo puberal. Algunos son agresivos y requieren cirugía, por lo que ante la sospecha hay que realizar RM específica. Los **tumores pineales** (1%) son pinealomas que pueden cursar con

pubertad precoz. Tumores de médula y raíces espinales también son raros (1,5%). Los **tumores del SNP** (8%) son neuromas plexiformes que afectan a plexos y nervios periféricos principalmente sensitivos. Suelen ser benignos, pero con tendencia a la malignización. La **hidrocefalia** puede tener origen tumoral o ser secundaria a displasia del acueducto del Silvio (6%). Esta última aumenta con la edad y se asocia a tumores de vías ópticas (25-30%). En general, tiene un curso lento y progresivo, no necesitando siempre tratamiento urgente. Las crisis epilépticas (3-5%) son habitualmente generalizadas. Las **alteraciones del aprendizaje y comportamiento son frecuentes.** En la NF1, el coeficiente intelectual suele ser límite (80-85), pero no es habitual el retraso mental. Un 40-50% de los afectos presenta problemas de aprendizaje, asociando trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad (TDAH) y trastorno del desarrollo de la coordinación motora (TDCM). Hay **malformaciones del SNC** que aparecen raramente, como Chiari 0,5% o siringomielia 0,5%... En ocasiones, aparecen áreas de hiperseñal, en secuencias T2 en RMN craneal. Dentro de la **afectación ocular** vemos los nódulos de Lisch, son pequeños neurofibromas localizados en el iris. Tienen un desarrollo evolutivo y son más frecuentes en la edad prepuberal. Son asintomáticos y se valoran en lámpara de hendidura. Como **afectación esquelética**, la **displasia ósea** es característica, especialmente la de esfenoideas (con exoftalmos pulsátil). También puede aparecer **adelgaza-**

miento de la cortical de huesos largos con cambios quísticos. La *escoliosis* ocurre en el 7-15% y puede deberse a anomalía de la estática vertical o a deformidad vertebral. Predomina en la edad prepuberal y suelen responder a tratamiento conservador. En algunas ocasiones, se asocian a siringomielia. La *pseudoartrosis* es más frecuente en RN y niños pequeños, suelen aparecer en miembros (antebrazo y tibia), creando deformidad progresiva y déficit funcional. Tienen difícil tratamiento reconstructivo. Ronda entorno al 5-6%. Hay afectación de otros órganos y sistemas, de modo que a nivel renal puede aparecer angiodisplasia y quistes (hematuria, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica). A nivel suprarrenal se ha descrito el feocromocitoma.

Los datos clínicos son los que nos llevan a un diagnóstico de confirmación en la NF1. La genética aporta información, pero no es la respuesta actual a todas las necesidades de las familias.

El diagnóstico de la NF1 es principalmente clínico, merced al cumplimiento de, al menos, dos de los criterios diagnósticos descritos en la tabla IV, pero también puede analizarse el defecto genético específico. Para el tratamiento de la NF1, solo podemos hacer referencia en la actualidad, al apartado quirúrgico de las lesiones existentes. Dentro de las mismas, tenemos **intervenciones cosméticas**; en la mayoría de las ocasiones,

Tabla IV. Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1. Al menos, 2 criterios

- 5 o más manchas café con leche
- 2 o más neurofibromas o 1 neurofibroma plexiforme
- Efélides inguinales o axilares
- 3 o más nódulos de Lisch
- Glioma de vías ópticas
- Displasia de hueso esfenoidal
- Adelgazamiento de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella
- Un familiar directo afecto

se centra en la extirpación quirúrgica de los neurofibromas presentes. También hay **intervenciones funcionales**, en las situaciones que asocien dificultades para la fonación, deglución, respiración... Se realizan **intervenciones ortopédicas**, en los casos de displasias o pseudoartrosis. El resto, las **intervenciones de vías ópticas** se realizan solo en casos seleccionados, debido a la lentitud e incluso reversibilidad de los procesos. Finalmente, las **intervenciones neuroquirúrgicas** se llevan a cabo en caso de obstrucciones a la circulación de LCR con hipertensión intracraneal o ante la aparición de otras tumoraciones.

