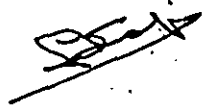


S.S. U.N.A.M. AMA. 18 2a

1985 ~ 1988

CENTRO DERMATOLÓGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"
MÉXICO D.F.

TESIS RECEPCIONAL DE
POSTGRADO
EN




DE FERNANDO LATAPI CONTRERAS

DERMATOLOGÍA
LEPROLOGÍA
Y MICOLOGÍA

• NEUROFIBROMATOSIS MÚLTIPLE :
ESTUDIO DE 40 CASOS •

DRA. MARISA ELENA SERPA PÉREZ


DR. JOSÉ ALVARO PENABAZÁN MTZ.
JEFE DE ENSEÑANZA
UO. 80.

TESIS CON
FALSA FE CR. GRN



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.

INDICE

- I. ABREVIATURAS .5
- II. PROLOGO .6
- III. SINTESIS HISTORICA .8
- IV. EPIDEMIOLOGIA .13
- V. ETIOLOGIA .15
- VI. PATOGENESIS .16
- VII. HISTORIA NATURAL .24
- VIII. CONSEJO GENETICO .26
- IX. CLASIFICACION .29
- X. NEUROFIBROMATOSIS SEGMENTARIA .31
- XI. NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE : MANIFESTACIONES CUTANEAS
 - A) PIGMENTACIONES .52
 - a) Manchas café con leche .52
 - b) Manchas lenticulares o efélides .54
 - c) Melanodermias inespecíficas .55
 - d) Manchas eritemato-violáceas .55
 - e) Manchas y placas pseudoatróficas .56
 - B) PRURITO .37
 - C) HIPERTRICOSIS SACRA .57
 - D) TUMORACIONES .37
 - a) Molusco fibroso .58
 - b) Neurinoma plexiforme .38
 - c) Hiperplasia verrugosa .40
 - d) Schwannoma .40
 - e) Tumores de cabeza y cuello .40
 - f) Degeneración maligna .41

g) Aspectos Histopatológicos .42

h) Tratamiento .42

XII. MANIFESTACIONES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A) GENERALES

a) Retardo mental .44

b) Cefalea .45

c) Alteraciones del lenguaje hablado .45

d) Trastornos cerebro-vasculares .45

e) Crísis convulsivas .46

f) Alteraciones en el EEG .46

g) Macrocefalia .46

B) TUMORES DE LA MEDULA ESPINAL .48

C) OTROS TUMORES .50

XII. ALTERACIONES OCULARES

A) HAMARTOMAS DEL IRIS .55

B) HIPERTELORISMO OCULAR .55

C) MALFORMACIONES PALPEBRALES .57

a) Signo de la "S" itálica

b) Alteraciones del tarso

c) Neurinoma plexiforme del párpado

D) ALTERACIONES DE LA RETINA .57

E) OTRAS .58

XIV. TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

A) SCHWANNOMA .60

B) NEUROFIBROMA .62

C) TUMORES MALIGNOS DE LAS VAINAS .63

XV. LESIONES CARDIO-VASCULARES .65

XVI. ALTERACIONES OSEAS

A) DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL

a) Escoliosis .68

1) Forma displásica

2) Forma no displásica

b) Cifo-escoliosis .69

c) Espondilolistesis .69

B) CRITERIOS DE MANEJO DE LOS PACIENTES CON DEFORMIDAD DE LA COLUMNA VERTEBRAL. .69

C) TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y OTROS CAMBIOS DE TEJIDOS BLANDOS .74

D) ENCORVAMIENTO CONGENITO Y PSEUDOARTROSIS DE LA TIBIA .74

E) ALTERACIONES CRANEALES Y DEL MACIZO FACIAL .74

XVII. NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE. Y EMBARAZO .76

XVIII. ALTERACIONES ENDOCRINAS

A) TRASTORNOS DEL DESARROLLO Y CRECIMIENTO .78

B) PARAGANGLIOMAS .79

C) SINDROME CARCINOIDE .81

XIX. APARATO GENITO-URINARIO .83

XX. APARATO DIGESTIVO

A) TUMORES .86

B) CONSTIPACION .87

XXI. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES .89

XXII. NEOPLASIA EN NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE .92

XXIII. LEUCEMIA Y NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE .95

XXIV. SINDROME DE NOONAN ASOCIADO A NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE .97

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .102

XVI. ESTUDIO DE 40 CASOS .111

I. A B R E V I A T U R A S

NFM	NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE
NF	NEUROFIBROMATOSIS
nf	NEUROFIBROMA
SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SNP	SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO
SNA	SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO
TC	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA
TAC	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA
EEG	ELECTROENCEFALOGRAMA
ECG	ELECTROCARDIOGRAMA
MSH	HORMONA ESTIMULANTE DE LOS MELANOCITOS
MCL	MANCHAS "CAFE CON LECHE"
LCR	LIQUIDO CEFALO-RAQUIDEO
AP	ANTERO-POSTERIOR
EVRH	ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN
S-NF-N	SINDROME NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN
STU	SINDROME DE TURNER-ULLRICH
CDP	CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA
FCN	FACTOR DE CRECIMIENTO NEURAL

II. PROLOGO

Esta tesis fué elaborada para continuar con el trabajo que inició la Dra. Ma. Rosa Rivero Vallado sobre generalidades de las genodermatosis,-- planeándose desde entonces la realización por separado de tesis que trataran cada una de las mismas.

A mí en especial me interesó el tema de Neurofibromatosis múltiple por tratarse de un padecimiento fascinante en su génesis, y cuyas manifestaciones cutáneas pueden ser punto de partida, a manera detectivesca, para encontrar otras alteraciones sistémicas.

Existe la idea generalizada de que no hay nada que hacer con un paciente afectado de Neurofibromatosis múltiple puesto que es un padecimiento incurable y progresivo en su evolución. Sin embargo, puede ofrecerse mucho empezando por el consejo genético y pasando por la cirugía oportuna, el asesoramiento psiquiátrico; fisioterapia y rehabilitación hasta el manejo de las diversas complicaciones óseas, gastro-intestinales, genito-urinarias, etc. y --- por que no, la formación de un "club" de pacientes con Enfermedad de Von Recklinghausen con la finalidad de intercambiar experiencias entre sí y fortalecerse emocionalmente.

En Estado Unidos se cuenta con la Fundación para la Neurofibromatosis, Institución que aporta medios económicos para el estudio de dicho padecimiento. Por el momento no se vislumbra la posibilidad de curación de este mal aunque grandes esfuerzos se están haciendo con respecto al factor de crecimiento neural que parece estar implicado. Lo único que puede hacerse hasta ahora con estos pacientes, tal y como sucede en otros padecimientos crónicos, es brindarles la mejor calidad de vida posible utilizando los medios que estén a nuestro alcance.

Así pues esta revisión trató de ser lo más completa posible, y se complementa con el reporte de los hallazgos más frecuentes en 40 pacientes visto -- en el Centro. El asesoramiento de la tesis estuvo a cargo de los Doctores: Rosa I. Ortíz de Luna, del Departamento de Genética del Hospital Infantil - de México; Edgardo Ruiz García, del Departamento de Neurocirugía del Hospital "10. de Octubre" del ISSSTE; y Virgilio Santamaría del Centro Dermatológico Pascua. Además estuvieron como interconsultantes los Doctores: Ernesto-- Roldán, Médico Internista y Arturo Guarneros, Oftalmólogo, ambos del Centro - Dermatológico Pascua.

III SINTESIS HISTORICA

- 1562: JOSE DE RIVERA " El Españoleta " esculpió la cabeza de un hombre que muestra una tumoración gigante que pende de la región mandibular.
- 1793: LUDWING Y TISELIUS en su " Historia pathológica cutis " hicieron referencia a las tumoraciones cutáneas de la NFM, en Leipzig, Alemania.
- 1803: ODIER introdujo el término NEUROMA para describir a las tumoraciones cutáneas.
- 1806: ALIBERT reporta un caso de NFM mantenido en observación por el médico norteamericano F.G. ROPER.
- 1813: En Italia, el cirujano MONTEGGIA describe un caso de NFM.
- 1822: WISHART señala un caso con tumoraciones intra-cranéanas que llegan a erosionar la calota.
- 1830: SCHWANN observó el predominio de células peri-neurales en dichos tumores.
- 1847: VIRCHOW reportó la enfermedad en varios miembros de una familia.
- 1949: WILLIAM SMITH describió e ilustró 2 casos de NFM como NEUROMA MULTIPLE IDIOPATICO, pero en la autopsia no se pudo demostrar la presencia de elementos nerviosos.
- 1854: MOTT publicó 5 casos de NFM bajo el nombre de PAQUIDERMATOCELE, y por insistencia de una doctora de Georgia, tomó la primera fotografía hecha en América con fines diagnósticos (1856) la cual mostraba un neurofibroma plexiforme.
- 1863: VIRCHOW y 1870: BRUNS se aplicaron al estudio de las alteraciones anatómicas patológicas.
- 1870: GENERICK reportó un caso de neuromas múltiples que además de lesiones cutáneas presentaba anomalías viscerales: nódulos fibrosos en ureteres y estómago y otro que cursaba con cifosis-escoliosis.

- 1873: VON MICHEL reportó por primera vez un paciente con glioma óptico.
- 1878: GERHARDT encontró un caso con compromiso de tracto urinario asociado a NFM.
- 1880-1881: Los patólogos MARCHAND Y WEISCHSELBAUM encontraron tumores suprarrenales en un paciente con NFM.
- 1882: FRIEDERICH DANIEL VON RECKLINGHAUSEN (1833-1911) identificó a la NFM como una entidad nosológica y tuvo el mérito de reconocer la relación entre -- los tumores y su origen nervioso; describió a la NFM con todas sus caracteres clínicos: cutáneos, neurológicos y viscerales (19). Reportó dos casos que le permitieron hacer sus observaciones; a uno de ellos también lo estudió postmortem, concluyendo que los tumores se originaban en el "tejido conjuntivo", para él, la vaina de los plexos nerviosos -perineurio y endoneurio-. También describió las manchas pigmentadas de la piel a las que llamó "MANCHAS CAFE CON LECHE". también observó que rara vez los casos con compromiso de SNC se acompañan de cuadros cutáneos floridos, y que la mayoría de los pacientes mostraban un bajo nivel de inteligencia.
- 1865: FREDERICK TREVES, cirujano inglés, presentó en la Sociedad de Patología de Londres, un caso con malformaciones congénitas, el paciente JOHN MERRICK, localizadas en piel y hueso. Consistían en un aumento del tejido subcutáneo, - crecimiento de numerosos neurofibromas e hipertrofia ósea, y en consecuencia de extremidades. Pensó en una etiología tuberculosa. Posteriormente al observar las fotografías de este paciente y leer el escrito de Treves se pudo concluir - que era portador de enormes neuromas plexiformes, elefantiasis neuromatosa, - fibromas cutáneos pedunculados, cifoescoliosis, deformidad de extremidades por las mismas tumoraciones. Por todo ello recibió el nombre de HOMBRE ELEFANTE, y su biografía fué documentada efectivamente: Treves F: "The Elephant -- man and other reminiscences" London, Casell et al., 1923, y tema de películas inclusive. Su inteligencia fué superior a la promedio. En abril de 1890 falleció

- en London Hospital por asfixia secundaria a compresión traqueal por el peso de su cabeza, pues supuestamente sufrió una luxación atlanto-axial.
- 1892: Se hace la primera ilustración de NFM por HAMILTON en su libro: "Lectures on Tumors from a Clinical Standpoint" (Detroit).
- 1896: MARIE Y BARNARD, fueron los primeros en relacionar la presencia de manchas pigmentadas con la aparición de tumores.
- 1900: ALEXIS THOMPSEN menciona en su monografía el carácter hereditario del padecimiento.
- 1901: ADRIAN notó una alta frecuencia de presentación de alteraciones esqueléticas como atrofia, hipertrofia y escoliosis.
- 1909: SUSUKI reportó el primer caso con feocromocitoma asociado.
- 1910: VEROYAY, sugirió el nombre de NEURINOMA para los tumores de origen nervioso y supuso que se originaban de células indiferenciadas (neuroectodérmicas) capaces de transformarse en diferentes tipos de celulares.
- 1916: HENSHEN señaló a los neuromas bilaterales del acústico como una manifestación del padecimiento.
- 1918: PREISER Y CAVENPORT: señalaron el carácter dominante con que se hereda.
- 1924: BROOKS Y LEHMAN clasificaron las alteraciones esqueléticas.
- 1924: HARRISON identificó a la cresta neural como origen de las células de Schwann.
- 1931: HOSOI observó la malignización de tumores neurofibromatosos, calculando la frecuencia de degeneración maligna en 13%. Estableció los principios que rigen el tratamiento quirúrgico de tales tumores:
- 1.- Después de la cirugía son comunes las recurrencias.
 - 2.- La excisión parcial de un neurofibroma puede estimular su degeneración maligna (actualmente no se ha comprobado).
 - 3.- Después de extirpar un tumor maligno, puede degenerar otro de los presentes nf. o

4.- Las metástasis de estos tumores son raras.

- 1937: DUCROQUET reportó pacientes con pseudoartrosis de la tibia, el patólogo AERGTER la relacionó con un defecto en la formación del hueso.
1940. REUBI Y FEYRTER: Señalan la presencia de alteraciones vasculares considerándolas como displásicas.
- 1952: GLENN y cols. describieron una paciente con hipertensión arterial asociada a coartación de la aorta abdominal.
- 1956: CROWE y cols. investigaron el significado genético y clínico de las manchas pigmentadas, concluyendo que se pueden considerar patognomónicas de NFM. ya que 5 o más de 5 MCL mayores o iguales a 1.5 cm. tendrá NFM aún en ausencia de historia familiar.
- 1959: SZABO reportó la presencia de melanosomas gigantes en las MCL.
- 1963: ISRAEL-ASSELAIN y cols. y DAVIES identificaron las alteraciones quísticas y la fibrosis pulmonar como parte de la NFM.
- 1963: RUSSEL Y RUBENSTEIN observaron 2 tipos de neoplasias: neurofibromas y schwannoma, las cuales pueden encontrarse en un mismo paciente y son -- susceptibles de malignizarse.
- 1965: HALPERN Y CURRARINO identificaron la estenosis de la arterial renal como causa de hipertensión arterial en la NFM.
- 1967: ROSMAN Y PEARCE encontraron alteraciones en la arquitectura de la corteza cerebral, relacionándolas con el déficit mental.
- 1972: DAS GUPTA y BRASFIELD: estudiaron 110 pacientes encontrando: igual frecuencia de afectación en hombres que en mujeres; una frecuencia de transformación maligna de 29%, y de tumores epiteliales 15%.
- 1972: CANALE Y BEBIN hacen una revisión completa del tema.
- 1974: SCHENKEIN y cols. identificaron un factor estimulante del crecimiento neural.

1981: VINCENT RICCARDI y JJ MULVIHILL escriben el libro "NEUROFIBROMATOSIS GENETICS CELL BIOLOGY AND BIOCHEMISTRY" Raven Press, New York.

1983: RICCARDI hace una extensa revisión del tema haciendo hincapié en los aspectos genéticos.

IV EPIDEMIOLOGIA

La NFM se transmite mediante un gen autosómico dominante cuya penetrancia es variable y por lo tanto su expresividad, dando lugar a una amplia gama de manifestaciones clínicas. Goza de una gran variabilidad fenotípica (1) y es así -- como el grado de expresión varía de uno a otro individuo.

Su frecuencia se calcula en 1 por cada 3000 recién nacidos vivos, mientras que otros autores estiman 1:2000 -Preiser y Davenport- (27); Crowe y cols. calculan una frecuencia de 0.0003, o sea 1 caso por cada 2500 recién nacidos (19).

El factor herencia es evidente en el 50% de los casos (4) encontrándose uno o varios familiares afectados. Así que Crowe y Schull concluyeron en 1957 que -- cuando se observan varios casos en una familia existe un patrón de herencia autosómica dominante. En el otro 50% ocurre una mutación "de novo", espontánea, (4), siendo imposible detectar un antecedente familiar, y constituyen los llamados casos esporádicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta las formas frustras, - que son formas muy discretas y que en un momento dado pueden pasar desapercibidas tanto para el paciente como para el médico, elevando el número de casos "esporádicos". La tasa de mutación espontánea se calcula en 10^{-4} mutaciones por gameto por generación (8).

Se cree que afecta ambos sexos con igual frecuencia (4) aunque algunos autores señalan una mayor incidencia en el sexo masculino, como Neel (26).

Es una patología cosmopolita; ha sido observada en todas las razas, más frecuentemente en los negros.

Generalmente se aprecia en toda su magnitud hasta la pubertad, pero ya -- desde el nacimiento pueden encontrarse manchas café con leche, por ejemplo:

Son afectadas todas las edades el inicio suele ser temprano (19). En las mujeres la enfermedad puede desencadenarse o exacerbarse durante el embarazo o -

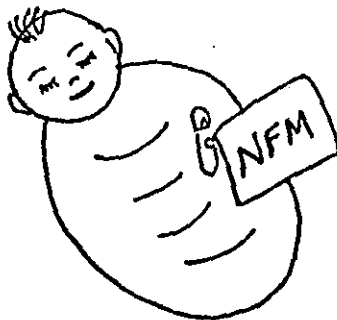
la menopausia.

RICCAARDI y cols. (8) estudiaron la influencia de las edad materna y paterna en la presentación de mutaciones espontáneas, encontrando que los varones de 35 - años o mayores tenían 2 veces mayor riesgo de procrear un hijo con NFM por mutación "de novo" en comparación con padres menores de 35 años. Con respecto a la edad materna no se observó ningún efecto significativo sobre el mismo factor de riesgo.

Hay que aclarar que aunque una edad paterna que sobrepasa los 35 años constituye un riesgo mayor no es de ninguna manera la causa de todas esas mutaciones sospechándose de otros factores aún no determinados que contribuyen al alto grado de mutabilidad en el locus NFM- 1

Cuando la edad paterna avanzada se suma a ese cúmulo de factores, ocurre un incremento en la tasa de nuevas mutaciones (8).

De acuerdo a BORBERG Y CROWE la aparición de mutaciones de "novo" es independiente de la edad de los padres y del número de hijos.

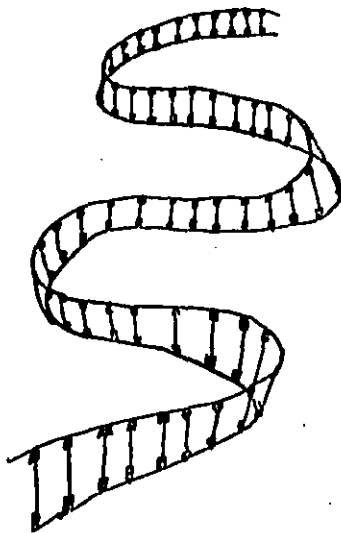


V E T I O L O G I A

Para hablar de ella nos remitiremos al campo de la genética. Antiguamente se pensaba en factores metabólicos, pero la causa real ya ha sido establecida. La NFM es resultado de la acción de un gen anormal. Su localización en el cariotipo humano todavía no se conoce. Por otro lado, el número y la morfología de los cromosomas es normal. Se trata de una mutación autosómica dominante -- con alta penetrancia y expresividad extraordinariamente variable. Esto quiere decir que la progenie tiene grandes posibilidades de que el gen se exprese en ella, siendo el grado de expresión fenotípica variable desde formas frustras hasta formas floridas.

Ambos sexos son afectados con igual frecuencia y severidad, independientemente de factores raciales y por lo menos la mitad de los casos constituyen neo-mutaciones. Así pues, se considera una de las mutaciones más frecuentes en la humanidad.

La tasa de mutación se calcula en 10^{-4} mutaciones por gameto por generación, que resulta muy elevada en comparación con las tasas para otros padecimientos.

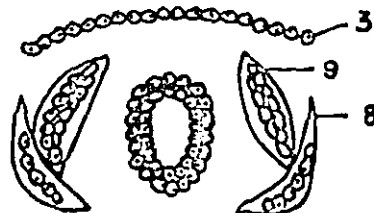
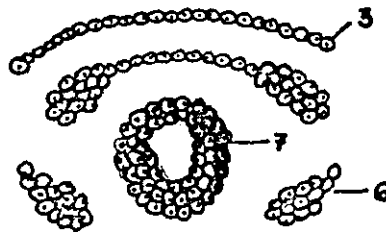
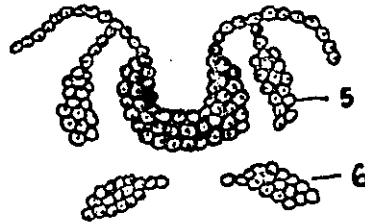
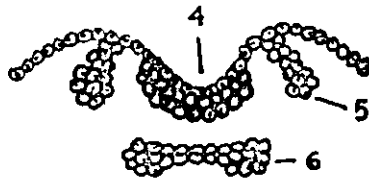
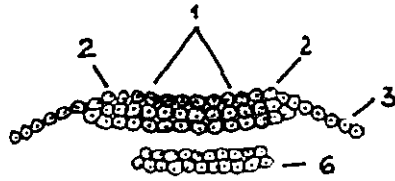


VI P A T O G E N E S I S

Para entenderla se necesita revisar la anatomía del desarrollo del SNC. A continuación se describen los acontecimientos fundamentales:

- 1.- Inicialmente el embrión es una estructura bi-laminar, constituida por ectodermo y mesodermo, representado por dos discos superpuestos. Enseguida el ectodermo embrionario forma la línea primitiva, que no será sino un ectodermo somático, y de la cual va a derivar la tercera hoja embrionaria que es el mesodermo. Esto sucede unos 15 días después de la fertilización.
- 2.- Después de la formación del mesodermo intraembrionario se producen importantes modificaciones en la disposición del ectodermo que lo cubre. En primer lugar el ectodermo se adapta al mesodermo que está proliferando rápidamente. En segundo lugar el ectodermo que descansa sobre el proceso notocordal (mesodermo, o estructura del cual se va a originar el tejido mesenquimatoso) se empieza a engrosar para formar una banda conocida con el nombre de PLACA NEURAL. Esta es "inducida" en su formación por influencias emanadas de las células notocordales.
- 3.- De la placa neural deriva el SNC: cerebro y médula espinal. El siguiente -- paso es la depresión que sufre la placa en el sentido de su eje mayor para formar el SURCO NEURAL LONGITUDINAL. Los dos bordes laterales del surco se fusionan dorsalmente dando origen al TUBO NEURAL, quedando el -- SNC representado por un TUBO hueco que se incurva siguiendo la convexidad dorsal del embrión y que está dilatado en su porción craneal. Dicho tubo origina las células del SNC, tanto las neuronas como los oligodendrocitos (encargados de formar la mielina del SNC) y los astrocitos (cuya función es la de sostén y nutrición de las neuronas).
- 4.- Al producirse el cierre de los pliegues neurales para formar el tubo neural aparece la CRESTA NEURAL como una faja de ectodermo especializado que

Dibujo esquemático del desarrollo de la cresta neural



1. Placa neural
2. Futura cresta neural
3. Ectodermo
4. Surco neural
5. Cresta neural
6. Notocorda / Somitas (Mesodermo)
7. Tubo neural
8. Miotomo / Dermatomo
9. Esbozo de las raíces nerviosas

bordea cada lado de la placa. Son 2 columnas de células situadas a lo largo de la cara dorsal del tubo neural. Posteriormente dichas células migran en dirección ventro-lateral para situarse también a lo largo de las caras laterales del tubo. Origina varios esbozos: el trigeminal, el facial y el auditivo, el glossofaríngeo, el vagal; el occipital y el espinal; que originarán las neuronas sensitivas de los ganglios de los nervios craneales y por segmentación del -- esbozo espinal, la cadena de ganglios de las raíces posteriores de la médula.

5.- Sin embargo, se ha comprobado una potencialidad adicional de las células de la cresta, que dan origen también a:

A.- Células pigmentarias del tejido epitelial y conectivo: melanocitos

B.- Células de Schwann, que forman las vainas peri-neurales de todos los nervios periféricos, sensitivos y motores.

C.- Mesénquima: Del cual derivan ciertas porciones del cráneo y todos los tejidos óseos y conectivos de la cara (macizo facial, senos paranasales etc.) excepto retina, cristalino, endotelio vascular y músculo esque-lético voluntario. A medida que las estructuras faciales van tomando forma, diversos segmentos pueden ser identificados:

a) El FRONTONASAL, que origina la frente, glabella, región interorbi-taria, nariz y labios. En un plano inferior de origen a la cresta de gallo, al etmoides, huesos nasales, vómer, tabique nasal, maxilares y paladar anterior. A la mandíbula y al arco hioides.

