

11212

14 2oj.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

NEUROFIBROMATOSIS DE VON RECKLINGHAUSEN ESTUDIO PROSPECTIVO DE 50 PACIENTES OBSERVADOS EN EL DEPARTAMENTO DE DERMATOONCOLOGIA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.



SECRETARIA
DE LA
ASISTENCIA PUBLICA
HOSPITAL GENERAL
DEPTO. EDUCACION
MEDICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :

DR. EUGENIO J. PILLKAHN FRANCO

Jefe del Servicio: DR. AMADO SAUL C.

Asesor de Tesis: DR. JORGE PENICHE R.

MEXICO, D. F.,

**LEER CON
FIDELIDAD EL ORIGEN**

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

| | |
|--|-----|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| GENERALIDADES..... | 3 |
| DEFINICION..... | 6 |
| SINONIMIA | 6 |
| HISTORIA..... | 7 |
| CONSIDERACIONES EMBRIOLOGICAS..... | 13 |
| ETIOPATOGENIA..... | 15 |
| CONSIDERACIONES GENETICAS..... | 21 |
| CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS..... | 25 |
| CLASIFICACION..... | 26 |
| MANIFESTACIONES CLINICAS..... | 31 |
| HISTOPATOLOGIA..... | 59 |
| NEUROFIBROMATOSIS Y MALIGNIDAD..... | 66 |
| HISTORIA NATURAL..... | 68 |
| DIAGNOSTICO..... | 72 |
| DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y ASOCIACIONES | 76 |
| MANEJO Y TRATAMIENTO..... | 77 |
| ESTUDIO..... | 79 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 100 |
| ICONOGRAFIA | |

INTRODUCCION:

Han transcurrido más de cien años desde que el profesor Friedrich Daniel Von Recklinghausen, en 1882, hiciera la descripción clínica de la forma clásica de la neurofibromatosis. Se guida de ésta, muchas han sido las publicaciones de sus diferentes manifestaciones, así como de casos aislados que han llegado a trascender el mundo médico; sin embargo, ha sido en las dos últimas décadas cuando la enfermedad ha despertado el interés de muchos investigadores dedicados a estudios genéticos, de embriología, de síntesis melánica, de interacciones celulares, de neoplasias y de otras disciplinas.

Por otra parte, han surgido recientemente en algunos países desarrollados, asociaciones y fundaciones que han apoyado, desde el punto de vista financiero, programas de investigación y centros de referencia para estos pacientes. Todo esto ha conllevado a estudios que pretenden esclarecer la naturaleza y patogénesis de la enfermedad, lo cual se ha visto reflejado en las múltiples publicaciones y volúmenes dedicados a ella. A pesar de estos avances en la mejor comprensión de sus diferentes formas de presentación y de su evolución natural, muchas siguen siendo las dificultades en la localización del gen o los genes involucrados, por lo que el diagnóstico prenatal, hasta la fecha, no es posible; de igual forma, las tentativas terapéuticas que pudieran evitar el carácter progresivo de la enfermedad han sido infructuosas.

La neurofibromatosis interesa de modo especial al dermatólogo, cuyo criterio es del todo necesario, no sólo para el establecimiento de un diagnóstico temprano de la enfermedad sino para la evaluación de las eventuales complicaciones que puedan presentarse posteriormente.

En la literatura nacional y aún en la latinoamericana las publicaciones a este respecto son aisladas. En nuestro hospital se han realizado pocos estudios en esta materia, los cuales han considerado sólo un aspecto de la enfermedad, obedeciendo a intereses propios de la especialidad del autor, de aquí que el objetivo del presente trabajo prospectivo es establecer la frecuencia de presentación de las diferentes manifestaciones cutáneas, oftalmológicas, neurológicas y óseas en la población estudiada, las que se han señalado ocupan un lugar preponderante en las diferentes series publicadas en los países de habla inglesa; así mismo se tratará de esclarecer la posible relación que puedan guardar entre sí, se establecerá la frecuencia relativa con las demás facomatosis y se discutirán aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos y patológicos en base al estado actual de los conocimientos.

GENERALIDADES:

Los síndromes neurocutáneos representan un grupo diverso de enfermedades caracterizadas por anomalías principalmente en estructuras de origen ectodérmico, en particular la piel, los ojos y el sistema nervioso central y periférico, pero también con grado variable de afectación de elementos mesodérmicos y aún endodérmicos.¹

La relación especial entre la piel y el sistema nervioso es su origen ectodérmico común, aceptándose que estos síndromes son causados, por lo general, por un defecto genéticamente determinado en el desarrollo, temprano en la vida embrionaria.

Desde los primeros intentos de agrupación de estas entidades, varios han sido los nombres propuestos; así tenemos que Van Der Hoeve² en 1923, creó el término facomatosis para relacionar la neurofibromatosis, ya previamente dada a conocer por Von Recklinghausen en 1882, con la esclerosis tuberosa, descrita inicialmente por Bourneville en 1880 y reestudiada por Pringle en 1890, enfermedades que compartían un origen hereditario, compromiso del sistema nervioso central y la presencia de manchas en el fondo del ojo, a las que llamó facomas, palabra derivada del vocablo griego φακος (lente o mancha madre).

Posteriormente, en 1933 y 1936, el mismo Van Der Hoeve integró a su grupo de las facomatosis la angiomatosis encéfalo-trigeminal de Sturge-Weber-Krabbe y la angiomatosis cerebelo-re-

tiniana de Von Hippel-Lindau, ambas de origen vascular.

En este orden de ideas, las facomatosis eran definidas como afecciones genéticas caracterizadas por la presencia de manchas (facos), de tumefacciones retinianas (facomas) y de tumores (facoblastomas) de localización preferencial a nivel de la piel, de los ojos y del sistema nervioso.²

En 1931, Yakolev y Guthrie³ sugirieron el nombre de neuroectodermosis congénitas. Van Bogaert,^{2,4} en 1935, el de displasias neuroectodérmicas congénitas y algunos años más tarde, Touraine, Kissel y Beurey^{2,4} propusieron, en 1953, el término de genoneurodermatosis. Todas estas denominaciones enfatizaban el origen ectodérmico de las malformaciones sin considerar otra probable participación embriológica.

Posteriormente se sostuvo que la característica común de los pacientes portadores de estas enfermedades era la de poseer en sus órganos grupos de células con potencial de crecimiento excesivo. Los facoblastomas en tejidos tan diferentes como la piel, el corazón, los riñones y el cerebro eran considerados hamartomas constituidos por células benignas que podían o no crecer lentamente comportándose como un verdadero tumor. Es de esta forma que Wohlwill⁵ adopta el término de hamartosis tomando en consideración la definición que muchos años antes Albrecht⁶ había dado a este tipo de lesiones.

Hacia 1960, Herzberg y Wiskeman⁷ propusieron añadir una

quinta facomatosis: el nevo epiteliomatoso múltiple, al que para esa misma fecha, Gorlin y Goltz⁸ denominaron epiteloma basocelular nevoide múltiple.

Desde 1947, han aparecido en la literatura casos que combinaban alteraciones cutáneas vasculares y pigmentarias con otras sistémicas, que se han agrupado con el término de facomatosis pigmentovascular.⁹

El concepto de facomatosis que tuvo gran acogida en sus comienzos, ha perdido consistencia. Algunos autores¹⁰ consideran que éste es sólo descriptivo y sin una base genética común, por lo que es preferible abandonarlo; otros,¹¹ más conservadores, opinan que el mismo debe reservarse estrictamente a la neurofibromatosis, a la esclerosis tuberosa, al síndrome de los carcinomas basocelulares nevoides y a la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

De una u otra forma, lo cierto es que el término se ha visto sustituido poco a poco por el de síndromes neurocutáneos, terminología utilizada en recientes publicaciones¹⁰⁻¹³ y bajo la cual se han apegado ya más de cuarenta entidades bien establecidas.¹¹

Estos síndromes son de particular interés para el clínico, debido a que se presentan en su mayoría con signos cutáneos al nacimiento o tempranamente en la vida, constituyendo éstos la clave para un diagnóstico precoz y la sospecha de posibles alteraciones a otro nivel.

DEFINICION:

A la NEUROFIBROMATOSIS se le considera actualmente como un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan de modo especial las estructuras derivadas de la cresta neural, pero con un comportamiento clínico distinto, a pesar de compartir ciertas características.¹⁴

ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN.- Término que se aplica estrictamente a la forma clásica dentro del grupo anterior, definiéndose como una enfermedad sistémica de carácter hereditario con variadas lesiones hamartomatosas, neoplásicas o displásicas a nivel de piel, tejidos blandos, ojos, huesos, sistema nervioso y otros órganos.

SINONIMIA:

Neuroma Múltiple Idiopático
Neurinomatosis Universal
Neurogliomatosis
Neuroblastomatosis
Neurinofibromatosis
Enfermedad de Von Recklinghausen
Facomatosis de Von Recklinghausen
Neurofibromatosis Múltiple
Neurofibromatosis Periférica
Neurofibromatosis Clásica
Neurofibromatosis I

HISTORIA:

La neurofibromatosis es la primera entidad del grupo de las facomatosis de la cual se tiene conocimiento, remontándose las primeras observaciones hasta el siglo XVIII.

- Akenside (1768).- Primera observación de las manifestaciones cutáneas. 15
- Tisellius (1793).- Descripción clínica inicial en la literatura. 5,16
- Schwann (1830).- Describió la célula de la vaina nerviosa que más tarde fue identificada como el componente predominante en los tumores de esta enfermedad. 5,16
- Virchow (1847).- Fue el primero en reportar la enfermedad en varios miembros de una familia. 5,16
- Smith (1849).- Publicó un volumen en el que reporta con gran detalle dos casos de la enfermedad, incluyendo hallazgos autópsicos y completando la primera revisión de la literatura con 75 referencias. 5,16
- Genersich (1870).- Reportó el primer caso con cifosis coliosis. 5,16
- Von Michel (1873).- Reportó un paciente con glioma óp

tico. 5,16

- Gerhard (1878).- Primer reporte de afectación del tracto urinario. 5,16
- Von Recklinghausen (1882).- Demostró en base a hallazgos clínicos y de autopsias, la relación de los pequeños nervios cutáneos con cada uno de los tumores cutáneos o subcutáneos. Aseguró de esta forma su origen a partir de las vainas nerviosas y adoptó los términos neuromas y neurofibromas. No reconoció los cambios pigmentarios. 5,16-18
- Sir Treves (1884).- Presentó a la Sociedad de Patología de Londres, un individuo que mostraba una serie de deformidades grotescas, por las que era conocido como el hombre elefante.⁵ Durante mucho tiempo se ha sostenido que éste era portador de una de las formas más severas de la neurofibromatosis; sin embargo, en una publicación reciente,¹⁹ se señala que pudo haber cursado, además, con displasia fibrótica polidisplásica. En otra

publicación²⁰ se niega que éste fuera un caso de neurofibromatosis pues no hubo evidencia de manchas café con leche o neurofibromas, señalándose que reunía características compatibles con el recientemente descrito Síndrome Proteiforme que cursa con gigantismo parcial de manos y/o pies, asimetría de extremidades, hiperplasia plantar, hemangiomas, lipomas, várices, nevo verrugoso lineal, macrocefalia, hiperostosis del cráneo e hipertrofia de huesos largos, algunas de éstas observadas igualmente en la neurofibromatosis.

- Chauffard, Marie y Bernard (1896).- Identificaron los cambios pigmentarios de la entidad.^{5,16}
- Thomson (1900).- Señaló su carácter hereditario.^{5,16}
- Adrian (1901).- Observó la transmisión hereditaria en 20% de sus casos estudiados.^{5,16}
- Suzuki (1909).- Primera asociación a un feocromocitoma.^{5,16}

- Verocay (1910).- Postuló que la célula de la vaina nerviosa, previamente descrita por Schwann, proliferaba y originaba los tumores cutáneos. 5,16
- Henshen (1916).- Señaló la alta incidencia de neurinomas acústicos. 5,16
- Prieser y Davenport (1918).- Establecieron que la enfermedad sigue las leyes mendelianas, heredándose en forma autosómica dominante. 5,16
- Harrison (1924).- Identificó el origen de la célula de Schwann a partir de la cresta neural. 5,16
- Hosoi (1931).- Señaló la asociación con tumores malignos de las vainas nerviosas. 5,16
- Lisch (1937).- Identificó los hamartomas del iris como manifestaciones de la enfermedad.
- Davis (1940).- Reconoció los gliomas ópticos como parte de la enfermedad. 5,16
- Reubi (1945).- Reportó su asociación con patología vascular. 5,16
- Crowe (1956).- Escribió una monografía donde da a conocer aspectos epidemiológicos,

genéticos y clínicos interesantes de la enfermedad insistiendo en la importancia diagnóstica de las manchas café con leche. 5,16

Szabó (1959).- Reconoció los gránulos gigantes de pigmento en los melanocitos como característicos de la enfermedad. 5,16

Davies e Israél-
Asselain (1963).- Observaron alteraciones pulmonares en la enfermedad. 5,16

Young, Eldridge y
Gardner (1970).- Separaron la forma clásica o periférica de otras dos formas de neurofibromatosis (la central y la mixta). 21

Brasfield y Das
Gupta (1972).- Confirmaron el potencial de transformación maligna de los neurofibromas. 5,16

Shenkain (1974).- Identificó actividad del factor de crecimiento nervioso en el suero de estos pacientes. 22

Miller y Sparkes
(1978).- Con la descripción de dos casos identificaron una forma rara a la que denominan neurofibromatosis segmentaria. 23

- Riccardi (1979).- Planteó una hipótesis tentativa de la patogénesis de la forma clásica.^{24,25}
- Riccardi (1982).- Elaboró una clasificación de ocho categorías, en base a la observación de ciento dos pacientes en un estudio longitudinal que inició en 1978. De esta manera le asignó a la forma clásica de la enfermedad la categoría I (NF-I), aportando datos interesantes acerca de la misma y organizando su metodología de estudio.²⁶
- Takiguchi y Ratz (1984).- Reportaron un caso no clasificable.²⁷
- Sorensen y col. (1986).- Publicaron datos reveladores acerca de la historia natural de la enfermedad en un estudio a largo plazo de pacientes evaluados hace 42 años.²⁸
- Wasserteil y col. (1987).- Publicaron dos casos no clasificables, insistiendo en la utilidad de un sistema de clasificación.²⁹
- Riccardi (1987).- Reportó los resultados favorables del ketotifeno en la categoría I.

CONSIDERACIONES EMBRIOLÓGICAS:

La cresta neural es una estructura embriológica transitoria en el embrión vertebrado, que surge de los bordes laterales del tubo neural primitivo (primordium), durante la vida embrionaria.³¹

Las células de la cresta neural no cefálica, que migran en grupos hacia la profundidad del ectodermo, constituirán las células sensoriales, ganglios autónomos, células de Schwann, las de las leptomeninges y componentes del sistema endocrino. Las de la porción cefálica y no cefálica, pero que migran aisladamente al ectodermo, pasarán a formar los melanocitos. Algunas células de la porción cefálica contribuirán también en la formación de los nervios craneales, la glía, los ganglios basales y la porción mesenquimatosa de todos los derivados de los arcos branquiales y de otras estructuras de la cara. Tabla 1 resume esta ontogénesis.

No existen características bioquímicas o fisiológicas que identifiquen todas las células de la cresta neural, aunque algunas comparten las del sistema APUD-"amine precursor uptake and decarboxylation"- como se observa en las células de síntesis melánica y las de neurotransmisores.²⁴

Es obvio, de lo arriba señalado, que la cresta neural es el área embriológica de la cual se originan numerosas células que más tarde contribuirán a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Von Recklinghausen.³¹

TABLA 1: DERIVADOS DE LA CRESTA NEURAL

Sistema nervioso periférico:

I- Ganglios Sensoriales: Espinal
Trigeminal
Facial
Glasofaríngeo
Vagal

II- Sistema Nervioso autónomo: Ganglios Simpáticos
Ganglios Parasimpáticos

III- Células de Schwann de los nervios periféricos y glía

Células endocrinas y paraendocrinas: Cuerpo Cartideo
Productoras de Calcitonina
Médula adrenal

Células pigmentadas

Derivados mesoectodérmicos

Esqueleto: nasal y orbitario, paladar y maxilar, esfe
roide, bóveda de cráneo.

Tejido Conectivo: Dermis, subcutáneo y músculos lisos
y algunos estriados de cara y cuello.
Tejido conectivo y muscular de arte-
rias.
Córnea
Meninges
De glándulas lagrimales, tiroideas,
paratiroides, salivales e hipófisis

ETIOPATOGENIA:

Hasta la fecha se desconoce con certeza la etiopatogé-
nia de la enfermedad de Von Recklinghausen,³² sin embargo, tres
son las hipótesis tentativas que han tratado de explicarla:

**NEUROFIBROMATOSIS DE VON RECKINGHAUSEN COMO FACOMATO-
SIS.**- Kissel y col.³³ señalaron que existían condiciones causa-
das por diferentes anomalías del desarrollo embrionario a las
que clasificaron, según la capa embrionaria afectada, en facoma-
tosis ectoblástica, mesoblástica y endoblástica. En este senti-
do plantearon que la neurofibromatosis es una disembrioplastia
específica del neuroectoblasto, que resulta de la falla de los
mecanismos que controlan la embriogénesis. La misma puede ser
hereditaria (genopática) o adquirida durante el desarrollo del
embrión, ya sea por mutación genética o por factores ambienta-
les. Se desconocería la naturaleza del o los agentes disembrio-
plásticos, pero el tiempo de su acción va a ser determinante en
la expresión clínica de las anomalías. De esta forma, ellos
dividen las disembrioplastias en dos categorías:

a- Disembrioplastias tempranas (antes del 17º día).-

Representan formas clínico-patológicas complejas, con participa-
ción difusa del neuroectodermo, con frecuencia hereditarias y
de peor pronóstico.

b- Disembrioplastias tardías (después del 17º día).-

Presentan mayor ocurrencia de manifestaciones en derivados de
la cresta neural, con una afectación más limitada y una evolu-

ción clínica menos agresiva. Es dentro de esta categoría donde entraría la neurofibromatosis, que comenzaría a manifestarse hacia la tercera semana de vida embrionaria.

NEUROFIBROMATOSIS DE VON RECKLINGHAUSEN COMO NEUROCRISTOPATIA.- Bolande,³⁴ en 1974, propuso que varias condiciones disgenéticas, hamartomatosas y neoplásicas estaban relacionadas patogenéticamente por su origen en un mal desarrollo de la cresta neural. Estas enfermedades parecían originarse de una afectación directa sobre la migración, crecimiento o citodiferenciación de las células de la cresta neural primitiva en varios estadios del desarrollo humano, con una participación directa de otras capas embrionarias que explicaría la presencia de lesiones asociadas. Estas condiciones fueron denominadas neurocristopatías y divididas en dos grupos (Tabla 2):

a- Neurocristopatías simples: enfermedades caracterizadas por un proceso patológico único, generalmente unifocal y localizado.

b- Neurocristopatías complejas: enfermedades caracterizadas por la agregación de varias neurocristopatías simples.

Dentro de este último grupo, se englobó la neurofibromatosis, señalándose además, que es el prototipo más importante desde el punto de vista clínico y biológico, por la manera como relaciona e incorpora varias neurocristopatías y por reflejar que los principales elementos de sus dos lesiones características - manchas café con leche y neurofibromas - son derivados de

TABLA 2

LAS NEUROCRISTOPATIAS

Neurocristopatías Simples

Disgenéticas

Enfermedad de Hirschprung
Albinismo
Disostosis mandibulofacial
Otocefalia

Neoplásicas

Neuroblastoma
Feocromocitoma
Carcinoma medular de la tiroides
Prigonoma melánótico
Paraganglioma no cromafinico
Tumor carcinoide

Neurocristopatías Complejas

Síndrome de Sipple
Síndrome del neuroma mucoso múltiple
Melanosis neurocutánea
Neuroblastoma familiar
Neurofibromatosis

la cresta neural.

En resumen, Bolande³⁵ especula que el gen de la neurofibromatosis afecta fundamentalmente las acciones celulares de la cresta neural, de tal forma que agregados anormales de precursores de las células de Schwann o melanoblastos ocurren durante la fase migratoria del desarrollo. La longitud de esta fase y la ocurrencia de agregados anormales en varios tiempos pudieran explicar la extensión, complejidad y variabilidad de la expresión fenotípica de la enfermedad.

NEUROFIBROMATOSIS DE VON RECKLINGHAUSEN COMO ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL: Riccardi,^{24,25} en 1979, presentó una hipótesis donde reconoce que el crecimiento y/o función anormales de las células derivadas de la cresta neural son la consecuencia inmediata del defecto básico, pero que las interacciones celulares juegan un papel determinante en la expresividad de la enfermedad. Así mismo, señala que ese defecto puede estar en el sistema de membranas que intervienen en el metabolismo de aminoácidos, característico de algunas células de la cresta neural. Posteriormente,^{26,32} y aún reconociendo el concepto de neurocristopatía, organiza un esquema patogénico que da cabida a la interacción de otros factores; es así como propone que la mutación afecta el gen estructural de un componente de la membrana secretoria -parareceptor-, que modula las acciones de determinados receptores. A nivel bioquímico el defecto genético se hará aparente primero en el complejo retículo endoplásmico-aparato de Golgi, donde la vesícula secretora es sintetizada, migrando y ma

durando hasta llegar a fusionarse con la membrana celular, permaneciendo una parte de ella como parareceptor, modificando las funciones de los receptores, presumiblemente por aumento de las actividades de algunos sitios y disminución de otros, con la resultante función aberrante de los sitios receptores múltiples, como por ejemplo para el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento epidérmico y la hormona estimulante de los melanocitos, entre otros.

Las bases para esta conclusión patogenética son: 1) la interacción del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi en su intercambio de membranas; 2) la demostración de una aberración en la síntesis melánica a nivel de los melanosomas, los cuales son derivados de vesículas del área retículo endoplásmico - aparato de Golgi de los melanocitos; 3) la demostración de diferencias entre la melanina de neurofibromatosis e individuos sanos usando técnicas especializadas; 4) la importancia del sistema retículo endoplásmico - aparato de Golgi en la síntesis y secreción de neurotransmisores y de sustancias hormonales en otras células derivadas de la cresta neural.

Otro elemento recientemente añadido a esta tentadora hipótesis, enfoca al mastocito, cuyas secreciones pueden indudablemente influenciar la proliferación de células derivadas de la cresta neural y la acción del parareceptor sobre la función de los receptores. Los hechos ya comprobados para esta observación son los siguientes: la presencia de gran número de mastocitos en

el tejido de los neurofibromas; la habilidad de sus productos para modificar el medio intercelular local; el reconocimiento de dos modelos murinos mutantes que asocian disfunción de los mastocitos con alteraciones de la función melanocítica y proliferación de médula ósea; y por último, el posible efecto terapéutico de algunos antagonistas de las secreciones mastocíticas.