Concepto de NF2. La NF2 o de los tumores acústicos bilaterales (BANF) se caracteriza por *schwannomas* bilaterales del componente vestibular, los VIII pares craneales. La NF2 es un trastorno de herencia AD. La mutación puntual o pérdida de ADN del gen, la *NF2*, son la causa. Troffater y col., en 1993, identificaron el gen responsable en el brazo largo del cromosoma 22, 22q11.1-13.1. El producto del gen es una proteína denominada **Merlina** (*Moesin, Ezrin y Radixin like protein*). La **epidemiología** es menos conocida, la NF2 es menos frecuente que la 1, 1/50.000, y tiene poca incidencia en la infancia. En la NF2, los tumores son mucho más frecuentes y de mayor morbilidad que los de la NF1. En general, son *schwannomas* de nervios craneales y de las raíces medulares, aunque pueden incluirse meningiomas. *Los tumores del SN son el dato más común que se encuentra, en más del 90-95% de los pacientes afectados de NF2, como schwannomas*, en la pérdida acústica progresiva, bilateral y asimétrica. Alrededor de un 10% de este grupo de pacientes refiere una hipoacusia unilateral brusca. Pueden aparecer otras neoplasias menos frecuentes como los meningiomas. La existencia de *crisis epilépticas* puede ser orientativa. Las **lesiones dermatológicas** son las segundas en frecuencia (60%) y son las *MCCL* y los *neurofibromas*. Es importante la **afectación ocular**, por la aparición de cataratas capsulares posteriores en el 80% de los pacientes, incluyendo niños, lo que puede ser

Tabla V. Criterios diagnósticos de la NF2

- Masas nerviosas bilaterales en el VIII par craneal (TC o RMN)
- Familiar de primer grado o con alguno de las siguientes:
 - Masa nerviosa unilateral en VIII par
 - Dos o más de las siguientes
 - a. Neurofibroma
 - b. Meningioma
 - c. Glioma
 - d. Schwannoma
 - e. Opacidad lenticular postcapsular juvenil

una orientación al diagnóstico precoz. El **diagnóstico** se realiza por los criterios clínicos, fundamentalmente, según se describe en la tabla V. La **evolución y pronóstico** están centrados en la patología existente en cada caso; pero, principalmente, se basa en la patología auditiva. El **tratamiento** debe centrarse en solucionar las complicaciones que vayan apareciendo, así como el crecimiento de las tumoraciones existentes.

Complejo esclerosis tuberosa

El conocimiento sobre el CET está evolucionando de tal manera en los últimos años, que se alcanza en ella el concepto de patología con posible mejoría. Los avances en los procesos de aparición de la enfermedad traen nuevas posibilidades terapéuticas aún es estudio.

Historia

El CET consiste en una alteración de la migración, proliferación y diferenciación celular en el SNC, de forma genérica, una hamartomatosis.

Epidemiología

El CET es el 2º síndrome neurocutáneo más frecuente detrás de la NF1, con 1/10.000-14.000, y afectando por igual a todas las razas, sexos y regiones geográficas. Es un trastorno de herencia AD (Berg 1913) debido a la alteración de, al menos, 2 genes TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13) y con