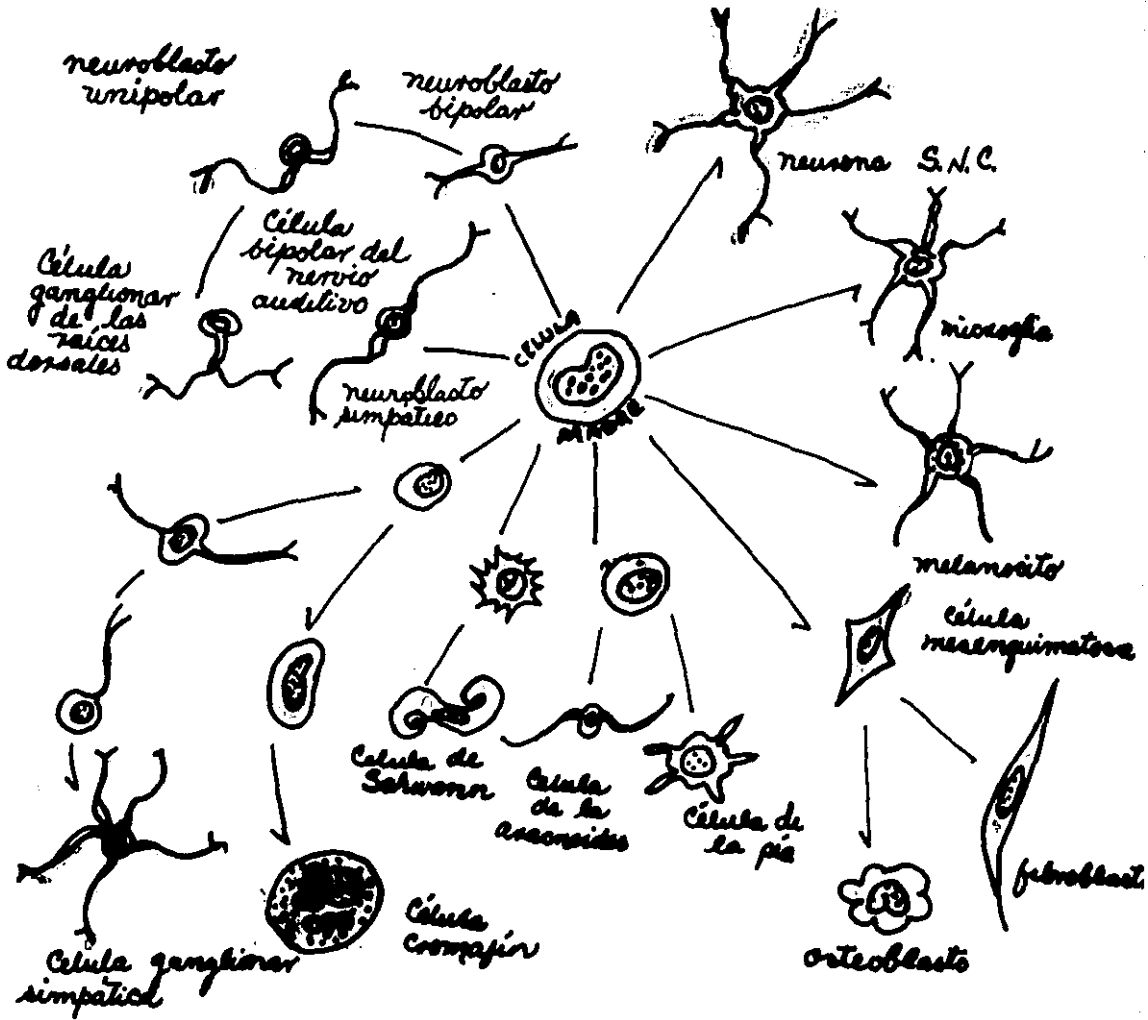
b) El NASO-ÓPTICO que es una hendidura que separa los proceso naso-lateral y maxilar. Al cerrarse permite la fusión de ambos.

c) El FILTRUM del labio superior que se forma por la fusión de ambos procesos nasolabiales en la línea media.

D.- Células de las meninges: Pia y aracnoides

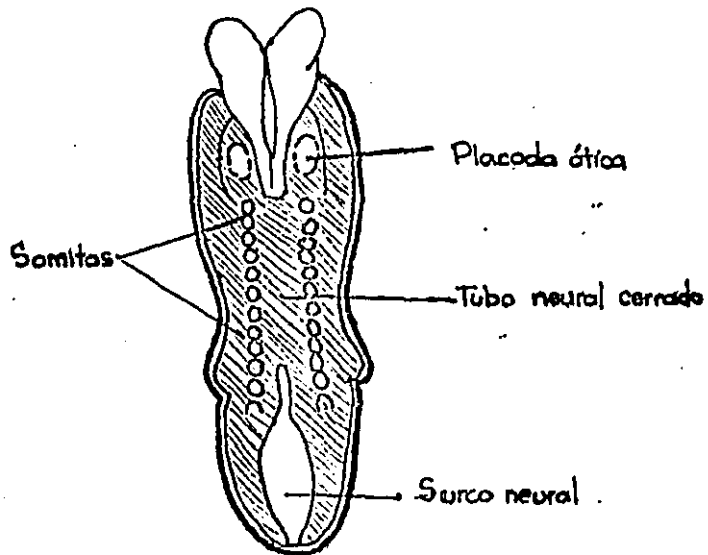
E.- Células del sistema nervioso simpático que se pueden diferenciar en células ganglionares simpáticas o en células cromófiles.

.. Células derivadas de la Cresta Neural ..

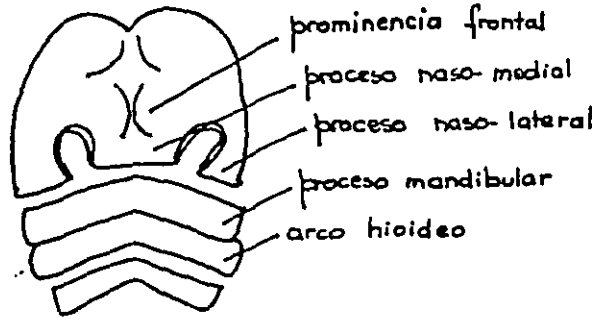


- F) Células bipolares del nervio auditivo
- G) Células de la glía
- H) Neuronas del sistema nervioso autónomo

6.- Las células del sistema nervioso periférico se originan en parte de la PLACA NEURAL, y en parte de la banda especializada de ectodermo conocida como CRESTA NEURAL, situada como ya se mencionó a -- ambos lados y a todo lo largo de la placa neural. En menor proporción a partir de engrosamientos localizados en el ectodermo situados en la región cefálica y que se denominan PLACODAS.

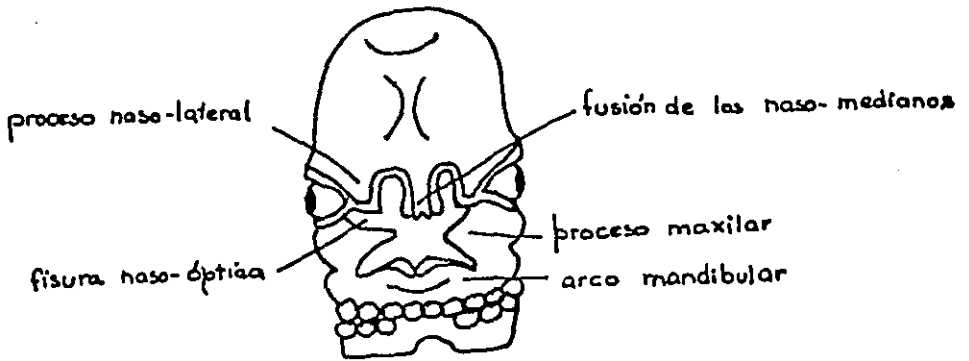


Embrión de 12 somitos
En blanco aparece la porción todavía abierta del tubo.

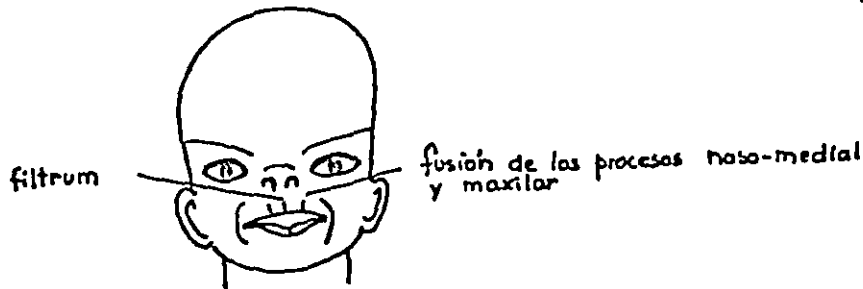


5 semanas

6 semanas



8 semanas



Etapas del desarrollo facial humano

Así pues, durante la embriogénesis, la cresta neural contribuye a la formación tanto de la piel como del sistema nervioso, recibiendo aquella una dotación de melanocitos, células de Schwann y neuroaxones de las raíces dorsales y de los ganglios autónomos (4). Es por eso que cuando ocurren anomalías a nivel de la cresta neural, sean heredadas o inducidas por diversos factores, aparecen --- anomalías cutáneas y neurológicas. Estas pueden surgir en diferentes etapas del desarrollo del embrión y afectar la citogénesis, la histogénesis y la organogénesis.

La organización anormal de las crestas neurales -DISPLASIA- dá origen al grupo de trastornos conocido como FACOMATOSIS (4). Se sabe que las células de la cresta neural en proceso de migración son capaces de inducir displasia tumoral en diversos tejidos neurales y mesenquimatosos, resultando TUMORES "BLASTOMATOSOS" con componentes celulares anormales así como organización y maduración alteradas (4).

Durante mucho tiempo se consideró que el padecimiento solo involucraba -- tejidos neuro-ectodérmicos y que las alteraciones mesodérmicas eran secundarias, pero posteriormente se aceptó que la displasia mesodérmica es un participante - de importancia. CORNILL ha llamado a la NFM, NEUROECTOMESODERMOSIS - pues se supone que por lo menos 2 de las hojas embrionarias están comprometidas. (19)

Algunas alteraciones observadas en vasos sanguíneos, pulmón y huesos sugieren una displasia mesodérmica, por ejemplo, hamartomas, hemangiomas y diversas malformaciones vasculares por degeneración de sus paredes.

En toda facomatosis conocida existen anomalías ecto y mesodérmicas y clínicamente difiere una de otra por el período de la gestación en que es afectado el embrión.

Finalmente se ha logrado demostrar que la NFM es un trastorno hamartomatoso hereditario que involucra las 3 capas embrionarias, con lo cual tiene la ---

potencialidad de afectar cualquier órgano o sistema (9).

Por otro lado, el hecho de agrupar a la NFM en el rubro de las facomatosis tampoco dá mucha luz en cuanto a su patogénesis. La forma más útil de aproximarse a la patogénesis sería considerando a la NFM como una NEUROCRETOPATIA, de acuerdo al origen de las células involucradas y que es la cresta neural (3).

Como vimos con detalle, la cresta neural es una estructura embrionaria pasajera cuyas células migran a diferentes partes del cuerpo para formar el tejido neuronal, el de sostén de las neuronas, el pigmentario, el cromaffn, etc.etc.

(3). Dicha migración está determinada por el micro-ambiente inmediato celular y extracelular, y esto último significa que quizá la clave de la patogénesis es más bien extrínseca que intrínseca a las células derivadas de la cresta (3), es decir, que el efecto primario podría resultar de la interacción entre las células derivadas de la cresta y otros elementos celulares o químicos. Esta hipótesis podría explicar la existencia de ciertas anomalías observadas en la NFM y que aparentemente no están relacionadas con los derivados de la cresta neural.

En algunas MCL se han demostrado melanocitos que presentan una alteración ultra-estructural del melanosoma, organelo secretor que se origina en el aparato de Golgi y del retículo endoplásmico.

En otras lesiones como los neurofibromas y los Nódulos de Lisch todo indica que existe una desorganización tisular debida a un trastorno de las relaciones célula-célula. Son por ello considerados como hamartomas pues están constituidos por colecciones mal organizadas de células bien diferenciadas.

El origen y evolución de otros tumores como los neurofibrosarcomas y schwannomas malignos se comprende aún poco. Se presume que para su producción es necesario que ocurra una proliferación clonal después de haber acontecido una segunda mutación somática (3).

Se habla de la existencia de una proteína que induce el crecimiento nervioso

conocida como FACTOR DE CRECIMIENTO NEURAL (FCN), y que podría tener una participación importante en la patogénesis de la NFM ya que su cantidad, distribución o acción inadecuadas explicarían la hiperplasia neural. SCHENKEIN y cols. encontraron que el desarrollo de tumores era resultado de niveles elevados de FCN sérico, y fueron capaces de demostrarlo mediante radio-inmunoensayo. Sus experimentos los realizaron en embriones de pollo observando que el FCN era el responsable de la hipertrofia de la células ganglionares. Por otro lado, la administración de antisuero específico a ratones recién nacidos ocasiona degeneración de los nervios simpáticos. (3) (51).

En base a lo anterior se cree que estos pacientes podrían cursar con cifras altas de FCN, mayores de lo normal, especialmente los afectados por las formas clásica y acústica de NFM. (3), aunque aún nada está comprobado.

Cualquier esquema sobre la patogénesis de la NFM que se intente elaborar debe tener en cuenta lo siguiente:

- 1.- La importante participación de los derivados de la cresta neural.
- 2.- La posibilidad de un trastorno en la síntesis de melanina y su secreción.
- 3.- La naturaleza hamartomatosa de los neurofibromas y de los módulos de Lisch pero diferente en otros tumores como los malignos.
- 4.- El papel que potencialmente juega el FCN
- 5.- La presencia de algunas alteraciones que no pueden ser explicadas bajo el -- concepto de neurocrestopatía.
- 6.- La gran variabilidad en la expresión que tiene el gen de la NFM
- 7.- El patrón de presentación que tienen las lesiones: "en mosaico".

PATOGENESIS TUMORAL: TEORIA "DEL MOSAICO"

Los focos de hiperplasia se asientan en las vainas de los nervios espinales y craneales, específicamente a nivel de las células de Schwann y de los fibroblastos perineurales, así como en el tejido glial y meníngeo situado alrededor del cerebro y de la médula espinal (4). Se cree que en dichas áreas predomina tejido displásico susceptible al estímulo para el crecimiento celular exagerado, normalmente potente, lo cual ocasiona gran proliferación celular. Se considera tejido displásico por ser células con maduración y organización defectuosas.

En concreto, tales tejidos resultan propensos al desarrollo de tumores a lo largo de la vida del individuo, y esto sucederá en diferentes momentos y a diferentes velocidades dependiendo del número de células mutantes y no mutantes que están pre-determinadas genéticamente. Así pues, la información genética muestra "islas" o "mosaicos" que por consiguiente se manifestarán como "islas" ó "mosaicos" fenotípicamente.

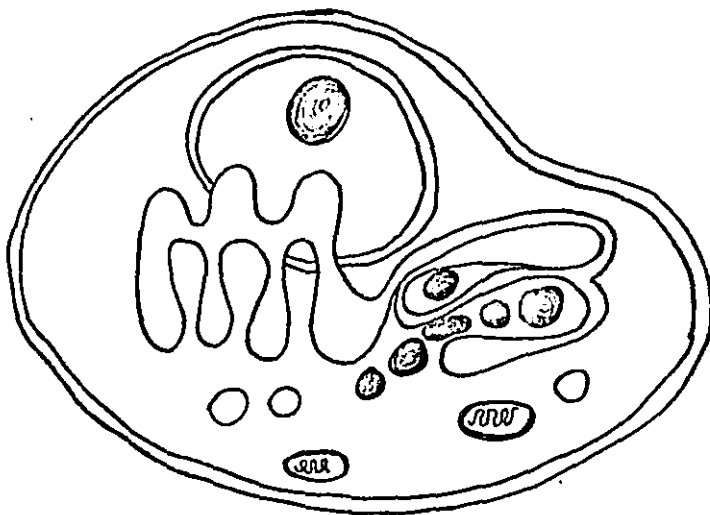
RICCARDI por su parte habla de una hipótesis novedosa. Según él, el defecto básico reside en el sistema membrano-secretor del Complejo de Golgi y retículo endoplásmico rugoso, el cual falla en todas las células que derivan de la cresta neural. La expresión de dicho defecto estaría determinada por interacciones locales entre las células, pudiendo tener participación las células cebadas y sus secreciones. Esto queda apoyado por:

- 1.- La presencia de numerosos mastocitos en el tejido nervioso y en los neurofibromas (3)
- 2.- La capacidad de las secreciones de dichas células para modificar el micro-ambiente inter-celular alterando las funciones y proliferación celulares.

Si esto lograra comprobarse la repercusión sería inmensa pues puede desprenderse que mediante antagonistas de la secreción de mastocitos podría interferirse con el desarrollo de neurofibromas (comoglicato disódico, nifedipina, lodoxamida,

etc.) (3)

Por otra parte, HALL ha propuesto como mecanismo primario del desarrollo de las lesiones en la NFM un defecto central hipotalámico mediante acciones hormonales sobre la pigmentación cutánea, crecimiento y función de los nervios, pero no existen hasta la fecha datos suficientes que den validez a esta hipótesis (3)



HIPOTESIS DE RICCARDI

DEFECTO EN EL SISTEMA MEMBRANO-SECRETOR DE
GOLGI Y RETICULO ENDOPLASMICO RUGOSO

VII HISTORIA NATURAL

La enfermedad puede tener un curso progresivamente evolutivo o permanecer estable por largo tiempo. Algunos signos suelen estar presentes al nacimiento como son las MCL, otros van apareciendo paulatinamente como son los neurofibromas, pero alrededor de los 13 años generalmente hay datos suficientes para hacer el diagnóstico.

Entre los estudios que mejor detallan la historia natural de la NFM está el realizado por los daneses SORENSEN, MULVIHILL y NIELSEN en Copenhague, quienes basados en datos retrospectivos (expedientes) y con un seguimiento prospectivo de 212 pacientes y sus familias identificados desde hace 42 años, lo lograron aportar interesantes observaciones. (62). Concluyeron lo siguiente:

- 1.- Tales pacientes tienen una sobrevivida más baja que la esperada para individuos de la misma edad y sexo.
- 2.- Los propósitos, generalmente casos severos que habían ameritado internamiento en varias ocasiones y que precisamente fueron identificados a través de los expedientes hospitalarios, fueron quienes peor tasa de sobrevivida mostraron, especialmente los de sexo femenino.
- 3.- A su vez, los familiares afectos, generalmente con grados menores de severidad, mostraron una esperanza de vida menor que la de la población general independientemente de su edad y sexo.
- 4.- Las causas de muerte fueron similares a las de la población general: Cáncer infarto del miocardio, accidentes cerebro-vasculares.
- 5.- Los propósitos sufrieron 4 veces más tumores malignos que lo esperado para su edad y sexo y los familiares afectos 1.5
- 6.- Los tumores de mayor prevalencia, tanto benignos como malignos fueron los del sistema nervioso central con predominio del glioma del nervio óptico.
- 7.- Enseguida estuvieron el cáncer mamario y el de estómago.
- 8.- Comparados con la población general los varones afectados familiares de los

propositos tuvieron casi la misma frecuencia de cáncer, mientras que las familiares afectadas el doble.

9.- El 18% de los propositos y el 1% de los familiares afectos desarrollaron un -- segundo cáncer.

10.- La variabilidad clínica es tan grande que algunos casos por ser muy discretos pueden pasar desapercibidos para la familia, la cual negará antecedentes familiares de la enfermedad.

Tiene como finalidad proporcionar la información y el apoyo necesarios tanto al paciente como a sus familiares. Debe realizarse en cuanto se establezca el diagnóstico (2). Para el paciente con NFM existe un 50% de riesgo de recurrencia para cada uno de sus hijos independientemente del sexo de estos, con prácticamente el 100% de penetrancia, una expresividad muy variable y un mínimo de 25% de posibilidades de padecer un grado moderado a severo (9).

Deben estudiarse ambos progenitores ya que el nacimiento de un niño con NFM en familias donde ambos padres son sanos o no existen antecedentes de la enfermedad es originado por una mutación "de novo" conociéndose a estos casos como ESPORADICOS. A los padres se les informará que no existe un riesgo mayor que para el resto de la población general de tener otro hijo con la misma enfermedad, siendo muy bajas las posibilidades (del 3%). (2).

La gran variabilidad de las manifestaciones clínicas de uno a otro enfermo y aún dentro de la misma familia debe ser extensamente discutida durante dicho asesoramiento. (2).

La evolución de cada caso es impredecible, la mayoría de los pacientes no presentan mayor problema que el cosmético. Una minoría si es afectada severamente tanto en el terreno físico, como en el psíquico y mental. (2).

El diagnóstico prenatal no es factible por no existir método alguno para ello. (2). Como la EVRH es una enfermedad incurable, el consejo genético se hace mandatorio (88).

Por otra parte para los familiares en primer grado o en línea directa como son padres, hijos o nietos del paciente que no presenten MCL, neurofibromas o nódulos de Lisch y que hayan pasado la etapa puberal, existe el mismo riesgo que para la población general de que su descendencia padezca la NFM, pues sin tales características sería poco probable que dichas personas tuvieran el gen de la NFM (3).

El consejo genético para casos "MARGINALES", en los cuales no puede ser establecido el diagnóstico con certeza por falta de suficientes datos clínicos, -- como por ejemplo, familiares en primer grado que presenten 1 o 2 MCL u otras lesiones propias de la enfermedad, deberá individualizarse y darse a conocer después de una evaluación clínica cuidadosa. Esto es válido también para casos esporádicos que presenten lesiones no bien definidas.

La historia familiar es de fundamental importancia para el diagnóstico de las formas frustras y en consecuencia para dar consejo genético a 2 portadores de la enfermedad.

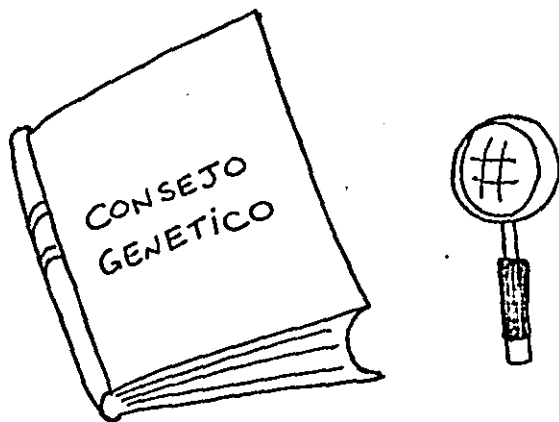
En cuanto a los factores pronósticos no influye la edad a la que se manifieste la enfermedad ni existe una relación directamente proporcional entre la --afección cutánea y el compromiso visceral; el pronóstico va a depender del tipo --de órgano o sistema que se encuentre afectado y la extensión de dicha afección (46). y la presencia o no de neoplasia (62).

De acuerdo a RICCARDI (13) la posibilidad de que un individuo afecto desarrolle complicaciones severas es de 25% y para sus hijos independientemente --del sexo es de 12.5%.

En los enfermos de NFM con un cáncer puede presentarse un segundo primario en el 25% de los casos a diferencia de la frecuencia esperada para la --población general que es de 4% (62). Los tumores del SNC se consideran característicos de la NFM, ocupando la mitad de todos los casos de cáncer que se --presentan en estos pacientes, así como son frecuentes los casos de cáncer afectando edades pediátricas. Suelen estar más propensos a desarrollar cáncer los --hijos de los pacientes con NFM que sus familiares en línea horizontal como son hermanos y primos.

Para otros autores (4) sólo el 7% de los pacientes desarrollaran una en--

fermedad severa; un 5% una forma moderada y el resto, formas leves. Consideran asimismo que hay 2 picos de edad para la aparición de complicaciones: niños menores de 10 años que cursan con tumor cerebral, siendo una causa frecuente de muerte en enfermos menores de 15 años; y por otro lado, pacientes entre los 36 y 50 años que tienen un riesgo del 20% para desarrollar neoplasias, especialmente de tejidos derivados de la cresta neural. Por arriba de los 50 años las posibilidades aumentan al 50% (4).



IX CLASIFICACION

La NFM es una enfermedad espectral (86), es decir, que se manifiesta de varias formas clínicas, y dependiendo de las manifestaciones que predominen es posible clasificarla. Por todo ello se dice que la NFM es un padecimiento clínicamente heterogéneo. La forma mejor conocida, y más común, es la originalmente descrita por F. VON RECKLINGHAUSEN llamada también NF clásica, con todos los estigmas que la caracterizan con son MCL, neurofibromas, signo de Crowe, escoliosis y/o cifosis, etc.

De acuerdo a BORBERG (27,34,86) la NFM es un síndrome que comprende 2 variedades: 1. PREDOMINANTEMENTE PERIFERICA, con alteraciones en piel y nervios periféricos, y 2. PREDOMINANTEMENTE CENTRAL, con alteraciones fundamentalmente en SNC, pero también óseas, vasculares y endócrinas.

RICCARDI (26,36,86) de acuerdo a su experiencia de 5 años con cientos de pacientes con NFM propuso una clasificación en la cual señala 8 formas del padecimiento, considerando que tiene utilidad por su flexibilidad. En ella tienen cabida todas las variantes observadas hasta ahora, aunque en el futuro podrá lograrse una mejor subclasificación de los casos.

CATEGORIAS DE NF

1) TIPO A: CONGENITA, COMPROMISO CORPORAL TOTAL, PRESENCIA DE NEUROFIBROMAS

NF-1 : Forma clásica, igual a la descrita por VON RECKLINGHAUSEN. Constituye del 85 al 90% de los casos. Consta de MCL, nf y Nódulos de Lisch.

NF-II : Forma "acústica", también conocida como "central"; presencia de neurinoma acústico bilateral, con escasas MCL y nf. No hay Nódulos de Lisch.

NF-III :Combina rasgos clínicos de las formas I y II, se conoce como "mixta".

NF-IV :Forma llamada "variable": MCL y nf distribuidos en forma difusa; con o sin tumores de SNC, pero están presentes los Nódulos de Lisch. A diferencia de las anteriores puede no haber antecedentes familiares.

2) TIPO B: DE DISTRIBUCION LIMITADA; NEUROFIBROMAS NO NECESARIAMENTE PRESENTES.

NF-V :Forma "segmentaria": MCL y/o nf localizados en una región determinada. Antecedentes familiares negativos.

También conocida como "sectorial" o "localizada" (36) Sigue un dermatoma.

NF-VI :Forma con MCL únicamente, sin nf.

NF-VII :Forma de inicio tardío: tercera década o después, cursa con nf y/o MCL.

3) TIPO C:

NF-VIII :Llamada NF-NOS (Not Otherwise Specified): Sirva para encajonar casos de difícil clasificación (86).

Por otro lado, también se ha hablado de formas "frustras" y formas floridas, de acuerdo al número y/o al tipo de lesiones presentes. Se consideran formas frustras aquellas que por la escasez de elementos clínicos hacen dudar del diagnóstico, pero que por los antecedentes familiares o por biopsia de una lesión (neurofibroma) puede confirmarse. Pueden cursar solo con algunas MCL, inclusive menos de 5, pero con biopsia positiva para nf; o tan solo con un nf, pero 6 o más MCL mayores de 1.5 cms.