Este modelo patogenético explica la naturaleza dominante de la mutación en la neurofibromatosis (alteración de una proteína estructural), asigna un sitio intracelular para la primera manifestación (el complejo retículo endoplásmico - aparato de Golgi), señala un sitio de la membrana plasmática para manifestaciones secundarias (cambios de actividad de los receptores) e incluye mecanismos intercelulares (especialmente secreciones mastocíticas locales).

En otras palabras, aunque la neurofibromatosis parece ser una neurocristopatía, el defecto primario puede no ser intrínseco a las células derivadas de la cresta neural, o bien requerir de la interacción de otros elementos químicos o celulares, para manifestarse como lesiones de neurofibromatosis.

Esta conceptualización permite el énfasis sobre el origen principal de la neurofibromatosis (la cresta neural) y también para posibles explicaciones de anormalidades que aparentemente no parecen estar asociadas a la cresta neural, pero que encontrarían su razonamiento lógico en la mutación misma.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS:

Al discutir este punto debemos tener presente dos conceptos básicos: penetrancia (término que define la probabilidad del gen de expresarse como un todo) y expresividad (variabilidad de las manifestaciones de un gen dado). Con respecto a la primera, Sergeyev³⁶ la estimó alrededor del 80%. Estudios más recientes^{37,38} señalan una penetrancia mucho más alta, cercana al 100%. Con respecto a la segunda, la neurofibromatosis se caracteriza por tener una expresividad variable, siendo ésta difícil de precisar por el carácter selectivo de las diferentes series publicadas. Weber,³⁹ en 1909, ya había llamado la atención de la ocurrencia de casos mínimamente afectados, denominándolos "formas frustradas" o "incompletas" de la enfermedad. Más recientemente, algunos autores^{37,40} han desarrollado escalas de severidad clínica, sugiriendo que alrededor de un 20 a 30% tienen manifestaciones severas, mientras que el resto tiene predominantemente expresión cutánea.

Otro carácter que identifica a la neurofibromatosis es su gran heterogeneidad genética. Riccardi^{26,41} define tres niveles de heterogeneidad para esta enfermedad: 1) la heterogeneidad temporal, que denota su progresión con marcadas diferencias en el transcurso del tiempo; 2) la heterogeneidad personal, expresando la variabilidad marcada del comportamiento de la enfermedad de una persona a otra, aún dentro de un mismo grupo familiar y 3) la heterogeneidad fisiopatológica, mencionando que las di-

ferencias entre algunos pacientes o familias es a veces tan grande que permiten asegurar distintas designaciones. Todos estos puntos son de interés al evaluar lo referente a su clasificación.

A pesar de haberse sostenido en un principio que la enfermedad tenía una forma de herencia autosómica recesiva o con dominancia irregular, estas observaciones fallaron al no considerar la expresión clínica discreta de algunos pacientes. Hoy está bien establecido que la enfermedad sigue las leyes mendelianas simples de la herencia, transmitiéndose con un patrón autosómico dominante, observación basada principalmente en el seguimiento de familias por varias generaciones realizado por Borberg y Crowe, en 1951 y 1959, respectivamente.^{42,43}

Por otra parte, se ha señalado que la neurofibromatosis representa la mutación autosómica dominante más frecuente del ser humano.^{32,44} El método directo para calcular la tasa de mutación está basado en la prevalencia de la condición y la frecuencia de casos esporádicos o no familiares entre el total y se expresa en gametos por generación. Los datos que se tienen al respecto surgen de los estudios de Sergejev y Crowe. Sergejev³⁶ estimó una tasa de mutación de 4.4×10^{-5} a 4.9×10^{-5} , sustentándose en la observación de 124 casos de neurofibromatosis entre una población rusa de 16 años que se presentó para el examen médico del servicio militar en ese país. Crowe⁴⁵ en un estudio realizado en una institución de atención neurológica, la estimó en 1×10^{-4} . En una publicación más reciente, Carey y col.⁴²

estiman que las cifras anteriores no expresan el valor real de la tasa de mutación, al tomar en cuenta datos erróneos que no reflejan la verdadera prevalencia de la enfermedad en la población general; es así como señalan que la primera es una estimación baja al calcular una prevalencia en base a una serie de individuos de 16 años, edad en la que la penetrancia de la enfermedad puede no ser completa; la segunda una sobreestimación, pues toma en consideración una prevalencia alta que era de esperar en instituciones para retrasados mentales y epilépticos en la que basó Crowe su estudio. A pesar de esto, opinan que es relativamente elevada, cercana a la estimada para la hemofilia A, la distrofia muscular y la enfermedad renal poliquística.

La frecuencia de casos esporádicos ha variado de 45% a 77% en distintas estimaciones^{36,37,40,45} siendo la mayor la reportada en la serie de Surgeyev (77%), sin que se le haya imputado una causa especial al compararla con las otras series. Hay evidencia en la literatura que sugiere que la edad paterna avanzada puede estar relacionada con la ocurrencia de las llamadas mutaciones de novo, hecho ya comprobado en casos esporádicos de acondroplasia y en el síndrome de Marfán, entre otros. Sin embargo, en la neurofibromatosis los resultados han sido controversiales. En las series publicadas por Crowe⁴⁵, Borberg⁴⁶ y Carey,³⁷ la edad paterna no parecía ser un factor explicativo, mientras en la de Surgeyev³⁶ se señala que la edad paterna promedio de los casos esporádicos fue de 30.3 años, un poco mayor

que la de los controles que fue de 25.5 años. Riccardi⁴⁷ ha apoyado esta última observación al encontrar en su serie una edad paterna mayor (35 años), señalando así mismo que los padres mayores de 35 años tienen doble riesgo de tener un hijo como nueva mutación de neurofibromatosis en comparación con padres menores de esta edad, mientras que la edad materna no pareció tener algún efecto. No obstante, admite que esto no explica por sí solo todas las mutaciones nuevas y que por lo tanto deben existir otros factores explicativos, aún no bien determinados; cuando a la edad paterna avanzada se sobreponen estos últimos, aumentará el riesgo de mutaciones nuevas. Carey⁴² señala que la consanguinidad no es un factor explicativo en estas mutaciones nuevas.

La gran variabilidad de la enfermedad y la frecuencia elevada de casos mutantes eleva la posibilidad que más de un locus genético pueda estar involucrado.⁴⁸ Hasta los momentos actuales la identificación de dicho gen o genes ha sido infructuosa mediante el mapeo genético con marcadores de ADN. Los trabajos de Spence y col.⁴⁹ Dunn y col.⁵⁰ y Kao y col.⁵¹ han fallado en demostrar sitios específicos de determinados cromosomas; no obstante, demuestran la poca probabilidad de su localización en los cromosomas 1, 4, 6, 9, 13, 16 y 19, éste último fuertemente sospechado por la asociación de la neurofibromatosis con la distrofia miotónica.⁵² Recientemente Barker y col.⁵³ han reportado la localización del gen de la enfermedad de Von Recklinghausen en el cromosoma 17, dato que necesita confirmación con nuevos estudios.

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGIAS:

La investigación epidemiológica de la neurofibromatosis como grupo, y, específicamente, de la enfermedad de Von Recklinghausen se ha visto limitada debido a la variabilidad marcada de sus manifestaciones clínicas en función de la edad, a la carencia de registros nacionales confiables, a la gran movilidad de los grupos poblacionales y al desconocimiento que se tenía, hasta hace poco, de la heterogeneidad que la caracteriza.

Se considera su distribución universal,^{16,38} aunque los datos que se tienen de su posible prevalencia en diferentes áreas geográficas no son uniformes. Es así como Sergejev,³⁶ considerando sólo cambios pigmentarios, reportó una prevalencia de un caso por 7800 hab. en Rusia Occidental; Crowe,⁴⁵ usando un amplio rango de inclusión, la calculó en 1 x 2500 -3300 hab. en el estado de Michigan en los Estados Unidos de Norteamérica; Samuelsson y Axelsson,⁵⁴ basándose en cambios cutáneos, hicieron una estimación de 1 x 4600 hab. en Gothenburg, Suecia y, recientemente, Huson y col.,⁵⁵ identificando la enfermedad en familias en el sur de Wales, en el Reino Unido, la sitúan alrededor de 1 x 4900 hab. Riccardi⁵⁶ considera que hasta que no exista un marcador genético que permita identificar a estos pacientes, los resultados epidemiológicos estarán sujetos a la heterogeneidad clínica, de aquí que su incidencia real no pueda ser determinada. Puede afectar razas y sexos por igual,³⁸ aunque se ha observado cierta predominancia por el masculino.⁵⁷

CLASIFICACION:

En un principio, la neurofibromatosis fue considerada como un trastorno único con expresividad variable, pero la observación de su comportamiento no homogéneo en familias seguidas por varias generaciones ha permitido conceptualizarla como grupo o "espectro" de enfermedades.

Hoy está completamente definido que existen dos formas bien establecidas dentro del grupo,^{58,59} cuyas características genéticas, clínicas y bioquímicas permiten su diferenciación (Tabla 3): la neurofibromatosis clásica y la neurofibromatosis acústica.

LA NEUROFIBROMATOSIS CLASICA O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN, denominada anteriormente periférica,²¹ cuyas características clínicas se discutirán más adelante, representa la forma más frecuente del grupo (cerca del 90% de los casos), con una posible prevalencia de 20 a 60 x 100000 hab.,^{55,58} instalación temprana en la primera década,⁶⁰ herencia autosómica dominante y un comportamiento clínico muy heterogéneo.^{41,42} A nivel bioquímico, Fabricant y Todaro⁶¹ han demostrado la elevada actividad funcional del factor de crecimiento nervioso, aunque no ha sido corroborado por otros investigadores.⁶²

LA NEUROFIBROMATOSIS ACUSTICA BILATERAL O SINDROME DEL NEUROMA ACUSTICO BILATERAL FAMILIAR, conocida anteriormente como central,⁶³ se transmite igualmente con patrón autosó-

TABLA 3: Diferencias entre la neurofibromatosis clásica (tipo 1) y la acústica bilateral (tipo 2)

| Características | Clásica | Central |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Epidemiológicas | | |
| Prevalencia | 20-60x100.000 | 0.1x100.000 |
| Genéticas | | |
| Herencia | Autósomica dominante | Autósomica dominante |
| Tasa Mutación | Alta (1×10^{-4}) | Baja |
| Clínicas | | |
| Manchas café con leche | | |
| una o más | 90% | + 42% |
| seis o más | 75% | 0 |
| Schwannoma acústico | 0 | 100% |
| Transformación maligna | 5% | No |
| Malformaciones óseas | frecuente | No |
| Bioquímicas | | |
| Actividad antigénica del FCN* | normal | elevada |
| Actividad funcional del FCN* | aumentada | normal |

* FCN: factor de crecimiento nervioso

mico dominante, con una tasa de mutación mucho más baja, con un comportamiento clínico más uniforme, presentándose con manifestaciones cutáneas discretas (pocas manchas café con leche y en el 20% de los casos neurofibromas escasos); sintomatología auditiva de instalación en la segunda y tercera décadas, tendencia a desarrollar otras neoplasias del sistema nervioso central y ausencia de hamartomas iridianos.⁵⁹ A nivel bioquímico se caracteriza por una actividad antigénica aumentada del factor del crecimiento nervioso.⁶⁴ Recientes reportes^{59,65} ya señalan la ubicación del locus afectado en el cromosoma 22.

Young y col.,²¹ al reportar un estudio de 97 individuos con esta última forma de la enfermedad, establecen diferencias con la primera y hacen mención de una forma mixta en que se combinan signos de neurofibromatosis clásica con tumores del sistema nervioso central.

Ultimamente han venido reportándose casos de pacientes con una forma localizada de la enfermedad, de la que tiempo atrás se hacía mención como formas incompletas, monosintomáticas, anómalas o sectoriales.^{39,66} Miller y Sparkes²³ la han denominado neurofibromatosis segmentaria, término bajo el cual ya se conoce en la literatura. Se caracteriza por la presencia de manchas café con leche o efelidiformes acompañadas o no de neurofibromas y/o schwannomas, con una distribución unilateral. Los hamartomas iridianos, si están presentes, son ipsilaterales a las lesiones cutáneas.⁶⁷ Su transmisión hereditaria no ha sido

confirmada. Referente a su patogenia, Crowe, citado por Miller y Sparkes,²³ Uhlin y Point,⁶⁸ y Oranje y col.,⁶⁹ postuló que estos casos podrían ser explicados por una mutación somática muy focalizada, temprana en la vida embrionaria. Riccardi⁴¹ asegura que una mutación somática postzigótica en una célula de la cresta neural primitiva es el mecanismo más probable para la focalización de las lesiones. Su frecuencia y pronóstico son desconocidos,⁶⁹ aunque algunos autores la consideran no tan rara, pero poco reportada.⁶⁸ Para julio de 1987 se habían recopilado ya 24 casos en la literatura.^{57,70}

Riccardi^{14,41,71} ha establecido una clasificación de ocho categorías, distribuidas en tres grupos (Tabla 4) en base a sus características clínicas y patrón de herencia. El autor reconoce que ésta es una clasificación preliminar, pero que permite evitar la denominación de enfermedad de Von Recklinghausen a todas las formas de neurofibromatosis, como se venía haciendo en la literatura; así mismo, pretende asignar una evolución distinta a cada categoría y da cabida a formas aún no bien establecidas. Carey⁴² señala que esta clasificación no se ha generalizado por no establecer bien las diferencias entre las categorías III y IV o V y VII; sugiriendo 5 formas clínicas. (Tabla 5). Dunn⁷² puntualiza que la clasificación de Riccardi es adecuada para fines de investigación, pero en la práctica se dificulta la ubicación de un paciente pediátrico, el cual necesitará una reevaluación en la pubertad o vida adulta temprana, para poderlo asignar a una determinada categoría.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Los distintos hallazgos clínicos de la enfermedad de Von Recklinghausen pueden ser considerados desde el punto de vista orgánico o funcional, pero para su mejor comprensión serán revisados como alteraciones a diversos órganos de la economía.

MANIFESTACIONES CUTANEAS.- Los cambios pigmentarios y los neurofibromas constituyen el denominador común de la enfermedad, precediendo por lo general los primeros a los últimos. Además de éstos, se han reconsiderado recientemente en la literatura alteraciones de naturaleza vascular y atrófica.

Manchas café con leche.- Son lesiones pigmentadas, de forma oval, circular o irregular, de tamaño variable desde los 5 mm. hasta 20 cms., y aún mayores, generalmente bien limitadas, de color café de intensidad variable, dependiendo del color del individuo, pudiendo observarse, además, sobreposición de tonalidad en las mismas; con distribución topográfica diseminada, encontrándose en mayor número en el tronco (las de mayor tamaño en la región glútea), relativa baja frecuencia en la cara, y por lo general, ausentes en la piel cabelluda, las palmas y plantas. Constituyen el signo más precoz y más frecuente de la enfermedad, observándose en el 90% de los casos.^{2,32,73,74} Pueden ser congénitas o bien aparecer en el primer año de vida pero se hacen más evidentes durante la primera década, aumentando en número y tamaño. Hacia el año de edad ya puede haberse alcan

zado la cifra de 6 manchas. Crowe y col.,⁷⁵ en su serie de 98 pacientes con la enfermedad, encontraron un número promedio de 6.5 manchas antes de los 7 años, mientras que esta cifra aumentó a 10.6 entre los 10-15 años. Se ha señalado que en su evolución pueden sufrir cambios, tal vez dados por mecanismos hormonales. Es así como se observa un aumento en la intensidad del color cercano a la pubertad y con los embarazos.¹⁶ Aparte de su importancia cosmética no representan ninguna molestia para el paciente.

Aunque las manchas café con leche son el hallazgo más frecuente, su ausencia no descarta el diagnóstico. En distintas series de niños con neurofibromatosis, la frecuencia de éstas ha variado de 71% a 89%.^{76,77} Riccardi y Eichner,⁷⁸ en una serie de 232 pacientes, encontraron sólo uno sin manchas café con leche.

Se ha especulado que el número de manchas es de importancia diagnóstica. Crowe y col.,⁷⁵ en su estudio, señalaron que el 68.3% tenían 6 o más lesiones mayores de 1.5 cm. y que ningún adulto fue observado con menos de seis manchas. Whitehouse,⁷⁹ en una evaluación de 365 niños por debajo de los 5 años de edad, concluye que el hallazgo de 5 o más manchas de 0.5 cm., o mayores, era propio de la enfermedad. Si bien estos criterios han sido considerados frecuentemente en la inclusión de pacientes en diferentes estudios, no deben tomarse como regla, ya que la expresividad se va desarrollando con la edad. Dunn⁷² estudió

81 niños en los que encontró dos, de 3 y 9 años, con sólo 4 manchas café con leche, señalando que en niños donde no se cumplen los criterios no se puede descartar definitivamente la enfermedad de Von Recklinghausen, y más aún, otras variantes de la neurofibromatosis.

Por otra parte estas lesiones pueden ser observadas ocasionalmente en individuos normales, pero en número mucho menor. Estas se encontraron en sólo el 10% de 6853 individuos normales observados por Crowe y col.;⁷⁵ en el 8.6% de 1331 estudiantes, en la serie de Lerner y Fitzpatrick⁸⁰ y en 13.8% de 601 adultos, estudiados por Kopf y col.⁸¹ Whitehouse,⁷⁹ en su serie de niños menores de 5 años, encontró que el 19% tenía una mancha café con leche, pero sólo el 0.75% tenía dos o más, siendo más frecuentemente observadas en la raza negra. Alper,⁸² estudiando la frecuencia de nevos nevocelulares, nevo sebáceo y manchas café con leche en 4641 recién nacidos, encontró una frecuencia de 1.8% para estas últimas, superando los dos primeros y observando igualmente su predominio en la raza negra. En el Hospital General de México, Tajonar y Peniche,⁸³ en una observación de 1000 neonatos encontraron marcas cutáneas congénitas en el 89.8% correspondiendo el 2.9% de ellas a las manchas café con leche.

También son de observación relativamente frecuente en la esclerosis tuberosa, en los síndromes de Albright, Bloom, Silver Russel, lentiginosis múltiple, ataxia telangiectásica, de

Cowden y el síndrome de los carcinomas basocelulares nevoides, entre otros.^{73,84}

Manchas efelidiformes.- Son pequeñas áreas de pigmentación, de 2 a 3 mm., de color café claro, de localización preferencial en las axilas, así como en otras áreas flexurales (regiones inguinal, perineal y submamaria), pudiendo presentarse, igualmente, diseminadas por todo el cuerpo. Por lo general, se desarrollan después del nacimiento, cerca de la pubertad, no constituyendo una manifestación temprana del padecimiento, aunque en algunos casos pueden ser congénitas, ubicándose inicialmente en las axilas. En la serie inicial de Crowe, de 223 casos de neurofibromatosis, 45 (20%) tenían estas lesiones en axilas y 10 de 30 casos (33%) vistos posteriormente por el mismo investigador,⁸⁵ enfatizando que pueden constituir otro signo de ayuda en el reconocimiento de la enfermedad, de aquí que algunos autores lo denotan como signo de Crowe. Riccardi y Eichner,⁷⁸ en su serie de 232 pacientes las encontraron en localización axilar en el 67% y diseminadas en el 32%. Dunn⁷² las observó en axilas en 22 (40%) de 55 niños examinados prospectivamente. Se ha postulado que el trauma inducido por factores físicos como la fricción, el calor y la humedad, puede jugar un papel importante en su aparición.³² Estas lesiones son características de la enfermedad pero no patognomónicas, ya que se han observado en otros padecimientos como la lentiginosis profusa^{85,86} y la progeria.⁸⁷

Hiperpigmentación sobre neurofibromas plexiformes.-

Son áreas hiperpigmentadas más obcuras que las manchas café con leche, generalmente acompañadas de hipertrichosis, que coinciden o sobrepasan los bordes de un neurofibroma subyacente. Suelen constituir la manifestación inicial de un neurofibroma plexiforme que se desarrollará posteriormente. Cuando estas lesiones alcanzan o sobrepasan la línea media debe investigarse el posible compromiso de estructuras más profundas.

Pigmentación difusa.- En algunos casos se observan áreas de pigmentación de límites no bien definidos, de aspecto addisoniano.¹³

Manchas pigmentadas palmo-plantares.- Recientemente descritas como hallazgo adicional de la enfermedad;⁸⁸ están constituidas por pequeñas manchas hiperpigmentadas, de 1 mm. a 2 cm., en número variable, redondas u ovales, de color café cig ro u obscuro que pueden ser observadas en palmas, cara volar de dedos y menos frecuentemente en plantas. Yesudian y col.⁸⁸ las han observado en 42 (84%) de 50 pacientes indúes incluidos en su estudio.

Manchas eritemato-violáceas y lesiones pseudoatrófi cas.- Previamente descritas por Perin,⁸⁹ las primeras se presen tan como áreas de 3 a 10 cm., eritemato-violáceas o pizarrosas, sin localización preferencial. Las segundas, de tamaño similar, blandas y deprimidas, dan la impresión de desaparición parcial del tejido celular subcutáneo subyacente. Westerhof y Konrad⁹⁰

han señalado recientemente que estas lesiones pueden estar presentes al nacimiento o aparecen tempranamente en la infancia, conjuntamente con las manchas café con leche, constituyendo signos de ayuda en el reconocimiento de la enfermedad.

Neurofibromas.— Son tumores benignos originados de fibras nerviosas. Se desarrollan en cualquier parte de la superficie cutánea, aunque pueden ser encontrados también en estructuras más profundas, como nervios periféricos, raíces nerviosas, vasos inervados por el sistema nervioso autónomo y vísceras.