una alta tasa de mutaciones de *novο* (alrededor del 60%). La expresión es altamente variable dentro de los miembros de una misma familia. El gen *TSC1* se localiza en el cromosoma 9q34 y codifica la proteína llamada **hamartina**. Está constituido por 23 exones, y causa la enfermedad en un porcentaje bajo de casos, dando lugar a las formas más benignas de la enfermedad⁽¹⁰⁾. El gen *TSC2* está localizado en el cromosoma 16p13. Está constituido por 41 exones y codifica para la proteína llamada **tuberina**. En general, se puede decir que todo órgano ha sido en alguna ocasión detectado como afectado en el CET a excepción del SNP, el músculo esquelético y la glándula pineal. Las **alteraciones patológicas** que se encuentran en el CET son de tres tipos: 1) **Hamartias**, presentes desde el nacimiento. La hamartia mejor conocida es la *tuberosidad cortical*. 2) **Hamartomas**, presentes o no desde el nacimiento, pueden progresar y revertir en las diferentes localizaciones. Como ejemplo, están: los *rabdomiomas cardíacos* o los *angiofibromas faciales* y el *tumor subependimario* de células gigantes. Angiomiolipoma renal, linfangioleiomiomatosis pulmonares. 3) **Hamartoblastomas**, solo se encuentran a partir de la tercera década de la vida, como el carcinoma renal. La afectación cutánea (96%) incluye: las **manchas acrómicas** ocurren en un 60-90% de los casos, aparecen generalmente desde el nacimiento o primer año y tienen una forma lanceolada característica, pudiendo ser incluso el único signo de CET. Los **angiofibromas faciales** (también llamado adenoma sebáceo) aparecen generalmente entre los 4-6 años (hasta un 40% antes de los 3 años) llegando a estar en el 45-70% de los adolescentes y adultos. Predominan en mejillas y surco nasogeniano, como nódulos carnosos que imitan el acné. Son lesiones patognomónicas y también pueden aparecer en solitario, como signo único de CET. Los fibromas ungueales (o tumores de Koënen) tienen también aspecto carnoso y son un signo tardío, a veces único, de CET, alcanzando el 20% en los adolescentes y siendo patognomónicos. La piel de chagrín es otro signo cutáneo tardío de

CET, no patognomónico, consistente en placas cutáneas sobrelevadas, con aspecto grumoso que aparecen como signo único en el 50% de los pacientes. Los fibromas frontales en placas son patognomónicos. Dentro de la afectación neurológica (90%), tenemos: la epilepsia, ocurre en el 75-90% de los casos y, generalmente, es de difícil control, llegando incluso al síndrome de West. El 84% de las crisis son generalizadas y el debut precoz con un 65% antes del año. El retraso mental ocurre en el 50-70% de los casos, como un proceso precoz y evolutivo relacionado con la situación de la epilepsia. Las alteraciones neuropsiquiátricas⁽¹¹⁾ pueden ser variadas con: comportamiento psicótico en el 50%, hiperactividad en el 60%, agresividad en el 15% y rasgos autistas en el 55% de los casos con SW. Los tumores intracraneales alcanzan el 10-15%, tendiendo a ser máximos en la pubertad. Los hallazgos principales en neuroimagen son: los nódulos subependimarios, los tuberomas corticales

y las heterotopias neuronales. En los ojos, aparecen facomas o hamartomas retinianos en el 50% de los casos. Ya sean planos o nodulares, aparecen con un color blanquecino de granos de tapioca, siendo benignos y de curso no progresivo. Suelen ser asintomáticos, tienden a calcificarse y pueden ser múltiples y/o bilaterales, llegando a ser signo único de la CET. Dentro de la afectación visceral, podemos encontrar rabdomiomas cardíacos 30-45%. Están presentes desde el periodo fetal, pero con tendencia a disminuir tras el nacimiento hasta incluso desaparecer por completo. El riñón es el tercer órgano más afectado (60-80%). Hay quistes renales y los angiomiolipomas alcanzan el 65% de las autopsias. La afectación del pulmón es infrecuente (<1%). El diagnóstico se puede hacer a partir de una serie de criterios o hallazgos descritos en la tabla VI. El diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa se establece cuando se constatan dos criterios mayores o

Tabla VI. Criterios diagnósticos de Complejo Esclerosis Tuberosa (CET)

Criterios mayores

- Angiofibromas faciales o placa en la frente
- Fibromas ungueales o periungueales múltiples no traumáticos
- Manchas hipomelanóticas (tres o más)
- Placa de piel de zapa (nevus del tejido conectivo)
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples
- Tubérculos corticales*
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma subependimario de células gigantes
- Rabdomioma cardíaco, único o múltiple
- Linfangioleiomiomatosis pulmonar**
- Angiomiolipoma renal**

Criterios menores

- Piqueteado múltiple del esmalte dental distribuido al azar
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Quistes óseos
- Líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral*
- Fibromas gingivales
- Hamartoma no renal
- Mancha acrómica retiniana
- Máculas hipocromas en "confeti"
- Quistes renales múltiples

*La asociación de ambos se considera como un solo criterio.