Se debe tener gran cautela en el diagnóstico de formas frustras en niños, en quienes deben considerarse formas incipientes cuando el número de lesiones es pequeño. Con la pubertad suelen eclosionar otras características propias del padecimiento y es cuando puede hablarse o no de una forma frustra.

X NEUROFIBROMATOSIS SEGMENTARIA

Dedicaremos algunos renglones a esta singular forma de NF, ya que está incluida en la clasificación de RICCARDI, pero no es el tema de esta revisión.

Fué descrita originalmente en 1956 por CROWE, SCHULL y NEEL como una NF "sectorial", y la explicaron como resultado de una mutación somática que ocurre en una cresta neural primitiva, generalmente unilaterales, aunque hay raros casos reportados bilateral (36). Suelen estar ausentes los nódulos de Lisch, y los antecedentes familiares son negativos. El riesgo de transmisión hereditaria es muy bajo.

En su patogenia caben 2 hipótesis:

- 1.- Que se trate de una expresión incompleta del gen. ó
- 2.- Que ocurra una mutación somática temprana

LENZ (27, 67) apoya la segunda y cree que dicha mutación ocurre en una fase muy temprana del desarrollo embrionario, por lo cual se afecta solo una mitad del cuerpo. Se sabe que el cuadro individual definitivo de la NFM depende en último término del momento cronológico en que se produce la mutación (27).

Cada vez se conoce más esta forma de NFM, y TAKIGUCHI (36) le ha puesto el calificativo de "localizada".

WASSEKTEIL (86) y cols. reportaron 2 casos de EVRH en femeninos de 30 y 32 años respectivamente, con un nf plexiforme confinado a la mitad de la cara y una gran MCL localizada en la extremidad inferior contralateral. No se sabe si dicha distribución es puramente coincidental o si realmente corresponde a una forma específica de NF, y que podría ser la segmentaria.

XI MANIFESTACIONES CUTANEAS

A.- PIGMENTACIONES: Frecuentemente preceden a las tumoraciones y son el signo más constante (19). Pueden ser de diversos tipos:

- a) Manchas "café con leche"
- b) Manchas lenticulares o efélides
- c) Melanodermias inespecíficas
- d) Manchas eritemato-violáceas
- e) Placas o manchas pseudo-atróficas (21), etc.

a) Manchas "café con leche": La mayoría están presentes al nacimiento; en el 40 o 50% de los casos, o bien aparecen dentro de los primeros 9 años de vida, especialmente en los primeros 2. Su aparición es temprana, suelen ser el primer signo de la enfermedad y el más constante, pues lo presentan el 89% de los pacientes (38). Su coloración varía del café pajizo al café cocoa o aún - más oscuro. La intensidad del color generalmente aumenta al llegar la pubertad y con el embarazo probablemente por efecto de la MSH.

Pueden permanecer sin cambios, e incluso son susceptibles de retornar al color original después del parto, lo cual depende del número de gestaciones.

Su tamaño varía de 1 mm. hasta 15 cms. de diámetro, aunque pueden ser -- mayores. Su configuración es oval, circular o irregular pero sus límites siempre están bien definidos (4). Su distribución es generalizada pero no necesariamente simétrica; predominan en áreas expuestas; la cara es el sitio de menor densidad. Parece ser que la topografía está determinada por factores locales ya que aún en gemelos idénticos el patrón es distinto.

En cuanto a su número, la presencia de manchas escasas habla en primer lugar de una forma frustra; de una NFM de inicio tardío particularmente de la variedad segmentaria o bien en algunos casos se ha correlacionado con compromiso importante del SNC, sin que esto último sea invariable.

Referente a su evolución, suelen presentarse unas cuantas al nacer; siguen apa-

reciendo además de aumentar de tamaño a lo largo de la infancia (primera década). Estadísticamente se observa que a los 9 años casi están presentes en su totalidad; se pueden encontrar en el 90% de los pacientes, y un 10% nunca las van a desarrollar (4). Según CROWE (1956), un 25% de los pacientes tendrán las MCL como única manifestación de la enfermedad a lo largo de su vida (50). Tienen validez como criterio diagnóstico cuando son 6 o más MCL iguales o mayores de 1.5 cm. de diámetro en el paciente adulto. Sin embargo, se ha encontrado que 20% DE LOS PACIENTES CON NFM comprobada histológicamente tienen menos de 6 MCL.

WHITEHOUSE revisó 365 niños escogidos al azar, de los cuales el 19% mostró una sola MCL, el 0.75% 2 MCL; sólo 3 niños presentaron más de 4 MCL y en 2 de ellos se comprobó el antecedente de NFM. El autor concluyó que 5 o más MCL de por lo menos medio cm. de diámetro en niños de 5 años ó menores, sugieren el diagnóstico de NFM la cual debe ser descartada -- (52, 31).

Hasta un 10% de la población general presenta MCL, pero rara vez más de 2. En términos generales, la presencia de 1 ó hasta 2 parches de hiperpigmentación en niños o adultos en ausencia de otros datos de NFM, descarta el diagnóstico de NFM. Tampoco tiene mucho valor la presencia de un neurofibroma solitario, excepto cuando tiene localización palmar (100). Cuando se encuentre una MCL o un neurofibroma en un lactante o en un recién nacido, el diagnóstico de NFM debe reconsiderarse años después.

JOHNSON Y CHARNECO estudiaron sujetos sanos que presentaban menos melanocitos dopa positivos que en la piel circundante, pero de gran tamaño lo cual indica mayor actividad de los mismos; y en los segundos más melanocitos dopa positivos que en la piel circundante, también de gran tamaño con melanosomas gigantes, pigmentación de la basal y del estrato de ----

Malpighi. De acuerdo a sus hallazgos dichos autores pretenden distinguir una MCL de personas con NFM de otra en personas sin NFM, mediante el conteo de melanocitos dopa positivos (45).

El diagnóstico diferencial se hace con las manchas de la enfermedad de --- Albright tanto clínica como histopatológicamente. En esta entidad las manchas son muy grandes con límites irregulares; se detienen bruscamente al -- llegar a la línea media; suelen ser unilaterales y escasas; predominan en cue llo, tórax y nalgas (4). Generalmente no se aprecian macro-melanosomas. Estos por si solos no son patognomónicos de la NFM ni deben considerarse marcadores específicos ya que pueden estar ausentes y aún más, ocasional- mente se ven en la enfermedad de Albright, nevus spillus o incluso en la -- piel normal. (39, 16). En realidad no ha sido posible hasta el momento dis- tinguir las MCL de la NFM de otras pigmentaciones ni por técnicas histoló gicas de rutina ni con microscopia electrónica (3).

Las MCL no requieren tratamiento alguno. De hecho los agentes despigmentan tes no actúan en ellas y la excisión quirúrgica es por lo general poco prác- tica e innecesaria. En los casos en que se desee mejorar la cosmética del paciente se recurrirá al uso de maquillajes apropiados.

- b) Efélides. Consideradas por Crowe como "manchas café con leche en miniatu- ra", son manchas hiperpigmentadas, no mayores de 3 mm. de diámetro, de - forma oval circular; dan la impresión de moteado. Se localizan fundamental- mente en los pliegues; axilas, ingles, regiones infra-mamaria y perineal; y - superficies de aposición en caso de obesidad. Otro sitio frecuente es alrede dor de la boca. Pueden llegar a generalizarse en toda la superficie cutánea. Existen dos tipos de moteado: 1) El que está presente al nacimiento, que -- consiste en pecas muy finas y de amplia distribución en la superficie cutánea, y 2) El que aparece más tarde a nivel de los intertrigos.

Se conoce al agrupamiento de pecas en los pliegues como signo de Crowe por ser este autor quien primero lo describió.

Histopatológicamente se observan mayor número de melanocitos dopa positivos a diferencia de las efélidos verdaderas que muestran menos.

Se calcula que las pecas están presentes en un 20% de los pacientes con NFM (5, 36).

- c) Otras Pigmentaciones. Es posible observar un parche hiperpigmentado encima de un neurofibroma plexiforme, limitando netamente la tumoración. Suelen ser más oscuros que las típicas MCL (3). Cuando la hiperpigmentación asociada a un neurofibroma plexiforme se extiende hacia la línea media o incluso la alcanza puede estar indicando compromiso tumoral de la médula espinal subyacente (3).

Se han visto otras hiperpigmentaciones semejantes a nevos pilosos, algunas de gran tamaño, localizadas sobretodo en la cara u hombros, que presentan gran cantidad de pelo en su superficie; algunas tienen límites difusos (4). Se ha reportado el nevo gigante congénito en pacientes de NFM que suelen tener distribución en "traje de baño" así como desarrollo de melanomas malignos. De los 110 pacientes de Brasfield y Das Gupta, 6 cursaron con melanoma maligno, y de estos, 2 tenían nevo gigante congénito.

El "nevus lateris" que es una zona fuertemente pigmentada y que se localiza en el abdomen pero de un solo lado, sin cruzar la línea media, puede aparecer sobre un neurofibroma plexiforme, resultando extremadamente sensibles y dolorosos al tacto.

Otros cambios pigmentarios cutáneos comprenden áreas de leucodermia, y una pigmentación grisácea o bronceada, difusa, semejante a la coloración que toman los pacientes con argirismo.

- d) Manchas Eritemato-violáceas.- Inicialmente las lesiones son maculares, para --

transformarse tiempo después en placas elevadas, hemisféricas, de color rojo-azulado: mal limitadas, que desaparecen a la diascopia. Pueden ser unas cuantas, o bien numerosas con una amplia distribución. (21) Aparecen durante la pubertad.

Histopatológicamente se aprecia que los pequeños vasos sanguíneos de la dermis superficial sufren engrosamiento de sus paredes, lo cual ocasiona la formación de telangiectasias y la consecuente coloración rojiza de la piel, o azulosas cuando hay estasis sanguínea. Dichos vasos se encuentran en la dermis suprayacente al tejido neuroide de una tumoración.

- e) Manchas o Placas Pseudo-atróficas.- Ciertos autores mencionan que son muy comunes y que no son reportadas lo suficiente. Para otros no es frecuente encontrarlas. En realidad deben considerarse más como placas que como manchas. Se presentan clínicamente como lesiones atróficas, ovales, ligeramente deprimidas, con diámetros que van de 5 a 10 cm. A la palpación se sienten un poco más suaves que la piel circundante, y el tejido subcutáneo parece estar parcialmente ausente. La presencia de 5 ó más de estas placas sugieren el diagnóstico de NIM, aunque pueden observarse en el 10% de personas normales. Van creciendo en proporción al desarrollo somático. Pueden ser detectadas precozmente, facilitando el diagnóstico oportuno sobretodo en niños, en quienes de por sí se dificulta y más en ausencia de antecedentes familiares. Histopatológicamente se aprecia una reducción de los haces de colágena normalmente presente en la dermis reticular, causada por la proliferación de tejido neuroide alrededor de los vasos sanguíneos.

B.- PRURITO: Ocurre en un 10% de los pacientes. Hasta hace poco tiempo se reconoció a este síntoma como parte del cortejo de la NFM. Aparece de dos formas: En la piel suprayacente a los neurofibromas, y en la piel sujeta a traumatismo con objetos romos, y que precede a la aparición de nuevos neurofibromas cutáneos.

La intensidad del prurito suele ser proporcional a un número y tamaño de los neurofibromas cutáneos, y puede ser el síntoma predominante. Es exacerbado por el calor, cambios de temperatura, ejercicio, y puede mejorar con un baño. La administración de bloqueadores H1 también ayuda. Al parecer es debido a la presencia de numerosos mastocitos en los neurofibromas.

C.- HIPERTRICOSIS SACRA: Un buen porcentaje de pacientes la presentan. Consiste en una área generalmente oval, de aproximadamente 5 a 10 cm. cubierta de vello que suele tener una disposición "en remolino". Antes de la pubertad el vello es muy fino, apenas apreciable, pero en la pubertad sufre un cambio a vello grueso, oscuro, más largo y numeroso que el vello normal, y es más fácil detectarla. Además la piel subyacente puede mostrar hiperpigmentación. Se localiza frecuentemente en la región lumbo-sacra. Se considera como un signo auxiliar en el diagnóstico cuando además hay MCL y/o neurofibromas.

D.- TUMORACIONES: Constituyen todo un capítulo, pues existen diversas tumoraciones que son propias de la NFM y otras, que sin serlo la acompañan con frecuencia. Dentro de las primeras están aquellas derivadas de tejidos neuroectodérmicos, a saber: piel, y tejido nervioso, y que se manifiestan por lo tanto a nivel cutáneo o nervioso. Pueden afectar cerebro, médula espinal, nervios periféricos y sistema nervioso autónomo que a su vez innerva vísceras y vasos sanguíneos.

Dentro de las segundas están diversas neoplasias benignas como los nevoxantodoteliomas; y malignas como melanoma maligno, cáncer mamario, tiroideo;---

tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, leucemia, etc. De hecho estos pacientes cursan con una mayor frecuencia de cáncer no dependiente de su enfermedad de base. A continuación se describen las tumoraciones más comunmente observadas en los casos de NFM.

PIEL: Los tumores cutáneos pueden ser:

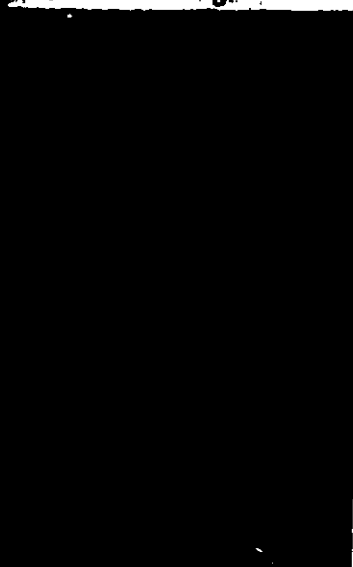
a) **MOLUSCO FIBROSO:** Mal llamado neurofibroma que es un término histológico, y se consideran típicos del padecimiento. Consisten en neoformaciones esféricas u ovoides, pedunculadas o sésiles; de consistencia blanda; frecuentemente depresibles, y a la palpación se hunde el dedo fácilmente, por lo que también se los ha llamado "tumores fantasmas". En ocasiones son de consistencia dura, están adheridos a los tegumentos y son móviles junto con ellos, sobre los planos profundos. Su tamaño varía del de un chícharo al de una mandarina. Pueden estar localizados o bien, diseminados. De acuerdo a su profundidad pueden ser cutáneos y subcutáneos. Son escasos en las formas leves, pero pueden ocupar toda la superficie corporal, incluyendo palmas y plantas. Se localizan preferentemente en cabeza, cuello y tronco; en menor número de extremidades, y rara vez en órganos genitales.

Están recubiertos por piel de coloración normal o ligeramente hiperpigmentada, a veces azulosa-violácea. Rara vez están presentes al nacer, sino que aparecen en la niñez y pubertad, y a partir de esa etapa en adelante (4). El caso más temprano fué a los 6 meses de edad. Pueden aumentar en número y tamaño con el embarazo, para involucionar parcialmente después del parto.

El incremento en el número y tamaño suele ser constante y progresivo a lo largo de la vida de tal forma que a los 40 años se observan numerosos. El crecimiento sin embargo, es lento. Los neurofibromas peri-areolares ocurren en un 85% de las mujeres afectadas, suelen aparecer alrededor de los 20 años.

b) **NEURINOMA PLEXIFORME:** Son tumores localizados más profundamente y

CLIP-SCOLIOSIS
POST-OPERATORIO
CALCRODESIS TORACO-
LUMBAR CON BARRA
DE HARRINGTON



NEUROFIBROMA 30 X 11-6

pueden ser localizados o difusos. Los primeros son pequeñas tumoraciones blanduzcas que a la palpación dan la impresión de hundir los dedos en "un cojín de plumas". Su tamaño varía de 1 a 5 cm. Se encuentran conectadas a un nervio subyacente, y supuestamente nacen de las porciones terminales de los filotes nerviosos. Se cree que se originan en los sensoriales pues se han observado corpúsculos semejantes a los de MEISSNER y PACCINI en el parénquima tumoral. (6). Se trata de neoformaciones esféricas u ovoides, cuyo tamaño varía del de una lenteja al de una avellana; o puede alcanzar el de una naranja. La forma difusa difiere de la anterior solamente en sus dimensiones, puede alcanzar tamaños gigantescos siendo conocido como elefantiasis neuromatosa o paquidermatocèle (33). Pueden ser pedunculados o multilobulados. Aparecen sobretodo en cabeza, cuello y miembros. En su superficie se forman pliegues redundantes, engrosados y pigmentados. A la palpación los tumores se mueven libremente y dan la impresión de estar tocando "una bolsa llena de gusanos", sensación que se debe al entrecruzamiento de numerosos nervios engrosados y enroscados.

Suelen aparecer en la niñez y crecen progresivamente hasta alcanzar enormes tamaños. Las complicaciones son deformidad anatómica, dolor e incapacidad funcional. A pesar de ser histológicamente "benignos" pueden hacerse infiltrantes e invasivos. Cuando ocasionan el crecimiento excesivo de la piel y tejido celular subcutáneo suprayacentes son llamados elefantiasis neuromatosa; si está afectando una extremidad con hipertrofia del hueso subyacente por efecto de la hipervascularización reciben el mismo nombre. Cuando afectan los genitales externos femeninos, con hipertrofia del clítoris y de los labios pueden confundirse con un hermafroditismo. Cuando la hipertrofia se presenta en las regiones cervical y/o mediastinal en la niñez, sobretodo si se acompaña de una zona hiperpigmentada en su superficie puede resultar un compromiso por compresión en vías aéreas y grandes vasos.

El neurinoma plexiforme llega a observarse en un 16% de los pacientes con --

NFM. Su origen no son las terminaciones nerviosas, sino que derivan de un tronco nervioso y es probable por ello que alcanzan grandes dimensiones.

A pesar de su volúmen producen poco o ningún déficit neurológico; el dolor se presenta ocasionalmente. Aparecen en la primera o segunda décadas de la vida.

c) HIPERPLASIA VERRUGOSA: Rara vez se observa, en forma de placas de piel redundante que forma gruesos pliegues, cuya superficie tiene un aspecto aterciopelado, suavemente papilomatoso. Suele sobre-infectarse despidiendo un olor fétido. Se presenta unilateralmente.

d) SCWANNOMAS/NEURILEMOMAS: Favor de referirse a tumores del Sistema Nervioso Periférico.

e) TUMORES DE CABEZA Y CUELLO: El 37% de estos pacientes presentan manifestaciones a nivel de cabeza y cuello. Se trata por lo general de neurofibromas, neurilemomas o neurofibroma plexiforme. Cuando ocupan el espacio perifaríngeo pueden comprimir estructuras vitales y ocasionar disfagia, disfonía; accesos de tos o parálisis de las cuerdas vocales por afección del nervio vago. Pueden comprometer los últimos 4 pares craneales. (88).

Muchos tumores de cuello se continúan hacia el mediastino o médula espinal. Pueden ser causa de compresión vascular y en consecuencia originar un síndrome de vena cava superior. El mayor problema lo representan los neurofibromas plexiformes ya que se encuentran mal circunscritos, tienen un volumen importante, una tasa de crecimiento impredecible; la demora en su remoción quirúrgica se asocia a complicaciones tales como el compromiso de los plexos simpático y/o braquial. El tratamiento quirúrgico deja mucho que desear; la radioterapia es paliativa.

También es posible el nacimiento de un tumor neurogénico en la laringe ya que ésta es rica en terminaciones nerviosas. Se manifiesta como disfagia, aparición de una tumoración en la garganta, ronquera, y estridor laríngeo. Por laringe-

goscopia indirecta se aprecia una masa submucosa, sésil, rosada, lisa que afecta los pliegues ariteno-epiglóticos y los aritenoides. Está indicada una cirugía conservadora con el fin de reseca la máxima cantidad de tumor con la mínima disfunción laríngea posible. (88).

También existen tumoraciones que no son detectables generalmente por el examen físico de los tegumentos ya que asientan profundamente. Comprenden a los tumores del sistema nervioso central o del autónomo, siguen el trayecto de los nervios del mediastino, retroperitoneo; o bien pueden ser intracraneales, intrarquídicos, etc., y se van a manifestar de acuerdo al sitio que afecten. Los neurofibromas viscerales se originan de la trama neural intrínseca de los órganos intratorácicos e intra-abdominales. Los neurofibromas del intestino, vejiga, hígado, etc. están bien documentados y pueden ser causa de obstrucción, sangrado, etc. Cada caso especial será tratado en el inciso correspondiente.

f) DEGENERACION MALIGNA: Es conocido el hecho de que las lesiones propias de la NFM tienen un potencial de malignización que va del 2% en algunas series (50) hasta el 29% (46) en otras. En realidad, la aparición de una neoplasia en estos pacientes se considera como una complicación, que suele ocurrir a largo plazo, es decir, en pacientes que rebasan los 50 años de edad. Tanto los neurofibrosarcomas como los schwannomas malignos son más frecuentes en los pacientes de NFM. Puede ocurrir la malignización de una lesión pre-existente o bien, que se desarrolle una neoplasia de novo (30).

La variedad con mayor riesgo de degeneración maligna es el NEURINOMA plexiforme, que asienta sobre un tronco nervioso grande como el crural, el tibial o los intercostales. El segundo lugar en frecuencia de malignización lo ocupan los neurofibromas de los nervios craneales y de la médula espinal.

La aparición de dolor, crecimiento repentino o cambio brusco en la forma o tamaño del tumor orientará hacia la posibilidad de una neoplasia. La transforma-

ción maligna de un neurofibroma en sarcoma se estima en un 29% de los casos (46). Dicha transformación parece ser inducida por la alta tasa de crecimiento que muestra habitualmente el tumor, con un alto grado de celularidad.

La malignización frecuentemente se desarrolla simultáneamente en 2 ó más neurofibromas lo cual sugiere una estimulación excesiva constante sobre las células de Schwann y el endoneurio. El término schwannoma maligno comprende los tumores malignos que se originan en las vainas perineurales, específicamente en las células de Schwann. Tanto los neurofibrosarcomas como los Schwannomas malignos exhiben áreas de mesénquima fetal (indiferenciado) y otras de sarcoma tipo embrionario; básicamente su aspecto es el de un fibrosarcoma más o menos anaplásico, alejándose mucho de la estructura que le dió origen.

Estos mesenquimomas malignos infiltran los trayectos nerviosos y también metastatizan por vía hematógica (4).

En concreto, la tasa de malignización estimada en diversas series es de 2.5% a 5% (88, 91, 3), y hasta 29% (46).

g) ASPECTOS HISTOPATOLOGICOS: Se comentan en el capítulo de tumores del sistema nervioso periférico.

h) TRATAMIENTO DE LOS TUMORES: El tratamiento generalmente es de tipo quirúrgico. Debe valorarse en que casos está indicada la extirpación quirúrgica ya que muchas veces es innecesaria o inadecuada. No es aconsejable reseca- todos los neurofibromas a pesar de la presión que puedan ejercer el paciente, sus padres o incluso el propio médico. Las razones para no quitar un neurofibroma son: Muy frecuentemente vuelve a aparecer; el riesgo quirúrgico y anestésico contra los beneficios de la cirugía y la imposibilidad de estar operando cada neurofibroma que surja. Las razones para efectuar cirugía son: Tamaño excesivo; cre-

cimiento rápido o cercano a estructuras vitales; localizaciones especiales (cara, zonas de roce, etc.); presencia de dolor, déficit cosmético. (100).

Se ha discutido mucho la tendencia que parece presentar hacia la malignización un neurofibroma sometido a trauma local, quirúrgico o de otro tipo, sobretudo cuando las resecciones son parciales. PRESTON sin embargo no encontró un incremento significativo en la tasa de malignización en 141 pacientes a quienes efectuó biopsia de uno o varios neurofibromas. LOMBARD hace énfasis en la inocuidad del trauma quirúrgico como propiciador de degeneración maligna en -- los tumores que acompañan a la NFM. El resecó 300 neurofibromas en 46 pa-- cientes con EVRH, y en un período de observación post-operatorio que osciló -- entre 2 y 10 años solamente encontró un neurofibrosarcoma. Las recurrencias se observaron en 8 de los 46 pacientes. (91). Por todo ello dichos autores proponen tratamiento quirúrgico electivo de las lesiones tumorales.

A continuación se detalla una novedosa técnica descrita por dos cirujanos plás-- ticos ROBERT Y CROCKETT, para la extirpación de neurofibromas numerosos: Utilizan un sencillo instrumento diseñado por ellos mismos que consiste en una -- asa metálica (la cual se obtiene torciendo un alambre dental alrededor de un -- cilindro). Esta asa se inserta en una pinza conectada a la corriente monopolar de un electrofulgurador. A través de la asa se atraviesa una pinza de Adsson para -- tomar el tumor, que es suavemente traccionado. Entonces se pasa corriente -- utilizando el asa para cortar las lesiones a la vez que se cauteriza. Las heridas no se suturan, se dejan expuestas (63). El procedimiento se efectúa bajo aneste-- sía general; el paciente se hospitaliza de 3 a 7 días, y la cicatrización se logra en unas 3 semanas. Cursan sin dolor, y la complicación más importante es la -- infección.

XII COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central está afectado en el 3 al 8% de los enfermos; aunque los síntomas neurológicos se observan en un porcentaje mayor, aproximadamente en la mitad.

La presentación clínica puede variar desde la presencia de crisis convulsivas, el desarrollo de neurofibromas o gliomas cerebrales o espinales con la consecuencia hidrocefalia, o complicaciones como cráneo hipertensivo, síndrome de compresión medular; paraplejia, cuadriplejia, etc. pasando por retardo mental, trastornos del aprendizaje y anormalidades en el electroencefalograma.

A continuación se detallan algunas de las alteraciones más frecuentes.