A nivel de piel existen tres variedades clínicas:

a) Cutáneos: conocidos también como "molluscum fibrosum o pendulum", están localizados a nivel de la dermis. Se presentan inicialmente como tumoraciones discretamente elevadas, del color de la piel, eritematosas o violáceas, de 1 mm. a 2 ó 3 cm. y consistencia blanda, pudiendo ser invaginados fácilmente con la presión. Evolucionan hacia tumores sésiles o francamente pediculados de pocos mm. a grandes masas que pueden sobrepasar los 10 cm. Se localizan en cualquier parte aunque se ha observado una predominancia en el tronco y una relativa baja frecuencia en las extremidades inferiores.⁷⁸ Su localización a nivel de palmas y plantas ha sido motivo de controversia. Carter y O'keefe,¹³ Wander y Das Gupta¹⁶ los consideran raros en esa localización, aún en casos floridos de la enfermedad. Crowe y col.⁹¹ reportaron su tendencia a observarse en grupos familiares. Recientemente, Riccardi y Eichner⁷⁸ han sugerido que esta

topografía es común en la variedad III o mixta de su clasificación. De igual forma estos últimos investigadores han sostenido también diferencias en la localización de estas lesiones en el pezón y tejido areolar. En su estudio, fueron encontrados en sólo 5% de la población femenina menor de 18 años, mientras que estuvieron presentes en esa área en el 83% de las mujeres por encima de esta edad; por el contrario, en ningún paciente masculino por debajo de los 18 años de edad y sólo en 15% por encima de ésta, fueron observados. En el sexo femenino esta especial localización fue independiente de una mayor o menor afectación de la piel circundante, sin embargo, en el masculino se presentaron en contigüidad de las lesiones de áreas vecinas. Estas diferencias parecen indicar una influencia hormonal estrogénica o progestacional en su desarrollo.⁴⁴

b) Subcutáneos: ocurren a lo largo de nervios sensitivos o autónomos. Se presentan como lesiones bien limitadas, de pocos mm. a 3 ó 4 cm., levantadas sobre la superficie cutánea, sin cambios de coloración de la misma, redondeadas u ovaladas y consistencia firme o dura pudiendo ser dolorosas a la palpación. Su localización, en particular, es a nivel de las regiones laterales del cuello, cara anterointerna de brazos, cara anterior de antebrazos, regiones paravertebrales, flancos, muslos y piernas, donde a veces adoptan una configuración arrosariada. Pueden ser causa de déficit neurológico por compresión de estructuras nerviosas, o bien provocan neuropatías periféricas.

c) Plexiformes: conocidos también como tumores molus-

coides, paquidermocele, dermatolisis o elefantiasis neuromatosa. Se presentan, por lo general, como lesiones de mayor tamaño que las anteriores, llegando a alcanzar, a veces, grandes proporciones; esféricas u ovoides, mal delimitadas, y de consistencia blanda, dando a la palpación la sensación de cordones. Pueden acompañarse de áreas de hiperpigmentación y/o hipertrichosis en su superficie.

Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos no pueden ser considerados patognomónicos de la neurofibromatosis, dada su observación esporádica en la población general. Knight y Reiner⁹² encontraron que de 56 neoplasias benignas, en una población menor de 16 años, los neurofibromas fueron los más frecuentemente observados (48.2%); en los pacientes con estos últimos, sólo una tercera parte tenía hallazgos de neurofibromatosis.

Los neurofibromas plexiformes son más característicos de la enfermedad, aunque su significado como única lesión, ha sido motivo de controversia considerándolos algunos autores como característicos de la misma, mientras que otros señalan que "per se" no establecen el diagnóstico.

La frecuencia de observación de los distintos tipos de neurofibromas ha variado en distintas series de la literatura. Crowe⁹¹ encontró la variedad plexiforme en 36 (16%) de 223 pacientes; Dunn⁷¹ encontró 16 neurofibromas plexiformes en 81 niños vistos retrospectivamente y en otra serie de 55 encontró

25 con la variedad cutánea y subcutánea; Crawford,⁷⁷ en 116 pacientes menores de 12 años, encontró neurofibromas cutáneos en 18% y plexiformes en 9%; Samuelsson y Axelsson,⁵⁴ en un estudio de 96 pacientes (74 adultos y 22 niños), encontraron estas lesiones en todos los adultos y en 16 de los niños, predominando las formas cutáneas sobre las subcutáneas; Wettrell,⁹³ en una evaluación de 62 pacientes menores de 21 años, los encontró en el 40%; Dulanto y col.⁹⁴ encontraron neurofibromas plexiformes en sólo dos pacientes (12.5%) de su serie de 16. A pesar de la variabilidad de estas cifras, podemos deducir, por una parte, la relativa baja frecuencia de los neurofibromas plexiformes, y por otra, la correlación del número de neurofibromas en función de la edad.

La historia natural de los neurofibromas plexiformes varía considerablemente en comparación con la de los cutáneos y subcutáneos. Los primeros pueden estar presentes al nacimiento y aumentar de volumen durante los primeros años de vida. Los cutáneos y subcutáneos no son de observación frecuente desde el nacimiento, o tempranamente en la primera década; ellos generalmente se inician antes de la pubertad o durante la misma, aumentando en número y volumen durante los años de la adolescencia. Fienman y Yakovac,⁷⁶ en su serie de 46 niños menores de 12 años evaluados retrospectivamente, los encontraron al nacimiento conjuntamente con las manchas café con leche en 15%, mientras que en su seguimiento fueron observados en el 72% de los casos.

Brasfield y Das Gupta,⁹⁵ en su serie de 110 pacientes, no encontraron ninguno cuya aparición fuera congénita; en la gran mayoría se desarrollaron durante la pubertad. Hay reportes en la literatura^{96,97} de la aparición súbita de estas lesiones durante la pubertad o los embarazos, sugiriendo que factores hormonales están involucrados en su aparición.

Aparte de la desfiguración cosmética, los neurofibromas cutáneos son de poca importancia para el paciente a menos que se localicen en ciertas regiones donde provoquen fenómenos obstructivos o irritativos. Como regla general no suelen ser dolorosos. El prurito de estas lesiones es un síntoma al que últimamente se le ha prestado atención, relacionando el posible efecto de los mediadores mastocíticos en el desarrollo de los neurofibromas. Riccardi^{32,56} señala que cuando menos el 10% de los pacientes presentan prurito y que éste generalmente está asociado con neurofibromas de aparición reciente, en fase activa de crecimiento o aún independiente del mismo. Igualmente su intensidad tiende a ser proporcional al número y tamaño de los neurofibromas cutáneos.

Los neurofibromas plexiformes pueden representar para el paciente un problema de gravedad variable, dependiente de su localización, por su capacidad de desplazar o infiltrar estructuras vecinas; reserva especial atención su localización a nivel periorbitario u orbitario y la del arco zigomático, que puede cursar con invasión del paladar, encías, lengua, faringe, re

trofaringe e inclusive vías aéreas.

Lesiones mucosas.- La mucosa oral puede verse afectada por neurofibromas en 4% a 7% de los casos,³⁸ siendo en este orden la lengua, el velo del paladar y las encías los más frecuentemente afectados.

MANIFESTACIONES OPTALMICAS.- La afectación ocular es frecuente en gran parte de los síndromes neurocutáneos. Ya que la cresta neural hace importantes contribuciones a las estructuras oculares, no es sorprendente que lesiones similares a las vistas en la piel y el cerebro puedan desarrollarse en los ojos. El cristalino es la estructura ocular menos afectada en este grupo de enfermedades.⁹⁹

En la neurofibromatosis de Von Recklinghausen no sólo el globo ocular se ve involucrado sino también las estructuras extraoculares como piel, mucosas, nervio óptico y órbita.

Los párpados y la conjuntiva pueden ser el asiento de las manchas café con leche y de los neurofibromas,^{100,101} siendo los más problemáticos los de la variedad plexiforme. Típicamente éste es unilateral y se origina en el párpado superior, apareciendo inicialmente hacia su porción temporal, dando una forma de S al margen palpebral. Estas lesiones pueden aumentar de volumen y extenderse hacia los tejidos blandos adyacentes de la frente, región temporal, órbita y mejilla originando una deformación facial importante.¹⁰¹ Inicialmente la función palpebral está conservada, llegando posteriormente a interferirse la visión por

la ptosis palpebral que producen los tumores voluminosos. La presencia de un neurofibroma plexiforme palpebral puede alertar al médico sobre la posibilidad de un glaucoma ipsilateral hasta en 50% de los casos y de infiltración orbitaria en un 25%. La constelación de este tipo de lesión palpebral, glaucoma congénito y hemihipertrofia facial ipsilateral es lo que se denominó la tríada de Francois.

En la córnea puede observarse engrosamiento de los nervios corneales. En la serie de Riccardi y Lewis,¹⁰² éste fue el segundo hallazgo en frecuencia. El engrosamiento y opacidad de la córnea puede ser secundario al glaucoma congénito o al de instalación en la infancia.

Las lesiones oculares más frecuentemente observadas y características de la enfermedad de Von Recklinghausen, son los hamartomas del iris o nódulos de Lisch.^{99,102} Son lesiones elevadas sobre la superficie iridiana, de bordes bien definidos, redondeadas, cupuliformes, de color más claro u oscuro al del estroma adyacente, variando en número, tamaño y pigmentación. Pueden ser observadas ocasionalmente al examen general directo o preferiblemente con la lámpara de hendidura, que permite su diferenciación con los nevos del iris que poseen límites difusos y son aplanados. Pueden ser encontrados en todas partes del iris, desde el margen pupilar hasta la periferia, y ser uni o bilaterales. El número de estas lesiones aumenta progresivamente con la edad.^{72,102} Son observados en la mayoría de los ado-

lescentes y adultos, mientras que son clínicamente aparentes en los niños en una menor proporción. Lewis y Riccardi¹⁰² los encontraron en 39 (93%) de 42 pacientes mayores de 16 años, pero sólo en 3 (23%) de 59 niños menores de 6 años. Zehari y col.¹⁰³ estudiaron un grupo de 30 pacientes de 4 a 56 años encontrándolos, en general, en 73%, pero sólo en el 10% de los menores de 10 años y en 90% por encima de esta edad. Huson, Jones y Beck,¹⁰⁴ en un estudio mejor conducido, donde incluyen 64 pacientes con neurofibromatosis, 150 sujetos normales y 21 hijos de pacientes con la enfermedad, sin manifestaciones cutáneas, encontraron estas lesiones en 95% del primer grupo (100% en mayores de 16 años y 13% en menores de esta edad), bilaterales en 93%, y una correlación estadística entre el número de lesiones en función de la edad. En el segundo grupo sólo encontraron un individuo con dos lesiones similares, señalando, como explicación alternativa, que una o dos de estas lesiones pueden ser raramente observadas en la población general. En ningún caso del tercer grupo fueron observadas. Estos dos últimos hallazgos discrepan con los de otros autores,^{56,72} quienes señalan que estos son patognomónicos de la neurofibromatosis y específicamente del tipo I; sin embargo, Greene y col.,¹⁰⁵ igualmente ha observado estas lesiones en individuos normales. Por otra parte, se han reportado casos de familiares de pacientes con neurofibromatosis en los que el único hallazgo ha sido estas lesiones,¹⁰⁶ sugiriendo que éstos pueden constituir la única expresión del gen mutante en

miembros familiares no afectados por la enfermedad. De la misma forma, hay un caso reportado en la literatura de la variedad segmentaria en que fueron observados.⁸⁷ No pareciera existir co^o rrelación entre estos hamartomas iridianos y las otras manifestaciones de la enfermedad,¹⁰² a pesar de que Zehari y col.,¹⁰³ en su estudio, encontraron relación entre el número, tamaño y pigmentación con mayor compromiso cutáneo. Estas lesiones no in^{ter}terfieren con las funciones del iris aunque cuando son voluminosos o difusos pueden distorsionar la pupila o evertir su margen produciendo ectropion uveal,¹⁰³ que se ha relacionado a glaucoma no congénito,¹⁰⁷ pero la rareza de esta complicación contrasta con la elevada frecuencia de estas lesiones. Existió cierta discusión acerca de su histogénesis, considerándose en un tiempo que se originaban a partir de elementos schwannianos periféricos, de aquí que algunos oftalmólogos los sigan denominando erróneamente neurofibromas. Estudios recientes de microscopía electrónica demuestran su origen melanocítico.¹⁰⁹

La coroides puede verse involucrada, con menor frecuencia que el iris, manifestándose como hamartomas circunscritos, blanco-amarillentos o pardos, que pueden ser difíciles de observar oftalmoscópicamente, ameritando auxiliarse de la fluoroangiografía para su visualización. Varios autores,^{110,111,112} coinciden en considerar su rareza, sin embargo, en una serie,¹⁰⁴ fueron el segundo hallazgo ocular en frecuencia (35%). A diferencia de las lesiones anteriores, pueden identificarse histo-

patológicamente por la presencia de cuerpos ovoideos o en cebolla que representan hiperplasia de las células de Schwann alrededor de los axones.^{113,114} Pueden asociarse a glaucoma congénito unilateral.¹¹¹

El glaucoma es otro hallazgo que ha sido reportado frecuentemente.^{115,116,117,118} Es usualmente unilateral y puede ser congénito o presentarse en la infancia. La elevada presión intraocular resulta, bien de la excesiva formación de humor acuoso por el cuerpo ciliar, o de una alteración en su recambio a través de canales situados en la cámara anterior. En la neurofibromatosis se han planteado dos posibles mecanismos:⁹⁹ 1) la obstrucción de los canales de flujo por tejido hamartomatoso en el ángulo y 2) mal desarrollo de las mismas estructuras del ángulo. Cualquiera que sea el mecanismo, esta alteración puede ser objetivamente medida por tonometría, por cambios en la emergencia del nervio óptico (disco papilar), el cual se vuelve pálido y más excavado, o por cambios corneales por el edema. Funcionalmente lleva a un deterioro progresivo de la visión. Cuando se instala antes de los dos años, provoca un abombamiento de la córnea y del globo ocular que es lo que se conoce como bupftalmo, no observado en casos de instalación más tardía. Tempranamente puede no ser sintomático, para luego cursar con miopía asimétrica, fotofobia y lagrimeo.

Se han reportado también en la literatura exoftalmo pulsátil;^{119,120} e hipertelorismo¹²¹ secundarios a anomalía

des óseas de la órbita, así mismo alteraciones dependientes de gliomas ópticos y de tumores de otros nervios orbitarios. Los hamartomas retinianos son esporádicos,¹²² observándose con menor frecuencia que en la esclerosis tuberosa.⁹⁹

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.- Las alteraciones neurológicas de la neurofibromatosis son conocidas desde hace muchos años; ^{123,124,125} sin embargo, la separación de la enfermedad de Von Recklinghausen de la forma central y de la forma mixta gracias a las observaciones de Young, Eldridge y Gardner,²¹ así como los sucesivos reportes de Riccardi,^{32,56} han permitido una modificación en relación a la frecuencia en que éstas se presentan en las distintas formas de la enfermedad. Entre las bien reconocidas pueden enumerarse:

1) Déficit intelectual.- Es uno de los hallazgos más frecuentemente observados en la enfermedad de Von Recklinghausen, variando desde el temprano retardo del desarrollo psicomotor y las dificultades de aprendizaje, hasta el retraso mental severo. Las dificultades de aprendizaje son consideradas las más frecuentes, presentándose entre 30-40% de estos enfermos en edad escolar.^{56,72,126} Riccardi y Eichner,⁷⁸ en niños menores de 18 meses encontraron que 21% tenían retraso psicomotor, siendo un dato de predicción de futuras dificultades de aprendizaje. Los reportes de retraso mental han variado según las diferentes series: Samuelsson y Axelsson,⁵⁴ utilizando certificados escolares en su grupo de 22 niños, encuentran 5% con un coeficiente

menor de 70; Riccardi y Eichner⁷⁸ encuentran igualmente este valor subnormal en 8.4% de todos sus pacientes; Dunn y col.⁷² encontraron en su serie 6% de retrasados mentales; Wettrell,⁹³ en su serie, lo reportó en 37%; Chao¹²⁷ encontró que 5 de sus 6 pacientes eran subnormales mentalmente y, por último, Borberg¹²⁸ reportó la rareza del retraso mental severo, situando la mayoría de sus pacientes con un coeficiente entre 85-90. Estos reportes nos indican que el retraso mental ha tenido un amplio margen de frecuencia entre 5% y 83%, pero en base a las publicaciones recientes,^{56,72,78} éste lo podemos situar alrededor del 8%, como promedio, muy por debajo del 47-62% y 54%, calculado por Gómez,^{129,130,131} para la esclerosis tuberosa y el síndrome de Sturge Weber, respectivamente. El sustrato etiopatogénico de estas dificultades intelectuales sigue siendo no bien comprendido, aunque puede relacionarse probablemente con malformaciones del sistema nervioso central y no como consecuencia de tumores cerebrales o hidrocefalia. Rosman y Pearce,¹³² estudiando los hallazgos neuropatológicos de 10 casos autopsiados, encontraron correlación entre el grado de retraso mental y malformaciones corticales como desorientación de neuronas, desorganización de la laminación cortical y heterotopías. Igualmente, Rubinstein¹³³ encontró en 5 de 11 casos autopsiados cambios morfológicos. Por el contrario, Dunn⁷² no encontró una correlación entre estas dificultades intelectuales y la visualización de imágenes sugestivas de lesiones hamartomatosas. Los primeros investigadores fundamentaron, además, sus observaciones en la instalación temprana

na del déficit intelectual que puede guardar relación con la migración defectuosa de las neuronas corticales durante la vida embrionaria.

2) Convulsiones.- Se han reportado desde espasmos infantiles a formas generalizadas en relación con tumores del sistema nervioso central o, presumiblemente, de etiología similar a la de las alteraciones intelectuales. Su frecuencia ha variado de 3% a 14%.^{72,76,93,134} Riccardi y Eichner,⁷⁸ en su serie no seleccionada que incluyó adultos y niños, las encontraron en 3%. Su presencia debe obligar a la investigación de tumores cerebrales.

3) Cefalea.- Es otro síntoma que recientemente ha sido reconocido como parte de la enfermedad.³² Su carácter varía de la forma típica a la variedad migrañosa. Riccardi⁵⁶ la ha reportado con una frecuencia de 5 a 10%. En la serie de Dunn⁷² fue documentada en 22 (27%) de sus 81 pacientes. Su presencia, por otra parte, obliga al clínico a investigar su causa como tumores del sistema nervioso central e hipertensión arterial secundaria.

4) Defectos del habla.- Pueden presentarse con relativa frecuencia y severidad variable. En la serie de Riccardi y Eichner⁷⁸ se presentaron en 50% de los casos y en la de Dunn⁷² en el 30%. Su mecanismo de producción se desconoce.

5) Alteraciones electroencefalográficas.- En un grupo³²

de 139 pacientes se presentaron en el 14%. No siempre cursan con sintomatología.

6) Tumores del sistema nervioso periférico.- Las neoplasias primarias de los nervios periféricos son generalmente benignas y se observan esporádicamente como lesión única en individuos normales. Por el contrario, en la neurofibromatosis son numerosas, alcanzan proporciones mayores y tienen mayor tendencia hacia la malignización. Estos tumores se desarrollarán sobre los nervios periféricos craneales y raquídeos, o bien, en estructuras del sistema nervioso autónomo como son ganglios y plexos nerviosos. Contrariamente a lo que ocurre con los tumores intracraneanos o intrarraquídeos, los tumores de los nervios periféricos no siempre determinan un compromiso clínico significativo. 135

Los tumores del sistema nervioso periférico se originan, casi exclusivamente, de la vaina nerviosa y no de las neuronas. La excepción serán el neuroblastoma y el ganglioneuroma, tumores originados en los nervios autónomos. Los neurofibromas, los neurilemomas, los neurofibromas plexiformes y los schwannomas malignos, cuyas características histopatológicas se discutirán más adelante, tienen expresión cutánea, o bien visceral.

Los neurofibromas, ya clínicamente descritos, crecen a partir de las terminaciones nerviosas en dermis, tejido celular subcutáneo o ambos, así mismo, en relación a troncos nervio

so, para dar las distintas variedades clínicas. Su asiento en nervios craneales y periféricos puede conllevar a síntomas y signos como hiperestésias, parestesias, parestias, parálisis y, excepcionalmente, a cambios tróficos y motores. Igualmente, su presencia en otras estructuras extracutáneas y vísceras, es reportada frecuentemente como causa difuncional, donde la variedad plexiforme es por lo general la causa.

Los neurileomas o schwannomas benignos se presentan, casi invariablemente, como lesiones solitarias de 2 a 5 cm., firmes, de aspecto nodular, color gris rosado o amarillento, generalmente de localización subcutánea, aunque, las lesiones de menor tamaño pueden ser intradérmicas. Son asintomáticos, o cursan con dolor, sobre todo aquellos localizados en extremidades, en relación con troncos nerviosos. Se localizan, en el siguiente orden de predilección cuello, cabeza, extremidades, y tronco. En una de las mayores series publicadas de estos tumores, no asociados a neurofibromatosis, que incluyó 303 pacientes, Das Gupta y Brasfield¹³⁶ los encontraron en cabeza y cuello (44.8%), extremidades superiores (19.1%), extremidades inferiores (13.5%), tronco (8.5%) y el resto (13.8%) en otras localizaciones como mediastino, espacio retroperitoneal, mamas, etc. Su mayor incidencia fue observada entre los 30 y 59 años. Inversamente a esta última observación, estos mismos autores⁹⁵ los encontraron predominando antes de los 30 años (75% antes de los 19 años y 15% entre los 20 y 29 años) en su serie de 110 pacientes con

neurofibromatosis donde estas lesiones fueron comprobadas en 50% de los casos.

Dentro de estos tumores, reserva especial discusión el schwannoma del nervio acústico, también conocido como schwannoma vestibular o neuroma o neurinoma del acústico, que se origina de las células de schwann de la rama vestibular del VIII par craneal. Numerosos han sido los reportes en la literatura que han asociado esta lesión a la enfermedad de Von Recklinghausen;^{123,124,125} sin embargo, si los analizamos con sentido crítico, encontramos que en ellos se ha usado indistintamente el término, no separándola de la forma central, cuyas características están actualmente bien delineadas.⁵⁹ Rubinstein¹³³ señala que el hallazgo exclusivo de estas lesiones en esta última forma es demasiado restrictivo; no obstante, paradójicamente, es incapaz de demostrarlos en sus 11 casos de neurofibromatosis clásica autopsiados. Recientes reportes,^{56,59,72} ya excluyen esta lesión de la enfermedad de Von Recklinghausen.

El schwannoma maligno o neurofibrosarcoma, conocido anteriormente¹³⁷ como neurilemoma maligno, fibrosarcoma de la vaina nerviosa, neurilemosarcoma y, actualmente, como tumor maligno periférico de la vaina nerviosa, es considerado un tumor raro en la población general (1 x 100000 h).¹³⁸ Este riesgo se eleva considerablemente, alrededor del 5%, en la neurofibromatosis,⁵⁶ adquiriendo un comportamiento biológico diferente en ésta. D'Agostino y col.,¹³⁹ en una serie de 678 pacientes con la enfer

medad, los encontraron en 21 (3.1%), Ducatman y col.¹³⁸ en 4.6% de 62 casos. Estas series han coincidido en la apreciación de la aparición más temprana de estos tumores (3ª década). Cuando se asocian a la enfermedad que cuando son esporádicos (5ª década). Su topografía de predilección es en orden de frecuencia en tronco, extremidades, cabeza y cuello. El desarrollo de dolor y/o el aumento de volumen de una lesión preexistente, o la aparición de una de crecimiento rápidamente progresivo, son datos de elevada sospecha clínica del diagnóstico. Pueden surgir congénitos a troncos nerviosos, o bien de neurofibromas, aunque histológicamente el componente neurofibromatoso no es siempre demostrado; Ducatman y col.¹³⁸ encontraron esta última relación en el 50%, mientras que, D'Agostino y col.¹³⁹ la apreciaron sólo en dos de 21 lesiones. Se ha considerado como menos probable la transición de un neurilemoma a estas lesiones y, efectivamente, si analizamos la localización topográfica de estos últimos vemos que se invierte.