**La asociación de ambos requiere otro criterio para hacer el diagnóstico.

uno mayor y dos menores; es probable cuando el paciente cumple un criterio mayor y uno menor, y posible cuando cumple un criterio mayor o bien dos o más menores. Desde el punto de vista neuropediátrico, es el cuadro que más complicaciones produce en niños y adolescentes. El **tratamiento** debe valorarse en función de la sintomatología asociada, epilepsia, tumores...

Síndrome de Von Hippel-Lindau

El síndrome de VHL es una hemangioblastomatosis múltiple de herencia autosómica dominante cuyo diagnóstico es difícil a través de la sintomatología cutánea. La aparición de neoplasias de este tipo en diferentes órganos supone la principal limitación en las expectativas de vida y de calidad de vida en los pacientes.

En 1904, Von Hippel describió el carácter progresivo de las lesiones retinianas que habían sido ya descritas previamente. Por su parte, Lindau en 1926, conjuntaba las lesiones descritas con los conocimientos previos⁽¹²⁾. Aunque no se conoce bien la epidemiología real, se ha encontrado una prevalencia de 1/40.000 sujetos en la región alemana de Freiburg. La enfermedad de VHP es un trastorno de herencia AD consistente en una hemangioblastomatosis múltiple que a diferencia de otros síndromes neuro-cutáneos, no presenta unas lesiones dérmicas típicas que permitan un diagnóstico clínico. En 1988, Seizinger y cols., encontraron el gen responsable en el brazo corto del cromosoma 3. (3p25). En 1993, Latif y cols., identificaban el gen anormal que actuaba como gen de supresión tumoral. El mapeo cromosómico sitúa el *locus* del gen de la VHL cerca del *locus* del oncogén *RAF-1*. Las edades extremas de aparición de la enfermedad oscilan entre los 4 y los 68 años, con una media de 26,3. Esto hace que sean raras las descripciones infantiles. Además, durante los primeros 10 años de evolución, solo se observa la complicación más frecuente, la angiomatosis retiniana, que ocurre en el 59% de los afectados. El tumor retiniano va

Tabla VII. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Von Hippel-Lindau

Hemangioblastoma de SNC – retina
+ quistes de riñón – páncreas
– epidídimo, feocromocitoma,
carcinoma real o familiar directo
afecto

creciendo progresivamente desde un tamaño muy pequeño hasta ser mayor que la papila. Puede ser uni o bilateral y cuenta con una arteria de entrada y una vena de salida, pudiendo sangrar en casos de hipertensión intracraneal. Se describen 4 fases de evolución:

1. Dilatación de vasos (color anaranjado) de hasta 1 cm.
2. Aparición de hemorragias.
3. Exudación masiva y despegamiento de la retina (o con gliosis periférica).
4. Glaucoma y destrucción del ojo.

La distribución de las lesiones existentes es la siguiente: 59% angiomatosis retiniana y hemangioblastoma cerebeloso; 29% carcinoma renal; 13% hemangioblastoma de médula ósea y 7% feocromocitoma. Un 10-20% de todos los pacientes con hemangioblastoma de la retina tienen, además, un tumor intracraneal y por definición VHL. Un 65-83% de los hemangioblastomas del SNC se encuentran en el cerebelo. El 60% de los pacientes con VHL presentan hemangioblastomas cerebelosos en la autopsia. Entre el 5-30% de los pacientes con hemangioblastomas cerebelosos tienen policitemia secundaria a la fabricación de eritropoyetina por el el tumor. Un 10% de los hemangioblastomas del SNC están en el tronco cerebral y el 15% en la médula espinal. El **diagnóstico** puede realizarse a nivel clínico en base a la aparición de los criterios clínicos⁽¹³⁾ (Tabla VII). La edad media de fallecimiento son los 41 años en un tercio de los pacientes. Hay tendencia familiar a la aparición de las complicaciones más frecuentes. El 10% de los hemangioblastomas cerebelosos extirpados recidivan. **Se recomienda** revisar desde los 6 años a los sujetos de riesgo. Los hemangioblastomas cere-

belosos deben ser tratados quirúrgicamente y los resultados han sido siempre buenos. En cambio, los tumores del tronco cerebral, cuarto ventrículo y medula espinal son más complicados de extirpar y no siempre puede hacerse por completo. El hipernefroma y el feocromocitoma deben ser extirpados al diagnóstico; mientras que, otros tumores, como los de epidídimo, no requieren tratamiento de entrada salvo complicaciones. Las lesiones retinianas requieren tratamiento en un alto porcentaje de casos.