A) GENERALES:

a) RETARDO MENTAL

En un 40% de los enfermos existe cierto déficit intelectual (3), que puede ser de leve a moderado. Ocasionalmente se ven casos de retraso mental franco, inclusive de idiocia (3 a 5%). BORBERG (27) observó en sus pacientes un coeficiente intelectual promedio entre 85 y 90, por lo cual asegura que el retraso mental no es profundo, tampoco es progresivo. Dicho retraso puede ser negativamente afectado por la privación social y educacional (88). (58).

Se hace aparente cuando el niño ingresa a la escuela, y se manifiesta generalmente como "dificultad para el aprendizaje", "hiperactividad" y otros problemas en el desempeño escolar, los cuales no pueden explicarse satisfactoriamente por otros sucesos como crisis convulsivas o tumor cerebral.

Se cree que este déficit está determinado por ciertas alteraciones estructurales del cerebro tanto macroscópicas como son la microgiria, paquigiria y agenesia del cuerpo calloso (35) como microscópicas: entre las cuales están la heterotopia neuronal y gliosis difusa. Según ROSMAN y PEARCE (58) se trata de una disgenesia cortical. Supuestamente una influencia genética actúa sobre la histogé

nesis del sistema nervioso durante la vida embrionaria, interfiriendo con la migración de las células nerviosas y el desarrollo de la corteza cerebral (3)(2)(35).

b) CEFALEA.

Ocurre con gran frecuencia siendo muy heterogéneas pues van de una cefalea tensional, relativamente trivial hasta una crisis migrañosa y cefalea por hipertensión endocraneal. La forma más común de presentación son las cefaleas de intensidad moderada, que afectan toda la cabeza, especialmente la frente y el vértex. Suelen interrumpir las actividades rutinarias de los pacientes, pero no hay náusea, vómito, escotomas, aura u otros síntomas asociados (90).

Aparecen periódicamente pero sin un patrón regular. Se manejan con reposo, analgésicos suaves, y en algunos casos, los antihistamínicos proporcionan cierto alivio. Es importante identificar la naturaleza de la cefalea para descartar otros problemas como tumor cerebral o feocromocitoma.

c) ALTERACIONES DEL LENGUAJE.

En un 40% de los pacientes se observan alteraciones de la fonación, que es posible detectar durante la lectura, y que consisten en voz nasal (hipernasalidad) lentitud; disfonía, inadecuada pronunciación. Rara vez la causa será una macroglosia ocasionada por la presencia de un neurofibroma, pero en general no se han demostrado anomalías locales sino que se trata de un mecanismo de origen neurológico (3, 88).

d) TRASTORNOS CEREBRO-VASCULARES.

Se ha documentado que estos pacientes pueden cursar con anomalías en el árbol arterial cerebral, que comprometen la circulación de esa región (3, 100). Se han observado tanto accidentes hemorrágicos como tromboembóli-

cos. Los primeros se deben fundamentalmente a la ruptura de aneurismas, tanto en niños como en adultos. Debe sospecharse ante síntomas neurológicos focales o difusos, que no pueden explicarse por otros mecanismos (por ejem: tumor cerebral). (3). TOMSICK encontró estenosis vasculares u oclusiones a nivel de carótida, arterias cerebrales media y anterior. Hizo notar que en su mayoría se trataba de pacientes jóvenes (menores de 18 años) y que el cuadro se instalaba sin prodromos, pero que debía sospecharse en sujetos que cursen con crisis convulsivas, hemiparesia, cefalea severa, etc. (100).

e) CRISIS CONVULSIVAS.

Se han observado convulsiones focales o generalizadas hasta en el 5 a 10% de los pacientes. (100) Se deben a focos irritativos cerebrales que rara vez son ocasionados por tumor, y generalmente son fallas estructurales congénitas. Ciertos autores señalan que el 50% de los enfermos que cursan con NFM y convulsiones presentan tumor cerebral (88).

f) ALTERACIONES ELECTROENCEFALICAS

De 139 pacientes estudiados, 14% tuvieron trazos francamente anormales en ausencia de crisis convulsivas o de otros síntomas neurológicos. Otro 12% tuvieron discretas alteraciones, sin traducción clínica.

g) MACROCEFALIA.

Puede ser absoluta, cuando la circunferencia craneal se encuentra por arriba de la percentila 97, o relativa, cuando la circunferencia craneal está en desproporción con la talla (3,88). En pacientes con NFM la percentila más común es la 70, después la 75 y muchos de ellos están sobre la 97. Después de los 6 años tienden a situarse sobre las percentilas más altas, lo cual sugiere que la macro-

cefalea en la NFM no es una malformación congénita sino que aparece en la -- vida postnatal, y puede considerarse como una alteración en el desarrollo cráneo encefálico.

Hay que tener en cuenta que la macrocefalia por sí sola puede indicar pre-- sencia de tumor cerebral o de hidrocefalia y por otro lado puede no tener tra-- ducción clínica y tan solo constituir un hallazgo más que no guarda correlación con el déficit intelectual, las convulsiones o las alteraciones en el EEG.

B) TUMORES DE LA MEDULA ESPINAL.

Entre los tumores mediastinales son relativamente comunes los de origen neural. En pacientes de NFM pueden desarrollarse tumoraciones paraespinales hasta en un 4%, que eventualmente afectarán a la médula. Nacen de los ganglios autónomos o sensitivos, o bien de las raíces de los nervios espinales y presentan un crecimiento en dirección proximal hacia la médula. El aumento de volumen bloquea el canal espinal, causa ensanchamiento de los espacios intervertebrales y defectos por compresión en las caras dorsales de las costillas, en los cuerpos vertebrales y en los pedículos. Por contigüidad afectan finalmente a la médula. Efectos semejantes pueden causar los meningoceles torácicos y las ectasias dures con los cuales es obligado hacer el diagnóstico diferencial.

Rara vez el neurofibroma surge de un nervio inter-costal presentándose como una masa extra-pleural que compromete diferentes estructuras del mediastino.

Estos tumores se observan entre los 20 y 25 años, pues transcurren varios años antes de que la médula se comprometa y se manifiestan como hemiplejía, paraplejía, etc.

La sobrevida va de 2 a 7 años; las causas de muerte son complicaciones derivadas del compromiso medular como es la infección intercurrente.

El diagnóstico puede efectuarse mediante radiografías simples y mielografía computarizada complementaria, ya que dan información valiosa de las anomalías de la columna vertebral y tejidos blandos que la rodean. Sin embargo, adolecen de ciertas limitaciones (76, 43).

La mielografía es un procedimiento invasivo; la tomografía computarizada requiere de la administración de material yodado de contraste para una evaluación óptima, y como el compromiso suele ser longitudinal se requiere tomografía axial con resolución regular. Tanto la mielografía como la TC requieren del uso de radiación ionizante siendo inadecuadas para el seguimiento de un paciente

con predisposición reconocida para desarrollar cáncer.

La resonancia magnética es un novedoso método para evaluar tales lesiones, con buen poder de resolución y carece de las desventajas ya mencionadas (76).

El manejo es puramente paliativo. Si la neoformación no es muy voluminosa puede extirparse.

La degeneración maligna puede presentarse en un porcentaje de 2.5 al 29%. Se trata de neurofibrosarcomas que invaden en forma secundaria pulmón, pleura, costillas, e inclusive la vena cava superior o inferior con el consecuente síndrome de obstrucción (40). Suele aparecer en un neurofibroma pre-existente, estando más o menos circunscrito e incluso encapsulado, pero de crecimiento muy rápido. Son resistentes a radioterapia, y cuando se extirpan recurren frecuentemente con mayor tendencia a ser infiltrativos. Las metástasis aparecen tardíamente; se observan en el 25 al 50% de los casos, siendo los pulmones el sitio más frecuentemente afectado. El paciente muere caquético con dolor, necrosis e infección; además contribuye la insuficiencia pulmonar.

C) OTROS TUMORES

a) GLIOMA OPTICO

El glioma del nervio óptico representa aproximadamente el 2% de todos los tumores intracraneanos tomando en cuenta adultos y niños, pero si se incluyen solamente paracientes en edad pediátrica la frecuencia aumenta a 4 - 6%.

Desde el punto de vista histológico se consideran 2 formas: 1) al glioma "maligno", que es un astrocitoma, y 2) la forma benigna, o hamartomatosa.

La variedad maligna casi siempre se presenta en adultos mientras que la benigna es propia de los niños, y es esta última la que se asocia con NFM, de tal forma que de todos los niños con glioma óptico de un 20 a un 50% presentan además - NFM.

En múltiples ocasiones se ha subrayado la naturaleza "congénita" de estos -- tumores, lo cual puede explicarse como resultado de una alteración en el desarrollo de la neuroglia. El aumento de su volúmen está condicionado por la proliferación de la neuroglia pre-existente en la vecindad del nervio, y pueden considerarse como hamartomas verdaderos.

Cuadro clínico.- Va a depender de la localización del tumor:

- 1.- En el nervio óptico
- 2.- En la región orbitaria
- 3.- A nivel del quiasma
- 4.- Y rara vez, en ambos nervios ópticos

* Cuando se presenta en uno de los nervios ópticos el síntoma principal es la disminución de la agudeza visual, la cual es lentamente progresiva; en la fundoscopia se observan de acuerdo al tamaño del tumor cambios como palidez, edema y/o -- atrofia de la papila. Si el niño llegase a cooperar para una campimetría se encontrarán escotomas o defectos importantes en el campo visual.

* Cuando se presenta en la región orbitaria se apreciará además de la disminución de la agudeza visual, de la palidez, edema y/o atrofia de la papila, un signo ca-

- característico que es la pro-ptosis y a nivel de los párpados ingurgitación venosa por el retorno de la sangre de la región orbitaria hacia el seno cavernoso.
- * Cuando se presenta a nivel del quiasma se observará además de disminución de la agudeza visual en ambos ojos, hemi-anopsia bitemporal en la campimetría.
 - * Cuando este tumor alcanza dimensiones importantes también se comportará --- como cualquier otra masa de la región selar, enla que además de hemianopsia bitemporal habrá cefalea y datos de cráneo hipertensivo por obstrucción de la circulación de LCR al ser comprimida la parte anterior del III ventrículo. Un tumor de este tamaño (2 o 3 cm. de diámetro) también estará produciendo --- obesidad e hipogonadismo, por afección del eje hipotálamo-hipofisario, y finalmente depresión del estado de alerta y muerte por hidrocefalia.
 - * Cuando afecta ambos nervios ópticos se presentará la sintomatología descrita -- pero en ambos lados.

Los estudios tendientes a confirmar la sospecha de glioma del nervio óptico son: A.- Radiografía simple de cráneo; con proyecciones especiales: AP, LATERAL y TOWNE, que pueden aportar los siguientes datos:

1. Cuando se presenta en el nervio óptico: Se aprecia en las radiografías especiales para canal óptico, destrucción o agrandamiento del canal.
2. Cuando se presenta en la región orbitaria: destrucción de la pared posterior de la órbita, en las radiografías especiales para la órbita.
3. Cuando aparece a nivel de quiasma se observa destrucción de la silla turca.

B.- Tomografía computarizada cráneo-encefálica, simple y con medio de contraste, y C.- Resonancia magnética del cerebro, con cortes axiales y coronales las cuales nos informarán de la localización y extensión del tumor.

D.- Estudios como la Pneumoencefalografía están proscritos en la actualidad, y la angiografía cerebral es necesaria solo en contadas ocasiones.

El manejo es quirúrgico y el abordaje dependerá de la ubicación del tumor, ya sea que se encuentre enla región orbitaria o posterior a ella, pero la inter-

vención quirúrgica es necesaria para conocer el tipo histológico de la tumoración y reseca la mayor cantidad de tumor posible. En general, la radioterapia ---- seguirá a la intervención quirúrgica.

b) SCHWANNOMA DEL ACUSTICO

Son tumores que derivan de las células de Schwann de la rama vestibular del octavo par craneal.

De los tumores del SNC en pacientes con NFM es el más frecuente en adultos. Suele ser bilateral (a diferencia de los que no muestran una tendencia hereditaria y que típicamente son unilaterales), y muy rara vez será unilateral cuando se asocia a NFM. (60). Diversos autores, entre ellos RICCARDI, (67) (27) conceptúan a los neurinomas del acústico, únicos o bilaterales, como formas ---- MONOSINTOMATICAS de la NFM a las que durante su evolución posterior pueden agregarse los otros signos de la enfermedad, e incluso le han dado el nombre de NEUROFIBROMATOSIS ACUSTICA BILATERAL (60) o bien la consideran una forma "CENTRAL" de NFM. Supuestamente el paciente con esta forma de NFM está más predispuesto a desarrollar diversos tumores del SNC y del SNP como meningiomas, gliomas o NF espinales, y muestra un patrón de herencia - autosómica dominante para estas complicaciones.

Los neuromas del acústico afectan más frecuentemente al sexo femenino, -- existiendo una relación de 2:1 con respecto al masculino (27). El promedio de edad de aparición es de 23.6 años para los bilaterales y de 44.4 para los unilaterales.

Patogénesis: El desarrollo de estos tumores se debe al déficit de ciertos genes, pues se han encontrado pérdidas específicas de alelos en el cromosoma 22 tanto en las formas esporádicas, sin patrón hereditario (unilaterales) como --- en los casos familiares, bilaterales. (60). El mismo mecanismo patogénético se ha observado en otros tumores como neurofibromas, meningiomas, retinoblasto--

ma y nefroblastoma, (60) con un patrón de herencia autosómico dominante --- también. La pérdida de dichos genes favorece la tumorigénesis. Por otro lado, debido a la labilidad del gen patológico principal, otros genes secundarios podrían inducir la expresión de formas tumorales tan localizadas.

Manifestaciones Clínicas: Como el schwannoma del acústico nace^{da} la porción vestibular del nervio, teóricamente las primeras manifestaciones deberían ser -- acúfeno y vértigo, pero con frecuencia los pacientes no le dan mucha importancia a estas alteraciones, y refieren como inicio de la enfermedad la pérdida de la agudeza auditiva, lo cual se explica por que la rama auditiva forma parte -- del mismo nervio. Inicialmente el paciente tiene dificultad para entender el significado de las palabras; lo cual es más evidente cuando habla por teléfono. La hipoacusia es gradual y unilateral.

Por orden de aparición se afectan enseguida el VII par, el tallo cerebral, el VI par, el cerebelo, y por último habrá datos de cráneo hipertensivo.

La compresión del nervio facial ocasiona asimetría facial por parálisis de los -- músculos de la cara del mismo lado del tumor, a saber: frontal, orbicular de los párpados, nasogeniano, orbicular de los labios, y platisma IPSILATERALES.

Un tumor mayor de 4 cm. puede afectar ya al tallo cerebral resultando hemiparesia contralateral y hemi-anestesia contralateral; posteriormente lesión de los pares bajos (IX, X y XII).

La afección del VI par se manifiesta por diplopía a la mirada extrema ipsilateral.

Las alteraciones cerebelosas consisten fundamentalmente en NISTAGMUS y LATERO-PULSION (el paciente refiere que al caminar tiende involuntariamente a irse hacia un lado, el lado del tumor). Se consideran de aparición tardía, --- ocurren cuando el tumor tiene un tamaño considerable; y pueden acompañarse de datos de hipertensión endocraneana como son cefalea, vómitos y visión borrosa, por bloqueo de la circulación del LCR en el IV ventrículo.

DIAGNOSTICO.

Tienen cierta utilidad algunos estudios de gabinete como son:

- A) Serie de cráneo: Tiene poca utilidad pues va a mostrar alteraciones solamente cuando el tumor tiene un tamaño considerable, y aún así no da un diagnóstico preciso.
- B) EEG: En la actualidad esta reservado unicamente para epilepsia.
- C) Radiografías comparativas de conducto auditivo interno: Pueden dar cierta información sin confirmar el diagnóstico.
- D) Audiometría: Sigue siendo de gran utilidad, pero tampoco establece el diagnóstico.
- E) Pan-angiografía cerebral: Es un estudio riesgoso pues tiene un alto porcentaje de complicaciones, y practicamente está reservado a malformaciones vasculares del cerebro. En algunos casos se efectuará para conocer la vascularización del tumor.
- F) Cisternografía de la fosa posterior: Sus desventajas superan a la información que pueden dar; método invasivo con alta morbilidad.
- G) Cuando se sospeche la existencia de un schwannoma acústico los estudios que irremediamente se tendrán que realizar y que confirman el diagnóstico son la tomografía craneo-encéfalica computarizada y la resonancia magnética del cerebro, ya que pueden detectar tumores desde 2 mm de diámetro así como su localización anatómica.

No representan mayor riesgo para el paciente pues la dosis de radiación utilizada en la tomografía computarizada es despreciable, amén de ser un estudio no invasivo.

TRATAMIENTO

Es quirurgico, procurando preservar la integridad anatómica de los nervios adyacentes como el VII, la rama auditiva del VIII, etc.

XIII ALTERACIONES OCULARES EN NFM

A) HAMARTOMAS DEL IRIS

También conocidos como NODULOS DE LISCH. Se observan mediante la lámpara de hendidura como neoformaciones globulares, de color café bronceado, en número variable, sobre la cara anterior de uno o de ambos iris. Su uni o bilateralidad habla más que de la forma de NF de un estadio determinado del padecimiento, ya que en niños menores de 3 años por lo general no existen o sí - acaño en forma unilateral. Se componen de melanocitos muy semejantes a los cutáneos, siendo su origen la cresta neural. Son asintomáticos y van aumentando en número con la edad. Se observan frecuentemente en las formas periféricas, centrales y acústica; y muy rara vez en la forma segmentaria siendo unilaterales en estos casos.

Algunos autores debido a ello le han dado cierto valor pronóstico a su presencia puesto que la NF segmentaria cursa con menos complicaciones e implica un menor riesgo para la descendencia. Sin embargo, debe tomarse esto con reserva ya que en algunos casos de NFM florida o cuadros de gran expresividad no ha sido posible demostrarlos.

En la NF periférica se ven en el 94% de los individuos mayores de 6 años, y hasta en el 96% de los que rebasan los 16 años, y solo en el 28% de los menores de 6 años (3). Son raros los nódulos unilaterales en la NF periférica: sólo el 3% de los sujetos con edad igual o mayor de 6 años los presentan.

En todo paciente en el que se sospeche alguna forma de NF se practicará un examen con biomicroscopio, del segmento anterior del ojo para la búsqueda intencional de estos nódulos.

B) HIPERTELORISMO OCULAR

El hipertelorismo ocular se define como una distancia mayor de la normal - entre una y otra órbita con respecto a sus paredes mediales, dando la impre-

si3n de ojos muy separados entre s3 (22). Entre los datos que pueden confirmar el hipertelorismo ocular est3n: 1) Distancia interpupilar, que en el adulto normal va de 58 a 71.5 mm. 2) Angulo que se forma entre el eje orbitario y el eje visual; que normalmente es de 22.5 grados, 3) Distancia inter-orbitaria: Es la que existe entre la pared interna de la 3rbita derecha con respecto a la pared interna de la izquierda, y que puede apreciarse en una radiograf3a de --- cr3neo con posici3n de Waters. En el var3n adulto va de 2.3 cm. a 3.2 cm. y en la mujer de 2.3 a 2.8 cm.

El hipertelorismo asociado a NF se explica mediante 2 hip3tesis, dado el origen de las c3lulas que forman el macizo facial y tejidos blandos subyacentes que es la cresta neural.

Por un lado se considera una falla en los procesos de formaci3n, de prolifera-- ci3n y de diferenciaci3n de las . . . c3lulas procedentes de la cresta neural, tal y como se explic3 en el cap3tulo de patog3nesis, dando origen a una displa-- sia. Por el otro, parece ser que ocurre una suspensi3n de la migraci3n de las - 3rbitas hacia la l3nea media, la cual se lleva al cabo relativamente tarde en la vida embrionaria pues no se acompa3a de otros defectos que si est3n presentes cuando la suspensi3n es precoz como sucede en el s3ndrome facial hendido medial en el que adem3s de hipertelorismo ocular y malformaci3n cerebral hay -- cr3neo b3fido oculto, nariz hendida, labio y paladar hendidos, todo ello resulta-- do de la falta de fusi3n de las estructuras en la l3nea media.

El hipertelorismo ocular se ha observado tanto en los casos familiares ---- como en los espor3dicos. Suele ser un signo de mal pron3stico que anuncia - anomalidades severas del SNC, y est3 indicado efectuar una TC. de cr3neo. Frecuentemente se acompa3a de otras anomalidades 3scas como cifoescoliosis, paladar ojival, dentici3n defectuosa; no obstante, la macrocefalea no guarda -- relaci3n alguna con el hipertelorismo ocular.

C) MALFORMACIONES PALPEBRALES.

a) Signo de la "S" itálica en párpados superiores: Es un hallazgo físico importante, puede considerarse diagnóstico (41). Se debe a la presencia de un nf difuso palpebral y se manifiesta como una ptosis en la que el borde palpebral adquiere una configuración sinuosa peculiar: La porción medial se arquea hacia arriba y la lateral hacia abajo formando una convexidad. Suele estar presente al nacimiento por lo cual se clasifica dentro de las ptosis palpebrales congénitas. (65). El tumor suele localizarse lateralmente al músculo elevador del párpado superior por lo cual la ptosis se acentúa del lado temporal; asimismo se encuentra muy próximo a la conjuntiva tarsal. Por ello se recomienda un abordaje quirúrgico transconjuntival más^{cu}transcutáneo, si se desea reseca.

b) Alteraciones del tarso: La lámina tarsal es anormalmente elástica, demasiado extensible, por lo cual pierde su cualidad de soporte o sostén. Este ablandamiento tarsal, descrito en pacientes de NF, es responsable de la deformidad al efectuarse los movimientos oculares. La piel del párpado como el resto de la piel en la NF es hiperelástica y puede ser "estirada" fácilmente.

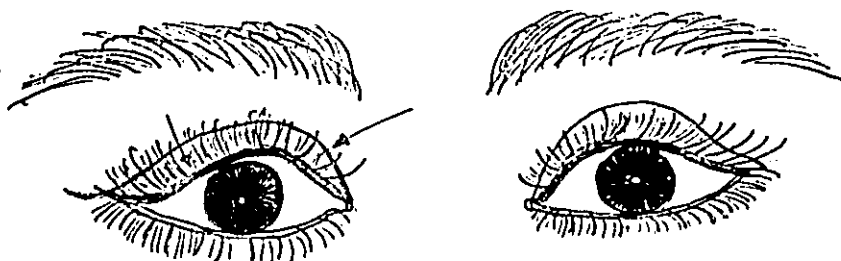
c) Neurinoma plexiforme en párpado: Cuando una elefantiasis neuromatosa aparece a nivel palpebral se produce una blefaroptosis severa que a la palpación de la impresión de tocar "un saco lleno de gusanos", que no son más que los nervios hiperplásicos.

D) ALTERACIONES DE LA RETINA (65)

Las lesiones del fondo ocular son poco frecuentes en la NF aunque pueden presentarse hamartomas astrocíticos como en la esclerosis tuberosa. Se dice que hay un aumento de fibras mielinizadas en la retina, no se dispone aún de prueba convincente. En raras ocasiones es posible observar nevos coroideos pla-coides múltiples que representan proliferaciones originadas en las células de Schwann.

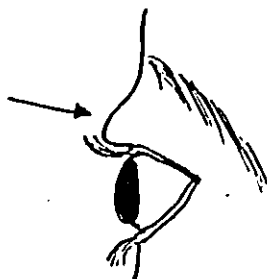
E) OTRAS.

Deficit visual, proptosis. Ver glioma óptico en "Tumores del SNC"

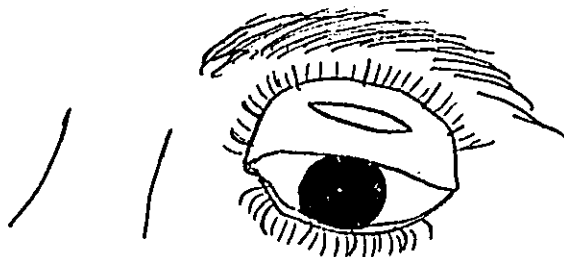


LAS FLECHAS SEÑALAN LA "S" ITALICA
DEL BORDE PALPEBRAL

TUMOR



VISTA LATERAL



ABORDAJE QUIRURGICO TRANS-CONJUNTIVAL.

XIV TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Este sistema se encuentra formado desde el punto de vista anatómico -- por:

- 1.- Los nervios periféricos: raquídeos y craneales a excepción del I y II pares.
- 2.- Sistema nervioso autónomo: ganglios y plexos nerviosos que inervan visceras.

Así pues los tumores que afectan al sistema nervioso periférico pueden originarse en la vaina del nervio y en las células nerviosas de los ganglios.

Los primeros pueden provenir de las estructuras de origen neuro-ectodérmico o mesodérmico, y los segundos necesariamente provienen del neuroectodermo.

Tres componentes constituyen las vainas nerviosas y son: Las células de --- Schwann -productoras de mielina- y las células peri-neurales -no productoras de mielina- Ambas derivan del neuro-ectodermo, poseen membrana basal, y - para fines prácticos, pueden considerarse como células de Schwann. Por otro lado, están los fibrocitos, de origen mesodérmico. Se pueden localizar a nivel del endoneurio, del perineurio y del epineurio; tienen la capacidad de producir tejido fibroso y colágeno; aunque morfológicamente semejan una célula -- de Schwann NO POSEEN membrana basal. Otras células que se encuentran en menor cantidad en la vaina son los adipocitos.

Los tumores benignos que proceden de la célula de Schwann pueden ser --- schwannomas y neurofibromas; y cuando son malignos se llaman schwannoma - maligno y neurofibrosarcoma respectivamente. Los fibrocitos pueden formar -- tumores benignos semejantes a los neurofibromas, que cuando se malignizan se llaman fibrosarcomas. Los tumores de los nervios periféricos se distinguen de acuerdo a sus características embriológicas y estructurales, aunque siendo tan parecida la célula de Schwann al fibrocito resulta muy difícil diferenciar una

tumoración de otra en ocasiones.