7) Lesiones del sistema nervioso central.- Los hallazgos intracraneales de la enfermedad de Von Recklinghausen pueden ser neoplásicos y no neoplásicos.

Las lesiones neoplásicas no son precisamente neurofibromas sino proliferaciones gliales o astrocitomas, de diferente localización. La tumoración más frecuentemente encontrada es el glioma óptico o astrocitoma pilocítico que parece ser una lesión que identifica a la neurofibromatosis clásica. Una de las

series más confiables,¹⁴⁰ que incluyó 217 pacientes, encontró estas lesiones en 33 (15%), utilizando tomografía computarizada. De igual forma, se ha establecido que en los pacientes donde se diagnóstica 10 a 50% tienen evidencia de neurofibromatosis.⁷² Estas lesiones pueden localizarse en el nervio óptico, quiasma o combinadas, cursando asintomáticas, o bien con disminución de la agudeza visual, estrabismo, nistagmo, proptosis, disfunción neuroendocrina e hipertensión endocraneana,⁹⁹ teniendo una evolución variable. Su hallazgo puede orientar hacia otras lesiones astrocíticas del sistema nervioso central,⁷⁸ o a hamartomas representados por gliosis hiperplásica, gliosis cerebelosa y proliferaciones vasculares micronodulares.¹³³ El mejoramiento de las técnicas de diagnóstico ha permitido la detección temprana de estas lesiones así como un manejo conservador.

Las lesiones primarias de la médula espinal son consideradas de poca frecuencia en la enfermedad de Von Recklinghausen.⁵⁶ Así mismo, las neoformaciones de tipo no astrocítico (meningiomas, ependimomas) han quedado excluidas de la misma.

Entre las lesiones no neoplásicas se han señalado calcificaciones, ectasias durales, pseudomeningoceles y estenosis del acueducto de Silvio.^{56,72,141,142}

MANIFESTACIONES OSEAS.- Las lesiones esqueléticas han sido interpretadas como secundarias a neurofibromas, a displasias, o bien idiopáticas. Brasfield y Das Gupta⁹⁵ las encontra-

ron en 52 (47.2%) de sus 110 pacientes. Pueden ir desde hallazgos banales hasta alteraciones que ameritan intervención ortopédica:

Talla baja.- Es un hallazgo común, pero sus mecanismos no han sido dilucidados,^{56,72,143} señalándose que probablemente refleja la disfunción de los centros de crecimiento como expresión constitucional del gen de la neurofibromatosis. En la serie de Riccardi y Eichner,⁷⁸ de 232 adultos y niños, se encontró una percentila promedio por debajo del valor normal comparándola con la esperada para la población; de manera similar, Dunn⁷² encontró en 81 niños, que 49% estaban por debajo de la 25ª percentila, 61% se encontraron por debajo de la 50ª y sólo el 30% por encima de este último valor.

Macrocefalia.- Fue observada inicialmente por Norman¹⁴¹ en un grupo familiar y su hallazgo ha sido reconocido, desde hace mucho tiempo, como parte de la enfermedad. Ultimamente se ha reportado con mayor frecuencia; en la serie de Dunn y col.,⁷² se observó que cerca de 25% tenían una circunferencia mayor de la 97ª percentila, pero sólo en dos niños donde la encontraron se demostró la presencia de hidrocefalia. No se ha encontrado correlación con el déficit intelectual, las convulsiones o las alteraciones electroencefalográficas.³²

Displasia craneofacial.- La deformación de los huesos de la cara, del occipital y de los que constituyen la órbita, principalmente del ala mayor del esfenoides, puede ser observada

como cambios displásicos de la enfermedad;¹⁴⁶ la displasia del esfenoides puede estar o no asociada a un neurofibroma periorbitario.

Deformidades espinales.- La escoliosis es el defecto más común y su causa aún es desconocida. Su frecuencia ha variado de 2% a 60%.⁷⁷ Es más frecuente en la región torácica y tiende a producir una corta y angulada curvatura que es usualmente progresiva, pudiendo reconocerse el estrechamiento y la asimetría de los cuerpos vertebrales. Crawford¹⁴⁷ la ha denominado displásica y la distingue de la idiopática y la que se asocia con cifosis, que puede verse también en estos pacientes. Winter y col.,¹⁴⁸ en una valoración de 102 pacientes con deformidades espinales y neurofibromatosis, encontraron en 80 (78%) la forma displásica, y en el resto, formas no displásicas (congénita, secundaria a acortamiento de extremidades, etc.). La forma displásica puede ser observada tempranamente, desde la lactancia, y progresa en la infancia hasta la pubertad y vida adulta,⁷² llegando a provocar complicaciones neurológicas de grado variable y cardiorrespiratorias.

Erosiones y quistes óseos.- Son, por lo general, secundarios al efecto de la presión de neurofibromas adyacentes.¹⁴⁷ Su presencia en la región posterior de los cuerpos vertebrales provoca un festoneamiento de los mismos que es característico, aunque no siempre es posible detectar el neurofibroma en esta localización. Las erosiones pueden formar áreas de desosificación

circunscrita que son los quistes óseos. 149

Deformidades de huesos largos.- El incurvamiento ante-ro-lateral distal de la tibia parece ser un hallazgo característico de la enfermedad de Von Recklinghausen; su patogénesis aún no es bien comprendida. El área afectada está adelgazada, es frágil y fácilmente se fractura, pero debido a la naturaleza fibrótica y la pobre vascularidad de la región, la fractura no consolida, resultando en una unión falsa o pseudoartrosis. La primera fractura suele ocurrir al año de edad y representa un reto para el ortopedista dada su dificultad terapéutica. Crawford,⁷⁷ en una serie seleccionada, reportó esta displasia tibial en el 13% de los casos. En la serie de 223 pacientes de Riccardi y Eichner,⁷⁸ se encontró en el 3%, y, en la de Dunn en el 3.7%. Estos cambios displásicos se han observado, con menor frecuencia, en radio, cúbito, fémur y clavícula.

Otras alteraciones óseas incluyen acortamiento de miembros inferiores, alargamiento de huesos largos, malformaciones costales (costillas en penacho, en cinta, con muescas), hipoplasia o hipertrofia ósea segmentaria, engrosamiento perióstico, hemorragia subperióstica, pecho excavado característicamente del tercio esternal inferior, en quilla, geno varo y valgo, espina bífida y pie zambo, entre otros.^{56,77,147,148,149,150}

OTRAS MANIFESTACIONES.- Una variada constelación de alteraciones ha sido reportada en la enfermedad, secundarias en

su mayoría a neurofibromas, y otras, de naturaleza estructural, o bien, funcional.

Excepto por el ocasional compromiso de la laringe,¹⁵¹ por el carácter restrictivo pulmonar de las deformidades espinales o el hallazgo incidental de tumores del sistema nervioso periférico con una localización intratorácica, la afectación del aparato respiratorio es rara en la enfermedad, aunque últimamente, hay reportes^{152,153,154} que asocian la fibrosis intersticial con el padecimiento.

En el tracto gastrointestinal son bien conocidos los neurofibromas, ganglioneuromas, leiomiomas o la hiperplasia de plexos a distintos niveles de éste. Hochberg¹⁵⁵ revisó la literatura al respecto, encontrando este orden de frecuencia histológica en 39 casos: 1) neurofibroma, 2) leiomioma, 3) sarcoma y 4) ganglioneuroma, además de precisar su localización preferencial en: 1) yeyuno, 2) estómago, 3) ileo, 4) duodeno y 5) colon. Estas lesiones suelen cursar con dolor abdominal, sangrado digestivo, constipación y anemia. La constipación y el dolor abdominal, independientemente de estas lesiones han sido reportadas en asociación con la enfermedad.^{32,56,72,78}

Las manifestaciones urogenitales son raras¹⁵⁶ y están generalmente en relación con neurofibromas que afectan el aparato urinario superior e inferior, de preferencia este último, a nivel de la vejiga, o bien, con una variedad de neurofibromas

genitales, donde el compromiso del pene es el más reportado. Pueden cursar asintomáticos o bien con trastornos miccionales, hematuria, dolor y tumoraciones del área genital y pélvica.

Otras de las manifestaciones señaladas en la enfermedad son las endocrinas, variando desde la disfunción tiroidea, paratiroidea y suprarrenal, hasta los trastornos del desarrollo sexual;¹⁵⁷ estos últimos han sido tratados de explicar a través de disrupción de mecanismos hipotalámicos. Excepto por el elevado riesgo de feocromocitoma (1-2%), casi 10 veces mayor que el de la población general (0.05-0.1%),¹⁵⁸ algunos investigadores^{32,56,72} consideran las alteraciones endocrinas de muy baja incidencia.

Las alteraciones vasculares han sido bien documentadas en la literatura,¹⁵⁹ considerándose de mayor importancia las de localización en las arterias renales, cerebrales y del aparato gastrointestinal. El compromiso de pequeñas arterias, la coartación de la aorta y la ausencia o estenosis de las arterias renales figuran entre las principales^{160,161} y se relacionan con la hipertensión arterial que se instala tempranamente en la infancia.^{160,161,162}

Manifestaciones cardíacas.- El corazón ocasionalmente puede verse afectado por neurofibromas de los nervios autónomos o por fibrosis adquirida; así mismo, se ha tratado de relacionar a la enfermedad una mayor incidencia de defectos cardíacos congénitos, lo cual ha sido cuestionado en recientes publicaciones.^{72,78}

CONSIDERACIONES HISTOPATOLOGICAS:

Se discutirá lo concerniente a las lesiones con expresión cutánea:

Manchas café con leche.- Por microscopía de luz, con las tinciones de hematoxilina y eosina, se caracterizan por hiperpigmentación melánica de la epidermis.¹⁶³ En las secciones teñidas con plata, se observa:

1) un aumento en la cantidad de melanina, tanto en los melanocitos como en los queratinocitos y 2) gránulos melánicos gigantes de 3.5 a 5 μ (10 veces el tamaño de un melanosoma normal), esféricos o elipsoidales, en los melanocitos y queratinocitos basales.¹⁶⁴ Con técnicas de incubación con DOPA se denotan aún más estos gránulos, constatándose además, un aumento en el número y la actividad de los melanocitos.^{164,165}

Los estudios de microscopía electrónica han permitido desglosar la morfología de estos macromelanosomas, en su mayoría esféricos, con un componente vesiculoso y sin la estructura laminar que caracteriza a los melanosomas maduros normales.^{166,167} En un reporte más reciente,¹⁶⁸ éstos han sido red denominados macroglóbulos de melanina señalándose que, en sus diferentes estadios de desarrollo, pueden ser transferidos a los queratinocitos y/o ser englobados por las células de Langerhans de la epidermis o por los macrófagos dérmicos.

Si bien estas estructuras se han observado frecuente-

mente en la enfermedad,¹⁶⁵ su ausencia no excluye el diagnóstico.^{169,170} Por otra parte, no deben ser considerados patognómicos, ya que pueden ser observados en otras entidades^{73,171} (tabla 6).

Las manchas efelidiformes comparten histológicamente los hallazgos de las lesiones anteriores.¹⁶⁵

Las manchas pigmentadas palmoplantares muestran a la microscopía de luz, cambios epidérmicos similares a los del léntigo simple,⁸⁸ esto es, elongación de los pliegues interpapilares con acentuada hiperpigmentación de la basal, pero en la dermis reticular subyacente hay tejido neuroide.

Las manchas eritemato-violáceas han mostrado microscópicamente una epidermis normal, se observan en la dermis papilar y reticular, vasos de paredes engrosadas con una luz amplia, y, en la dermis profunda tejido neuroide que se extiende al tejido celular subcutáneo, en el que ultraestructuralmente, puede demostrarse la presencia de células de schwann.⁹⁰

Las áreas pseudoatróficas muestran la epidermis y los anexos normales, una dermis reticular algo atrófica por disminución de la colágena y, además, abundante tejido neuroide dispuesto perivascularmente. Por microscopía electrónica pudieron reconocerse células de schwann en este último.⁹⁰

Los neurofibromas, neurilemomas y schwannomas malignos

TABLA 6 Condiciones donde se han observado los macroglóbulos de melanina.

Neoplásicas

Nevo displásico

Nevo melanocítico (de unión y compuesto)

Léntigo simple

Léntigo maligno

Nevo de Spillus

Melanosis dérmica asociada a melanoma maligno

Nevo en halo asociado a melanoma maligno

Melanocitoma del disco óptico y la uvea

Genéticas

Enfermedad de Von Recklinghausen

Albinismo ocular ligado al X

Síndrome de Hermansky Pudlat

Lentiginosis múltiple

Xeroderma pigmentoso

Química/medicamentosa

Lentiginas secundarias a fotoquimioterapia

Malformaciones

Nevo de Becker

Micóticas

Tiña versicolor

nos muestran, generalmente, características histológicas, ultraestructurales e histoquímicas que permiten su diferenciación.¹⁷² Su histogénesis sigue siendo motivo de controversia (fig. 1 y 2 representan las células constituyentes de los nervios periféricos).

Los neurofibromas: tanto los esporádicos como los asociados a la neurofibromatosis muestran los mismos hallazgos histopatológicos.¹⁶⁴ Los cutáneos no son encapsulados y se localizan en la dermis; están compuestos de haces febrilares ondulados, ligeramente eosinofílicos, que se proyectan en varias direcciones. Embebidas dentro de estas fibras, se encuentran numerosas células con núcleos ovoides o fusiformes no dispuestas en haces definidos, aunque ocasionalmente pueden orientarse paralelamente formando los cuerpos de Verocay. Entremezclados con éstas, pueden existir mastocitos que se ponen en evidencia con tinciones especiales; de igual forma, pueden demostrarse fibras nerviosas y la ausencia de fibras elásticas. Los subcutáneos muestran iguales características histológicas pero con una cápsula formada a partir del perineuro del nervio involucrado. En la variedad plexiforme se observa, además, grandes haces nerviosos que pueden ser hipercelulares para luego hacerse hipocelulares y mixomatosos. Ultraestructuralmente todos muestran células elongadas, en su mayoría, rodeadas por una membrana basal semejante a la de las células perineurales. Histoquímicamente, las células que los constituyen reaccionan pobremente con la técnica de inmunoperoxi

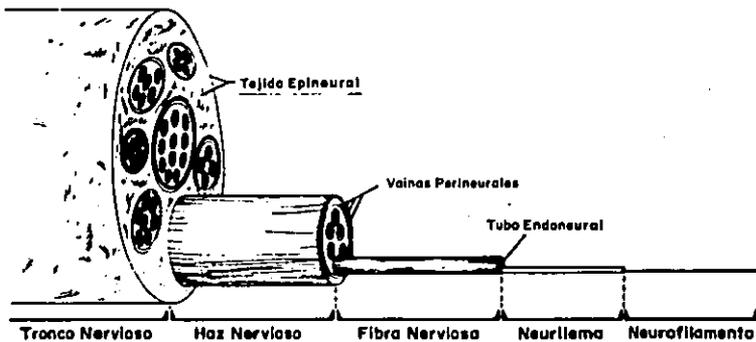


Fig. 1.- Corte transversal de un tronco nervioso periférico. Los haces nerviosos están sostenidos por el tejido fibroadiposo epineural. El epineuro está separado del endoneuro por las células perineurales. Cada axón está rodeado por una cubierta de células de Schwann en toda su longitud.

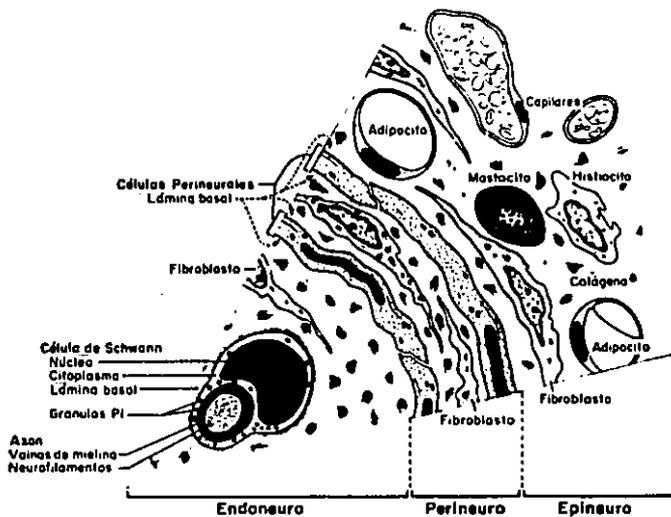


Fig. 2.- Corte transversal de un nervio periférico. El endoneuro es una capa delicada de tejido conectivo alrededor de cada fibra nerviosa. El tubo endoneural contiene los axones, las células de Schwann y mielina (en caso de fibras mielinizadas). El perineuro está compuesto de varias vainas laminadas y colagenosas de células perineurales y fibroblastos que externamente se van confundiendo con elementos fibroadiposos del epineuro.

dasa para la proteína S-100, que si bien no especifica, identifica tejido de origen neuro-ectodérmico. En base a ésto se discute su origen a partir de las células de schwann o de las perineurales.^{172,173}

Los neurilemomas: tienden a ser bien encapsulados, pudiendo distinguirse, por su patrón celular, dos tipos de tejidos conocidos como Antoni tipo A y tipo B.¹⁶⁴ En el primero, se observan áreas muy celulares con núcleos elongados y muy cercanos dispuestos en un patrón ondulado, o en remolinos; una imagen muy característica es la disposición de los núcleos en hileras paralelas dejando entre ellas áreas de tejido casi anuclear constituyendo los llamados cuerpos de Verocay, imágenes muy sugestivas del diagnóstico.^{173,174} En el tejido Antoni tipo B se aprecia un tejido edematoso con células escasas con núcleo de forma variada y distribuidas al azar. Contrariamente a los neurofibromas, las fibras nerviosas son escasas o ausentes y los mastocitos son abundantes. Por microscopía electrónica se observa en el tejido tipo A, células con prolongaciones citoplásmicas similares a las células de schwann, mientras que en el tipo B, hay cambios degenerativos. Histoquímicamente la positividad a la proteína S-100 los relaciona con un origen schwanniano.¹⁷²

El schwannoma maligno muestra un amplio rango de cambios microscópicos que van desde una apariencia benigna hasta tumores muy indiferenciados.^{164,175} Hacia el extremo benigno, puede guardar gran semejanza con un neurofibroma, excepto por

una mayor celularidad y la presencia de mitosis, estas últimas, muy rara vez observadas en las lesiones benignas. En los tumores de mayor malignidad se observa, aún más, la celularidad, con haces de células más cercanas, de núcleos elongados, por lo general más grandes, de forma y tamaño variable, los límites celulares pueden ser indistintos y la colágena puede estar reducida, observándose además, numerosas figuras mitóticas. En los tumores altamente malignos la celularidad es densa, con muy escasa colágena, núcleos pleofórmicos con mayor anaplasia hasta la indiferenciación, lo que dificulta a veces su diagnóstico, mas aún, en ausencia de neurofibromatosis.¹⁶⁴ Se reconocen dos variantes histológicas:¹⁷⁶ el schwannoma glandular que, además del patrón anterior, muestra células productoras de mucina, y el de diferenciación mesenquimatoso o metaplásico, con focos de rabdomiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma o angiosarcoma.^{175,176} Para objetivizar su malignidad histológica, Ducatman y col.¹³⁰ clasificaron estas lesiones en dos tipos: 1) de bajo grado de malignidad, caracterizado por discreta a moderada hiper celularidad, atipia nuclear moderada y un índice mitótico de grado 1 a 2 y 2) de elevado grado de malignidad, caracterizado por intensa hiper celularidad, pleomorfismo celular variable y un índice mitótico mayor de 6 por campo. En su estudio, los pacientes con neurofibromatosis tuvieron más tumores con este último grado de malignidad. Ultraestructuralmente no siempre es posible distinguir estos tumores de otros mesenquimatosos.¹⁷⁷ Histoquímicamente la proteína S-100 puede ser negativa en el 50% de los casos, lo que dificulta precisar su exacta histogénesis.¹⁷⁶

NEUROFIBROMATOSIS Y MALIGNIDAD:

El desarrollo de cáncer es una de las complicaciones más serias de la neurofibromatosis, aceptándose, de manera general, que su incidencia es mayor en estos enfermos.¹⁸⁵ Se ha reportado su asociación con tumores de muy distinta naturaleza que van desde tumores viscerales (de páncreas, vías biliares, renales, colon, recto), mesenquimales (liposarcomas, leiomiomas y fibrosarcomas), neurales, de órganos endocrinos y aún cutáneos, como carcinomas epidermoides, basocelulares y melanoma maligno.^{178,179,180} Reconociéndose en muchos de ellos su origen en derivados de la cresta neural y en otros no.¹⁸¹

Se acepta, actualmente, que el riesgo para todos los tipos de cáncer está alrededor de 14%.¹⁸² Bader¹⁸² ha señalado que las dificultades en el cálculo exacto de este riesgo se deben primero, que los datos provienen de hospitales que han reportado series seleccionadas que incluyeron sólo pacientes hospitalizados; segundo, que estas frecuencias no representan el riesgo a lo largo de la vida para determinado tipo de cáncer en un individuo y, tercero, que estos datos no se han comparado con grupos controles.

Meadows¹⁸³ reconoce que la neurofibromatosis es la condición genética que más predispone a la población pediátrica al cáncer. En un registro internacional¹⁸⁴ proveniente de 13 centros oncológicos pediátricos que incluía 5000 niños de todas las formas de cáncer, se identificaron 48 niños con neurofibro-

matosis y 52 cánceres, 1% del total.