Bibliografía

1. Aicardi J. Disease of the nervous system in childhood. 2nd ed. London: Mac Keith Press; 1998.
2. Gómez MR. Enfermedades neurocutáneas. En: Gómez MR, Motilla J, Nieto M. Neurología y Neuropsicología Pediátrica. Jaén. Diputación provincial de Jaén 1995.
3. Kerrison JB, Nweman NJ. The phacomatoses. Neurosurg Clin North Am. 1999; 10: 775-87.
4. Pascual I. Trastornos neuroectodérmicos. Barcelona. JR Prous; 1989.
5. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992.
6. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. Dev Period Med. 2014; 18: 297-306.
7. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. National tuberous sclerosis association. J Child Neurol. 1999; 14: 401-7.
8. Hyman MH, Whitemore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: Tuberous sclerosis complex. Arch Neurol. 2000; 57: 662-5.
9. Niemeyer CM. RAS diseases in children. Haematologica. 2014; 99: 1653-62.
10. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. Pediatr Clin North Am. 2015; 62: 633-48.
11. Leclezio L, de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. Curr Opin Psychiatry. 2015; 28: 113-20.
12. Metso S. Von Hippel-Lindau disease. Duodecim. 2014; 130: 1867-73.
13. Schmid S et al. Management of von hippel-lindau disease: an interdisciplinary review. Oncol Res Treat. 2014; 37: 761-71.

Caso clínico

Anamnesis

Tuco es un niño de 3 años de edad y 12 kg de peso, cuyos padres lo traen a consulta por presentar un cuadro clínico de inestabilidad y problemas de equilibrio de semanas de evolución, con aumento progresivo y asociación a movimientos anormales en la mano izquierda que le producen torpeza motora y caídas frecuentes. En los **antecedentes** personales, no refieren problemas gestacionales, perinatales ni en el desarrollo psicomotor durante el primer año de vida. Se aprecian MCCL de pequeño tamaño en abdomen y tórax. Posteriormente, se aprecia postura anómala de miembro superior derecho (MSD) que tras estudiarse, se cataloga de agenesia parcial de cúbito derecho. Ante este signo, se valora a los padres detectándose en la madre MCCL aisladas. Se sospecha NF1 sobre los 18 meses y se practica RMN craneal y cervical que resulta normal. En ese momento descartan la existencia de NF1. En la **exploración**, se apreciaron los siguientes datos como resumen: buen estado general, pupilas isocóricas normorreactivas, movimientos oculares extrínsecos normales y reflejos musculares profundos normales. En la marcha, se aprecia inestabilidad con aumento de la base de sustentación, inseguridad y tendencia a la caída pendular (ataxia de características centrales). En la exploración del MSD, se aprecia deformidad a la altura de 2/3 distal de antebrazo con incurvación radial. En la piel, se aprecian 7 MCCL de diámetro mayor a 0,5 cm. Ante la aparición de estos

síntomas, se decidió completar el estudio y se solicitaron pruebas complementarias de imagen. Los resultados de las pruebas mostraron en la RMN craneal lesiones hiperintensas en globos pálidos y sustancia blanca cerebelosa, sugiriendo lesiones displásicas en el contexto de NF1. Hipertrofia de mucosas de senos paranasales. La RMN de brazo derecho mostró una imagen de pseudoartrosis central cubital. Con estos resultados y la situación clínica, se realizó el **juicio clínico** de neurofibromatosis tipo 1 con complicaciones asociadas (ataxia central, trastorno del movimiento y trastorno del comportamiento). En la evolución, presenta una evolución desfavorable, con ampliación de los movimientos anormales del MSD y mayor dificultad en la deambulación. Asocia dificultades en la articulación del lenguaje (disartria) y un estrabismo convergente del ojo izquierdo (parálisis del VI, par izquierdo con movilidad). Evolucionan, igualmente, dificultades de comportamiento y aparecen ecolalias frecuentes. Finalmente, se alcanza una imposibilidad casi completa para la marcha, así como para las funciones básicas de la vida diaria (alimentación, higiene...). En relación al tratamiento, a pesar de la valoración por neurocirugía y el resto de especialidades, no se valora posible ninguna intervención que permita mejorar la sintomatología, salvo la actitud ortopédica de miembros inferiores y columna. Se prescriben gafas para intentar mejorar el estrabismo y se plantea la intervención de la pseudoartrosis.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Los síndromes neuro-cutáneos