Los tumores de las células nerviosas se originan de los componentes ganglionares simpáticos y paraganglionares del SNA; los que proceden de los simpátoblastos son neuroblastomas, mientras que el sistema paraganglionar da los paragangliomas; los más conocidos son el feocromocitoma y el quemodectoma.

Debido a su origen común en la célula de Schwann los neurofibromas y los schwannomas son considerados como un solo grupo: el de tumores benignos de las vainas.

A.- SCHWANNOMA

También conocido como NEURILEMOMA ó NEUROLEMOMA, es un tumor bien circunscrito, exofítico, de ubicación subcutánea, en cabeza, extremidades o rara vez en tronco. Nace de algún nervio craneal o periférico. También se los ha registrado en lengua o a lo largo del tracto gastro-intestinal. Casi invariablemente se trata de tumores solitarios, excepto en los casos de NFM en los cuales pueden observarse múltiples. Suelen ser asintomáticos; rara vez hay dolor que se irradia a lo largo del nervio en que se origina. Se trata de un tumor que crece y desplaza al nervio, pero no lo invade.

Histológicamente se aprecia como una tumoración independiente de los procesos axonales; de los cuales se separa mediante una cápsula conjuntiva; pero lo más llamativo es el parénquima tumoral que se compone de 2 tipos de tejido conocidos como A y B de Antoni. Se habla de un patrón tipo A cuando las células son fusiformes, con núcleos alargados, y se disponen compactamente, muy cerca unas de otras. Es así como los núcleos dan un aspecto de empalizada, es decir hileras paralelas que encierran entre sí a un espacio de material casi homogéneo. Estas formaciones se denominan cuerpos de Verocay.

El patrón tipo Antoni B consta de un estroma edematoso que contiene relativamente pocas células dispuestas al azar, difusa, con núcleos de forma variable.

En algunas áreas pueden encontrarse focos mucoides, cambios quísticos o ----

áreas de hemorragia. Por coalescencia de quistes pequeños pueden formarse -- grandes espacios quísticos.

En contraste con los neurofibromas solo muestran algunas o ninguna fibra nerviosa, pero al igual que ellos presentan numerosos mastocitos.

La ME revela que el tejido con patrón A se compone de células de --- Schwann y el material homogéneo entre dichas células corresponde a los procesos citoplasmáticos delgados que las mismas emiten; el resto del estroma se - compone de fibrillas colágenas y fibroblastos ocasionales.

El tejido tipo B resulta de cambios degenerativos que se producen en el -- tejido Tipo A, los cuales afectan al citoplasma de las células de Schwann (Se aprecian vacuolas) y a la lámina basal de dichas células (aparece como material amorfo en los espacios intercelulares).

Macroscópicamente la diferencia es la apariencia exoftica del schwannoma en contraste con la fusiforme del neurofibroma.

La localización más frecuente es cabeza y cuello, sobretodo caras laterales -- del cuello, a partirde las raíces cervicales, plexo braquial, cadenas cervicales simpáticas, etc. En segundo lugar están las extremidades, tanto del plexo ---- braquial como de la cintura pélvica.

De los schwannomas intracraneales, el más frecuente es el de la rama vestibular del VIII par.

Los que se desarrollan en tejidos profundos o cavidades pueden pasar desapercibidos hasta que logran un tamaño considerable.

Manejo.- De acuerdo al resultado de la biopsia se efectuará un tratamiento -- quirúrgico subtotal o radical. El objetivo es la resección tumoral tratando de - preservar la función del nervio. Las recurrencias son muy raras, y cuando se llegan a presentar son de crecimiento extremadamente lento.

La resección parcial está indicada cuando se afectan estructuras vitales y gr. vasos importantes.

La degeneración maligna aunque posible, es remota.

B.- NEUROFIBROMA

Consiste en una tumoración semi-esférica u ovoidea, sésil o pedunculada; - compresible, cubierta por piel hiper o hipopigmentada.

Puede ocurrir como una lesión solitaria, o ser parte de un caso de NFM, en - donde llegan a verse numerosas tumoraciones de este tipo. Suelen diseminarse ampliamente y en forma ocasional se localizan en un área bastante pequeña. Su tamaño varía desde el de una lenteja hasta masas gigantescas de varios --- kilos.

Mientras que los neurofibromas solitarios habitualmente aparecen en la vida -- adulta, cuando se ven en un niño menor de 10 años el diagnóstico se hará con precaución pues puede ser la primera manifestación de una NFM. La edad de aparición más frecuente de neurofibromas múltiples es en los individuos pre-pú beres y púberes, con aumento progresivo de volúmen y número. Suelen ser --- asintomáticos.

Histopatología.- Está constituido por células de Schwann, pero a diferencia del schwannoma descansa sobre los procesos axonales sin que puede ser separado de ellos. Están bien circunscritos, pero no es posible identificar una cápsula, el nervio que les dá origen rara vez puede ser observado. El nervio "PENETRA" al tumor, es decir, que los axones se insinuan en el parénquima tumoral y se mezclan con él. Se ubican en dérmis y/o hipodermis. En las áreas típicas se componen de fibras ligeramente eosinofílicas, delgadas y onduladas que se -- disponen en cordones laxos que se extienden en varias direcciones. Inmersos entre dichas fibras se encuentran numerosos núcleos ovales o fusiformes, que - se disponen en hileras paralelas. Sin embargo, los cuerpos de Verocay bien -- desarrollados raros. Mediante la colocación de Giemsa se encuentran masto citos. No hay fibras elásticas, pero si fibras nerviosas largas y delgadas, ----

dispersas por todo el tumor. Muchas de las fibras onduladas son reticulares, - y por lo tanto, fibras colágenas jóvenes.

Es importante reconocer la presencia de degeneración mucóide pues da como resultado un cuadro histológico muy distinto del que habitualmente se asocia al neurofibroma. Aparece como zonas homogéneas de color azul pálido.

Puede confundirse con un schwannoma pero el neurofibroma carece de cavidades quísticas y de paredes vasculares engrosadas; por otro lado, reacciona - positivamente con las tinciones para mucopolisacáridos.

Degeneración maligna.- Cuando los nf. están asociados a NFM muestran una - mayor tendencia a malignizarse que cuando se trata de lesiones aisladas.

Tratamiento.- La cirugía está indicada cuando comprometen el adecuado fun-- cionamiento del nervio o afecta ramas nerviosas importantes, Sin embargo, es imposible resecarlo en su totalidad ya que crece dentro del nervio.

Después de la resección parcial se observará al paciente periódicamente pues según algunos autores dicho procedimiento estimula nuevo crecimiento y en -- algunos casos podría llegar a convertirse en una neoplasia maligna.

EL NEUROFIBROMA PLEXIFORME ES UNA VARIANTE morfológica que se considera diagnóstica de NFM. Exhibe una tendencia a la proliferación local y a comprometer tejidos adyacentes. Puede afectar cualquier segmento del SNP pero preferentemente los nervios craneales motores. Aunque llega a ser volumi-- noso, prácticamente no es causa de déficit neurológico y se reseca fundamen-- talmente por razones cosméticas. Ocasionalmente llega a amenazar la vida -- cuando involucra estructuras vitales como lengua, faringe, cuello, etc.

Se aconseja su extirpación en forma cuidadosa ya que el tumor infiltra y dis-- torsiona al nervio aún funcional. La curación es difícil de lograrse cuando la extensión tumoral es importante.

C.- TUMORES MALIGNOS DE LAS VAINAS NERVIOSAS (66)

Nacen de las células de Schwann, o bien de los fibrocitos. Pueden considerarse 2 tipos fundamentales que son el schwannoma maligno y el fibrosarcoma o mesenquimoma maligno. Clínicamente tienen una apariencia muy semejante, y para fines prácticos se consideran como uno solo.

Los schwannomas malignos nacen en cualquier nervio periférico. De acuerdo al seguimiento a largo plazo hecho por Das Gupta (46) el 29% de los pacientes con NFM desarrollaron este tipo de tumor. Se presenta como una masa tumoral DOLOROSA, situada a lo largo de un nervio periférico. En presencia, de NFM un cambio repentino en el tamaño de una masa tumoral es altamente sugestiva de Schwannoma maligno.

El inicio de los schwannomas malignos es después de los 30 años; el de los benignos antes de los 20. El tumor se aprecia macroscópicamente como un crecimiento fusiforme del nervio o como una masa lobulada unida al tronco nervioso, sin que sea de utilidad la simple inspección para descartar malignidad.

Histológicamente son característicos la invasión o extensión del tumor a lo largo del nervio, y áreas de necrosis focal o hemorragias. Su modo de extensión es por contigüidad a las estructuras que lo rodean y en forma axial a lo largo del nervio, hacia estructuras proximales o distales (SNC). Manejo.- La excisión parcial tiene una alta tasa de recurrencia y por lo tanto de mortalidad por las metástasis desarrolladas.

XV LESIONES CARDIOVASCULARES

REUBI fué el primero en describir las alteraciones vasculares de los -- pacientes con NFM en 1944, y el patólogo FEYRTER encontró 6 casos de NFM con alteraciones vasculares en un total de 3000 autopsias de rutina. Tuvo el - mérito de clasificar dichas anomalías en 5 tipos histológicos que son:

- 1.- Afección exclusiva de la íntima
- 2.- Afección mixta de la íntima y la muscular
- 3.- Aneurismática (sacular y/o fusiforme)
- 4.- Periarterial
- 5.- Epitelioide

HALPER reportó el caso de un varón de 38 años con alteraciones de las ar terias coronarias secundariamente a NFM, entre las que mencionó hiperplasia fibro-muscular y de la íntima, así como proliferación "neural" alrededor de -- vasos, lo cual ocasionó obstrucción al flujo sanguíneo e infarto miocárdico.

En 1974 el patólogo NIEMAN, en Nueva York, obsrvó que 6 de 78 pacientes con NFM presentaban diversas alteraciones cardio-vasculares en la autopsia. En primer lugar defectos cardíacos congénitos como estenosis de la pulmonar, --- coartación de la aorta, y también comunicaciones inter-auriculares, interven- triculares, bloqueo cardíaco, etc.

Las malformaciones van desde hiperplasia de las paredes vasculares en cuales quiera de sus capas con la consecuente disminución de la luz, hasta la forma- ción de aneurismas y microaneurismas en arterias pequeñas y medianas por la existencia de tejido displásico. (31). Se supone que uno ó más tipos celulares de la pared arterial son capaces de expresar la mutación del gen de la NFM, resultando estenosis como malformación congénita o aneurismas, engrosamiento mural etc. por presencia de tejido vascular displásico. En el caso de las arte-

rias renales puede presentarse una estenosis uni o bilateral, y ser causa de -- hipertensión arterial. También puede haber coartación de la aorta abdominal -- siendo ambos casos más frecuentes en las edades pediátricas. Mediante angio- grafía es posible distinguir estas anomalías de las placas de ateroma, pues en el primer caso se aprecian los límites de los vasos netos.

La proliferación de tejido perivascular constituido por células fusiformes -- (¿¿ células de Schwann o musculares lisas ??) puede dar origen a estenosis -- también. Se han descrito hemorragias retroperitoneales por ruptura de micro- aneurismas; así como casos de insuficiencia arterial mesentérica como cuadros de abdomen agudo; accidentes vasculares cerebrales tanto de tipo oclusivo como hemorrágico.

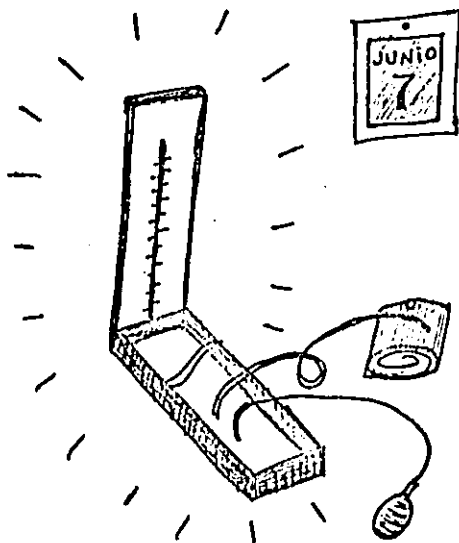
Otro capítulo importante es el de la HIPERTENSION ARTERIAL. Puede ser de tipo esencial, sin embargo, hay que considerar otras 2 posibilidades: --- 1).- Que exista afección intra o extra-mural de la arteria renal o de la aorta abdominal (estenosis, compresión extrínseca por un tumor etc.) 2).- Presencia de feocromocitoma.

En el estudio de LYNCH, de 600 pacientes con NFM solo 15 cursaron con --- hipertensión arterial sistémica; de estos, 3 presentaban feocromocitoma y uno estenosis de la arterial renal. La frecuencia de hipertensión renovascular es - aproximadamente del 1%, y el diagnóstico puede confirmarse mediante una pielografía.

Otros pacientes secretan cantidades excesivas de nor-epinefrina, supuesta- mente de sus numerosos neurofibromas, tal como lo evidencian los elevados -- niveles de excreción urinaria de 24 hrs., y por lo tanto dichos metabolitos pue- den jugar algún papel en ciertos casos.

La hipertensión arterial suele ser una complicación temprana, y se ve con frecuencia mayor en niños. Todo paciente con NFM requiere de un chequeo

periódico de su tensión arterial y es de observación común que ésta se eleve considerablemente hasta en un 50% de las mujeres con NFM durante el --- embarazo.



XVI ALTERACIONES OSEAS

Afecta fundamentalmente a columna vertebral -con la consecuente deformidad de la caja torácica- y por otro lado huesos como la tibia, fémur y -- ulna.

En el seguimiento que hizo DAS GUPTA de 110 pacientes con NF (46) el 47% tuvo compromiso óseo; sobretodo a nivel de columna cursando con déficit de la función pulmonar; en otras series la frecuencia de afección espinal es del 60%. El 60% de los pacientes afectados son mujeres.

A.- DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL.

- Pueden ser:
- 1.- Escoliosis
 - 2.- Cifoescoliosis
 - 3.- Espondilolistesis

a) ESCOLIOSIS.

Es el defecto más común; varía en severidad desde formas leves no progresivas hasta formas severas con curvaturas extremas. Se cree que la causa es la calidad del tejido óseo el cual es displásico. En una clínica de Ortopedia el 2% de los pacientes con escoliosis son portadores de NF. (38)

Se han identificado dos variedades: a) La displásica y ---
b) La que semeja una escoliosis idiopática, con el mismo curso y pronóstico.

1) La forma displásica suele afectar el área torácica, con tendencia a producir curvaturas muy pronunciadas. Incluye de 4 a 6 vértebras. Inicia en la niñez y muestra una evolución progresiva. Puede presentarse deformidad de los cuerpos vertebrales displásicos como si se tratara de una hemivértebra.

Este tipo reviste una mayor gravedad y debe manejarse quirúrgicamente. Radiológicamente se caracteriza por indentación de las márgenes de

los cuerpos vertebrales, horizontalización de las costillas, etc.

Su presencia influye negativamente en el pronóstico y tratamiento.

- 2) La forma no displásica presenta una convexidad a la derecha o a la izquierda, semejante a las forma idiopáticas. Muestra cierta tendencia a ser progresiva aunque no tan marcada como en la tipo displásica, independientemente de recibir tratamiento correctivo o nó.

b) CIFOESCOLIOSIS.

La que se asocia a NF es una forma severa en la que predomina la cifosis sobre la escoliosis, con una angulación muy marcada. Los cuerpos vertebrales - suelen estar tan deformes y empequeñecidos que es difícil reconocerlos en la radiografía.

La cifosis causa una flexión espinal con la consiguiente deformidad de la médula y alargamiento del canal que acarrea un déficit neurológico. Por lo mismo se afirma que la cifosis contribuye en un mayor grado a la aparición de -- paraplejia que la escoliosis. Puede ocurrir una fusión espontánea de los cuerpos vertebrales o bien, realizarse quirúrgicamente, con el fin de lograr una estabilización. Esta medida con frecuencia no tiene éxito pues los injertos óseos son - reabsorbidos y se presenta la recurrencia de la cifosis.

c) ESPONDILOLISTESIS

La frecuencia de presentación es muy baja (1%), mientras que en la población con deformidad de columna no asociada a NF es de 5%.

Por otro lado, las alteraciones de la columna cervical en la NF se observan cuando se asocia una masa a ese nivel.

B.- CRITERIOS DE MANEJO DE LOS PACIENTES CON DEFORMIDADES DE COLUMNA VERTEBRAL EN NF.

Si se trata de la forma distrófica o displásica y la curvatura es menor de 20° se observará la evolución con intervalos de 6 meses. Si la angulación es de más

de 20º se efectuará una fusión posterior de las carillas articulares con Barra de Harrington. En el seguimiento post-quirúrgico tienen gran utilidad las radiografías oblicuas (de control) para confirmar si la fusión fué adecuada y descartar una posible pseudoartrosis. Si se diera el caso de falla en la consolidación se re-interviene con aplicación de injerto óseo.

Queda asentado que el tratamiento con corsé no es efectivo en el manejo de trastornos distróficos progresivos; por otro lado, la fusión precoz ocasionará en niños una talla baja.

En pacientes con escoliosis tipo "semejante a la idiopática" el manejo consiste en observación, si la curvatura es menor de 20º y si no presenta cambios distróficos. Se recomienda corsé cuando es mayor de 35º y tiene tendencia a la progresión. Cuando la curvatura excede los 35º se sugiere una fusión posterior de todas las carillas articulares.

El paciente con cifosis y escoliosis generalmente presenta cambios displásicos. En los casos distróficos resultan inútiles la fusión posterior y la reparación de la pseudoartrosis que se instala después de la fusión.

Se recomienda muy especialmente que ningún tejido blando se interponga entre los tejidos injertados, sino que queden en contacto entre sí y con la columna, para evitar la posibilidad de que sean re-absorbidos.

En los casos de paraplejía secundaria a cifosis se debe descartar la presencia de masas intraespinales como meningocele, ectasia dural o neurofibroma. Se recomienda una mielografía con tomografía computarizada.

En cuanto a las alteraciones de la columna cervical se han reportado casos de luxación atlanto-axial por presencia de un neurofibroma entre el arco anterior de C1 y el odontoide, y para su manejo se requiere de una fusión occipito cervical. Se está utilizando el rayo laser para destruir neurofibromas en esa localización sin comprometer a la médula espinal (38).

C.- TRASTORNOS EN EL CRECIMIENTO OSEO Y OTROS CAMBIOS DE TEJIDOS BLANDOS.

Los trastornos en el crecimiento del hueso frecuentemente se acompañan de cambios en el tejido blando suprayacente. Se pueden observar áreas de hipertrofia ósea a nivel de cabeza, cuello y miembros, que suelen ser unilaterales. Estas lesiones de acuerdo a RICCARDI forman parte de la gama clínica de la NF segmentaria. El hueso muestra un crecimiento exagerado con engrosamiento de la corteza, que se hace irregular.

A su vez los tejidos blandos pueden sufrir crecimiento mayor de lo normal lo cual conduce a cuadros de elefantitis, de linfangiomatosis, hemangiomatosis o desarrollo de un neurinoma plexiforme e incluso de su malignización ---- (schwannoma maligno). De estas alteraciones la más llamativa la constituye el paquidermatocoele o elefantiasis que consiste en una deformidad gigantesca de una extremidad, sobretodo de las inferiores; se aprecia muy aumentada de volumen, es incapacitante y puede acompañarse de sarcomas retroperitoneales. (14) (29).

La hipertrofia difusa de una extremidad requiere de la atención de un Cirujano ortopedista. Se recomienda la extirpación del cartílago epifisiario en ---- pacientes que presentan un crecimiento excesivo de alguna extremidad asociado a NF.

Puede intentarse también remover el tejido blando suprayacente aunque los resultados cosméticos son pobres. (38)

Esta comprobada la predisposición que tienen estos pacientes para presentar neoplasias agregadas, fundamentalmente del SNC o del SNP, por lo que se --- sugiere una conducta agresiva y definitiva desde el punto de vista terapéutico como es la amputación de la extremidad, y que podría alargar su sobrevivencia.

Queda claro que no son recomendables los procedimientos locales para este

gran problema por el riesgo de que no se lleve a cabo una buena consolidación ósea, sino la aparición de pseudoartrosis, complicación bien conocida y esperada.

D.-ENCORVAMIENTO CONGENITO Y PSEUDOARTROSIS DE LA TIBIA

DUCROQUET estudió 22 pacientes con encorvamiento de la tibia, de los cuales 9 cursaban con NF. En realidad esta alteración puede afectar a diversos huesos: en primer lugar está la tibia, seguida de la ulna, fémur, clavícula, radio y --- húmero.

La pseudoartrosis afecta en la consolidación de un hueso, se presenta posterior a una fractura u osteotomía del hueso afectado. Clínicamente se manifiesta como un encorvamiento antero-lateral, y puede observarse ya como dato --- aislado desde el año de edad. Recordemos que antes de los 2 años por lo general no hay datos suficientes de NF como para hacer el diagnóstico.

La distribución por sexos es la misma, observándose una tendencia familiar. La causa de la fractura y de la consecuente falta de unión del hueso no es --- tejido displásico que afecta a la corteza del hueso sino un neurofibroma adyacente que crece y afecta por contigüidad al hueso.

El tratamiento es bastante problemático debido a la alta tasa de recurrencia a pesar de las conductas correctivas. Se han desarrollado diversos procedimientos para alinear y estabilizar internamente los fragmentos óseos como son el clavo intramedular, la fusión de las metafisis tibial y fibular para estabilizar el tobillo. Mediante microcirugía se han podido transferir segmentos masivos de hueso de la fíbula cuando el defecto es mayor de 7 cm. y de la cresta iliaca si es menor de 7 cm. con resultados un tanto alentadores. En algunos casos se obserba tendencia a la pseudoartrosis por arriba y por debajo del segmento transplantedo.

De los 40 pacientes seguidos por MORRISEY a lo largo de 25 años puede concluirse lo siguiente (operados por distintos cirujanos):

- 1.- Ningún método es superior a otro
- 2.- La dificultad más importante fué lograr la unión entre el segmento distal de la tibia y el injerto.
- 3.- Como factores en cuanto al éxito de la cirugía estuvieron dos:
 - La edad del paciente pues a menor edad mayor rapidez de consolidación y viceversa.
 - El tamaño del segmento tibial: Dicho segmento está constituido por tejido displásico. Su acortamiento extremo se debe a crecimiento anormal de la epífisis distal y por lo tanto condiciona una falla en la consolidación.

Las secuelas que se ven después de la fusión quirúrgica, es decir, en pacientes que finalmente logran la consolidación, son acortamiento de la pierna afectada con asimetría de extremidades; limitación en el movimiento del tobillo; dolor en el tobillo; atrofia de la musculatura de la pierna y del pie. Si la consolidación no se logra después de 3 o 4 injertos o antes de los 7 años es mejor dejar así al enfermo, o bien realizar la amputación del miembro y colocación -- de prótesis.

Resumiendo, en las formas no displásicas (encurvamiento anterolateral) el pronóstico es favorable y se intentará cirugía reparadora; en las formas displásicas (encurvamiento anterolateral que sufre fractura o pseudoartrosis) se valorará la posibilidad de reconstrucción (que suele ser poco satisfactoria) contra la de amputación.

Finalmente cabe señalar otros 2 hallazgos a nivel óseo que son los defectos -- de tipo erosivo y la proliferación ósea subperióstica.

Los defectos óseos de tipo erosivo se ven frecuentemente en las radiografías -- de huesos, y son bastante característicos de esta entidad. Se aprecian como -- muescas o pequeñas cavidades en los márgenes y límites de las estructuras -- óseas. Se explican por el efecto compresivo prolongado de las masas tumorales

propias de la NF o infiltración directa de la corteza del hueso por contigüidad a partir de un neurofibroma adyacente; o simplemente por la presencia de un quiste intraóseo en cuyo caso se realizará curetaje y restitución con injerto óseo.

La proliferación subperióstica de hueso se inicia con pequeñas fracturas que son causa de sangrado; enseguida se favorece una transformación ósea del hematoma con crecimiento subsecuente. Por lo mismo se aconseja la remoción de la epífisis cuando el crecimiento excede el 10% de la longitud inicial, e incluso puede practicarse una amputación. Esta proliferación ósea puede asociarse a Schwannomas o neurinomas plexiformes.

E.- ANORMALIDADES CRANEALES Y DEL MACIZO FACIAL.

En cualquier punto de la calota puede desarrollarse un nf a partir de las fibras nerviosas subcutáneas y secundariamente originar cambios erosivos por compresión sobre el hueso. Se aprecia como una lesión hipodensa, en "sacabocado" en la radiografía lateral de cráneo.

Puede haber crecimiento y erosión de los agujeros craneales por donde pasan ciertos nervios: por ejemplo de los canales ópticos (es unilateral; radiográficamente se observa un círculo) cuando hay glioma del nervio óptico. Cuando el nf aparece sobre el trigemino puede haber crecimiento del foramen oval.

La macrocefalia se observa como un "abultamiento" de los huesos temporal y frontal, tanto radiográfica como clínicamente.

La silla turca puede estar crecida y excavada, sugiriendo una lesión ocupativa, lo cual puede estar en relación con tumor pituitario o del quiasma, y en ocasiones con un retardo del crecimiento somático.

Puede haber una ausencia total o parcial de las alas mayores y/o menores

del esfenoides, así como la fisura orbitaria superior sufrir un ensanchamiento con riesgo de la herniación de los lóbulos frontal o temporal.

El crecimiento orbitario unilateral puede indicar la presencia de un nf. --- intraorbitario; se aprecia adelgazamiento de la pred orbitaria; el piso erosionado y la visión y movilidad ocular francamente trastornadas.

Las deformidades de los huesos faciales son frecuentes y pueden incluir: asimetría, hipertrofia, atrofia, y radiológicamente presencia de zonas de radio lucidez y quistes. La hipoplasia o hipertrofia óseas se acompañan de las --- mismas alteraciones del tejido blando suprayacente.