En otra serie¹⁸² de 166 pacientes con neurofibromatosis, no hospitalizados, se encontraron 31 neoplasias malignas (11.6%). Estos datos fueron comparados con los registros de la incidencia para determinada neoplasia en relación a edad y sexo, observándose que para todos los cánceres la proporción fue 2.5 mayor en hombres y 4.1 en mujeres estando representados, en su mayoría, por tumores cerebrales, craneales y de nervios periféricos. Se reconoce que la incidencia de neoplasias es diferente en adultos y niños, encontrándose en estos últimos una frecuencia mayor de rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms y leucemia, observación no explicable por un origen neural.^{181,182,185,186} Se ha considerado que tal vez esta mayor propensión hacia el cáncer pueda ser estadísticamente explicada por un mayor número de casos con tumores de origen neural.¹⁸²

Por otra parte, se ha reportado que el riesgo de degeneración sarcomatosa de lesiones benignas es mayor para el neurofibroma plexiforme;⁷² sin embargo, Bader¹⁸² considera que éste es menor del 3%, lo que no justificaría la escisión quirúrgica rutinaria de estas lesiones con el fin de disminuir ese riesgo, en ausencia de criterios clínicos que la justifiquen. En relación al comportamiento biológico de los schwannomas malignos, Ducatman¹³⁸ y Sordillo¹⁸⁷ coincidieron en observar mayor agresividad de estas lesiones en presencia de neurofibromatosis con una supervivencia de 5 años menor que en casos no relacionados con la enfermedad.

HISTORIA NATURAL:

Esta bien establecido que la neurofibromatosis es una enfermedad progresiva, es decir, las complicaciones generalmente están en función de la edad, sin embargo, ciertas manifestaciones ocurren más frecuentemente en determinados grupos de edad. 56,72

Los problemas congénitos incluyen pseudoartrosis, glaucoma congénito, displasia esfenoidal y neurofibromas plexiformes, estos últimos no muy manifiestos desde un principio.

En la temprana infancia los hallazgos más frecuentes son el retraso del desarrollo psicomotor, los tumores de origen embrionario, la progresión de los neurofibromas plexiformes y la instalación de gliomas ópticos.

Hacia la edad preescolar y escolar, comienzan a detectarse las dificultades del aprendizaje, los trastornos del habla, a la vez que la escoliosis con o sin cifosis, comienza a manifestarse o empeora si ya estaba presente; las convulsiones pueden hacer su aparición así como los hamartomas iridianos, pudiendo continuar la instalación de gliomas ópticos o de neoplasias como leucemia o tumores mesenquimales.

Alrededor de la pubertad y entrada la adolescencia, los neurofibromas cutáneos suelen aparecer o aumentar en número y tamaño. Las formas de escoliosis no displásica pueden progre-

sar. La hipertensión y la enfermedad vasculo-cerebral representan ya, un riesgo a esta edad.

En la vida adulta, continúa la aparición de neurofibromas y aumenta el riesgo de neurofibrosarcomas y feocromocitomas.

Carey³⁷ y Riccardi⁴⁰ han establecido criterios de severidad clínica (tablas 7 y 8) encontrando su correlación en función de la edad. Este último autor, aplicándolos a 149 pacientes concluyó que existían dos picos de edad con mayores complicaciones: uno en niños menores de 10 años, y otro, más tardío, entre los 36 y 50 años. En otra serie más reciente⁷⁸ se observó que el grado III fue alcanzado en el 79% a los 30 años de edad y el grado IV hacia los 60 años de edad, en el 49%.

Se ha señalado en la literatura la posible influencia negativa de la herencia materna sobre el producto, en función de complicaciones,¹⁸⁸ lo que no ha sido corroborado en un estudio mejor conducido.¹⁸⁹

Sorensen y col.,^{28,190} en un seguimiento del 99% de pacientes hospitalizados previamente y registrados por Borberg en Dinamarca, hace 42 años, y de sus familiares afectados, encuentran, al compararlos con la población general, que los primeros tuvieron una tasa de supervivencia menor, siendo más afectado el sexo femenino, ésto explicado por el riesgo de neoplasias malignas que fue 4 veces superior al de la población general. Entre los familiares afectados ese riesgo fue dos veces superior en el sexo femenino, pero igual en el masculino.

TABLA 7 Severidad Clínica Basada en la Intervención Médica o Educativa (Carey)

| Grado | Manifestación |
|--------------|--|
| 1: | Atención o requerimiento médico mínimo o ninguno: Manchas café con leche Pocos neurofibromas no requiriendo cirugía |
| 2: | Problemas que requirieron atención médica o educativa Dificultades de aprendizaje (sin retraso mental) Macrocefalia (sin retraso mental) Neurofibromas subcutáneos múltiples Escoliosis leve o problemas esqueléticos |
| 3: | Problemas que requirieron más atención médica o intervención quirúrgica Retraso mental leve Alteraciones esqueléticas que requirieron cirugía Convulsiones controlables Pubertad precoz Complicaciones vasculares que requirieron cirugía Neurofibromas que requirieron cirugía mayor o cosmética Hipertensión arterial Hipertrofia de tejidos blandos y óseos que requirió cirugía |
| 4: | Problemas médico-quirúrgicos importantes Retraso mental moderado y severo Convulsiones severas poco controlables Lesiones neoplásicas y no neoplásicas intracraneales Malignidad |

TABLA 8 Severidad clínica basada en hallazgos (Riccardi)

- Mínima o grado 1.-** Sólo manchas café con leche, o, éstas con un número limitado de neurofibromas cutáneos sin significado cosmético o funcional.
- Leve o grado 2.-** Neurofibromas cutáneos en gran número con o sin consecuencias cosméticas y funcionales, y lesiones óseas asintomáticas.
- Moderada o grado 3.-** Neurofibromas cutáneos en gran número, viscerales, pseudoartrosis, escoliosis, convulsiones controladas, hipertrofia localizada de tejidos blandos y óseos.
- Severa o grado 4.-** Problemas de gran importancia, requiriendo con frecuencia su intervención quirúrgica: tumores intracraneales o espinales, schwannomas malignos, feocromocitomas, convulsiones no controlables, retraso mental, hidrocefalia e hipertrofia difusa y progresiva de tejidos blandos y óseos.

DIAGNOSTICO:

En base a criterios actuales ya establecidos, que permiten la diferenciación entre la neurofibromatosis II o acústica con la enfermedad de Von Recklinghausen⁵⁹ (tabla 9), se señala que el diagnóstico de esta última puede no ofrecer dificultades en el paciente adulto, en quien los signos clínicos son evidentes. Dunn⁷² opina que en los niños puede hacerse el diagnóstico cuando se reúnen al menos dos de los criterios siguientes: 1) cinco o más manchas café con leche mayores de 5 mm.; 2) un neurofibroma plexiforme, o dos o más neurofibromas cutáneos o subcutáneos; 3) manchas efelidiformes axilares e inguinales; 4) displasia del ala esfenoideas o displasia de huesos largos con adelgazamiento, incurvamiento o pseudoartrosis; 5) gliomas ópticos; 6) dos o más hamartomas iridianos y 7) un progenitor o hermano con diagnóstico establecido de neurofibromatosis de Von Recklinghausen. Sin embargo, este mismo autor reconoce las dificultades encontradas al tratar de seguir estos criterios, pues si bien dos de los mismos podrían asegurar el diagnóstico, el hallar uno sólo no nos lo establece, pero de igual forma, no nos lo excluye; por ejemplo, si un niño tiene más de cinco manchas café con leche, pero ausencia de otros signos de la enfermedad, y una historia familiar negativa para la misma, se debe reconocer que para ese momento no hay suficiente evidencia diagnóstica. Si ese mismo niño alcanza la adolescencia sin desarrollar otros signos, puede razonablemente asumirse que ese paciente no desarrollará la forma clásica de la neurofibromatosis, aunque otras

TABLA 9 Criterios diagnósticos de Neurofibromatosis

NEUROFIBROMATOSIS CLASICA O TIPO I

Puede ser diagnosticada cuando se reúnen dos o más de los criterios siguientes:

- 1) 6 ó más manchas café con leche con diámetro de 5 mm. en pacientes prepuberales y mayor de 15 mm. en los postpuberales.
- 2) 2 ó más neurofibromas de cualquier variedad, o un neurofibroma plexiforme.
- 3) Manchas efelidiformes axilares o inguinales.
- 4) Glioma óptico.
- 5) 2 ó más hamartomas iridianos (nódulos de Lisch)
- 6) Displasia esfenoidal o adelgazamiento de huesos largos con o sin pseudoartrosis.
- 7) Un progenitor, hermano o hijo con neurofibromatosis clásica de acuerdo a los criterios anteriores.

NEUROFIBROMATOSIS ACUSTICA BILATERAL O TIPO II

Puede ser diagnosticada en presencia de uno de los siguientes criterios:

- 1) Imagen de masa bilateral del VIII par craneal con técnicas apropiadas (tomografía axial computada o resonancia magnética).
- 2) Un progenitor, hermano o hijo con neurofibromatosis tipo II y cualquier masa unilateral del VIII par craneal más dos de los siguientes hallazgos: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, y opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil.

variantes no puedan ser excluidas. Es por esta misma razón, considera impráctica la clasificación de Riccardi, pues apegándose a ella, la mayoría de los niños pudieran quedar categorizados, en principio, como la NF-VI (manchas café con leche), pudiendo más tarde ser rediagnosticados como tipo I, una vez que los neurofibromas y los hamartomas iridianos hicieran su aparición; de igual forma es difícil su inclusión en las formas III (mixta) y IV (variable), pues Riccardi no establece claramente líneas divisorias entre ambas.

Actualmente han aparecido reportes¹⁹¹ señalando que el hallazgo de opacidades preseniles del cristalino y cataratas podrían ser para la neurofibromatosis II, la contraparte de los hamartomas iridianos en la enfermedad de Von Recklinghausen, donde parecen no ser observados.

Fitzpatrick y Martuza¹⁹² están de acuerdo en considerar que en ausencia de un antecedente familiar de la enfermedad, los hamartomas iridianos constituyen el hallazgo más confiable, a reserva de tener presente su instalación no temprana. Estos mismos investigadores, en otro estudio, señalan que los macroglóbulos de melanina podrían ser marcadores celulares de la neurofibromatosis; investigando la densidad de éstos en las manchas café con leche de 12 pacientes con neurofibromatosis I, 6 con la forma acústica y 19 controles normales, encuentran que el hallazgo a la microscopía de luz de más de 10 macroglóbulos x 5 campos de alto poder, podría identificar a los de la forma

clásica agregando un nuevo criterio de ayuda diagnóstica, pero aplicable sólo a mayores de 16 años.

Referente a los exámenes a realizar en este tipo de pacientes varias han sido las proposiciones. Una de las posiciones más acertadas pareciera ser la de Dunn,⁷² quien señala que no existe una batería de exámenes de laboratorio rutinaria para estos pacientes, sino que deben ser ordenados basándose en los hallazgos de la historia clínica practicada. De manera general, él plantea que en la primera consulta debe realizarse una evaluación integral del paciente orientada sobre todo a la investigación de posibles alteraciones visuales, auditivas, neurológicas y ortopédicas. Los estudios radiológicos muy sofisticados, como la tomografía computada y los estudios de resonancia magnética, quedarían a cargo de las subespecialidades; Riccardi,³² por su parte, considera que a todo paciente con diagnóstico establecido de la enfermedad debería realizársele los siguientes exámenes: audiografía, electroencefalograma, evaluación psicométrica y psicológica, valoración oftalmológica, estudio radiológico integral y tomografía computada de cráneo. Este último autor recomienda un seguimiento cada 12 ó 18 meses, con solicitud de exámenes de acuerdo a los hallazgos clínicos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y ASOCIACIONES:

De todo lo anteriormente expuesto, sobraría señalar que el primer diagnóstico diferencial a plantear en la neurofibromatosis de Von Recklinghausen, sería las otras variantes o formas incompletas del grupo. Por otra parte, todos aquellos síndromes que cursan con una mayor o menor proporción de manchas café con leche, como serían el síndrome de Albright (35%), el de Silver Russell (45%), la ataxia telangiectásica (20%), la lentiginosis cardiomiopática (38%), el de Watson (60%) y otros como el de Cowden, el de los carcinomas basocelulares nevoides y la esclerosis tuberosa, entrarían en el diagnóstico diferencial,¹⁶³ no obstante, la constelación de hallazgos clínicos distintos, permitiría rápidamente establecer el diagnóstico. Cabe mencionar que dentro de éstos es el síndrome de Albright el que ofrece más dificultades en el diagnóstico diferencial pero se ha señalado¹⁷¹ que, clínicamente, hay datos que sugerirían una u otra; en éste las manchas tienden a distribuirse unilateralmente, son escasas, de pocos cm. a manchas que cubren grandes áreas, de límites predominantemente irregulares hasta cartográficos, aunque algunos autores,⁸⁷ no consideran este último dato como de mucha ayuda; además, suele cursar con displasia polioestática fibrosa, disfunción paratiroidea y pubertad precoz.

Entre las asociaciones reconocidas de la enfermedad se señalan otras facomatosis,^{16,194,195} nevoxantoendotelomas,^{56,196,197} hemangiomas⁵⁶ y, últimamente, han aparecido reportes^{198,199} que la asocian al síndrome de Noonan.

MANEJO Y TRATAMIENTO:

El paciente con la enfermedad de Von Recklinghausen ameritará de un enfoque multidisciplinario, ya sea con la finalidad de solicitar datos de apoyo diagnóstico, o bien para evaluar el compromiso multisistémico. Una vez hecho esto el manejo de estos pacientes descansará sobre cuatro aspectos:

1.- El consejo genético, en el que la familia y el paciente son informados del carácter hereditario de la enfermedad, de su historia natural y de sus limitaciones terapéuticas. Siempre que sea posible, los padres deben ser evaluados para precisar si se trata de una mutación nueva o para verificar su ocurrencia familiar. Tratándose de una enfermedad autosómica dominante, el riesgo calculado para la descendencia del afectado es de 50%. Para los padres no enfermos el riesgo de tener otro hijo afectado será igual al de la población general, mas no para los padres enfermos cuyo riesgo de tener otro hijo con la enfermedad será igualmente del 50%.

2.- El tratamiento médico, que incluiría las distintas modalidades ortopédicas en el manejo de las alteraciones óseas incipientes, así mismo el uso de medicamentos anticonvulsivantes por parte del neurólogo en el control de las convulsiones para evitar aún más el deterioro intelectual del paciente. Recientemente se ha mencionado el posible efecto benéfico del ketotifeno, un bloqueador del mastocito, en la enfermedad.²⁰⁰

Riccardi³⁰ publicó los resultados preliminares de un estudio abierto a 3 años de la administración de este medicamento a 15 pacientes, observando en 11 de ellos, mejoría en lo referente al prurito, tamaño y progresión del crecimiento de los neurofibromas, pero plantea la necesidad de un estudio doble ciego y a largo plazo para evaluar razonablemente su efectividad.

3.- El tratamiento quirúrgico ha constituido durante mucho tiempo el principal recurso en el manejo de muchas complicaciones orgánicas de la enfermedad. Esto es valioso para una gran parte de las complicaciones esqueléticas susceptibles de corrección ortopédica, en el manejo de las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del sistema nervioso central, en el manejo de los neurofibromas palpebrales y el glaucoma, así como en otras complicaciones menos frecuentes de la enfermedad. Rutinariamente la cirugía no está indicada en todas las lesiones cutáneas,²⁰¹ sino específicamente en los neurofibromas complicados, en los que se sospeche malignización o que tengan un efecto cosmético negativo.

4.- El tratamiento radioterápico está indicado en las neoplasias del sistema nervioso central o como coadyuvante a la cirugía en el manejo de los neurofibrosarcomas, mas no como tratamiento único en estos últimos dada su radioresistencia.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

ESTUDIO:

Neurofibromatosis de Von Recklinghausen. Estudio prospectivo de 50 casos observados en el Departamento de Dermatología del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S.

Material y método:

Se revisaron los libros de registro de la consulta externa del Departamento de Dermatología del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S. S. del 1o. de Enero de 1978 al 31 de diciembre de 1987, departamento al que son canalizados todos los pacientes con facomatosis para su seguimiento. Se citaron a dicho Departamento, mediante telegramas, para su inclusión en el protocolo de estudio aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad de Von Recklinghausen, lográndose reunir una muestra de 50 pacientes que cumplieran como mínimo dos de los criterios señalados para dicha enfermedad (ver pag. 73), realizándoseles:

1.- Historia clínica dermatológica que detalla los caracteres topográficos, morfológicos y evolutivos de las lesiones cutáneas.

2.- Historia clínica completa donde se detallan datos de identificación, motivo de consulta inicial así como hallazgos extracutáneos encontrados a la exploración clínica practicada.

3.- Valoración genética para la determinación de antecedentes de la enfermedad en la familia, de consanguinidad y de las edades paterna y materna aproximadas en el momento de la concepción.

4.- Valoración oftalmológica que comprendió la exploración de los anexos oculares, de la agudeza visual, tonometría y biomicroscopía de los segmentos anterior y posterior.

5.- Valoración ósea que incluyó la determinación clínica de la talla y del perímetro cefálico que se compararon con tablas standard para la población mexicana²⁰² y la realización de radiografías de cráneo, de columna, de tórax y de huesos largos.

6.- Valoración neurológica que precisó datos de desarrollo psicomotor, grado de escolaridad, determinación subjetiva del estado mental, presencia de síntomas y signos neurológicos así como registro electroencefalográfico.

7.- Se practicó estudio histopatológico para microscopía de luz a todos aquellos pacientes con lesiones sugestivas de neurofibromas para confirmación diagnóstica. Se tomaron biopsias de piel sana y piel pigmentada en 6 pacientes para estudios de microscopía electrónica.

8.- Otros estudios realizados según hallazgos en la historia clínica incluyeron audiograma, radiografía comparativa de órbitas y mastoides, tomografía lineal de oídos y tomografía axial computada.

Resultados:

Frecuencia.- En el período de estudio de 10 años se observaron 128 casos de las distintas facomatosis, correspondiendo el mayor número a la neurofibromatosis (73%), seguida por la esclerosis tuberosa (18%), el síndrome de Sturge-Weber (4.6%) y el síndrome de los carcinomas basocelulares nevoides múltiples(3.1%);

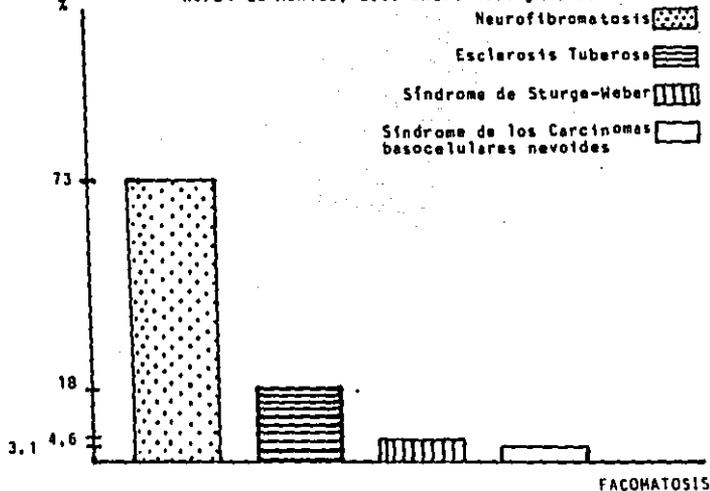
no observándose ningún caso de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (gráfica 1). La neurofibromatosis guardó una proporción de 3:1 con la esclerosis tuberosa, de 15:1 con el síndrome de Sturge-Weber y de 23:1 con el síndrome de los carcinomas basocelulares nevoides.

Frecuencia por sexo y edad.- Nuestra serie estuvo representada principalmente por el sexo femenino (66%), explicado, tal vez, por la mayor afluencia de pacientes de este sexo a la consulta dermatológica, contrariamente a lo reportado por algunos autores ⁵⁷ que señalan cierto predominio por el masculino. El rango de edad estuvo comprendido entre los 7 meses y los 57 años, con un número mayor de casos entre los 11 y 30 años (cuadro 1).

Motivo de consulta.- El motivo de consulta inicial estuvo relacionado con manifestaciones de la enfermedad en el 64% de los pacientes (cuadro 2), siendo los neurofibromas cutáneos y plexiformes los que mayormente ocasionaron la consulta, seguidos de la escoliosis, las manchas café con leche y el acortamiento de una extremidad pélvica. En la mayoría de los casos (62%) el diagnóstico fue tardío en la segunda, tercera y cuarta décadas, coincidiendo con la aparición de los neurofibromas cutáneos. Cuando el diagnóstico se estableció tempranamente, en la primera década, el principal motivo de consulta lo representaron los neurofibromas plexiformes.

Antecedentes familiares.- Se encontró el antecedente familiar de la enfermedad en el 30% de los casos, mientras que el resto (70%) fue considerada mutación, valor que se aproxima a la estimación de Sergejev,³⁶ y nos informa indirectamente la elevada

Gráfica.- Frecuencia comparativa de las facomatosis en el Departamento de Dermatooncología del Hospital General de México, S.S. entre 1978 y 1987.



Cuadro 1.- Distribución por edad y sexo de 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatooncología del Hospital General de México, S. S.

| EDAD (a ñ o s) | S E X O | | TOTAL | % |
|-------------------|---------|-----|-------|-----|
| | Masc | Fem | | |
| 0 - 10 | 2 | 5 | 7 | 14 |
| 11 - 20 | 4 | 6 | 10 | 20 |
| 21 - 30 | 8 | 10 | 18 | 36 |
| 31 - 40 | 4 | 6 | 7 | 14 |
| 41 - 50 | 1 | 3 | 4 | 8 |
| 51 - 60 | 1 | 3 | 4 | 8 |
| 61 - + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 17 | 33 | 50 | 100 |

tasa de mutación de la enfermedad. La edad paterna promedio de los casos esporádicos fue de 30.65 años, similar a la reportada por ese mismo autor en su estudio, pero por debajo de la calculada por Riccardi (35 años) en su serie.⁴⁷ No hubo antecedentes de consanguinidad entre los padres de estos casos esporádicos, lo que está de acuerdo con las observaciones de Carey.⁴²

Manifestaciones clínicas.- Las manifestaciones cutáneas se observaron en el 100% de los casos, las oftalmológicas en el 96%, las óseas en el 90% y las neurológicas en el 58% (gráfica 2).

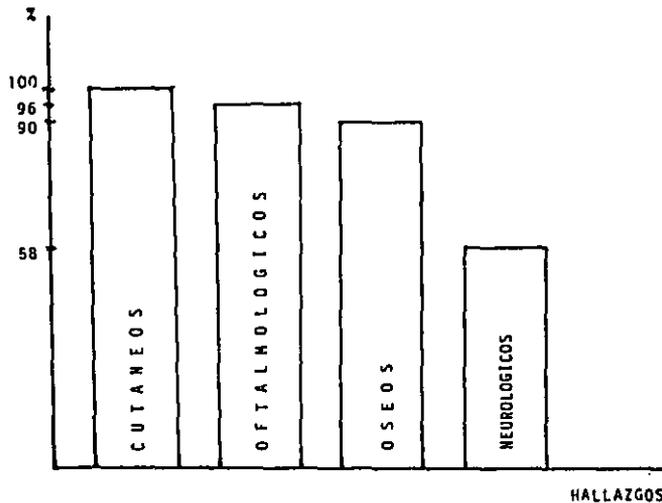
Manifestaciones cutáneas.- Las alteraciones cutáneas estuvieron representadas principalmente por los cambios pigmentarios observándose en todos los pacientes (100%), mientras que los neurofibromas se presentaron en 43% (86%). Entre los primeros los más frecuentes fueron las manchas café con leche que se observaron en todos los casos (100%) y las manchas efelidiformes en 48 casos (96%); otros fueron la pigmentación difusa en 22 casos (44%), la hiperpigmentación sobre neurofibromas plexiformes en 20 casos (40%) y, por último, las manchas hiperpigmentadas palmares en 3 casos (6%) (cuadro 3).