33. Datos generales, ¿CUÁL es el origen embriológico de los trastornos detectados en los síndromes neuro-cutáneos?

- a. El endodermo.
- b. El mesodermo.
- c. El ectodermo.
- d. El ectodermo y el mesodermo.
- e. El endodermo y el mesodermo.

34. ¿QUÉ tipo de histopatología es la de los tumores acústicos bilaterales de la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y qué rama del VIII par craneal afectan?

- a. Neurofibromas del componente acústico.
- b. Neurofibromas del componente vestibular.
- c. Schwannomas del componente acústico.
- d. Schwannomas del componente vestibular.
- e. Ninguno de ellos.

35. ¿QUÉ lesiones se han catalogado como patognomónicas de complejo esclerosis tuberosa (CET)?

- a. Los angiofibromas faciales.
- b. Los tumores de Koënen de los párpados.
- c. Los fibromas frontales en placas.
- d. Las correctas son a y c.
- e. Las correctas son a, b y c.

36. En relación a la afectación visceral del complejo esclerosis tuberosa (CET), señale lo CIERTO:

- a. Los rabiomiomas cardiacos aparecen en un 10-15% de los pacientes y tienden a crecer y malignizar con la edad.
- b. El riñón es el tercer órgano más frecuentemente afectado, con más de un 60% de los casos y

las anomalías pueden ser muy variadas.

- c. Aparecen facomas o hamartomas retinianos en el 25% de los casos.
- d. La afectación pulmonar también es habitual con un 20%.
- e. En el tubo digestivo son frecuentes las displasias y las degeneraciones linfomatosas.

37. En relación a la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL), señale lo CORRECTO:

- a. Tiene una herencia autosómica dominante.
- b. Consiste en una hemangioblastomatosis múltiple.
- c. Tiene escasa expresión clínica en la piel.
- d. Los hallazgos más frecuentes son: la angiomatosis retiniana y el hemangioblastoma cerebeloso, con un 59% de frecuencia.
- e. Todas son correctas.

Caso clínico

38. En función de los hallazgos clínicos y radiológicos iniciales, ¿QUÉ piensa de la actitud tomada?

- a. Descartar una posible NF1 fue lo más razonable, dada la ausencia de criterios suficientes a esa edad.
- b. La existencia de manchas café con leche (MCCL) y la lesión del miembro superior derecho debieron ser suficientes para hacer un diagnóstico en ese momento.
- c. Las MCCL de la madre es el criterio que faltaba para hacer el diagnóstico definitivo.
- d. A pesar de no contar a esa temprana edad con criterios sufi-

cientes para hacer el diagnóstico de NF1, no debería haberse descartado, debido a la evolución progresiva de la expresión clínica de esta enfermedad.

- e. La mejor opción habría sido realizar un estudio genético para poder descartar o confirmar definitivamente la enfermedad.

39. ¿Cuál de los siguientes criterios de NF1 NO cumple el paciente del caso?

- a. Las manchas café con leche.
- b. Las efélides en pliegues.
- c. El adelgazamiento de huesos largos con o sin pseudoartrosis.
- d. Lesiones cerebrales típicas (hiperintensas en RMN).
- e. No cumple b y d.

40. En relación a la intención reproductiva de la familia del paciente, ¿cuál cree que sería la MEJOR opción?

- a. Lo mejor que pueden hacer es abandonar esa opción y ocuparse de su hijo.
- b. La herencia autosómica recesiva de la NF1 hace muy poco probable la aparición de otro hermano con el mismo problema.
- c. La alta tasa de mutaciones de *novo* hace inviable ningún procedimiento para evitar un nuevo caso.
- d. Sería recomendable la evaluación y asesoramiento por una unidad de genética y reproducción asistida.
- e. La baja penetrancia de la NF1 hace poco probable la aparición de sintomatología a pesar de tener otro hijo con la predisposición genética.