Los defectos radiolúcidos intraóseos de los huesos faciales son raros, pero cuando ocurren comprometen tanto al maxilar como al mandibular. Clínicamente se aprecian como crecimientos faciales localizados sobre una masa --- subyacente. Se trata de lesiones quísticas que se encuentran a lo largo del --- trayecto del nervio alveolar superior o inferior. Suelen acompañarse de parestesias y dolor.

El tratamiento es quirúrgico con excisión amplia tratando de preservar -- la integridad. CROWE piensa que ninguno de los defectos óseos vistos en la -- EVRH pueden considerarse patognomónicos, pero su existencia puede apoyar -- el diagnóstico de NFM. (88).

XVII NFM Y EMBARAZO

Se considera embarazo de alto riesgo al desarrollado por una paciente con NFM, por lo que se hace necesario el manejo multidisciplinario: obstetra, dermatólogo y neurólogo. Aunque las complicaciones no son frecuentes pueden alterar el curso del embarazo. Fundamentalmente son de origen vascular como la hipertensión arterial sistémica, entendiéndose como tal a toda cifra diastólica igual o mayor de 90 mm de Hg y/o sistólica de 140 mm de Hg o más, determinadas en 2 o más ocasiones con intervalo mínimo de 24 hrs.

Por otro lado, aunque más raro aún, se ha reportado retardo del crecimiento fetal. (5) En cuanto a las manifestaciones cutáneas, tanto manchas como *nevi* se ven favorecidos en su número y tamaño, y en su grado de pigmentación, probablemente por efecto hormonal, a partir del 2o. mes y hasta el término. Dichas características tienden a desaparecer o se atenuan en la etapa puerperal. En algunas mujeres los *nevi* pueden aparecer por primera vez en su primer embarazo como neoformaciones cupuliformes no mayores de 1 cm. con predominio en cara anterior de abdomen y regiones escapulares. A este cuadro se le ha dado el nombre de MOLLUSCUM FIBROSUM GRAVIDARUM (18).

La fisiopatología de la hipertensión arterial se puede explicar secundariamente a cambios vasculares y hemodinámicos inducidos por el propio embarazo. Recordemos que en la mujer grávida hay un aumento relativo del volumen plasmático, de la masa total de glóbulos rojos y del gasto cardiaco. Asimismo estas pacientes pueden presentar defectos en vasos arteriales o en arteriolas --- como son proliferación endotelial con atrofia de la media y elástica, siendo -- dichos vasos incapaces de una adecuada distensión y adaptación a los cambios hemodinámicos ya mencionados. El resultado es un gasto sanguíneo deficiente a los diferentes órganos de la economía. Se trata de una estenosis relativa, -- más funcional que anatómica. Independientemente de las alteraciones en la --

pequeña vasculatura puede existir una estenosis subyacente de la arteria renal, lo cual determinará una hipertensión de tipo reno-vascular, con afección uni o bilateral, o simplemente contribuirá a la anterior.

El retardo en el crecimiento intrauterino suele acompañarse de oligohidramnios. Es debido a compromiso de la circulación uterina que resulta en una perfusión trans-placentaria disminuída. El exámen anatómo-patológico muestra un engrosamiento y tortuosidad exageradas de las arteriolas espirales y un incremento de músculo liso y fibras elásticas en las paredes de los vasos uterinos.

De acuerdo a las observaciones efectuadas por JARVIS Y CROMPTON en 10 pacientes con NFM y 27 embarazos, 21 llegaron a término con recién nacidos vivos, 4 fueron abortos espontáneos, 1 aborto terapéutico y otro, un óbito.

No ha sido posible demostrar un aumento en la excreción de catecolaminas que pueda explicar estos fenómenos. Se aconseja practicar una pielografía intravenosa o una arteriografía para descartar la posibilidad de estenosis renal. Puede observarse discreta proteinuria sin relación alguna con la severidad de la hipertensión. Se tratará de reconocer tempranamente estas complicaciones potenciales en grávidas portadores de NFM y si se aprecia retardo en el crecimiento fetal está indicada la ultrasonografía seriada. Hasta el momento no se han desarrollado pruebas de diagnóstico prenatal para este padecimiento.

XVIII ALTERACIONES ENDOCRINAS

Son muy diversas las que se han atribuido a la NFM (3). Un buen porcentaje pueden ser explicadas por hiper o hipo-funcionamiento hipotálamo-hipofisario: Pubertad precoz o retardada, gigantismo o acromegalia, hipo o hipertiroidismo, diabetes insípida; obesidad, fertilidad disminuída etc, lo cual estaría --- determinado por una gliosis difusa de tales áreas anatómicas, y que ha sido -- demostrada en la autopsia de estos pacientes (53). En ocasiones será responsable una neoplasia intracraneal que ejerza compresión en las zonas mencionadas.

Por otro lado están los tumores que derivan del sistema APUD, y que se encuadran dentro de este rubro de las endocrinopatías. Se consideran 2 líneas celulares dentro del sistema cromafín: Una proveniente del endodermo, que --- originará tumores pancreáticos, paratiroideos, carcinoide y aviforme de ----- pulmón; otra, que nace del neuro-ectodermo y de la que se derivan del feocromocitoma, el carcinoma medular de tiroides y los tumores neurogénicos múltiples (75).

Trastornos del desarrollo y del crecimiento.- Son las alteraciones más frecuentes en los niños desde el punto de vista endocrinológico (53), viéndose -- afectado el desarrollo somático (ponderal y estatural) como el sexual. Es posible observar precocidad sexual o pubertad prematura, sobretudo en varones en proporción de 4 a 1 respecto a las niñas. El cuadro consiste en la aparición temprana, antes de los esperado para su edad y sexo, de los caracteres sexuales secundarios. Es típico un rápido crecimiento con una estatura final corta. (15). Por otro lado también puede haber retraso o detención en el --- crecimiento, lo cual se manifiesta clínicamente por estatura baja, retardo en el desarrollo y falta o lentitud de la maduración sexual, que puede presentarse aislada o asociada a retraso en el crecimiento. Se define como talla baja aque

lla que está situada una o dos desviaciones típicas por debajo de la media.

Estos trastornos se explican de dos formas: Es sabido que en la NFM existen a nivel cerebral áreas de gliosis que pueden estar comprometiendo el hipotálamo y secundariamente originar endocrinopatías; y asimismo esta aumentada la posibilidad de desarrollo tumoral que puede ser intracraneal con afección secundaria del área hipotalámica. En el primer caso se supone que hay interferencia de los mecanismos que regulan la producción de gonadotrofinas en el prepuber.

Puede haber un crecimiento genital exagerado; en los niños el falo y en -- las niñas el clítoris serán mayores de lo normal, siendo causa de un aparente estado de intersexo. En los varones se asocia frecuentemente a neurofibromas vesicales.

Paragangliomas.- Son tumores que derivan de las células nerviosas que constituyen a los ganglios simpáticos y parasimpáticos, que a su vez provienen de la cresta neural. Incluyen a la médula adrenal, a los ganglios intra-vagales, aórticos, carotídeos y viscerales; los que asientan en el glomus carotídeo se --- llaman quimodectomas, mientras que los que afectan médula suprarrenal son conocidos como feocromocitomas. Pueden o no ser productores de sustancias vasoactivas, fundamentalmente de catecolaminas (15) (66).

En primer lugar tenemos al feocromocitoma. Se considera como un padecimiento raro, y que se asocia a diversos síndromes familiares como la neoplasia endócrina múltiple tipos II y III y la NFM. Consiste en una tumora-- ción que afecta el tejido feocrómico, localizada frecuentemente en una o ambas suprarrenales (90%), en cualquier lugar de la cadena nerviosa simpática o en sitios aberrantes como tórax, vejiga o encéfalo. Suelen ser únicos, aunque en el 10% de los pacientes se reportan tumores múltiples. En los pacientes con NFM son los adultos quienes más los presentan, siendo la afección unilateral.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

El cuadro clínico está constituido por "crisis" paroxísticas de cefalea, palpitaciones sudoración profusa; cambios vasomotores cutáneos como palidez o enrojecimiento de la cara y extremidades; dolor precordial o abdominal, náusea, vómito; visión borrosa; irritabilidad, disnea y desde luego hipertensión arterial. Al exámen físico taquicardia e hipotensión posturales.

Todo esto es desencadenado por la liberación brusca y masiva de catecolaminas por el tumor.

Los datos del laboratorio son glucosuria, hiperglicemia, T4 normal. Es posible investigar las catecolaminas urinarias en la muestra de orina de 24 hrs. así como la presencia de ácido vanilil-mandélico, siendo los niveles normales de 130 microgr/24 hrs. y de 2-7 mg/24 hrs. respectivamente. La prueba diagnóstica más digna de confianza es la determinación de epinefrina y de nor-epinefrina en sangre y en orina durante el ataque y despues de él. Dentro de los estudios de gabinete se recomienda la tomografía computarizada y la angiografía, que permiten la visualización directa del tumor.

El diagnóstico diferencial se hace con hipertiridismo, hipertensión esencial, diabetes mellitus, glomerulonefritis, etc.

Las complicaciones corresponden a las de la hipertensión grave como hemorragia retiniana, vascular cerebral, etc. o crisis de angina con insuficiencia respiratoria severa, síncope.

El tratamiento es quirúrgico, la tasa de mortalidad en los pacientes operados va de 3 a 25%. El pronóstico depende de lo temprano del diagnóstico antes de que se produzcan lesiones irreparables del sistema cardiovascular. Un 10% de los tumoresse malignizan. Todo paciente con feocromocitoma requiere seguimiento a largo plazo por la posibilidad de que recurra o desarrolle nuevos.

Síndrome Carcinoide.- Extremadamente raro en enfermos de NFM, pero se ha reportado su asociación. Nacen en ilcon, estómago o bronquios. Son tumores

constituidos por células argentafines; sintetizan y secretan diversas sustancias -- vasoactivas que incluyen serotonina, histamina, catecolaminas, prostaglandinas, etc. Sus manifestaciones básicas son enrojecimiento facial; edema de cara, piel cabelluda y cuello; "calambres" abdominales y diarrea; síntomas asmáticos y elevación del ácido 5-hidroxiindolacético en la orina. Los cambios vasculares gravemente agudos llegan a ser mortales. La terapéutica de urgencia consiste en administrar prednisona 15 a 30 mg./día; otros coadyuvantes son el difenoxilato con atropina, la cimetidina. La evolución es crónica; a lo largo de 10-15 años salen adelante con la terapia de sostén.

Tumores pancreáticos funcionales de las células de los islotes.

El islote pancreático está compuesto de varios tipos de células de origen en la cresta neural, cada una con características químicas y microscópicas distintas: Las células A, B y D. La A (20%) secretan glucagón, las B (75%) insulina y las D (5%) somatostatina. Cada célula puede originar un tumor benigno o maligno, el cual a menudo es múltiple y se manifiesta como un síndrome clínico relacionado con la hipersecreción de algún producto hormonal nativo o ectópico. El diagnóstico se confirma al encontrar elevado el nivel de tal hormona. Por ejemplo en el Zollinger-Ellison se eleva la gastrina. También estos tumores pueden originar hormonas como ACTH, estimulante de melanocitos, serotonina y gonadotropina coriónica. Han sido reportados en asociación con los síndromes de neoplasia endócrina. El tratamiento es quirúrgico, tiene utilidad complementaria la terapia anti-hormonal y la quimioterapia.

La NFM que cursa con compromiso endocrino debe ser diferenciada de la neoplasia endócrina múltiple II^b síndrome de herencia aún no aclarada, que consiste en carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos o

nervios corneales hiperplásicos, y un hábito marfanoide. Recientemente esta -- entidad fué diferenciado del Síndrome de Sipple o neoplasia endócrina múltiple tipo II^B que no cursa con alteraciones en los nervios ni con hábito marfanoide, pero en cambio si presenta hipertiroidismo.

XIX APARATO GENITO-URINARIO

El primer caso de compromiso de las vías urinarias en NFM fué reportado por GERHARDT en 1878. En 1932 KASS publicó el primer caso pediátrico en un niño de 7 años con un neurofibroma en la vejiga, hematuria y enuresis (13).

Estas alteraciones suelen detectarse a edades tempranas en los pacientes -- con NFM, siendo el sexo masculino afectado 3 veces más que el femenino. Un buen porcentaje de pacientes no refiere síntomas, mientras que en otros es -- común encontrar sintomatología obstructiva.

Etiopatogenia y cuadro clínico.- El tracto genito-urinario puede verse afectado de varias formas en estos enfermos:

1. Por la presencia de neurofibromas a lo largo del mismo (intra o extraluminales).
2. Por compromiso vascular (reno-vascular)
3. Por compromiso neurológico debido a afectación espinal (tumores paraespinales, cifosis, etc.)
4. Por desarrollo de otros tumores como el nefroblastoma, feocromocitoma, etc.

El riñón puede sufrir la compresión extrínseca o estenosis intrínseca de sus arterias o la aparición de un tumor de Wilms que se manifieste por hematuria y/o masa abdominal. Los cálices y pelvículas, y los ureteros pueden ser afectados por neurofibromas retro-peritoneales que los comprimen mecánicamente y los deforman. La vejiga y uretra pueden desarrollar neurofibromas intraluminales, y en ocasiones sin un mecanismo anatómico que lo explique sino más bien de origen neurológico dar lugar a síntomas como urgencia, incontinencia urinaria y enuresis. Esto último es frecuente en niños y púberes con NFM, y suele resolverse en forma espontánea. La sintomatología obstructiva está condicionada

por tumores intraluminales que ocasionan alteraciones en el almacenamiento y flujo urinarios. Nacen del plexo vesico-prostático en el varón, y del utero-vaginal en la mujer los cuales están íntimamente relacionados con las estructuras ya señaladas. Cuando la vejiga es el sitio de la tumoración su capacidad se ve disminuida, siendo la regla una inadecuada distensión. Cuando la obstrucción es alta la consecuencia final suele ser la hidronefrosis.

Diagnóstico.

Mediante tacto rectal es posible en algunos casos apreciarse una masa (vejiga); en la cistoscopia se observa la pared vesical engrosada e irregular, un cuello alto y presencia de tumoraciones submucosas grisáceas. La mucosa puede tener o no una apariencia normal, y será la biopsia la que confirme la existencia de tumores. En el cisto-uretrograma habrá defectos de llenado. La urografía excretora tiene utilidad para mostrar hidro-uretero-nefrosis.

En todo niño con hipertrofia genital; obstrucción vesical y/o hidronefrosis y manchas café con leche, se hará una evaluación cuidadosa para descartar -- neurofibromas en la vejiga.

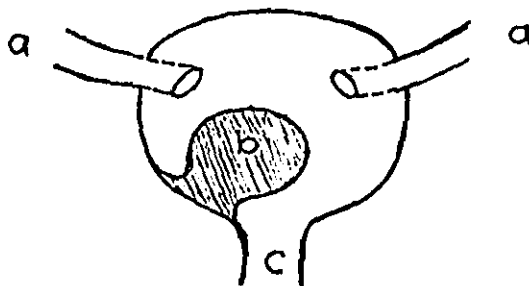
En cuanto a la estenosis de la arteria renal, que puede ser uni o bilateral, se va a manifestar tempranamente. Los síntomas incluyen cefalea, mareos, y -- soplo sistólico que puede a veces escucharse a nivel del ombligo, además de -- cifras tensionales muy elevadas, persistentes y de difícil control con el tratamiento médico convencional. Cuando la hipertensión es paroxística debe hacer pensar en feocromocitoma (13).

Histopatología.

Se trata de neurofibromas o neurinomas plexiformes. La posibilidad de degeneración sarcomatosa aunque remota, existe.

Tratamiento.

Se recomienda una conducta quirúrgica; si el tumor es difuso se practicará una cistectomía radical. La radioterapia y la quimioterapia no tienen efecto alguno.



- a. ureteros
- b. neurofibroma intraluminal
- c. cuello de la vejiga

XX ALTERACIONES EN APARATO DIGESTIVO

A) TUMORES.

Las tumoraciones propias del padecimiento pueden observarse a lo largo de todo el tracto gastro-intestinal, desde boca y cavidad oral hasta recto, pasando por páncreas, estómago y vesícula biliar. En orden de frecuencia se afectan: yeyuno, estómago, ileon, duodeno, colon, mesenterio del intestino delgado. Solo un 5% de los nf asientan en la cavidad oral, que pueden ser difusos afectando la lengua o alguna otra estructura como son las encías, o bien circunscritos; ya sean sésiles o pedunculados.

Solo 10 a 25% de los pacientes con NFM pueden presentar esta complicación; mientras que de la totalidad de enfermos que cursan con nf en tubo digestivo solo un 15% está asociado a NFM. La edad de aparición se encuentra entre la 4a. y 5a. décadas de la vida, siendo el promedio de 47 años. Entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico transcurren aproximadamente 3 años. De acuerdo a DASGUPTA (46), el compromiso gastro-intestinal nunca se observó antes de los 25 años de edad.

Manifestaciones clínicas: Son originadas en su mayoría por tumores bien circunscritos. A nivel oral los nf. suelen sangrar por truma debido a la masticación; y en enfermas se ha llegado a observar sangrado durante el embarazo o la menstruación. Los nf localizados en la encía pueden ocasionar que las piezas dentarias se "aflojen" o incluso impedir la erupción de las mismas en niños. También pueden estar afectados el paladar, los carrillos, las amígdalas, y en general, la mucosa que reviste la cavidad. (88). En cuanto a los nf. situados en estómago o intestino los síntomas más comunes son sangrado (hematemesis/melena) y dolor abdominal. El primero suele ser recurrente, y es debido a la erosión o necrosis de una lesión pedunculada. Se aconseja buscar sangre oculta en heces.

Otras manifestaciones menos comunes son constipación que tiene a la cronicidad así como cierto malestar vago, pero persistente a nivel abdominal.

A la EF puede haber distensión abdominal, dolor localizado; en ocasiones se palpa una masa.

Patogenia: Los nf pueden originarse del plexo subseroso o del mientérico, y en consecuencia tener dichas localizaciones. Se trata generalmente de masas pedunculadas situadas a lo largo de la subserosa, en el borde mesentérico constituyendo un defecto extrínseco. También pueden presentar la forma de "dona" y constreñir al intestino.

Otras son semejantes a pólipos.

DIAGNOSTICO: En cavidad oral es útil la inspección; la macroglosia puede indicar la presencia de un nf. Tienen cierta utilidad las radiografías simples de abdomen. Mediante angiografía puede confirmarse la existencia de ciertas masas abdominales. Las lesiones distales frecuentemente se demuestran por recto-sigmoidoscopia. El enema con bario no se recomienda por resultar negativo la --- mayoría de las veces, pero debe practicarse si se sospecha una obstrucción intraluminal.

COMPLICACIONES: Son diversas: obstrucción intestinal, sangrado, perforación; anemia secundaria a sangrado, y desde luego, malignización en el 10 a 15%.

Histopatología. El 70% son neurofibromas, el 20% leiomiomas y el 10% misceláneos: carcinoide, ganglioneuroma, etc. La degeneración maligna es hacia sarcomas.

B) CONSTIPACION.

Se observa en el 10% de los pacientes. Es debida a la displasia de los plexos nerviosos del colon, y puede ser localizada o difusa. Tiende a la cronicidad, y puede ser severa cuando se produce un megacolon.

Existe participación de la túnica muscular, la cual se encuentra desorganizada.

(3) (11).

Etiopatogenia. Se supone que la escasez de neuronas así como la hipertrofia e hiperplasia de las fibras nerviosas son causantes de la inadecuada movilidad -- del colon, ya que estos elementos son responsables de la coordinación de las contracciones. Existe elevación del FCN en el suero de estos pacientes.

Histopatológicamente se observa un aumento considerable en el número y --- tamaño de las fibras nerviosas de los plexos, las neuronas en número habitual o menor, ganglios nerviosos gigantes, cuadro que ha recibido el nombre de ---- "neurofibromatosis plexiforme." Pueden encontrarse schwannomas difusos o angio- matosis a nivel de la serosa, muscular o submucosa. Con tinciones de plata se aprecian neuronas argirofilas, hipertróficas, generalmente escasas; con procesos dendríticos irregulares.

Tratamiento: Si es leve, se maneja con dieta rica en fibra vegetal y ablandado- res de heces; si hay megacolon la conducta es quirúrgica desde hemicolectomía hasta resección total dependiendo de la longitud del compromiso.

El diagnóstico diferencial se hace con el megacolon congénito o Enfermedad de Hirschprung en la que las manifestaciones clínicas son tempranas y se refieren a constipación progresivamente mayor, dilatación abdominal y en ocasiones vómi- tos de tipo obstructivo, con síntomas colaterales derivados del proceso, anorexia, pérdida de peso y emaciación, anemia, etc. Consiste en una agangliosis y falta de inervación del colon.

XXI DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

El principal debe hacerse con la Enfermedad de Albright, mejor conocida como displasia fibrosa poliostótica (39) en la cual se presenta una triada clásica constituida por alteraciones pigmentarias, pubertad precoz y displasia fibrosa. Se observan MCL grandes, de color café oscuro, de límites dentados, irregulares; generalmente unilaterales y que se localizan perfectamente sobre las zonas de afectación ósea como cuello, tórax, sacro. Suelen estar presentes al nacer. La distribución que presentan es muy característica, de tipo metamérico, que desaparece bruscamente al llegar a la línea media.

Las alteraciones óseas consisten en deformidad y fracturas, las cuales se aprecian radiográficamente como áreas focales de osteoporosis, con apariencia pseudoquistica. Histopatológicamente solo se aprecian melanosomas gigantes en muy raras ocasiones a nivel de las MCL.

También se aprecian MCL en el síndrome del nevo epidérmico, de transmisión autosómica dominante, constituido por alteraciones cutáneas, óseas, del SNC y aparato cardíaco-vascular. A nivel de piel se observan áreas de hipopigmentación, lesiones o placas verrugosas que varían desde una gran hipertrofia epidérmica unilateral (nevus unius lateris) hasta placas eritemato-escamosas más o menos sistematizadas (ictiosis hystrix) pasando por nevos sebáceos y MCL.

Por otro lado está otra facomatosis, la esclerosis tuberosa, de herencia autosómica dominante con una tasa de mutación de 50% aproximadamente. Considerada como una enfermedad multisistémica que afecta cerebro, ojos, piel, corazón, riñones, pulmones y hueso. Típicamente se manifiesta por la triada de epilepsia, retraso mental y lesiones cutáneas patognomónicas: angioqueratoma, piel de zapa, fibromas peri-ungueales y gingivales, y manchas lanceoladas hipopigmentadas. En el 26% de los casos también se aprecian MCL.

El síndrome de Bloom o eritema telangiectásico congénito, de transmisión autosómica recesiva, se caracteriza por una triada que consiste en eritema telangiectásico, fotosensibilidad y retraso en el desarrollo intra-uterino y post-natal. El eritema de las mejillas semeja lesiones de LE, aparece entre la 2a. y 3a. semanas de vida, pero se extiende al resto de la cara en caso de exposición solar. El 80% de los sujetos afectados pertenece al sexo masculino -- y 50% son de ascendencia judía. Otras anomalías son clinodactilida, sindactilia, criptorquidia, niveles séricos disminuídos de IgM e IgA, y desde luego --- MCL.

La ataxia telangiectasia, de herencia autosómica recesiva, caracterizada -- por ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasia oculo-cutánea e infección recurrente de las vías respiratorias. Como terreno subyacente presenta un déficit -- inmunológico a nivel de timo. En piel se aprecian finas telangiectasias bilaterales; inicialmente se aprecian en mucosas -conjuntivas bulbares- y más tarde en párpados, pabellones auriculares, mejillas, cuello y "V" del escote; dorso de manos y pies, pliegues antecubitales y popíteos. Las alteraciones cutáneas que se observan con la exposición solar son además de la acentuación del eritema, la - hipo e hiperpigmentación. Otros hallazgos son dermatitis seborreica, piel alipica, cabello secos, hirsutismo brazos y piernas y desde luego MCL. La infección respiratoria varía desde una rinitis hasta bronquitis crónica. La muerte acontece -- por lo general en la 2a. década de la vida.

WATSON describió una entidad que se hereda en forma autosómica dominante caracterizada por múltiples MCL, y efélides en axilas, asociadas a inteligencia subnormal sin evidencia de neurofibromas, así como a estenosis de la pulmonar

También las MCL deben diferenciarse del NEVUS SPILLUS, que es una lesión hiperpigmentada, solitaria, constituida por una mancha hipercrómica de superficie

lisa como si se hubieran sobrepuesto muchas efélides. Puede aparecer a cualquier edad sobretodo en infantes y niños. Varía su tamaño entre 1 y 20 cm. y ocurre en cara, tronco y extremidades. Suele ser una lesión exclusivamente. Histopatológicamente se aprecian células névicas en la unión DE o en la dermis. No --- tiene potencial maligno, su importancia es puramente cosmética.

Las MCL en sujetos normales (39) tambien se han observado sin que tengan antecedentes clínicos ni familiares de NFM. (45). LERNER Y FITZPATRICK las encontraron en el 8.6% de 1,331 masculinos normales y por otro lado Crowe y - sus colaboradores en el 10% de 6,856 individuos normales entre 1 y 5 manchas -- café con leche, pero no más de 6; con diámetros hasta de 1.5 cm.

Tales machas no constituyen un problema diagnóstico ya que no son numerosas ni de distribución generalizada. Histopatológicamente se aprecian menor número y actividad de los melanocitos que en las MCL de los pacientes con NFM

XXII NEOPLASIA EN LA NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE

En un punto muy discutido. En realidad hay suficiente evidencia de la pro-- pensión que tienen los tumores de las vainas a malignizarse cuando forman parte de la NFM, así como de la tendencia que muestran estos pacientes a desarro-- llar otros tipos de cánceres. Los cuestionarios básicos son: ¿Se limita el poten-- cial maligno de la NFM solo a los tejidos derivados de la cresta neural? ¿Acaso el gene de la NFM aumenta el riesgo de desarrollar alguna neoplasia por encon-- trarse en todas y cada una de las células del individuo?