Las manchas café con leche y la hiperpigmentación sobre neurofibromas plexiformes constituyeron los signos más precoces de la enfermedad, observándose las primeras al nacimiento o durante el primer año en el 86% de los casos (cuadro 4). Referente a sus caracteres morfológicos, su tamaño y número tuvieron un amplio rango de variación: el número promedio de manchas en menores de 18 años fue de 12, mientras que este número ascendió a 29 en los

Cuadro 2.- Motivo de consulta inicial en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatología del Hospital General de México, S.S.

| MOTIVO DE CONSULTA | No. de Casos | % |
|----------------------------------|--------------|-----|
| Relacionado con la enfermedad | 32 | 64 |
| No relacionado con la enfermedad | 18 | 36 |
| T O T A L | 50 | 100 |

Gráfica 2.- Hallazgos en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatología del Hospital General de México, S.S.



Cuadro 3.- Manifestaciones cutáneas en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatooncología del Hospital General de México, S.S.

| MANIFESTACION CUTANEA | No. de Casos | % |
|--|--------------|-----|
| Manchas café con leche | 50 | 100 |
| Manchas efelídiformes | 48 | 96 |
| Neurofibromas cutáneos | 43 | 86 |
| Neurofibromas plexiformes | 24 | 48 |
| Pigmentación difusa | 22 | 44 |
| Pigmentación sobre neurofibromas plexiformes | 20 | 40 |
| Pigmentación palmar | 3 | 6 |
| Neurofibromas subcutáneos | 2 | 4 |

Cuadro 4.- Edad de aparición de las principales lesiones cutáneas en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatooncología del Hospital General de México, S.S.

| Edad de Aparición (años) | Manchas café con leche | Manchas efelídiformes | Neurofibromas |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|---------------|
| Nacimiento | 74 | 2 | 12 |
| 0- 1 | 12 | 2 | 2 |
| 2- 3 | 8 | 4 | 2 |
| 4- 5 | 2 | 10 | 2 |
| 6- 7 | 2 | 24 | 2 |
| 8- 9 | 2 | 22 | 4 |
| 10-11 | 0 | 14 | 6 |
| 12-13 | 0 | 8 | 16 |
| 14-15 | 0 | 4 | 4 |
| 16-17 | 0 | 2 | 4 |
| 18- + | 0 | 4 | 30 |

pacientes mayores de esta edad. En el primer grupo el número mínimo de manchas observadas fue de 6 apreciándose ésta cifra en dos niños de 0-1 año, éste aumentó a 8 hacia los 3 años y a 11 a los 8 años, cifra que permaneció entre los 9 y 12 años para aumentar a 18 entre los 15 y 17 años. En los mayores de 18 años el número mínimo de lesiones fue de 20 y el máximo de 42, correspondiendo a pacientes entre los 18-25 años y a los que superaban los 40 años, respectivamente. El cuadro 5 pone de manifiesto el carácter evolutivo de estas lesiones en función de la edad. Las lesiones de mayor tamaño (≥ 1.5 cm) fueron observadas en los adultos no apreciándose alguno sólo con lesiones menores de este tamaño; en su mayoría fueron observadas lesiones que medían como promedio 3×2 cm., sin embargo, se apreciaron lesiones mucho más grandes que en su diámetro mayor alcanzaban los 14 cm., predominando en las regiones lumbosacras, glúteos y muslos. Las lesiones de menor tamaño fueron apreciadas en los menores de 5 años, en su mayoría entre los 0.5 a 2 cm. alternando con lesiones más pequeñas. Su localización más frecuente fue el tronco (100%), los miembros superiores (98%) y los inferiores (94%), con una relativa baja frecuencia en la cara y el cuello (cuadro 6).

Las manchas efelidiformes, la segunda alteración pigmentaria en frecuencia, se desarrollaron principalmente entre los 6 y 9 años (44%); su presencia al nacimiento sólo fue recordada en un caso (cuadro 4). Se presentaron diseminadas afectando dos o más pliegues en la mayoría de los casos (96%); su localización fue, en orden decreciente de frecuencia, las axilas, el cuello y

Cuadro 5.- Número de manchas café con leche en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatooncología del Hospital General de México, S.S.

| Número de manchas café con leche | Menores de 18 años | Mayores de 18 años | No. Total de pacientes |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Ninguna | 0 | 0 | 0 |
| Escasas (1-6) | 2 | 0 | 2 |
| Pocas (7-16) | 7 | 2 | 9 |
| Numerosas (> 17) | 4 | 35 | 39 |

Cuadro 6.- Distribución topográfica de las principales lesiones cutáneas en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatooncología del Hospital General de México, S. S.

| LESION CUTANEA | T O P O G R A F I A | | | | | |
|---------------------------|---------------------|------|--------|--------|-------------|-------------|
| | Piel Cabelluda | Cara | Cuello | Tronco | Miembro Sup | Miembro Inf |
| Manchas café con leche | 0 | 36 | 38 | 100 | 98 | 94 |
| Manchas efeloidiformes | 0 | 54 | 90 | 96 | 8 | 6 |
| Neurofibromas cutáneos | 20 | 40 | 24 | 78 | 64 | 62 |
| Neurofibromas plexiformes | 0 | 8 | 4 | 24 | 12 | 16 |
| Neurofibromas subcutáneos | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |

las ingles y, con menor frecuencia en la cara, los pliegues submamarios, de la cintura, antecubital y poplíteos (cuadro 6). En los niños las axilas y el cuello fueron las inicialmente afectadas. La pigmentación difusa fue observada en el 44% de los casos, preferencialmente con localización periorbitaria, observándose en un sólo caso fuera de ésta. Las manchas sobre neurofibromas se observaron en el 40% y en su mayoría congénitas, precediendo a neurofibromas plexiformes que se desarrollaron en la infancia. Las manchas hiperpigmentadas palmares fueron los cambios menos frecuentemente observados en nuestra serie (6%), por debajo de lo observado por Yesudian y col.⁸⁸ en su serie.

Los neurofibromas cutáneos fueron observados en 43 pacientes (86%), seguidos por los plexiformes observándose 32 lesiones en 24 casos (48%) y, por último, los subcutáneos en dos pacientes (4%) (cuadro 3). El momento de aparición de los neurofibromas varió importantemente según su tipo clínico: los plexiformes, en su mayoría, aparecieron al nacimiento o en el transcurso de la primera década, mientras que los cutáneos u subcutáneos, en mayor proporción hicieron su aparición alrededor de la pubertad (cuadro 4), lo que está de acuerdo con la literatura. La variedad cutánea se presentó predominantemente en el tronco (78%), en las extremidades superiores (64%), en las inferiores (62%) y con menor frecuencia se observó la afectación de la cara y el cuello (cuadro 6). Las regiones menos involucradas, en orden decreciente de frecuencia, fueron la piel cabelluda, las plantas y las palmas. El tamaño de estas lesiones osciló entre los 0.5 y 7 cm. y en su mayoría sési-

les; las lesiones pediculadas se observaron en los pacientes de mayor edad, adoptando características clínicas similares a los fibromas blandos. Su consistencia fue en general blanda, pero más firmes a la palpación en palmas y plantas, siendo asintomáticos en su gran mayoría. El prurito en las lesiones fue reportado por 7 pacientes (14%) y, subjetivamente, clasificado de ligero a moderado al no observarse lesiones secundarias del rascado; su observación fue predominante en lesiones de reciente aparición como lo ha señalado Riccardi.^{32, 56} En la mayoría de los pacientes, los neurofibromas no ocasionaron complicaciones, aparte del problema cosmético; sólo un caso cursó con hipoacusia secundaria a la localización de una de estas lesiones en el conducto auditivo externo y otro caso con conjuntivitis secundaria a la distorsión palpebral por neurofibromas en esta localización. Los neurofibromas cutáneos del pezón y la areola, signos de elevada especificidad de la forma clásica de la neurofibromatosis, se observaron sólo en los pacientes postpuberales, predominando en el sexo femenino (30%) en relación con el masculino (8%); en este último, se observaron en contigüidad de lesiones de áreas vecinas como lo han observado otros autores.⁷⁸ La progresión de los neurofibromas cutáneos en función de la edad se pone de manifiesto en el cuadro 7.

La variedad plexiforme, igualmente, predominó en el tronco y las extremidades; en la cara se localizaron de preferencia en los párpados superiores y en la región mandibular. Su tamaño fue mayor que el de los cutáneos, alcanzando mayores proporciones en las extremidades (30-40 cm.), observándose un caso con ele

fantiasis neuromatosa; su número máximo fue dos lesiones por paciente. Aquellos neurofibromas plexiformes que estaban en relación con manchas hiperpigmentadas en la superficie, aparecieron más tempranamente. Se observaron tres neurofibromas subcutáneos en dos pacientes (4%), el de mayor tamaño de 4 x 3 cm. se presentó en la pierna derecha de un paciente cursando con neuropatía periférica; los de menor tamaño (1 x 0.5 cm.) en la cara lateral del cuello fueron confundidos con adenopatías y tuberculosis ganglionar.

No se observaron lesiones de tipo vascular y atrófico.

Manifestaciones oftalmológicas.- La elevada frecuencia de hallazgos oftalmológicos en nuestra serie fue explicada en su mayoría por la presencia de los nódulos de Lisch (cuadro 8), los cuales fueron observados en 48 casos (96%), una frecuencia similar a la encontrada por Huson y col.¹⁰⁴ En los mayores de 18 años se observaron en el 100% de los casos; este valor disminuyó a 84% en los menores de esta edad y a 33% en los niños menores de 6 años, frecuencia regresiva en función de la edad; datos que concuerdan con lo reportado por otros autores.^{72,102-104} La mayoría de estas lesiones (87.5%) fueron bilaterales, y en menor proporción (12.5%) unilaterales, cursando asintomáticos en su totalidad. El segundo hallazgo en frecuencia, al igual que en la serie de Ricciardi y Lewis,¹⁰² lo constituyó el engrosamiento de nervios corneales, el cual se presentó en 12 casos (24%), siendo bilateral o unilateral y afectando el lado nasal o temporal de la córnea. Otras alteraciones, en orden de frecuencia, fueron los neurofibro-

Cuadro 7.- Número de neurofibromas en 50 casos de enfermedad de Von Redlinghausen del Departamento de Dermatología oncológica del Hospital General de México, S.S.

| Número de Neurofibromas | Menores de 18 años | Mayores de 18 años | No. Total de pacientes |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Ninguno | 8 | 0 | 8 |
| Escasos (10) | 4 | 6 | 10 |
| Pocos (10-99) | 1 | 18 | 19 |
| Numerosos (100-500) | 0 | 7 | 7 |
| Incontables | 0 | 6 | 6 |

Cuadro 8.- Hallazgos oftalmológicos en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatooncología del Hospital General de México, S.S.

| Hallazgos Oftalmológicos | No. de Casos | % |
|---------------------------------------|--------------|----|
| Módulos de Lisch | 48 | 96 |
| Engrosamiento de nervios corneales | 12 | 24 |
| Neurofibromas palpebrales cutáneos | 6 | 12 |
| Neurofibromas palpebrales plexiformes | 3 | 6 |
| Ectropión uveal | 2 | 4 |
| Alteración fundoscópica | 2 | 4 |
| Glaucoma | 1 | 2 |
| Exoftalmo | 1 | 2 |
| Hipertelorismo | 1 | 2 |
| Mancha café conjuntival | 1 | 2 |
| Hamartoma coroidal | 1 | 2 |

mas cutáneos palpebrales (12%) y plexiformes (6%), ectropión uveal (4%), alteraciones fundoscópicas secundarias a glioma óptico y a neoplasia cerebral (4%); en menor proporción (2%) fueron otros hallazgos como glaucoma en un caso asociado a neurofibroma plexiforme palpebral, exoftalmo secundario a glioma óptico, hipertelorismo secundario a displasia cráneo-facial, mancha café con leche conjuntival y hamartoma coroideo. La baja frecuencia de este último hallazgo en nuestro estudio puede haber obedecido a la no inclusión de la fluoroangiografía en nuestro protocolo.

Manifestaciones óseas. - Las alteraciones óseas en nuestra serie fueron variadas y de frecuencia elevada (90%) (cuadro 9 y gráfica 2), duplicando casi el valor reportado en la serie de Brasfield y Das Gupta,⁹⁵ ésto probablemente debido al carácter retrospectivo de su estudio que, además, no incluyó hallazgos que recientemente se han visto en estrecha relación con la enfermedad. Los dos hallazgos esqueléticos más frecuentes en nuestra serie lo constituyeron el acortamiento de una extremidad pélvica en 29 casos (58%) y la escoliosis en 28 casos (56%), este último valor cae dentro del rango reportado.⁷⁷ En 16 casos (57%) se observó la variedad displásica de escoliosis (asociada a cifosis en 4 casos) y en 12 casos (43%) formas no displásicas, concordando con las observaciones de Winter y col.¹⁴⁸ que encontraron la forma displásica más frecuente. La talla baja fue el tercer hallazgo en nuestro estudio (40%); al comparar los valores encontrados de talla con las tablas para la población mexicana se observó que el 80% estaba por debajo de la 50ª percentila y sólo el 20% por encima de ésta, porcentaje

superior al reportado por Dunn⁷² en su serie. En frecuencia le siguieron la espina bífida (14%), las erosiones óseas (10%) y el macrocráneo (10%); en relación a este último sólo un paciente cursó con retraso mental lo que indica la poca correlación entre este hallazgo y las alteraciones neurológicas, dato ya señalado por algunos autores.³² Se observaron con menor frecuencia la hipoplasia ósea (6%), el alargamiento de huesos largos (4%), el geno valgo (4%), el pecho excavado (4%), el pie equino (4%), el pie zambo (4%), y otras como la displasia cráneo-facial, los quistes óseos, la deformidad de arcos costales y la distorsión cervical por un neurofibroma plexiforme. De todos, las deformidades espinales y el acortamiento de la extremidad pélvica fueron los que ameritaron más frecuentemente tratamiento ortopédico.

Manifestaciones neurológicas.- Los hallazgos neurológicos se observaron en el 58% de los pacientes (gráfica 2 y cuadro 10), encontrándose como alteración más frecuente el déficit intelectual (44%), cifra cercana a lo reportado en la literatura;^{56, 72, 126} fue manifestado principalmente por las dificultades del aprendizaje encontrándose que 11 casos (22%) no superaron la primaria, dos casos (4%) cursaron con retraso psicomotor y sólo 3 casos (6%) fueron subjetivamente calificados de retrasados mentales, lo que concuerda con la serie de Dunn y col.⁷² e igualmente confirma la baja frecuencia del retraso mental en las series de los reportes citados.^{54, 56, 78, 128} Las dificultades del habla fueron el segundo hallazgo (16%), seguido por la lesión de un par craneal (14%), donde el VI par fue el más afectado. Otros hallazgos menos

Cuadro 9.- Alteraciones óseas en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatología del Hospital General de México, S.S.

| Alteración Ósea | No. de Casos | % |
|------------------------------------|--------------|----|
| Acortamiento de extremidad pélvica | 29 | 58 |
| Escoliosis | 28 | 56 |
| Talla baja | 20 | 40 |
| Espina bifida | 7 | 14 |
| Erosiones óseas | 5 | 10 |
| Macrocráneo | 5 | 10 |
| Hipoplasia ósea | 3 | 6 |
| Alargamiento de huesos largos | 2 | 4 |
| Engrosamiento perióstico | 2 | 4 |
| Geno valgo | 2 | 4 |
| Pecho excavado | 2 | 4 |
| Pie equino | 2 | 4 |
| Pie zambo | 2 | 4 |
| Otra | 5 | 10 |

Cuadro 10.- Alteraciones neurológicas en 50 casos de enfermedad de Von Recklinghausen del Departamento de Dermatología del Hospital General de México, S.S.

| Alteración Neurológica | No. de Casos | % |
|---------------------------------------|--------------|----|
| Déficit intelectual | 22 | 44 |
| Defectos del habla | 8 | 16 |
| Lesión de par craneal | 7 | 14 |
| Convulsiones | 6 | 12 |
| Anormalidades electroencefalográficas | 4 | 8 |
| Neoplasias del S N C | 2 | 4 |
| Cefalea | 2 | 4 |

frecuentes fueron las convulsiones (12%), las alteraciones electroencefalográficas (8%), la cefalea migrañosa (4%) y las neoplasias del sistema nervioso central, representadas por un glioma óptico y una neoplasia intracraneal no especificada.

La malignidad en nuestra serie estuvo representada por un schwannoma maligno detectado en una joven de 15 años que se presentó con una lesión en la pared costal que se proyectaba intratorácicamente; el antecedente de una lesión previa interpretada clínica y radiológicamente como un neurofibroma así como la observación de restos de este tipo de lesión de variedad plexiforme en el estudio histopatológico, permite interpretar esta neoplasia maligna como secundaria a un neurofibroma preexistente.

Correlación clínica.- Tratando de correlacionar las manifestaciones cutáneas con las oftalmológicas, óseas y neurológicas, observamos que estas tres últimas se presentaron indistintamente en aquellos pacientes con mayor o menor número de lesiones pigmentarias o neurofibromas, es decir, pacientes con mayor afectación cutánea no siempre estaban mayormente comprometidos y viceversa. Aplicando los criterios de severidad clínica de Riccardi, basada en hallazgos clínicos (véase pag. 71), encontramos una minoría (22%) con el grado 4 de severidad, mientras que el resto (78%) cursó con lesiones, en su mayoría, de poca importancia. Dentro de las alteraciones que permitieron la inclusión de los pacientes en ese último grado de severidad fueron, en orden de frecuencia: 1) la escoliosis displásica que ameritó su intervención quirúrgica, 2) el retraso mental, 3) las neoplasias del sistema

nervioso central, 4) el neurofibrosarcoma y 5) el neurofibroma plexiforme palpebral asociado a glaucoma que ameritó su intervención quirúrgica. Estas alteraciones se diagnosticaron en la primera década o al inicio de la segunda, correspondiendo al primer pico de alteraciones de aparición temprana.

Histopatología.— En cuanto a los hallazgos de los estudios de microscopía electrónica de 7 muestras de piel pigmentada y 6 de piel aparentemente sana obtenidas de 6 pacientes, se determinó la presencia de los macromelanosomas en 6 (85%) de 7 muestras de piel pigmentada (5 manchas café con leche y una efelidiforme) no observándose únicamente en una mancha café con leche de un niño menor de 2 años. Se apreciaron también estos macromelanosomas en sólo dos muestras de piel aparentemente sana. La frecuencia del hallazgo de esta alteración estuvo en relación con la presencia de lesiones pigmentadas y la edad del paciente.

Conclusiones:

- 1.- La neurofibromatosis constituyó la facomatosis más frecuente en la consulta del Departamento de Dermatooncología del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S.
- 2.- Se encontró un predominio del sexo femenino (66%), tal vez explicado por la ya conocida mayor afluencia de este sexo a la consulta externa de Dermatología.
- 3.- Las manchas café con leche se observaron en el 100% de los pacientes siendo las manifestaciones iniciales de la enfermedad, presentándose tempranamente; las efelidiformes se observaron en el 96%, pero su aparición fue más tardía, principalmente entre

los 6 y 9 años.

4.- Los neurofibromas se presentaron en el 86% de los casos. La variedad plexiforme fue de aparición más precoz, constituyendo el principal motivo de consulta en la primera década; los cutáneos y subcutáneos, de aparición más tardía alrededor de la pubertad.

5.- Las alteraciones oftalmológicas se encontraron en el 96% de los pacientes siendo los nódulos de Lisch lo más frecuentes (96%). La frecuencia de esta observación estuvo en relación con la edad de los pacientes, apreciándose en sólo 33% de los menores de 6 años. Esta alteración fue de carácter asintomático.

6.- Las manifestaciones óseas se presentaron en el 90% de los casos; las más frecuentes fueron el acortamiento de una extremidad pélvica (58%) y la escoliosis (56%).

7.- Las alteraciones neurológicas se observaron en el 58% de los pacientes, predominando el déficit intelectual (44%). Si bien estas alteraciones fueron menos frecuentes que las anteriores se consideran de mayor severidad.

8.- Se estableció la poca correlación existente entre las lesiones cutáneas y los hallazgos sistémicos, por lo que es difícil asegurar un pronóstico en base al compromiso cutáneo.

9.- La progresión de las lesiones cutáneas y de los nódulos de Lisch está en función de la edad, observándose su mayor proporción en pacientes de mayor edad, en cambio, la frecuencia de las alteraciones óseas y neurológicas no mostró grandes variaciones en relación con la edad, aunque se observó su aparición en edades tempranas.

10.- La frecuencia de malignidad en nuestra serie fue baja (2%) representada por un schwannoma maligno secundario a la degeneración de un neurofibroma plexiforme.

11.- Con respecto a la histopatología, el hallazgo de los macromelanosomas constituye una ayuda en el diagnóstico diferencial de las manchas café con leche, pero no es patognomónico y puede observarse en otras lesiones pigmentadas y en la piel de apariencia normal de los pacientes con neurofibromatosis. Su presencia parecería estar en función de la edad.

12.- De todo lo anterior, puede deducirse que el abordaje de este padecimiento debe tener un enfoque multidisciplinario, sin embargo sería recomendable un protocolo de estudio que incluiría la historia clínica completa y la dermatológica así como la valoración oftalmológica con la finalidad de precisar si se trata de la forma clásica de la neurofibromatosis. Dentro de los exámenes paraclínicos a solicitar deberían incluirse las radiografías de cráneo, de columna vertebral, de tórax y la evaluación psicométrica. Estudios más específicos como la tomografía axial computada, los de resonancia magnética y otros, en nuestro medio, deben quedar reservados a cada caso en particular en base a los hallazgos clínicos de las distintas especialidades. El seguimiento de estos casos debe ser cercano, dado el reconocido riesgo de estos pacientes a desarrollar neoplasias de diversa índole.