Ciertas observaciones apoyan la hipótesis de que la transformación maligna -- es un proceso de varias etapas, que se van sucediendo a lo largo de los años, y que múltiples neoplasias malignas primarias pueden esperarse en pacientes de -- NFM, quienes tienen el gen mutante en cada célula (56,62). Así pues se entien-- de que todas las células del tejido "blanco", a saber, células de Schwann, fibro-- blastos perineurales y demás células que derivan de esa estructura son genética-- mente susceptibles a la transformación maligna, porque poseen potencial tumo-- rogénico innato (62).

La teoría de las "dos etapas" propone que 2 mutaciones secuenciales subya-- cen al desarrollo de algunos cánceres. La primera está condicionada genética-- mente y por lo tanto es hereditaria. La segunda mutación viene a alterar a la primera, en su expresión o en las condiciones de su expresión. (100). Entonces la mutación inicial de la NFM es tan solo permisiva, y requiere de la introduc-- ción o activación de un supuesto oncogene en un locus diferente al de la NFM. Debido a la diátesis cancerígena de la NFM puede considerarse que en la pato-- genia interviene un oncogene, que supuestamente va a codificar un FCN.

La posibilidad de malignización de un tumor pre-existente o de desarrollar un cáncer aumenta con la edad. En el pre-púber el riesgo es de 7%, pero se --

eleva hasta el 20% en los pacientes de 21 años o mayores; para un paciente adulto puede ser hasta del 40% en comparación con el 25% que se espera para la población general. (4).

La mayoría de las neoplasias en la NFM son de estirpe neurogénica, de localización central o periférica. En los niños las neoplasias más frecuentes son el glioma del nervio óptico, la leucemia linfoblástica y el rhabdomyosarcoma; en los adultos el schwannoma del acústico, el neurofibrosarcoma y el feocromocitoma. Los tumores también se han considerado malignos por su inaccesibilidad o porque comprometan estructuras esenciales para la vida.

La tasa de mortalidad sí es influenciada por la mutación del gen de la NFM: muchas muertes ocurren en la niñez y en la vida adulta media por la presencia de neoplasia maligna.

En la siguiente tabla se enlistan las neoplasias descritas en la NFM (75):

Viscerales	}	Adenocarcinoma de colon
		Adenocarcinoma de páncreas
		Carcinoma de células "de avena" en pulmón
		Tumor de Wilms
		Leiomiomas en tubo digestivo
Partes blandas	}	Fibrosarcomas
		Rhabdomyosarcoma
		Liposarcoma
		Fibrohistiocitoma maligno

Endocrinológicas

Feocromocitoma
 Quemodectomas
 Somatotimoma
 Carcinoma medular de tiroides
 Carcinoide
 Adenoma suprarrenal
 Adenoma de paratiroides

Del Sistema Nervioso

Neurinoma o schwannoma
 Meningioma
 Gliomas
 Cordoma
 Ependimoma
 Astrocitomas
 Neurofibrosarcoma
 Schwannoma maligno

Piel

Melanoma maligno
 Epitelioma basocelular
 Epitelioma espino-celular

Otros

Melanoma uveal
 Leucemia
 Osteo-sarcoma de maxila

XXIII LEUCEMIA Y NFM

Las leucemias son procesos neoplásicos de la médula osea, que se han observado en asociación a diversos trastornos genéticos como el Síndrome de Down, el Síndrome de Bloom, el Síndrome de Klinefelter, el De Wiskott-Aldrich, etc. etc. (72).

En 1958 ROGER y cols. (72) observaron un enfermo con NFM y leucemia, - siendo ellos los primeros en señalar esta asociación.

Por otro lado, es bien sabido que la NFM puede cursar a su vez con el desarrollo de diversos tumores tanto de origen neural como mesenquimatoso, entre - otros, con nefroblastoma, linfoma de Burkitt; nevoxantoendotelioma, etc. así --- como diversos tipos de leucemia. Se han reportado las variedades linfoblástica; linfocítica; mieloblástica; granulocítica, mielo-monocítica y eritroleucemia en -- pacientes con NFM, siendo las más frecuentes las granulocíticas en una proporción de 15:4 con respecto a las linfoblásticas. Por ello, diversos autores insisten en que las formas observadas en NFM son raras para los grupos de edad en -- que aparecen (73).

En los casos esporádicos de NFM la relación es de 5 linfoblásticas por cada 3 granulocíticas, y en la población infantil en general se advierte una proporción de 4:1 con predominio de las formas linfoblásticas.

Es oportuno aclarar que se consideran 2 variantes en la leucemia asociada a NFM y que son:

1. Una forma "pasajera" o "transitoria": son pacientes que muestran un cuadro clínico de leucemia: hepatoesplenomegalia, adenomegalias; fiebre, anemia, - dolor óseo; leucocitosis mayor de 100,000 por mm³ etc., PERO QUE SE AUTOLIMITA EN CUESTION DE MESES O AÑOS. La organomegalia y --- demás anomalías hematológicas suelen desaparecer en un término menor -- de 5 años, sin que el cuadro pueda atribuirse a una causa aparente.

2.- Por otro lado se ha observado una leucemia mielo-monocítica que cursa con múltiples nevoxantocndoteliomas en piel y nivel sérico de colesterol normal, mejor conocida como XANTOLEUCEMIA. De hecho, los nevoxantocndoteliomas de aparición temprana, por sí solos pueden constituir un indicio de NFM y ser seguidos del desarrollo de una leucemia con muerte antes de que se complete el cuadro NFM (74) (100).

La leucemia en los pacientes con NFM constituye una complicación neoplásica que suele presentarse antes de los 20 años, siendo más afectadas las edades comprendidas entre el 1o. y el 5o. año de la vida.

El 70% de los pacientes que cursan con leucemia y NFM tienen antecedentes positivos de esta última; cuando aquella aparece antes de los 2 años de vida, la historia familiar generalmente es positiva.

Todos presentan MCL pero no necesariamente neurofibromas; pueden tener evidencia de compromiso extra-cutáneo como lesiones óseas. De acuerdo a SCHAISON y cols. los niños con NFM están propensos a desarrollar leucemia mielo-monocítica principalmente, en lugar de la linfoblástica habitual para su edad (72).

Ciertos autores creen que la asociación LEUCEMIA-NFM es fortuita, ya que la frecuencia de presentación de cada una de dichas patologías por separado es muy baja y sería una coincidencia que se asociaran. Sin embargo, otros la explican como el resultado de una delección en el cromosoma donde se encuentra el locus de la NFM, aunque no se han podido demostrar alteraciones en el cariotipo.

XIV NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE Y SINDROME DE NOONAN

El estudio del Síndrome de Noonan se inició probablemente hace más de 100 años, cuando KOBYNLISKI, un estudiante de medicina ruso, describió un paciente con numerosos "tuberculos" cutáneos y cuello "alado". Fue en 1902 cuando FUNKE documentó con fotograffas, el caso de un varón con fenotipo semejante al de las enfermas con Síndrome de Turner-Ullrich: presencia de "ptèrigium colli", talla baja, pabellones auriculares de baja implantación, micrognatia, cubitus valgus etc. lo cual confundió a los autores que hablaban de un "Noonan" - en aquellos tiempos. (92) (97).

En 1943, el cirujano FLAVELL terminó de complicar el asunto al reportar un paciente con "pterygium colli", micrognatia, cubitus valgus, testículos hipotróficos, inteligencia normal pero con "las comisuras de ojos, nariz y boca en dirección descendente" catalogandolo como un STU "pero en varón".

En 1959 se encontró que los pacientes femeninos con fenotipo de Turner --- cursaban con una alteración cromosómica identificada como monosomía X, ---- mientras que en los pacientes varones clasificados como "Turner masculino" -- practicamente no se encontraban alteraciones cromosómicas (97).

Fue hasta 1963 cuando las doctoras JAQUELINE NOONAN y DOROTHY EHMKKE al estudiar a 835 niños con cardioatfa congénita encontraron a 9 que - además de cursar con estenosis de la pulmonar compartían ciertos rasgos clínicos como talla baja, hipertelorismo ocular, retraso mental leve y otros. Tres eran niñas -primera vez que se constató la presencia de "Síndrome de Turner Masculino" en mujeres anteriormente catalogadas como STU, pero cuyo patrón cromosómico era normal- y 6 varones. El genotipo era de 46 XX y 46 XY respectivamente. El fenotipo semeja al de pacientes con STU. (99).

Para aclarar la situación de estos pacientes el Dr. JOHN OPITZ propuso en

1965 el nombre de SINDROME DE NOONAN. Posteriormente OPITZ Y MENDEZ revisaron 63 reportes de la literatura mundial y reunieron 121 individuos portadores del Síndrome de Noonan (97). Encontraron lo siguiente:

1. ALTERACIONES OCULARES: Ptosis, Hipertelorismo, epicanto, estrabismo, proptosis, miopia, nistagmo.
2. Cuello corto o alado
3. Talla baja
4. Alteraciones torácicas: tórax en escudo, en tonel, pectus excavatum o carinatum.
5. Cardiopatía
6. Retraso mental
7. Baja implantación del cabello y de los pabellones auriculares
8. Alteraciones óseas: cifosis, escoliosis, espina bífida, costillas cervicales,
9. Alteraciones en las extremidades: Genu valga, pie plano, cubitus valgus, sindactilia, camptodactilia, manos y pies cortos.
10. Anormalidades de piel y anexos cutáneos: MCL, hiperelasticidad cutánea, linfedema, distrofia ungueal, cabello grifo.
11. Otras: paladar ojival, micrognatia, hipospadias, macrocefalia, alteraciones dentales, etc.
12. Pubertad retrasada

NOTA: Todo lo subrayado corresponde a datos que pueden observarse en la NFM. Se hace énfasis en que algunas de las alteraciones menores pueden estar presentes en el resto de la familia (expresión parcial en padres y/o hermanos) frecuentemente. Sucede que los casos floridos son diagnosticados sin mayor problema como Noonan mientras que los discretos pasan desapercibidos (se recomienda un examen clínico cuidadoso de los miembros de la familia).

El espectro fenotípico del Síndrome de Noonan es muy amplio (variabilidad de la expresión) tal y como sucede en la NFM.

Se estima una frecuencia de 1/1000 a 1/2500 en la población general, que se eleva hasta 1/100 en lo que respecta a casos leves.

En cuanto a la afección cardíaca se considera como típica la estenosis de la pulmonar que se acompaña de engrosamiento y rigidez de las válvulas así como del tabique. PERNOT considera que este tipo de alteración cardíaca es similar a la observada en otras facomatosis (92).

De acuerdo con SANCHEZ-CASCOS los síndromes cardio-cutáneos son el de WATSON (herencia autosómica dominante; cursa con estenosis de la pulmonar, retraso mental y MCL), y el de LEOPARD (lentigines, alteraciones en el ECG, hipertelorismo ocular, estenosis de la pulmonar, genitales anormales, retardo en el crecimiento y sordera), SIENDO AMBOS INDISTINGUIBLES DEL SINDROME DE NOONAN. (97).

Otra alteración digna de mención es el LINFEDEMA, que también se observa en el STU. La linfangiografía muestra obstrucción del flujo linfático debido a hipoplasia o aplasia de los linfáticos, con el edema consecuente.

En 1985, OPITZ y MENDEZ deciden aplicar el término de SINDROME DE NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN, a una serie de pacientes que parecían presentar un empalmamiento de ambas entidades; basados en los reportes de HALL et al. (1983), MENDEZ et al. (1984); ALLANSON et al. (1985). De hecho, OPITZ y MENDEZ habían identificado el primer caso de S-NF-N en 1973, en Sao Paulo, Brasil.

Por otro lado, los investigadores SHUPER y MUKAMEL (61) de la Universidad de Tel Aviv, Israel, publicaron un caso en 1987 de S-NF-N.

Se cree que esta asociación constituye una entidad nosológica verdadera, --- aunque de etiología desconocida. Al parecer, es más frecuente de lo que se -- piensa, sin embargo, muy pocos casos han sido comunicados. Son pacientes que cursan con fenotipo del Síndrome de Noonan, y además múltiples MCL y otras

alteraciones semejantes a las vistas en NFM. Los niños son más propensos a desarrollar neurofibromas plexiformes, y las niñas neurofibromas clásicos tipo -- "molusco fibroso". Por otro lado suelen ser casos esporádicos, sin que se hayan podido establecer antecedentes familiares; padecen con menor frecuencia anomalías cardíacas. Tienen pocos o no tienen nódulos de Lisch.

La teoría patogénica que se propone es que los loci que codifican para una y otra enfermedad se encuentren muy cercanos entre sí, de tal forma que una mutación en el cromosoma que los contiene los afecte simultáneamente.

CONCLUSIONES

En cuanto a la NFM puede decirse que:

- 1.- Es una displasia de la cresta neural que puede ocurrir como una mutación dominante en la EVRH, o bien, acompañar al Síndrome de Noonan.
- 2.- El S-NF-N es probablemente una entidad biológica real, y no una forma rara de EVRH o de Síndrome de Noonan.
- 3.- El S-NF-N es tan frecuente como la misma EVRH
- 4.- Se desconoce la causa de esta asociación; los casos son esporádicos y su ocurrencia se ve favorecida por edades paternas mayores de 36 años.
- 5.- Se transmite con carácter autosómico dominante.
- 6.- Generalmente no cursa con Nódulos de Lisch, pero si con gran tendencia a desarrollar ganglio-neurofibromatosis visceral. (92).

A continuación se enumeran las posibilidades que pudieran explicar la patogénesis de dicha asociación:

- 1.- Que coincidan causalmente.- En los Servicios de Genética ambas entidades son motivo frecuente de consulta.
- 2.- Que dicha asociación sea una variante del Síndrome de Noonan (rara): Es posible. Se observan alteraciones pigmentarias y propensión a desarrollar tumores derivados de la cresta neural en ambas patologías.

- 3.- Que el S-NF-N sea una variante rara de la EVRH: Es remoto, ya que no se identifican pacientes con Síndrome de Noonan en las familias con EVRH.
- 4.- Que el S-NF-N sea una entidad -mutación- nueva: Es posible. Por otro lado quizá no había sido reconocida como tal.

XV REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- FITZPATRICK, T.B. "Dermatology in General Medicine" Cap. 82: Neoplasma and hyperplasias of neural and muscular origin. McGraw-Hill Company. USA 1979.
- 2.- SAMUELSSON, B. y AXELSSON, R. "Neurofibromatosis" Acta Derm Ven Suppl. 95:67-71, 1981.
- 3.- RICCARDI, V. "Von Recklinghausen Neurofibromatosis" N Eng J Med. 305: 1617-1626, 1981.
- 4.- CALLEN, J. "Cutaneous Aspects of Internal Disease" Cap. 51 Neurocutaneous disorders. Year Book Medical Publisher, Chicago, USA. 1981.
- 5.- STEPHEN, R. B. et al. "Neurofibromatosis and pregnancy" Am J. Obstet Gynecol 149: 466-468, 1984.
- 6.- RUBENSTEIN et al. "Neurotransmitter analysis of dermal neurofibromas: Implications for the pathogenesis and treatment of neurofibromatosis" Neurology 31: 1184-1188, 1981.
- 7.- SHINKAI, H. "Collagen polymorphism: Type V collagen in neurofibroma" J Derm 11: 57-62, 1984.
- 8.- RICCARDI, V. et al. "The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations" Am J. Med Gen 18:169-176, 1984.
- 9.- EPSTEIN, N et al. "Moderate grade astrocytoma presenting in a 4 month-old child with family history of Von Recklinghausen Neurofibromatosis spanning four generations" Neurosurgery 13: 692-695, 1983.
- 10.- ANGTUACO, E. et al. "Value of Computed Tomographic myelography in -- neurofibromatosis" Neurosurgery 13: 666-671, 1983.
- 11.- FEINSTAT, T et al. "Megacolon and neurofibromatosis: A neuronal dysplasia" Gastroenterology 86: 1573-1579, 1984.

- 12.- HALPER, J; FACTOR, S. "Coronary lesions in neurofibromatosis associated with vasospasm and myocardial infarction" Am. Heart J. 108: 420-422,1984.
- 13.- RINK, R.; MITCHELL, M. "Genito-Urinary neurofibromatosis in childhood" J. Urology 130: 1176-1179, 1983.
- 14.- HOMES, R.; BLACK, M. "Neurofibromatosis with elephantiasis neuromatosa" Br. J. Derm 105: Suppl 19, 44-45, 1981.
- 15.- KRUPP y CHATTON "Diagnóstico Clínico y Tratamiento" Cap. 18: Enfermedades Endócrinas. Editorial El Manual Moderno, México, D.F. 1983.
- 16.- SILVERS, D et al " Cafe au Lait Spots without giant pigment granules" Arch Dermat 110: 87-88, 1974.
- 17.- MILLER, R.; SPARKES, R. "Segmental Neurofibromatosis" Arch Dermat 113: 837-838, 1977.
- 18.- SWAPP, G.; MAIN, R. "Neurofibromatosis in Pregnancy" Br J Derm 80: 431-435, 1973.
- 19.- VELASCO, N. "Neurofibromatosis múltiple o Enfermedad de Von Recklinghausen" Derm Rev. Mex. 15: 155-175, 1971.
- 20.- FITZPATRICK, B. et al. "Eruptive neurofibromatosis associated with ---- anorexia nervosa" Arch Dermat 119: 1019-1021, 1983.
- 21.- WESTERHOF, W et al. "Blue red macules and pseudo-atrophic macules" Arch Dermat 118: 577-581, 1982.
- 22.- WESTERHOF, W. et al. "Neurofibromatosis and Hypertelorism" Arch Dermat 120: 1579-1581, 1984
- 23.- WETRELL, G. "Neurofibromatosis in children" Acta Derm Ven Suppl. 95: 72-73, 1981.

- 24.- WELEBER, R. "Iris hamartomas (Lisch Nodules) in a case of segmental neurofibromatosis" Am J Ophtal. 96: 740-743, 1983.
- 25.- "Biochemical study on gangliosides in neurofibromas and neurofibrosarcomas of Recklinghausen disease" J Derm 11: 129-138, 1984.
- 26.- RICCARDI, V. "Neurofibromatosis Heterogeinity" J Am Acad Dermatol 10: 518-519, 1984.
- 27.- BECKER, P.; KOCH, G. "Genética Humana" Tomo V Cap. I: Enfermedades del sistema nervioso" Ediciones Toray S.A. Barcelona, España 1969.
- 28.- ZANCA, A.; ZANCA, A: "Antique ilustrations of neurofibromatosis" Int J Derm 19: 55-58, 1980.
- 29.- NDIAYE, B et al "Neurofibromatosis de Recklinghausen avec énorme --- tumeur royale et gynecomastie" Ann Dermat Venereol 110: 745-746, 1983.
- 30.- PERSON, J. et al. "Recent advances in the phakomatoses" Int J Derm 17: 1-7, 1976.
- 31.- BARONE, D. "Neurofibromatosis: A clinical overview" Postgrad Med 66: 73-82, 1979.
- 32.- BARRY, L. et al. "Neurocutaneous melanosis with hidrocephalia and sirin gomyelia" J Neurosurg 62: 148-152, 1985.
- 33.- AZULAY, R et al. "Neurofibromatose: 1. Dados epidemiologicos e etiología, aspectos genéticos e dermatologicos" An Brass Dermatol 60 (6) 371-378, 1985.
- 34.- AZULAY, R et al. "Neurofibromatose: 2. Revisao histórica" An Bras Dermatol 60 (6), 389-394, 1985.

- 35.- AZULAY, R et al. "Neurofibromatose: Sistema nervoso central e periferico"
An Bras Dermatol 61 (1) 9-18, 1986.
- 36.- TAKIGUCHI, P. et al. "Bilateral dermatomal neurofibromatosis" J Am Acad
Derm 10: 451-453, 1984.
- 37.- BUTTERWORTH, P. et al. "Neurofibrosarcoma" Arch Dermat 73: 457-458,
1956.
- 38.- CRAWFORD, A. H. "Neurofibromatosis in Child" Acta Ortoped Scand.
(Suppl) 218: 1-60, 1986.
- 39.- BENEDICT, P. et al. "Melanotic macules in Albright's syndrome and Neuro-
fibromatosis" JAMA 205: 618-626, 1968.
- 40.- SANDS, M. et al. "Fatal malignant degeneration in multiple neurofibroma
tosis" JAMA 233, 1381-1382, 1975.
- 41.- SMITH, B.; ENGLISH, F. "Clasical eyelid border sign of neurofibromatosis"
Brit J Ophtal 54: 134-135, 1970.
- 42.- MILLER, M.; HALL, J. "possible maternal effect on neurofibromatosis"
Lancet 2: 1071-1073, 1978.
- 43.- WAGGENER, J. "Ultraestructure of benign peripheral nerve sheath tumors"
Cancer 19: 699-709, 1966.
- 44.- HOCHBERG, F et al. "Gastrointestinal involmente in Von Recklinghausen's
Neurofibromatosis" Neurology 24: 1144-1151, 1974.
- 45.- JOHNSON B.; CHARNECO, D. "cafe au Lait Spot in Neurofibromatosis and
in normal individuales" Arch Dermat 102: 442-226, 1970.
- 46.- BRASFIELD, R.; DAS GUPTA, T. "Von Recklinghausen's Disease: A clinico-
pathological study" Ann Surg 175: 86-104, 1972.

- 47.- SCOTT, D; FITZPATRICK, J. "Pseudoarthropic neurofibroma" J. Assoc Military Dermat IX (1) 20-21, 1983.
- 48.- LUPTON, G.; "The biology of melanin pigmentation" J. Assoc Military Dermat VI (1) 18-21, 1980.
- 49.- JIMBOW, K; SZABO, G; FITZPATRICK, TB "Ultrastructure of the giant pigment granules (macromelanosomes) in the cutaneous pigmented macules of neurofibromatosis" J Invest Dermatol 61: 300, 1973.
- 50.- CROWE, F. et al "A clinical, pathological and genetic study of Multiple Neurofibromatosis" Charles C Thomas, Springfield USA 1956.
- 51.- SCHENKEIN, I. et al. "Increased nerve growth stimulator in disseminated neurofibromatosis" N Eng J Med 290: 613-614, 1974.
- 52.- WHITEHOUSE, D "Diagnostic value of the cafe au lait spot in children" Arch Dis Child 41: 316-319, 1966.
- 53.- SAXENA, K. "Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children" Am J Dis Child 120: 265-271, 1970.
- 54.- FIENMAN, N.; YAKOVAC, W. "Neurofibromatosis in Childhood" J Pediatrics 76: 339-346, 1970.
- 55.- HAMILTON-BOYD-MOSSMAN "Embriología Humana" Cap 13: Sistema Nervioso Editorial Intermédica, Argentina, 1973.
- 56.- FIALKOW, M et al. "Multiple cell origin of hereditary neurofibromas" N. Eng J Med 284: 298-300, 1971.
- 57.- LEVER, W.; SCHAUMBURG, G "Histopatología de la Piel" Cap. 31: Tumores del tejido nervioso. Editorial Intermédica, Argentina, 1979.

- 58.- ROSMAN, N. P.; PEARCE, J. "The brain in Multiple Neurofibromatosis; a suggested neuropathological basis for the associated mental defect" *Brain* 90: 829, 1967.
- 59.- JENSEN, N. E. et al. "Nevoxantotelioma and Neurofibromatosis" *Br J Dermatol* 85: 326, 1971.
- 60.- SEIZINGER, B. et al. "Common pathogenetic mechanism for three tumor types in Bilateral Acoustic Neurofibromatosis" *Science* 236: 317-319, 1987
- 61.- SHUPER, A et al. "Noonan's Syndrome and Neurofibromatosis" *Arch Dis Child* 62: 196-198, 1987.
- 62.- SORENSEN, S. et al. "Long term follow-up of Von Recklinghausen NF" *N Eng J Med* 314: 1010-1015, 1985.
- 63.- ROBERTS, A. H.; CROCKET, D. "An operation for the treatment of --- cutaneous neurofibromatosis" *Br J Plast Surg* 38: 292-293, 1985.
- 64.- YOUMANS, W. "Neurological Surgery" Vol. 3 Cap. 40: Craniofacial congenital malformations" Saunders Company, USA, 1982.
- 65.- GLASER, J. "Neurooftalmología" Cap. 3: Exámen neuro-oftalmológico Parte II Editorial Salvat, México, 1982.
- 66.- YOUMANS, W. "Neurological Surgery" Vol. 5 Cap. 95: Tumors of the --- Orbit Saunders Company USA, 1982.
- 67.- PULLARA, T. et al. "Cutaneous segmental Neurofibromatosis" *J Am Acad Derm* 13: 999-1003, 1985.
- 68.- RODRIGUEZ, H. BERTHRANG, M. "Multiple primary intracranial tumors in VRN" *Arch Neurol* 14: 467-473, 1966.

- 69.- KELLER, R. LOGAN, G. "Adenocarcinoma of the pancreas associated with NFM" *Cancer* 39: 1264-1266, 1977.
- 70.- BADER, J.; MILLER, R. "Neurofibromatosis and Childhood Leukemia" *J Pediat* 92: 925-929, 1978.
- 71.- JENKINS, H.; GILL, W. "A case of carcinoma of the colon in association with NFM" *Brit J sur* 59: 322-323, 1972
- 72.- REICH, S.; WIERNIK, P. "VRN and acute leukemia" *Am J Dis Child* 130: 888-889, 1976.
- 73.- THOMPSON, J et al. "NFM associated with chronic lymphocytic leukemia" *J. Assoc Military Derm Dermat Vol. IX (2)* 28-30, 1985.
- 74.- LAROCHE M. et al. "Xantoleukemia asociada a una neurofibromatosis de VR" *Ann Dermat-Ven* 112: 731-732, 1985.
- 75.- VIVOT, V. "Enfermedad de VR con liposarcoma" *Rev Arg Derm* 67: 266-273, 1986.
- 76.- BURK, L. et al. "Spinal and paraspinal neurofibromatosis: Surface coil magnetic resonance imaging at 1.5 T1" *Radiology* 162: 797-801, 1987.
- 77.- MCGUIRE, E. "The innervation and function of the lower urinary tract" *J Neurosurg* 65: 278-285, 1986.
- 78.- ROOK, A-WILKINSON, D. S. "Textbook of Dermatology" Vol. 1 Cap.3 p. 104-105, 3a. ed Blackwell Scientific Publications 1979, Gran Bretaña.
- 79.- DER KALOUSTIAN-KURBAN "Genetic Diseases of the Skin" Cap. 19 "Miscellaneous" p. 313-315, Springer-Verlag, Berlin, Alemania, 1979.
- 80.- DE LA FUENTE, R. "Psicología Médica" Cap. XII. "Psicopatología infantil" p. 262-269, Fondo de Cultura Económica, 1a. ed. México, 1959.

- 81.- NESUDIAN, L. et al. "Palmar melanotic macules: A sign of NFM" *Int J Derm* (23) 7, 468-471, 1984.
- 82.- MARTUZA, RL. "Specific stradion binding in schwannomas, meningiomas and neurofibromas" *Neurosurg* 9: 665-667, 1981.
- 83.- RUBENSTEIN, A. E. "Neurological aspects of NFM" *Adv Neurol* 29: 11-21, 1981.
- 84.- ANSARI, A. H.; NAGAMANI, M. "Pregnancy and NF" *Obstet Gynecol* 47: Suppl. 25-90, 1976.
- 85.- ALLEN, J.; ELDRIDGE, R. KOERBER, T. "Acoustic neuroma in the last mont of pregnancy" *Am J Obstet Gynecol*, 80: 431-435, 1973.
- 86.- WASSERTEIL, B. A.; BRUCE, S.; RICCARDI, V. "NON Von Recklinghausen Neurofibromatosis presenting as hemifacial neurofibromas and contralateral cafe au lait spots" *J Am Acad Derm* 16: 5 Part 2, 1090-1095, 1987.
- 87.- BAIRD, J. "Noonan's Syndrome" *J. Pediat* 80: 110-114, 1972.
- 88.- HOLT, G. R. "VON Recklinghausen Neurofibromatosis" *Otolaryngologic Clinics of North America* Vol 20 No. 1 179-193, 1987.
- 89.- HURWITZ, S. "Clinical pediatric Dermatology" Cap. 18: The Skin and --- Systemic Disease. P. 418-420 Saunders Company Philadelphia, USA 1981.
- 90.- STADLER, J. F. et al. "Conduite a tenir devant une maladie de Recklinghausen" *Ann Dermatol Venereol* 114: 743-748, 1987.
- 91.- LOMBARD, G. "Aspectos quirúrgicos de la NFM" *Ann Dermatol ,Venereol* 114: 807-811, 1987.
- 92.- OPITZ, J. WEAVER, D "The NFM Noonan Syndrome" *Am J Med Genetics* 21: 477-490

- 93.- ALLANSON, J. E.; HALL, G.; VAN ALLEN, M. I. "Noonan Phenotype --- Associated with NFM" *Am J Med Genetics* 21: 457-462, 1985.
- 94.- KAPLAN, P.; ROSENBLATT, B. Q. "A distinctive facial appearance in NFM Von Recklinghausen" *Am J Med Genetics* 21: 463-470, 1985.
- 95.- MENDEZ, H. "The Neurofibromatosis-Noonan Syndrome" *Am J Med. Genetics* 21: 471-476, 1985.
- 96.- SAUL, R. "Noonan Syndrome in a patient with hyperplasia of the myenteric plexuses and Neurofibromatosis" *Am J Med Genetics* 21: 491-492, 1985.
- 97.- MENDEZ, H.; OPITZ, J. M. "Noonan Syndrome: A review" *Am J Med Genetics* 21: 493-506, 1985.
- 98.- ALLANSON, J.; HALL, G. HUGHES, M; PREUS, M.; WITT, R. "Noonan Syndrome: The Changing Phenotype" *Am. J Med. Genetics* 21: 507-514, 1985.
- 99.- OPITZ, J. "The Noonan Syndrome" *Am. J. Med. Genetics* 21: 515-518, 1985.
- 100.- RICCARDI, V. M.; MULVIHILL, J. J. "Genetics, Cell Biology and Biochemistry" Raven Press New York, 1981.
- 101.- VALENZUELA, R. LUENGAS, J. y MARQUET, L. "Manual de Pediatría" Cap. 8: Antropometría. Editorial Interamericana, México, D. F., 1975.

XVI. NEUROFIBROMATOSIS MULTIPLE ESTUDIO DE 40 CASOS

I. MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio prospectivo, efectuado a lo largo de 26 meses; de Octubre de 1985 a Diciembre de 1987, en el Centro Dermatológico Pascua de la Ciudad de México. Se tomaron pacientes que acudieron a la consulta Externa del Centro en el período señalado, con alguna de las siguientes -- características, e independientemente de su motivo de consulta:

- a) Manchas café con leche
- b) Neurofibromas y/o
- c) Antecedentes familiares de NF; constituyendo estos los criterios de inclusión.

Fueron captados 53 pacientes que satisfacían alguno o algunos de estos criterios, pero 13 de ellos no acudieron a las citas e interconsultas posteriores a -- pesar de los esfuerzos para localizarlos, de tal forma que fue imposible reunir -- un mínimo de 75% de la información, y por dicho motivo fueron excluidos del estudio. Unicamente se toman en cuenta 40, 16 hombres y 24 mujeres. Las --- edades fluctúan entre el año y los 62 años, siendo el promedio de 28 años. A todos se les realizó exploración física completa, Historia Clínica haciendo hinca pié en los antecedentes familiares; otros datos se obtuvieron a través de un --- cuestionario escrito; se practicaron interconsultas a diversos servicios como Oftalmología, Ortopedia, Medicina Interna, Cirugía, Genética y Neurología.

II. DISCUSION Y RESULTADOS

Se consideraron los siguientes parámetros:

- 1.- MOTIVO DE CONSULTA: El mayor porcentaje (35%) lo ocuparon pacientes que acudieron "por curiosidad" respecto a sus lesiones cutáneas; sin relacio

edad, mayor número de nf aunque no existe una relación directamente proporcional en todos los casos.

Se observaron nf tan pequeños como la cabeza de un alfiler y tan grandes como la mitad de una hoja tamaño oficio; pero en la mayoría el tamaño fluctuó entre 0.3 cm. y 2 cm. (entre una lenteja y una nuez), con 2 casos excepcionales: un neurofibroma plexiforme de 25 por 20 cms., péndulo, en región mamaria izquierda de un paciente masculino de 25 años, y otro de 5 x 6 cms. en la pierna de un muchacho de 17 años.

4.- EDAD DE INICIO DE LAS MCL: La mayoría las presentó al nacer --- (55%) siendo observadas por la madre sobretudo en el momentos de vestirlos o bañarlos, es decir, tenían un tamaño que permitía identificarlas fácilmente, de acuerdo a las propias madres, como "lunares" y en algunos casos agregan: "como los que tiene su papá". En un 37.5% las MCL aparecieron en la primera década de la vida en pacientes que aparentemente no las presentaron al nacer. Solo en 3 pacientes (7.5%) aparecieron en la 2a. década de la vida. Por todo ellos puede afirmarse que las MCL suelen ser signos tempranos de la enfermedad.

5.- EDAD DE INICIO DE LOS NEUROFIBROMAS: Solo 3 casos presentaron neurofibromas al nacimiento (7.5%); 6 pacientes (15%) los desarrollaron en la -- primera década de la vida, a partir de los 6 años de edad. Pero definitivamente la etapa en que más frecuentemente aparecieron, y seguramente debido a influencias hormonales, fue durante la pubertad y adolescencia, es decir, la segunda - década de la vida (37.5%). A partir de entonces la frecuencia disminuyó ya que la aparición de neurofibromas en pacientes mayores de 20 años solamente se -- vió en el 17.5% (7 pacientes) y en 5% (2 pacientes) después de los 30 años. Un 15% no presentó ningún neurofibroma a pesar de encontrarse en la primera o -- segunda décadas de la vida; sus edades respectivamente fueron de 6, 7, 8, 9,

10, 13 y 17 años.

6.- EFELIDES: Se consideraron como tales a todas aquellas MCL de 3 mm. o menos de diámetro. Se buscó intencionadamente el signo de Crowe ("pecas" axilares) siendo positivo en 37 pacientes, o sea, en un 92.5%. También se buscó en otras regiones como ingles, cuello, region peribucal y centro-facial, que estuvieron involucradas en 4 pacientes de los 37, y que presentaban incontables pecas además en el tronco. En un 7.5% (3 pacientes) no se pudieron demostrar "pecas" en ninguna area de la superficie cutánea.

7.- HIPERTRICOSIS SACRA: En el 12.5% no se exploró. En el 47.5% fué posible observar una zona oval, más o menos limitada, de dimensiones variables entre 3 y 6 cms. constituida por hipertriosis; algunas veces descansando sobre una area hiperpigmentada semejando un nevo piloso. El vello que la constituye es fino y claro en los niños, y suele ser obscuro y grueso en los adultos, en quienes es más fácil detectarla. En otro 40% de pacientes revisados no fué --- posible evidenciar dicha lesión que incluso puede estar presente desde el nacimiento o aparecer en la infancia.

8.- HIPERPIGMENTACION DIFUSA: Fue negativa en 34 pacientes (85%). Solo en 6 (15%) se pudieron detectar "parches" hipercrómicos de localización peribucal, frontal, nasal (dorso). Tambien en el tronco: regiones mamarias, "V" del escote u hombro. Una paciente de 22 años, cursó un una mancha hipercrómica de 10 x 13 cms. en hombro derecho, sin que pudiera clasificarse como nevo de Becker por la ausencia de vello. Uno de los hallazgos más comunes fué la pigmentación peri-ocular de tinte azuloso, más notable a nivel de los párpados inferiores, y que se observó en el 80% de los pacientes.

9.- ALOPECIA Y TIPO DE ALOPECIA: En 26 pacientes (65%) no existió alo-

pecia de ningún tipo. En 14 (35%) fué un dato positivo, encontrándose un caso de alopecia areata, y 9 casos de alopecia seborreica que inclusive mejoraron con tratamiento anti-seborreico; 3 casos de alopecia androgenética y un caso - sin causa aparente, cuyo tipo de alopecia no pudo ser precisado. Se ha descrito una hipo-tricosis asociada a los neurofibromas que aparece en la piel cabelluda.

10.- PRURITO: No se presentó en el 75% de los pacientes. Un 25% si lo refirió como un síntoma importante; las 2/3 partes de estos cursaban con numerosos neurofibromas diseminados en toda la superficie cutánea y que --- supuestamente explica el prurito debido a la presencia de células cebadas liberadoras de sustancias vaso-activas. Un tercio no presentaba más de 10 nf.

11.- CEFALEA: No existió en 15 pacientes (37%) pero los restantes 25 ---- (62.5%) refirieron padecer cefalea periódicamente. La intensidad iba de leve a severa, por lo general cedía con analgésicos. En 2 pacientes se asociaba vómito (sin que pudiera integrarse un diagnóstico de cráneo hipertensivo); otra más con cefaleas severas y galactorrea, de 22 años de edad. Una paciente de 32 años -- migraña de varios años de evolución; otra de 62 años con hipertensión arterial y cefaleas matutinas; y finalmente una paciente de 34 años con diagnóstico de aneurisma cerebral y probable estenosis de la arteria renal, con hipertensión -- secundaria. En los restantes no fué posible encontrar una causa específica.

12.- CRISIS CONVULSIVAS: Solo 1 paciente cursó con epilepsia de tipo --- focal (2.5%). Su origen fué la presencia de aneurisma cerebral.

13.- NODULOS DE LISCH: Fueron examinados 26 pacientes con lámpara de hendidura encontrándose que ^{en} el 19% (5 pacientes) no existían dichos nódulos, pero en el 87% si (21 pacientes).

En 19 pacientes fueron bilateral y abundantes, mientras que en 2, unilaterales y escasos. Es interesante señalar que el caso de NF segmentaria presentó tales hamartomas unicamente del lado donde se encontraban las lesiones cutáneas - (derecho).

14.- HIPOACUSIA: El 10% de los pacientes (4) presentó acúfenos, pero solo 1 de ellos cursó con hipertensión arterial sistémica. Otros 4 enfermos refirieron "oir mal de un lado", siendo esta hipoacusia debida a ruptura timpánica en un caso; otitis de repetición con ruptura timpánica secundaria en otro; pero en 2 de ellos no pudo ser determinada la causa (se enviaron a IC a ONG pero no acudieron). De todas formas no se encontraron casos de sordera bilateral o hipoacusia como podría esperarse en el caso de un schwannoma del acústico.

15.- MAREO: En dos pacientes menores de 7 años, al igual que con otros datos subjetivos no fué posible estudiar esta variante. 22 pacientes (58%) negaron padecer mareos, pero 16 (42%) los refirieron como un síntoma ocasional. De estos, 2 cursaron con hipertensión arterial, 2 con otitis crónicas, una con probable adenoma hipofisiario, y otro lo relacionaba con la presencia de cefalea. Uno más lo presentaba al ver la T.V.

16.- CIFOSIS: En el 90% de los pacientes no se observó cifosis clínicamente (36 enfermos) y en el 10% (4 enfermos) se pudo demostrar clínica y radiológicamente acompañándose a su vez de escoliosis. La deformidad se inició entre los 8 y 18 años. Dos casos fueron intervenidos quirúrgicamente en forma temprana sin que se corrigiera dicha alteración (presencia de tejido displásico). Practicamente no se observó mucha diferencia entre los pacientes operados y los no operados.

17.- ESCOLIOSIS: No fue observada en el 85% de los pacientes (34) desde

el punto de vista clínico, pero en el 15% (6 pacientes) pudo confirmarse clínica y radiológicamente. 4 de estos cursaban además con cifosis; en los otros 2 se trató de escoliosis exclusivamente. De los pacientes con cifoescoliosis fueron - intervenidos quirúrgicamente 3, y solo en uno de ellos se logró una corrección más o menos aceptable del defecto. La escoliosis se inició a las edades de 8,8, 14, 14,18 y 20 años respectivamente.

Tales pacientes fueron operados tan pronto como se hizo el diagnóstico, es -- decir, a los 8, 8 y 14 años; y solo en la niña de 8 se logró un desarrollo más o menos adecuado de la columna, con cierto grado de escoliosis residual.

18.- ALTERACIONES TIBIALES: Un paciente presentó encorvamiento tibial congénito y unilateral. Otro más nació con acortamiento del miembro inferior izquierdo siendo intervenido quirúrgicamente para aplicación de una prótesis.

19.- FRACTURAS PATOLOGICAS: De 40 pacientes solamente el 10% refirió haber sufrido fractura (s) en alguna época de su vida, siendo difícil comprobar en el momento actual el que hayan ocurrido en terreno patológico. Sin embargo, en todos los casos existía el antecedente de un traumatismo de leve intensidad que difícilmente podría haber ocasionado una fractura. Se trató de fracturas a nivel cubital, tibial, en muñeca y ambos maleólos.

20.- MENARCA: Se buscó este dato en todas las mujeres estudiadas incluyen do a 4 con 10 o menos años de edad (por la posibilidad de pubertad precoz). En estas últimas no se había presentado aún, sin embargo una de ellas cursó con -- ginecomastia, siendo este el motivo de consulta, pero no se descubrió vello púbico o axilar durante la exploración. Las 20 pacientes restantes tenían edades com prendidas entre los 13 y 62 años; habían tenido su primera menstruación entre los 11 y 15 años, excepto en 2 casos en que la menarca se presentó a los 16 - años, y en otros 2 a los 17 años. Aunque no pudieron catalogarse como puber- tad retardada -considerada cuando la menarca no ocurre a los 17 años- si se

aprecia un franco retraso con respecto a la edad promedio en que menstruan -- las niñas mexicanas por primera vez (12 años).

21) TALLA: El 81% de los pacientes tuvieron una talla adecuada a su edad y peso. Un 15% cursó con talla baja tal y como se observa en el siguiente cuadro:

EDAD	SEXO	TALLA REAL	TALLA IDEAL
8 años	Fem.	116 cm.	125 cm.
10 años	Masc.	130 cm.	136 cm.
13 años	Fem.	145 cm.	154 cm.
22 años	Fem.	135 cm.	160 cm.
25 años	Fem.	137 cm.	160 cm.

La cuarta paciente presentaba cifo-escoliosis secundaria a su NFM, lo cual explica la deficiente estatura; los demás procedían de familias de baja estatura, pudiendo ser considerada como constitucional.

Por otro lado, una talla mayor de lo normal en niños con NFM puede ser -- indicador de un gigantismo hipofisario, o simplemente ser constitucional. Se -- observaron 2 niñas con los siguientes datos: Una femenina de 7 años de edad con talla que corresponde a 9 años y peso que corresponde a 10 años, que --- además cursaba con ginecomastia bilateral pero sin otros signos de desarrollo sexual precoz o gigantismo; excepto un padre de elevada estatura. Otra niña de 6 años con talla de 136 cm. debiendo ser de 119 cm. y cuyo peso tenía un déficit de 3 kg.

22) PESO : No es una variante importante. Se encontró sobrepeso en 3 mujeres y un varón, básicamente se trató de obesidad de tipo exógeno. Otros cursaron con déficit ponderal, específicamente 3 varones y 2 mujeres, presentando además una talla menor de la esperada. Este último grupo ninguno fue mayor de

13 años.

23.- PERIMETRO CEFALICO: Fue una medida que permitió establecer la presencia de MACROCEFALIA; fue determinada mediante una cinta métrica que pasaba al ras de las cejas (límite inferior de la cinta) hasta llegar a la región occipital. Un 29% tuvo un perímetro adecuado a su edad y sexo; en el 46% se detectó "macrocefalia" al presentar 1 a 3 cm. de más; y en el 25% "microcefalia" al presentar 1 a 2 cm. de menos con respecto al perímetro esperado para su edad y sexo.

24.- TENSION ARTERIAL SISTEMICA: Fue registrada la tensión arterial --- mediante un esfigmomanómetro estandar, estando el paciente sentado. También se interrogó intencionadamente sobre sintomatología hipertensiva, y crisis de hipertensión. En 4 se encontraron cifras elevadas de entre 90 y 110 de diástolica. En una fué de origen nefrogénico, probablemente por estenosis de la arteria renal, iniciando a los 7 años de edad. En los restantes se consideró de tipo esencial.

25.- RETRASO MENTAL: La evaluación fue subjetiva ya que no se contó con un psicólogo. Por lo tanto no se precisó el coeficiente intelectual de los pacientes, pero indirectamente fué valorado su capacidad intelectual. Se tomaron en cuenta tanto el antecedente académico como su desempeño durante las entrevistas. El 55% estaba cursando un grado inferior a que le correspondía (22 pacientes) y de estos, 7 enfermos no habían logrado superar en 2 o 3 ocasiones el --- 1o. o 2o. año de primaria. (No tanto por falta de recursos económicos sino de -- aptitudes.) Un 42.5% (17 pacientes) si cursaban el grado adecuado a su edad.

Si se toma como débil mental a aquel niño que sabe comunicarse con sus -- semejantes por medio de la palabra pero que muestra en el curso de sus estudios un retraso de 2 años si es menor de 9 años, o de 3 si es mayor de 9 años,

encontramos 7 pacientes con tal característica; los cuales además requieren del juicio de terceros. No se trata de un retraso profundo como la idiocia o imbecilidad, sino más superficial, puesto que todos ellos se valen por sí mismos, y son capaces de comunicarse y mantener un diálogo (80).

Un paciente campesino de 58 años, analfabeta, no fué valorado en su capacidad intelectual por ser muy grueso nuestro método.

26.- EDAD PATERNA: Supuestamente la edad paterna mayor de 35 años al engendrar predispone con mayor frecuencia a los casos esporádicos de VRH. En el siguiente cuadro se muestran los hallazgos al respecto:

2a. década: El 12.5% de los pacientes

3a. década: 27.5%

4a. década: 35%

5a. década: 12.5%

6a. década 5%

En 4 pacientes (10%) no fué posible determinar la edad del padre cuando los --- engendró. Con los datos anteriores no pueden fundamentarse en nuestro estudio la premisa anterior.

27.- ANTECEDENTES FAMILIARES: En 19 pacientes (47.5%) fué positivo, ya sea en padre, madre o hermanos. En 20 fué negativo (50%) sin que nisiquiera se pudieran referir antecedentes de parientes "pecosos" (formas frustras). En 1 enfermo no se pudo precisar el dato, y quedó como "dudoso".

28.- OTROS HALLAZGOS: En una paciente de 16 años se observó el signo de la "S" itálica, descrito en la EVRH; a nivel de ambos párpados superiores dando la apariencia de una ptosis palpebral. Además se observó una mancha ---- pseudoatrófica en la palma derecha, tan reportadas por otros autores pero que no se encuentran en pacientes mexicanos (o al menos de este Centro).

En 2 enfermos, una de 22 años y otro de 58 se observó vitiligo, de localización peri-ocular en la primera y a nivel de tronco en el segundo, con una evolución de 6 y un año respectivamente.

Una paciente de 17 años cursaba únicamente con 4 MCL, pero tenía el antecedente de una hermana de 22 años fallecida recientemente por fibrosarcoma, de tal forma que se dejó como un probable caso incipiente de NFM, y que deberá ser sometida a observación periódica. Una paciente de 22 años cursó con nf en recto a la edad de 7 años, los cuales fueron resecados quirúrgicamente; a los 8 inició con escoliosis, siendo intervenida quirúrgicamente. A los 22 presentó síndrome de amenorrea-galactorrea, en este momento se encuentra en estudio. En un paciente de 45 años se encontró un epiteloma baso-escamoso, siendo este el motivo inicial de su consulta. En una niña de 7 años, ginecomastia bilateral. Una niña de 8 años, con un nevo acrómico en la espalda; mientras que un paciente de 43 años presentó desde el nacimiento un mechón "blanco" occipital. Brenda, de 6 años cursó con micro-oftalmos congénito en ojo derecho y ameritó una prótesis.

"PORCENTAJES DE ALGUNOS SIGNOS CUTANEOS EN NFM"

1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									

ALOPECIA 35%

SIN ALOPECIA 65%

PIGMENTACION DIFUSA 15%

SIN PIGMENTACION DIFUSA MAS DEL 70%

SIN HIPERTRICOSIS SACRA 40%

CON HIPERTRICOSIS SACRA 47.5%

NO EXPLORADA 12.5%

EDAD DE APARICION DE NEUROFIBROMAS

SIN NINGUNO 15%

4a. DECADA 5%

3a. DECADA 17.5%

2a. DECADA 37.5%

1a. DECADA 15%

PRESENCIA DE nf AL NACER 7.5%

EDAD DE INICIO DE MCL

7.5% EN LA 2a. DECADA

37.5% EN LA 1a. DECADA

55% AL NACER

NUMERO DE NEUROFIBROMAS

30% INCONTABLES

12.5% DE 11 a 25

10% DE 6 a 10

30% DE 1 a 5

15% SIN nf

NUMERO DE MCL

2.5% SIN MCL NI EFELIDES

7.5% UNICAMENTE EFELIDES

15% NUMEROSAS MCL (MAS DE 50)

35% DE 11 a 23

40% 10 O MENOS

MOTIVO DE CONSULTA

12.5% POR OTRO PADECIMIENTO

20% POR COSMETICA

32.5% POR EXISTIR ALGUN FAMILIAR AFECTADO

35% "POR CONCIENCIAS"

C O N C L U S I O N E S

- 1.- La neurofibromatosis múltiple es una genodermatosis relativamente frecuente. En promedio se observan de 3 a 4 casos mensuales en el Centro Dermatológico Pascua, lo cual representa unos 39 pacientes por año. Así pues, de las 43,750 consultas de primera vez en el año de 1987 ocupan dichos pacientes un porcentaje de 0.08%.
- 2.- No es difícil hacer el diagnóstico inicial pues las manchas café con leche y/o los neurofibromas suelen ser lesiones características.
- 3.- Las MCL generalmente están ya presentes al nacimiento. No así los neurofibromas que tienden a aparecer entre los 6 y 20 años de edad.
- 4.- Los Nódulos de Lisch son un marcador ocular de la enfermedad que pueden ser de gran ayuda sobretodo en los casos de neurofibromatosis segmentaria o incipiente.
- 5.- En el 48% de los pacientes de este estudio se encontraron antecedentes familiares del padecimiento, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.
- 6.- La mayor parte de los pacientes se encontró en la 3a. década de la vida o inclusive fueron menores, siendo posible impartir un consejo genético oportuno así como el apoyo médico quirúrgico adecuado a cada caso.
- 7.- La mitad de los pacientes (20) fueron sometidos a extirpación de lesiones con fines cosméticos, enviándose el espécimen a histopatología que reportó exclusivamente neurofibromas, algunos de tipo plexiforme (2).
- 8.- La hipertrichosis sacra se hace más evidente en la pubertad (si es que existe)

pues el vello se oscurece. En los niños suele ser muy tenue y hay que buscarla con cuidado.

- 9.- El déficit mental fué francamente evidente en 7 pacientes, aunque se trató de grados leves.
- 10.- En el caso de una paciente con cuadro cutáneo discreto (UNA SOLA MCL y 3 NEUROFIBROMAS) se comprobó la existencia de compromiso renal y de SNC. Aunque no se puede establecer para todos los casos una relación inversamente proporcional entre el número de lesiones cutáneas y el grado de --- compromiso visceral, se hace énfasis en esta observación.
- 11.- En un solo paciente (2,5%) se observaron crisis convulsivas: cursaba con compromiso del snc.
- 12.- Las complicaciones endocrinológicas se observaron en 3 casos, las oculares en 2 y las óseas en 8. Los restantes 27 pacientes exclusivamente manifestaron alteraciones cutáneas.