Resumen:

Se estudian prospectivamente 50 pacientes que cumplen los criterios de la enfermedad de Von Recklinghausen encontrándo-

se una frecuencia elevada de alteraciones cutáneas, oftalmológicas, óseas y neurológicas que no parecían guardar correlación entre sí, considerándose las dos últimas de mayor importancia por su severidad, por lo que su diagnóstico y manejo temprano, así como la valoración periódica son recomendadas.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Owen LG, Hanno R. Neurocutaneous syndromes. *Cutis* 1978;21:848-51.
- 2.- Desmons F. Les signes cutanés des phacomatoses. *Dermatologica* 1980; 161 (Suppl):22-41.
- 3.- Yakovlev PI, Guthrie RH. Congenital ectodermoses in epileptic patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;26:1145-1194.
- 4.- Degos R. *Dermatologia*. 1^a ed. Paris: Flammarion. 1980;780a-783i.
- 5.- Saddy EM, Obadia I, Azulay RO. Neurofibromatose: revisão histórica. *An bras Dermatol* 1985; 60:389-394.
- 6.- Atherton DJ, Rook A, Naevi and other developmental defects. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FIG, ed *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1986; 167-227.
- 7.- Harzberg JJ, Wissemann A. Die funfte phakomatose. *Dermatologica* 1963; 126:106-123.
- 8.- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med* 1960;262:908-912.
- 9.- Ota N, Kawamura T, Ito N. Phacomatosis pigmentovascularis. In: Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, et al. *Phacomatosis pigmentovascularis: a new syndrome?*. Report of four cases. *Ped Dermatol* 1987; 4:189-196.
- 10.- Lee RT. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Neurol* 1986;4:239-258.
- 11.- Gómez MR. Neurocutaneous diseases: a practical approach. *Stg neham: Butterworth Publ.* 1987; XI-XII.
- 12.- Adams RD. Neurocutaneous diseases. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill. 1986;2022-2062.
- 13.- Carter DM, O'Keefe EJ. Hereditary cutaneous disorders. In: Moschella SL, Hurley HL. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1985; 1182-1233.
- 14.- Riccardi VM. Neurofibromatosis: the importance of localized or otherwise atypical forms. *Arch Dermatol* 1987; 123:882-883
- 15.- Ober WB. Mark Akenside, MD (1721-1770): first description of multiple neurofibromatosis. *Am J Pathol* 1978;92:315.
- 16.- Wander JN, Das Gupta TK. Neurofibromatosis. *Curr Probl Surg* 1977; 4:1-81.
- 17.- Wilkins RH, Brody IA, Durham NC. Neurological classics: von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1971; 24:374-377.
- 18.- Crump T. Translation of case reports in ueber die multiplen fibrome der haut und ihre beziehung zu den multiplen neuromen by F.v. Recklinghausen. *Adv Neurol* 1981; 29:259-275.
- 19.- Carswell H. "Elephant man" had more than neurofibromatosis. *JAMA* 1982; 248:1032-1033.
- 20.- Tibbles JAR, Cohen MM. The proteous syndrome: the elephant man diagnosed. *Br Med J* 1986; 239: 683-685.

- 21.- Young DF, Eldridge R, Gardner WJ. Bilateral acoustic neuroma in a large kindred. JAMA 1970;214: 347-353.
- 22.- Schenkein I, Bueker ED, Helson L, et al. Increased nerve-growth-stimulating activity in disseminated neurofibromatosis. N Engl J Med 1974; 290: 613-614.
- 23.- Miller R M, Sparkes R. Segmental neurofibromatosis. Arch Dermatol 1977; 113:837-838.
- 24.- Riccardi V M. Cell-cell interaction as an epigenetic determinant in the expression of mutant neural crest cells. Birth Defects 1979; 15: 89-98.
- 25.- Riccardi VM. Pathophysiology of neurofibromatosis: IV. dermatologic insights into heterogeneity and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 1979; 3: 157-166.
- 26.- Riccardi V M. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. Curr Probl Cancer 1982;7:1-34.
- 27.- Takiguchi PS, Ratz J. Bilateral dermatomal neurofibromatosis. J Am Acad Dermatol 1984; 10:451-453.
- 28.- Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long term follow-up of Von Recklinghausen neurofibromatosis: survival and malignant neoplasm. N Engl J Med 1986; 314: 1010-1015.
- 29.- Wasserteil BA, Bruce S, Riccardi VM. Non-von Recklinghausen's neurofibromatosis presenting as hemifacial neurofibromas and contralateral café au lait spots. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 1090-1096.
- 30.- Riccardi VM. Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth: preliminary experience with ketotifen. Arch Dermatol 1987; 123: 1011-1016.
- 31.- Le Dovanin NM. Investigations on the neural crest: methodological aspects and recent advances. Ann NY Acad Sci 1986; 486: 66-86.
- 32.- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305: 1617-1627.
- 33.- Kissel P, André JM, Jacquier A. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: phacomatosis and neurocristopathy. New York: Masson Publ. 1981: 223-232.
- 34.- Bolande RP. The neurocristopathies: a unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. Hum Pathol 1974; 5:409-429.
- 35.- Bolande RP. Neurofibromatosis - the quintessential neurocristopathy: pathogenetic concepts and relationships. Adv Neuro 1981; 29:67-75.
- 36.- Sergejev AS. On the mutation rate of neurofibromatosis. Humangenetik 1975; 28:129-138.
- 37.- Carey JC, Laub JM, Hall BD. Penetrance and variability in neurofibromatosis: a genetic study of 60 families. Birth Defects 1979; 15:271-281.
- 38.- Rubenstein AE. Neurofibromatosis: a review of the clinical problem. Ann NY Acad Sci 1986; 486:1-13.
- 39.- Weber FP. Cutaneous pigmentation as an incomplete form of Recklinghausen's disease, with remarks on the classification of incomplete and anomalous forms of Recklinghausen's disease.

- se, with remarks on the classification of incomplete and anomalous forms of Recklinghausen's disease. In: Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987; 17:445-447.
- 40.- Riccardi VM, Leiner B. Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. *Birth Defects* 1977;13:131-138.
 - 41.- Riccardi VM. Neurofibromatosis heterogeneity. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 518-519.
 - 42.- Carey JC, Baty BJ, Johnson JP, et al. The genetic aspects of neurofibromatosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 486:45-55.
 - 43.- Bunday S, Brett E M. Genetics and Neurology. New York:Churchill Livingstone. 1985: 27-48.
 - 44.- Riccardi VM. Neurofibromatosis: an overview and new directions in clinical investigations. *Adv Neurol* 1981;29:1-9.
 - 45.- Crowe FW, Schull WJ, Neel JB. A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. In: Carey HC, Baty BJ, Johnson JP, et al. The genetic aspects of neurofibromatosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 486:45-55.
 - 47.- Riccardi VM, Dobson CE, Chakraborty, et al. The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. paternal age as a factor in the origin of new mutations. *Am J Med Genet* 1984; 18: 169-176.
 - 48.- Knudson AG. A geneticist's view of neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1981; 29: 237-243.
 - 49.- Spence MA, Bader JL, Parry DM, et al. Linkage analysis of neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease). *J Med Genet* 1983; 20: 334:337.
 - 50.- Dunn BC, Ferrell RE, Riccardi VM. A genetic linkage study in 15 families of individuals with Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985;22:403-407.
 - 51.- Kao YS, Kao-Shan CS, Knutsen T, et al. Neurofibromatosis: no chromosomal defect by prophasebanding technique. In: Gómez MR Neurocutaneous diseases: a practical approach. Stoneham; Butterworth Publ. 1987:11-29.
 - 52.- Ichikawa K, Crosley CJ, Culebras A, et al. Coincidence of neurofibromatosis and myotonic dystrophy in a kindred. *J Med Genet* 1981; 18:134-138.
 - 53.- Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Recklinghausen is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987; 236:1100-1102.
 - 54.- Samuelsson B, Axelsson R. Neurofibromatosis: a clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. *Acta Dermatovener (Stockh)* 1981; 95 (Suppl): 67-71.
 - 55.- Huson SM, Compston DAS, Harper PS. Peripheral neurofibromatosis: guidelines for counselling based on a population study in South Wales. *J Med Genet* 1986; 23:468-469.
 - 56.- Riccardi VM. Neurofibromatosis. In: Gomez MR. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Stoneham; Butterworth Publ. 1987: 11-29.
 - 57.- Saddy EMV, Obadia I, Saddy IC, et al. Neurofibromatose: 1-

- dados epidemiológicos e etiológicos, aspectos genéticos e dermatológicos. *An bras Dermatol* 1985; 60:371-378.
- 58.- Huson SM. The different forms of neurofibromatosis. *Br Med J* 1987; 294:113-114.
- 59.- Martuza RL, Eldridge R. Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *N Engl J Med* 1988; 318:684-688.
- 60.- Burton JL, Rook A. Genetics in Dermatology. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of Dermatology*, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1986: 105-166.
- 61.- Fabricant RN, Todaro GJ. Increased serum levels of nerve growth factor in von Recklinghausen's disease. *Arch Neurol* 1981; 38:401-405.
- 62.- Riopelle RJ, Riccardi VM, Faulkner S, et al. Serum neuronal growth factor levels in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Ann Neurol* 1984; 16:54-59.
- 63.- Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, et al. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology* 1980; 30:851-859.
- 64.- Fabricant RN, Todaro GJ. Increased levels of a nerve-growth factor cross-reacting protein in "central" neurofibromatosis. *Lancet* 1979; 1:4-7.
- 65.- Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; 322: 644-647.
- 66.- Sternick M, Rocha GL, Marques AS. Neurofibromatose con expressão singular. *An bras Dermatol* 1970;45:399-401.
- 67.- Weleber RG, Zonana J. Iris hamartomas (Lisch nodules) in a case of segmental neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 1983;96: 740-743.
- 68.- Uhlin SR, Point H. Segmental neurofibromatosis. *South Med J* 1980;73:526-527.
- 69.- Oranje AP, Vuzevski VD, Kalis Tj, et al. Segmental Neurofibromatosis. *Br J Dermatol* 1985; 112:107-112.
- 70.- Roth RR, Martinez R, James WD. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 917-920.
- 71.- Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. In: Wasserteil BA, Bruce S, Riccardi VM. *Non-von Recklinghausen's neurofibromatosis presenting as hemifacial neurofibromatosis and contralateral café au lait spots*. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:1090-1096.
- 72.- Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987; 17:445-447.
- 73.- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, et al. Disorders of pigmentation. In: Fitzpatrick, T B, Eisen A, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*, 3er ed. New York: McGraw-Hill. 1986: 794-876.
- 74.- Person Jr, Perry H O. Recent advances in the phakomatoses. *Int J Dermatol* 1978; 17:1-13.
- 75.- Crowe FN, Schull WJ. Diagnostic importance of café-au-lait spots in neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 1953; 91:758-766.

- 76.- Fienman NL, Yakovac WC. Neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr* 1970; 76:339-346.
- 77.- Crawford AH. Neurofibromatosis in children. *Acta Orthop Scand* 1986; 57 (Suppl): 1-60.
- 78.- Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, natural history, and pathogenesis. In: Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:445-447.
- 79.- Whitehouse D. Diagnostic value of the café-au-lait spot in children. *Arch Dis Child* 1966; 41:316-319.
- 80.- Lerner AB, Fitzpatrick TB. Unpublished data. In: Crowe FW, Schull WJ. Diagnostic importance of café-au-lait spots in neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 1953;91-758-766.
- 81.- Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS, et al. Prevalence of congenital-nevus-like nevi, nevi spili and café au lait spots. *Arch Dermatol* 1985; 121:766-769.
- 82.- Alper J, Holmes LB, Mihm MC. Birthmarks with serious medical significance: nevocellular nevi, sebaceous nevi and multiple café au lait spots. *J Pediatr* 1979; 95:696-700.
- 83.- Tajonar R, Peniche R. Marcas cutáneas congénitas en 1000 niños recién nacidos examinados en el Hospital General de México, S.S. Tesis de Postgrado. 1985;1-82.
- 84.- Fulk CS. Primary disorders of hiperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1-16.
- 85.- Crowe FW. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann Intern Med* 1964; 61:1142-1143.
- 86.- Salzmanowitz VJ. Lentiginosis profusa syndrome:IV, giant pigment granules. *Acta Dermatovener (Stockh)* 1975; 55:481-484.
- 87.- Fitzpatrick TB. Melanin synthesis pathways in the pathogenesis of neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1981; 29:209-210.
- 88.- Yesudian P, Premalatha S, Thambiah AS. Paimar melanotic macules: a sign of neurofibromatosis. *Int J Dermatol* 1984; 23: 468-470.
- 89.- Périn L. Maladie de Recklinghausen (neurofibromatose généralisée) In: Darier J, Sabouraud R, Gougerot H, et al. *Nouvelle Pratique Dermatologique*. Paris: Masson et Cie. 1936: 481-491.
- 90.- Westerhof W, Konrad K. Blue-red macules and pseudoatrophic macules: additional cutaneous signs in neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1982;118-577-581.
- 91.- Crowe FW, Schull WJ, Neel JB. A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. In: Dunn DW. Neurofibromatosis in Childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:445-447.
- 92.- Knight PJ, Reiner CB. Superficial lumps in children: what, when, and why? *Pediatrics* 1983; 72: 147-153.
- 93.- Wettrell G. Neurofibromatosis in children. *Acta Dermatovener (Stockh)* 1981; 95 (Suppl): 72-73.
- 94.- De Dulanto F, Moreno MA, Sintes RN. Enfermedad de von Recklinghausen: a propósito de 16 observaciones. *Actas Dermosifiliogr* 1975; 66:279-292.
- 95.- Brasfield RD, Das Gupta TK. Von Recklinghausen's disease: a clinicopathological study. *Ann Surg* 1972; 175:86-104.

- 96.- Fitzpatrick JE, McDermott M, May D, et al. Eruptive neurofibromatosis associated with anorexia nervosa. Arch Dermatol 1983; 119:1019-1021.
- 97.- Swapp GH, Main RA. Neurofibromatosis in pregnancy. Br J Dermatol 1973;80:431-435.
- 98.- Freedus MS, Doyle PK. Multiple neurofibromatosis with oral manifestations. J Oral Surg 1975; 33:360-363.
- 99.- Greenwald MJ, Weiss A. Ocular manifestations of the neurocutaneous syndromes. Ped Dermatol 1984;2:98-117.
- 100.- Inslar MS, Helm C, Napole S. Conjunctival hamartoma in neurofibromatosis. Am J Ophthalmol 1985; 99:731-733.
- 101.- Saddy EMV, Marchiore E, Obadia I, et al. Neurofibromatose: V-Olho e crânio. An bras Dermatol 1986; 61:125-130.
- 102.- Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis: incidence of iris hamartomas. Ophthalmology 1981;88:348-354.
- 103.- Zehavi C, Romano A, Goodman R. Iris (Lisch) nodules in neurofibromatosis. Clin Genet 1986;29:51-55.
- 104.- Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. Br J Ophthalmol 1987; 71:235-238.
- 105.- Greene CL, Gordon R. Unpublished data. In: Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. Curr Probl Pediatr 1987;17:445-497.
- 106.- Toonstra J, Dandrieu MR, Ippel PF, et al. Are Lisch nodules an ocular marker of the neurofibromatosis gene in otherwise unaffected family members? Dermatologica 1987; 174:232-235.
- 107.- Wolter JR, Butler RG. Pigment spots of the iris and ectropion uveae with glaucoma in neurofibromatosis. Am J Ophthalmol 1964;56:964-973.
- 108.- Grant MW, Walton DS. Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis. Arch Ophthalmol 1968; 79:127-134.
- 109.- Perry HD, Font RL. Iris nodules in von Recklinghausen's neurofibromatosis: electron microscopic confirmation of their melanocytic origin. Arch Ophthalmol 1982; 100:1635-1640.
- 110.- Klein RM, Glassman L. Neurofibromatosis of the choroid. Am J Ophthalmol 1985; 99:367-368.
- 111.- Wolter JR, Gonzalez-Sirit R, Mankin WJ. Neurofibromatosis of the choroid. Am J Ophthalmol 1962; 54:217-225.
- 112.- Savino PJ, Glaser J S, Luxenburg MN. Pulsating enophthalmos and choroidal hamartomas: two rare stigmata of neurofibromatosis. Br J Ophthalmol 1977;61:483-488.
- 113.- Wolter JR. Nerve fibrils in ovoid bodies. Arch Ophthalmol 1965; 73:696-699.
- 114.- Kurosawa A, Kurosawa A. Ovoid bodies in choroidal neurofibromatosis. Arch Ophthalmol 1982;100:1939-1941.
- 115.- Satran L, Letson RD, Seljeskog EL. Neurofibromatosis with congenital glaucoma and buphthalmos in a newborn. Am J Dis Child 1980;134-182-183.
- 116.- Friedman MN, Ritchey CL. Unilateral congenital glaucoma, neurofibromatosis, and pseudoarthrosis. Arch Ophthalmol 1963;70: 294-301.
- 117.- Bost M, Mouillon M, Romanet JP, et al. Glaucoma congenital

- et maladie de Von Recklinghausen. *Pediatrie* 1985;40:207-212
- 118.- Politti F, Sachs R, Barishak R. Neurofibromatosis and congenital glaucoma. *Ophthalmologica* 1978; 176:155-159.
 - 119.- Arseni C, Maretsis M, Maretsis MS. Unilateral pulsating exophthalmos in von Recklinghausen's disease. *Ophthalmologica* 1967;153:409-418.
 - 120.- Mortada A. Pulsating exophthalmos with orbital neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 1967; 64:462-466.
 - 121.- Westerhof W, Delleman JW, Wolters E, et al. Neurofibromatosis and hypertelorism. *Arch Dermatol* 1984;120:1579-1581.
 - 122.- Cottler E. Café-au-lait spots of the fundus in neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1990-1993.
 - 123.- Canale D, Bebin J, Knighton RS. Neurologic manifestations of von Recklinghausen's disease of the nervous system. *Confin Neurol* 1964;24:359-403.
 - 124.- Pearce J. The central nervous system pathology in multiple neurofibromatosis. *Neurology* 1967;17:691-697.
 - 125.- Rodriguez HA, Berthrong M. Multiple primary intracranial tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1966; 14:467-475.
 - 126.- Aron AM. Learning disabilities in children with NF. In: Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987; 17:445-447.
 - 127.- Chao DH. Congenital neurocutaneous syndromes in childhood. *J Pediatr* 1959;55:189-199.
 - 128.- Borberg A. Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen neurofibromatosis. In: Wandler JN, Das Gupta TK. Neurofibromatosis. *Curr Probl Surg* 1977;4: 1-81.
 - 129.- Gómez MR. Tuberous sclerosis. In: Gómez MR. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Stoneham: Butterworth Publ. 1987; 30-52.
 - 130.- Gómez MR. Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity. In: Person JR, Perry H O. Recent advances in the phakomatoses. *Int J Dermatol* 1978;17:1-13.
 - 131.- Gómez MR, Bebin EM. Sturge-Weber syndrome. In: Gómez MR. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Stoneham: Butterworth Publ. 1987:356-367.
 - 132.- Rosman NP, Pearce J. The brain in multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): a suggested neuropathological basis for the associated mental defect. *Brain* 1967; 90:829-837.
 - 133.- Rubinstein LJ. The Malformative central nervous system lesions in the central and peripheral forms of neurofibromatosis: a neuropathological study of 22 cases. *Ann NY Acad Sci* 1986;486:14-29.
 - 134.- Griffith BH, McKinney P, Monroe CW, et al. Von Recklinghausen's disease in children. *Plast Reconstr Surgery* 1972; 49: 647-653.
 - 135.- Saddy EMV, da Cruz AC, Pacheco DA, et al. Neurofibromatose: III-sistema nervoso central e periférico. *An bras Dermatol*

- 1986;61:9-18.
- 136.- Das Gupta TK, Brasfield RD, Strong EW, et al. Benign solitary schwannomas (neurilemomas). *Cancer* 1969;24:355-366.
 - 137.- Kessler HJ, Schettlin CF. Less common malignant skin tumors. In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL. *Cancer of the skin*. Philadelphia: W B Saunders. 1976:1103-1125.
 - 138.- Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006-2021.
 - 139.- D'Agostino AN, Soule EH, Miller RH. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1963; 16:1015-1027.
 - 140.- Lewis RA, Riccardi VM, Gerson LP. et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis.: II-incidence of optic nerve gliomata. In: Dunn DW. *Neurofibromatosis in childhood*. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:445-447.
 - 141.- Spadaro A, Ambrosio D, Moraci A, et al. Nontumoral aqueductal stenosis in children affected by von Recklinghausen's disease. *Surg Neurol* 1986;26:487-495.
 - 142.- Radhakrishnan K, Kak VK, Sridharan R, et al. Adult aqueductal stenosis with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Surg Neurol* 1981;16:262-265.
 - 143.- Veiga JP, Sanchez AG, Guillen MD. Talla baja y neurofibromatosis de Von Recklinghausen. *Archivos dominicanos de Pediatría* 1977;13:197-205.
 - 144.- Norman ME. Neurofibromatosis in a family. *Am J Dis Child* 1972;123:159-160.
 - 145.- Weichert KA, Dihe MS, Benton C, et al. Macrocranium and neurofibromatosis. *Radiology* 1973; 107:163-166.
 - 146.- Bhatia PL, Gupta OP, Gupta SK, et al. Cranial manifestations of mesodermal dysplasia in neurofibromatosis. *Ear Nose Throat J* 1978; 57:76-79.
 - 147.- Crawford AH. Neurofibromatosis in the pediatric patient. *Orthop Clin North Am* 1978; 9:11-23.
 - 148.- Winter RB, Moe JH, Bradford DS, et al. Spine deformity in neurofibromatosis. *J Bone Joint Surg* 1979;61:677.
 - 149.- Ediken J, Hodes PJ. Diagnóstico radiológico de las enfermedades de los huesos. Buenos Aires: ed. Panamericana. 1978: 205-217.
 - 150.- Pitt MJ, Moshere JF, Edeiken J. Abnormal periosteum and bone in neurofibromatosis. *Radiology* 1972;103:143-146.
 - 151.- Maisel RH, Ogura JH. Neurofibromatosis with laryngeal involvement. *Laryngoscope* 1974;84:132-140.
 - 152.- Webb WR, Goodman PC. Fibrosing alveolitis in patients with neurofibromatosis. *Radiology* 1977;122:289-293.
 - 153.- Aughenbaugh GL. Thoracic manifestations of neurocutaneous diseases. *Radio Clin North Am* 1984;22:741-756.
 - 154.- Hardcastle SW, Hendricks M1. Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease)- an unusual cause of parenchymal lung disease. *SA Med J* 1984;66:959-960.

- 155.- Hochberg FH, Dasilva AB, Galdabini J, et al. Gastrointestinal involvement in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Neurology* 1974;24: 1144-1151.
- 156.- Blum MD, Bahson RR, Carter MF. Urologic manifestations of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Urology* 1985:209-217.
- 157.- Saxena KM. Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. *Am J Dis Child* 1970;120:265-271.
- 158.- Kalff V, Shapiro B, Lloyd R, et al. The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 1982;142:2092-2098.
- 159.- Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology* 1974; 25:510-519.
- 160.- Halpern MH, Currarino G. Vascular lesions causing hypertension in neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1965;273:248-252.
- 161.- Tilford DL, Kelsch RC. Renal artery stenosis in childhood neurofibromatosis. *Am J Dis Child* 1973;126:665-668.
- 162.- Bourke E, Gatenby PBB. Renal artery dysplasia with hypertension in neurofibromatosis. *Br Med J* 1971;3:681-682.
- 163.- Ortonne JP, Brocard E, Floret D, et al. Valeur diagnostique des taches café-au-lait (TCL). *Ann Dermatol Veneréol (Paris)* 1980; 107:313-327.
- 164.- Lever WF, Schaumburg - Lever G. *Histopathology of the skin*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1983; 667-680.
- 165.- Johnson BL, Charneco DR. Café au lait spot in neurofibromatosis and in normal individuals. *Arch Dermatol* 1970; 102: 442-446.
- 166.- Jimbow K, Szabó G, Fitzpatrick TB. Ultrastructure of giant pigment granules (macromelanosomes) in the cutaneous pigmented macules of neurofibromatosis. *J Invest Dermatol* 1973; 61:300-309.
- 167.- Konrad K, Wolff K, Honigsmann H. The giant melanosome: a model of deranged melanosome - morphogenesis. *J Ultrastruct Res* 1974;48:102-123.
- 168.- Nakagawa H, Hori Y, Sato S, et al. The nature and origin of the melanin macroglobule. *J Invest Dermatol* 1984;23:134-139.
- 169.- Silvers DN, Greenwood RS, Helwig EB. Café au lait spots without giant pigment granules: occurrence in suspected neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1974;110:87-88.
- 170.- Morris TJ, Johnson HG, Silvers DN. Giant pigment granules in biopsy specimens from cafe au lait spots in neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1982; 118:385-388.
- 171.- Benedict PH, Szabó G, Fitzpatrick TB, et al. Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis. *JAMA* 1968;205:618-626.
- 172.- Harkin JC. Pathology of nerve sheath tumors. *Ann NY Acad Sci* 1986;486:147-154.
- 173.- Lott IA, Richardson EP. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1981; 29:23-33.
- 174.- Mehregan AH. *Pinkus' guide to dermatohistopathology*. 4th ed. Norwalk: Appleton-Century-Crofts. 1986:569-574.

- 175.- Hajdu SI. Pathology of soft tissue tumors. Philadelphia: Lea & Febiger. 1979; 427-482.
- 176.- Dehner LP. Pediatric surgical pathology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1987; 869-899.
- 177.- Taxi JB, Battifora H, Trujillo Y, et al. Electron microscopy in the diagnosis of malignant schwannoma. Cancer 1981; 48:1381-1391.
- 178.- Dunan JV, Cuartero AR, Diaz-Flores L. Enfermedad de von Recklinghausen y neoplasias malignas. Rev Clin Esp 1979; 153: 459-463.
- 179.- Knight WA, Murphy WK, Gottlieb JA. Neurofibromatosis associated with malignant neurofibromas. Arch Dermatol 1973; 107: 747-750.
- 180.- Pantoja E, Llovet RE, Taveras JE. Neoplastic complications of neurofibromatosis. Cutis 1978; 22:677-680.
- 181.- Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. Adv Neurol 1981; 29:33-55.
- 182.- Bader JL. Neurofibromatosis and cancer. Ann NY Acad Sci 1986; 486:57-65.
- 183.- Meadows AT, Obringer AC. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1982; 306:1177-1178.
- 184.- Carswell H. Still dark ages' for neurofibromatosis. JAMA 1982; 248:1034-1035.
- 185.- Walden PA. Wilm's tumor and neurofibromatosis. Br Med J 1977; 1:813-814.
- 186.- Bader JL, Willer RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. J Pediatr 1978; 92:925-929.
- 187.- Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI, et al. Malignant Schwannoma: clinical characteristics, survival, and response to therapy. Cancer 1981; 47:2503-2509.
- 188.- Hall JG. Possible maternal and hormonal factors in neurofibromatosis. Adv Neurol 1981; 29:125-131.
- 189.- Riccardi VM, Wald JS. Discounting an adverse maternal effect on severity of neurofibromatosis. Pediatrics 1987; 79:386-393.
- 190.- Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. On the natural history of von Recklinghausen neurofibromatosis. Ann NY Acad Sci 1986; 486:30-37.
- 191.- Pearson-Webb MA, Kaiser-Kupfer MJ, Eldridge R. Eye finding in bilateral acoustic (central) neurofibromatosis: association with presenile lens opacities and cataracts but absence of Lisch nodules. N Eng J Med 1986; 315:1553-1554.
- 192.- Fitzpatrick TB, Martuza RL. Clinical diagnosis of von Recklinghausen's neurofibromatosis. Ann NY Acad Sci 1986; 486: 383-385.
- 193.- Martuza RL, Philippe I, Fitzpatrick TB, et al. Melanin macroglobules as a cellular marker of neurofibromatosis: a quantitative study. J Invest Dermatol 1985; 85:347-350.
- 194.- Riley FC, Campbell RJ. Double phakomatosis. Arch Ophthalmol 1979; 97:518-520.
- 195.- Thomas JV, Schwartz PL, Gragoudas ES. Von Hippel's disease in association with von Recklinghausen's neurofibromatosis. Br J Ophthalmol 1978; 62:604-608.

- 196.- Jensen NE, Sabharwal S, Walker AE. Naevoxanthoendothelioma and neurofibromatosis. Br J Dermatol 1971; 85:326-330.
- 197.- Newell GB, Stone OJ, Mullins JF. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis. Arch Dermatol 1973; 107:262.
- 198.- Allanson JE, Hall JG, Van Hallen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. Am J Genet 1985; 21:457-462.
- 199.- Opitz JM, Weaber DD. The neurofibromatosis-Noonan syndrome. Am J Med Genet 1985;21:477-490.
- 200.- Claman H N. New hope for neurofibromatosis? - The mast cell connection JAMA 1987; 258:823.
- 201.- Stalder JF, Céliérier RH, Litoux P. Conduite a tenir devant une maladie de Recklinghausen. Ann Dermatol venereol (Paris) 1987; 114:743-748.
- 202.- Ramos-Galvan R. Somatometría pediátrica: estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. Arch Invest Clin 1978;6(Suppl):100-254.



Fig.1.-Manchas café con leche, constituyen el signo clínico más temprano de la neurofibromatosis.



Fig. 2 y 3.-Manchas efelídiformes en dos localizaciones características. Su presencia en edades tempranas permite asegurar el diagnóstico de la enfermedad.



Fig. 4.- El predominio de las manchas eferoides en pliegues ha hecho pensar que factores físicos están involucrados en su aparición y desarrollo (ob-sérvese la localización de estas lesiones en el pliegue de la cintura).



Fig. 5.- La pigmentación difusa de carácter addisoniano ha sido otro hallazgo reportado. En nuestro estudio fue observada predominantemente con localización periorbitaria.



Fig. 6.- La pigmentación sobre neurofibromas plexiformes suele ser la manifestación inicial de este tipo de lesiones.



Fig. 7.- Manchas hiperpigmentadas palmares, otro hallazgo en la enfermedad, fue el cambio pigmentario menos observado en la población estudiada.



Fig. 8.- Neurofibromas cutáneos en distintos estadios evolutivos.



Fig. 9, 10 y 11.- Neurofibromas cutáneos en palmas, plantas y piel cabelluda fueron observados en casos floridos de la enfermedad; en estas localizaciones se presentaron como lesiones dolorosas.

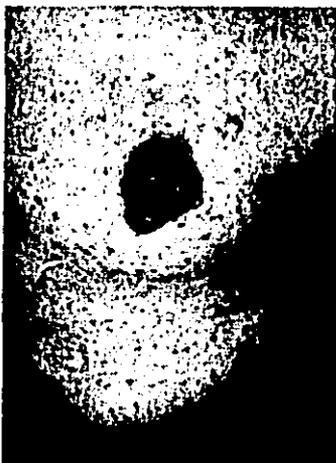


Fig. 12.- Neurofibromas cutáneos localizados en la areola y el pezón (obsérvese la poca afectación de la piel vecina). Su observación predominante en mujeres post puberales indica que estímulos hormonales influyen en su desarrollo.

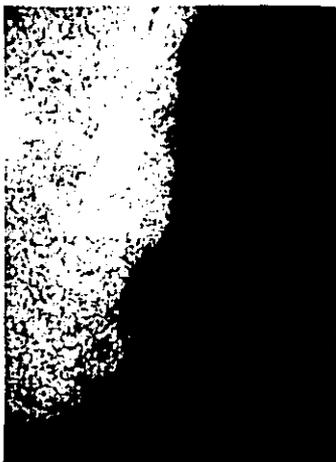


Fig. 13 y 14.- Neurofibromas subcutáneos. Pueden ser fácilmente confundidos con otro tipo de lesiones.



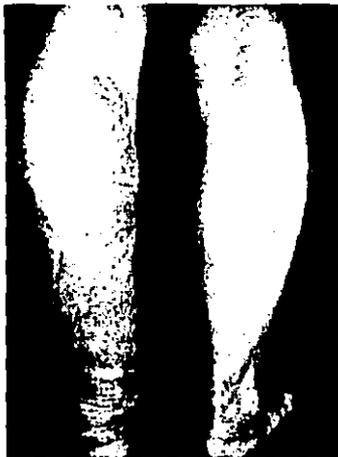
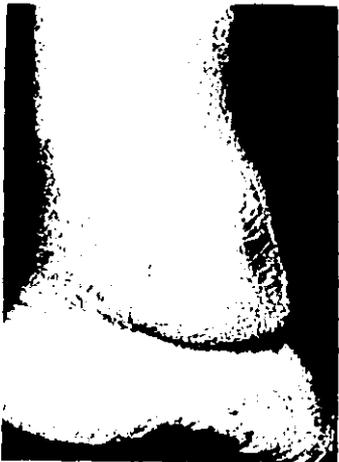


Fig. 15.- Típico neurofibroma plexiforme (obsérvese la hiperpigmentación y la hipertrichosis en su superficie); su localización sobre planos óseos pareció ser un factor indicativo de recidiva posterior a la cirugía.



Fig. 16.- Los neurofibromas plexiformes, en ocasiones, pueden afectar grandes áreas denominándose alg fantíasis neuromatosa.

Fig. 17.- Además de acarrear un problema cosmético los neurofibromas plexiformes de la región mandibular representan un riesgo mayor por su capacidad infiltrativa de áreas vecinas.



Fig. 18 y 19 - El retraso mental fue poco observado en nuestra serie y, al igual que en la literatura, fue superado por los trastornos de aprendizaje. Uno de los pocos casos donde se observó cursó con macrocráneo.



Fig. 20.- El gloma óptico es considerada una de las complicaciones más desvestedoras de la enfermedad de Von Recklinghausen por las secuelas que acarrea su abordaje quirúrgico.



Fig. 21.- Nódulos de Lisch, lesiones asintomáticas pero de gran valor diagnóstico para la forma clásica de la enfermedad.



Fig. 22.- Neurofibroma plexiforme palpebral parcialmente resecado. La infiltración hacia áreas vecinas y el glaucoma asociado ocasionó la pérdida del globo ocular en esta paciente quien porta una prótesis.

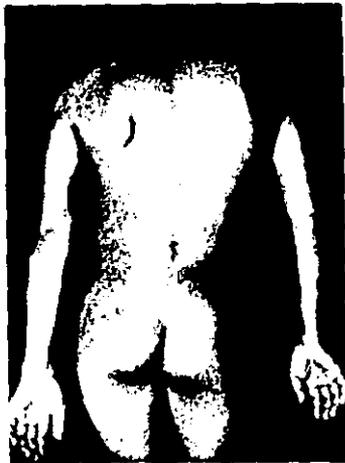


Fig. 23, 24, 25.- El acortamiento de una de las extremidades inferiores constituyó el hallazgo óseo más frecuente en nuestro estudio. Obsérvese el descenso del pliegue glúteo del miembro inferior afectado, la escoliosis compensatoria y la altura desigual de las rodillas, signos clínicos evidentes de esta alteración. Su manejo ortopédico adecuado puede evitar cambios de desmineralización secundarios por desuso, de basculación pélvica y de progresión de la escoliosis.

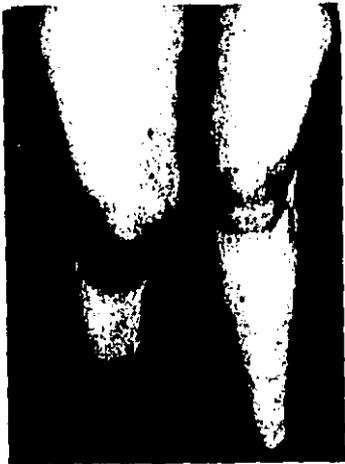




Fig. 26.- Típica escoliosis displásica detectada en una niña de 4 años de nuestra serie (obsérvese la asimetría de los cuerpos vertebrales afectados). Es una de las alteraciones espinales de evolución más rápidamente progresiva.

Fig. 27 y 28.- Es evidente que la detección temprana y la intervención ortopédica de las desviaciones espinales evitan complicaciones cardio-respiratorias y neurológicas subsiguientes.



Fig. 29 30 y 31.- El pecho excavado del tercio esternal inferior el geno valgo y el engrosamiento peri6stico fueron otros hallazgos observados en nuestra serie.



Fig. 22. - Deformidades costales importantes en el hemitorax izquierdo de esta paciente, expresión de cambios displásicos de la enfermedad.



Fig. 33. - Erosiones costales secundarias a neurofibromas.



Fig. 34 y 35.-La hipoplasia ósea, el alargamiento de huesos largos y los quistes óseos (véase extremo distal del húmero) son todos hallazgos reportados en la literatura.



Fig. 36.- Tomografía lineal que muestra el fusionamiento de la superficie posterior de los cuerpos vertebrales; este hallazgo incidental en un niño asintomático neurológico obliga a su seguimiento más cercano.



Los neurofibromas cutáneos pueden, aunque con menor frecuencia que los plexiformes, ocasionar trastornos funcionales. Figura 37 muestra una paciente que cursaba con hipoacusia conductiva secundaria a un neurofibroma que obstruía parcialmente el conducto auditivo externo; la de la figura 38 presentaba varios neurofibromas que distorsionaban el borde palpebral (obsérvese la congestión conjuntival).





Fig. 29, 40 y 41.- Distorsión y desplazamiento lateral de la columna cervical provocados por un neurofibroma plexiforme en una paciente de 12 años incluida en nuestro grupo.



Fig. 42.- Rx de torax que muestra una lesión en pared costal derecha interpretada clínica y radiológicamente como un neurofibroma.



Fig. 43.- Rx de torax de control, 4 años más tarde muestra los cambios evidentes. Histopatológicamente correspondió a un schwannoma maligno.

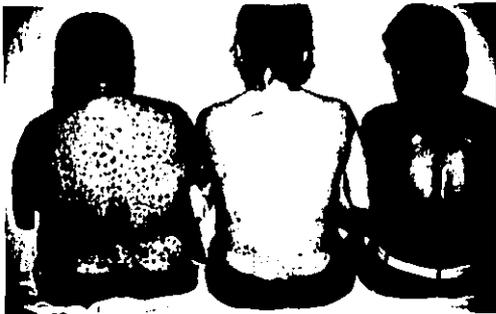


Fig. 44.- Heterogeneidad familiar; dorso de madre, hija e hijo, integrantes de una familia que había acudido al hospital. Es evidente la progresión de las lesiones cutáneas en función de la edad. La madre con mayor número de neurofibromas cutáneos, excepto por la presencia de nódulos de Lisch no presentó otras alteraciones. Sus 2 hijos con menor afectación cutánea presentaban lesiones a otro nivel.



Fig. 45 y 46.- Dorso de dos de los pacientes más severamente afectados desde el punto de vista cutáneo, su evaluación neurológica, oftalmológica y ósea no mostró datos anormales, lo que indica la poca correlación existente entre ellas.



Fig. 47.- Mancha café con leche: a la microscopía de luz con las tinciones de hematoxilina y eosina sólo se aprecia hiperpigmentación de la capa basal de grado variable.



Fig. 48.- Corte a la microscopía electrónica de una biopsia de piel sana.

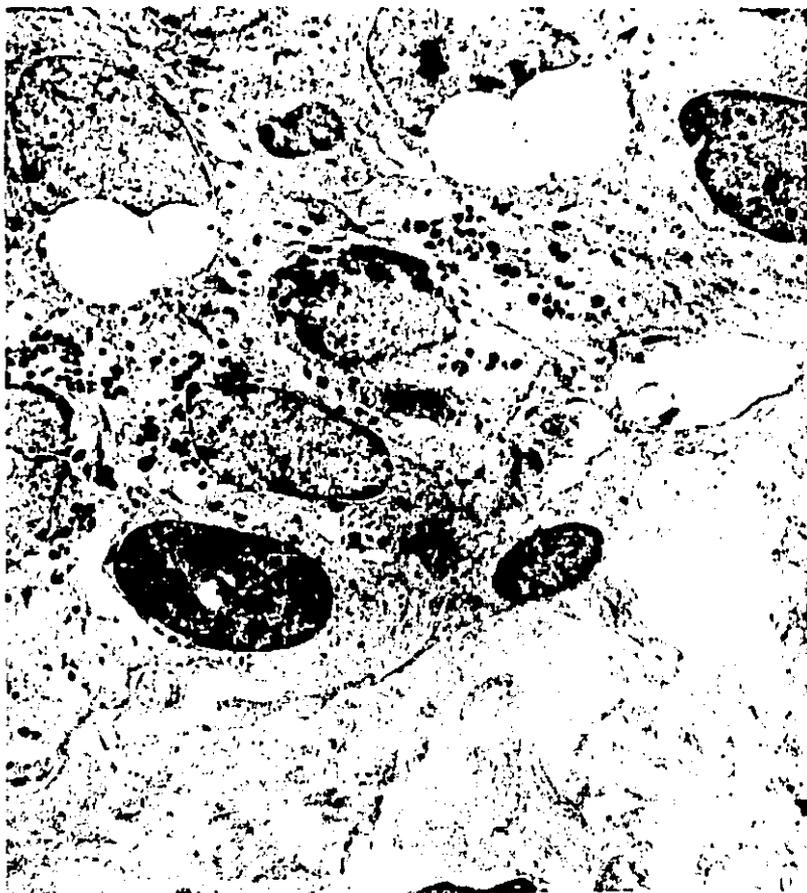


Fig.49.- Un acercamiento de la lesión anterior. Obsérvese hacia la porción inferior un melanocito con sus características dendritas y algunos melanosomas en diferentes estadios evolutivos. En el centro varios melanosomas "empaquetados" dentro de los queratinocitos.

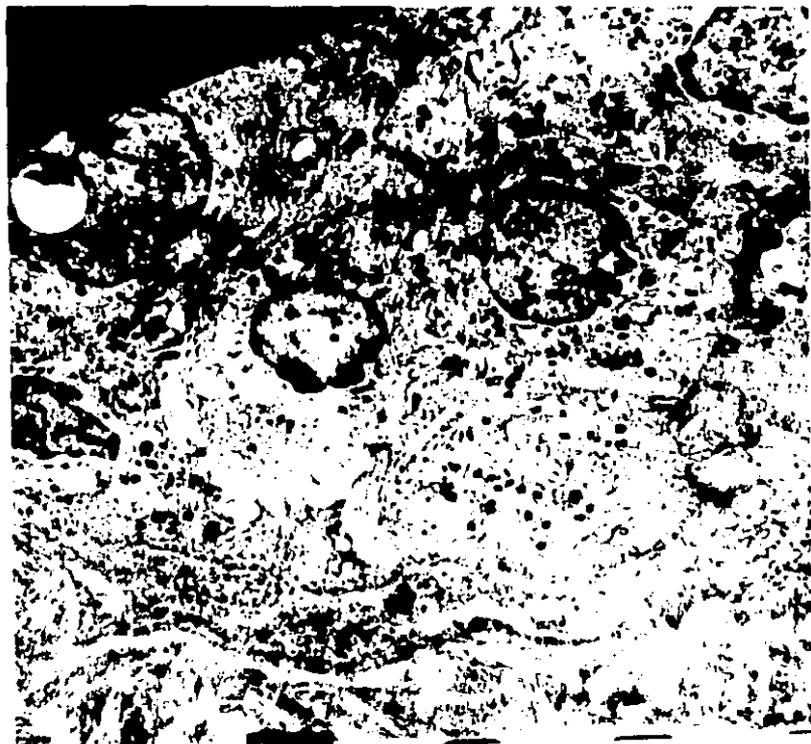


Fig. 5D.- Corte a la microscopía electrónica de una mancha café con leche. Se aprecian algunos macromelanosoma, en su mayoría esféricos (compárese con la figura anterior). Estas estructuras han perdido valor diagnóstico dada su observación en otras lesiones predominantemente pigmentarias. Hoy en día, su cuantificación está siendo estudiada para diferenciar las manchas café con leche de la neurofibromatosis clásica.

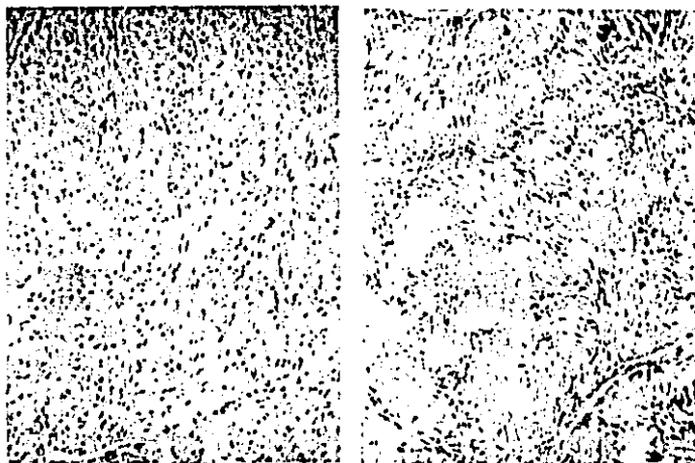


Fig. 51.- Corte microscópico de un neurofibroma cutáneo

Fig. 52.- Aspecto microscópico de un neurilemoma

Fig. 53.- Un acercamiento del corte microscópico de un schwannoma maligno. (obsérvese los cambios anaplásicos).