



11237
139
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON"
INSTITUCION DE SERVICIOS MEDICOS, ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**ESTUDIO GENETICO DE LA
ENFERMEDAD DE VON
RECKLINGHAUSEN**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DR. HECTOR PATRICIO SANTAMARIA PAREDES

VILLAHERMOSA, TABASCO.

MEXICO, 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

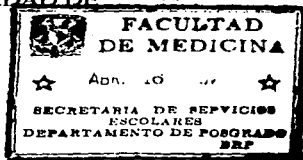
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DEL NIÑO " DR. RODOLFO NIETO PADRON "
 Institución de Servicios Médicos, Enseñanza e Investigación

" ESTUDIO GENETICO DE LA ENFERMEDAD DE
 VON RECKLINGHAUSEN "

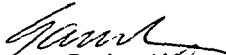
Tesis que para obtener el Titulo de
 Médico Especialista en Pediatría Médica
 Presenta :



DR. HECTOR PATRICIO SANTAMARIA PAREDES


Dr. Luis Felipe Graham Zapata
Director del Hospital del Niño.

Dr. David Bulnes Mendizábal
Jefatura de Enseñanza.


Dr. Roberto Gamboa Aldéco
Jefatura de Investigación.


Dr. Luis Gómez Valencia
Asesor.

HOSPITAL DEL NIÑO



Av. Cr. G. Muñoz M. No. 2332
C. P. 86100 Villahermosa, Tab.

DEDICATORIA.-

A DIOS Y A LA VIRGEN INMACULADA :

Por el infinito Amor recibido todos los días que ha sido y es como una fuente de donde emana Luz y Vida.

Gracias por haberme permitido hacer realidad un sueño, ya que sin su protección no hubiera podido ser así.

Gracias por el Don Divino de permitirme volver a ver a mis Padres y poder agradecerles personalmente por todo su esfuerzo y sacrificio diario.

A MIS ADORADOS PADRES :

Nelson Oswaldo SantaMaría Villacís

Mery Graciela Paredes de SantaMaría

Por haber dedicado por entero toda su vida a sus 2 hijos, entregándonos en cada acto lleno de Amor sus sabios consejos, y en cada enseñanza las virtudes más nobles que posee su corazón.

Gracias a sus Santas Bendiciones, el día de hoy entrego en sus abnegadas manos esta Tesis, como un humilde tributo de un hijo hacia sus amados Padres.

Gracias a su Amor, a su entrega, a su abnegación, a su comprensión, responsabilidad, sacrificio y apoyo incondicional fué posible que yo haya podido llegar a todas las metas trazadas.

A MI AMADA ESPOSA :

ISABELITA

Por haber sido y ser la dulce Luz y guía que siempre ilumina los momentos oscuros de mi vida, llenando con su Amor todo vacío, y alegrando con su sonrisa pura e inocente, el Hogar que Dios lo bendijo para siempre.

Su imagen va conmigo en todo momento; su recuerdo me da vida; nuestro amor será Eterno.

A MI TIERNA Y ADORADA HIJA :

Gracielita Judith

Por haberme regalado en su pureza y candor el don divino de ser Padre, y poder ver florecer en ella, hoja a hoja, día tras día, su belleza angelical.

Tu sonrisa pura, tu mirada clara, tus hermosos ojos como soles incrustados en el ciclo de tu dulce rostro representan nuestra razón de vivir.

A MIS QUERIDOS HERMANOS :

Johnny Oswaldo SantaMaría Paredes

Patricia Pérez de SantaMaría

Por ser el bastón en el que cada día pude apoyarme, brindándome en cada palabra suya la Sabiduría adquirida con los años.

Le pido a Dios que los bendiga para que siempre juntos avancen los dos por el camino del Triunfo, la Gloria y la Felicidad.

A MIS PADRES POLITICOS :

Guillermo Pérez Rodríguez

Judith Jiménez de Pérez

Por ser el eje de una gran familia a la que quiero entrañablemente y tengo el orgullo de pertenecer.

Gracias por su amor incondicional, por el consejo oportuno y por la bondad y sinceridad de sus corazones.

A MIS QUERIDOS TIOS :

Gustavo Nieto Cevallos

Marina SantaMaría de Nieto

Por el cariño que me brindaron desde mi niñez y especialmente, por haber sido los amigos, compañeros y consejeros de mis Padres, en los momentos tristes y alegres de su vida. Gracias.

Silvio Paredes Andrade

Deseando que la distancia que nos separa sea cada día más corta, y que un día muy cercano volvamos a reunirnos en un abrazo fraterno.

A MIS ABUELITOS :

Alfonso SantaMaría Rubio (+)

Edelmira Villacís de SantaMaría (+)

Que Dios los tenga en su Gloria y que desde allá nos sigan enviando su Bendición.

Silvio Paredes Ruiz

Julia Andrade Solórzano

Porque su Vida esté llena de Paz y Felicidad.

A MIS 14 SOBRINOS QUERIDOS :

Dos niñas Ecuatorianas y 12 niños Mexicanos, porque en sus inocentes ojos siempre vi reflejada mi vocación.

Espero que con el paso del tiempo ese número ya haya aumentado.

AGRADECIMIENTO.

A las autoridades del Hospital del Niño:

Dr. Luis Felipe Graham Z.

Dr. David Bulnes M.

De manera especial a los Dres :

Luis Gómez Valencia y

Roberto Gamboa Aldeco

Por su valiosa colaboración

para la culminación de ésta Investigación.

ESTUDIO GENETICO

DE LA

ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN

INDICE.

	Pàgina
Sinònimos	1
Introducció	1
Clasificació	4
Manifestaciones Clinicas	7
- Características Dermatològicas	7
- Características Neurològicas	10
- Funció mental	11
- Afecció músculo-esquelètica	11
- Sistema Genito-Urinario	12
- Aparato Digestivo	13
- Otros Sistemas	14
Bases Genèticas	16
Biologia Molecular y Genètica	19
Neoplasias Asociadas	26
Diagnòstico	29
Tratamiento	30
Pronòstico	32
Justificació	33
Objetivos	34
Material y Métodos	35
Resultados	40
Discusión	51
Conclusiones	56
Bibliografia	59

SINONIMOS

- Síndrome Neuro-Cutáneo.
- Facomatosis.
- Neurofibromatosis tipo I.

INTRODUCCION

La neurofibromatosis es una entidad conocida desde hace mucho tiempo; fué descrita en el año de 1882 por Von Recklinghausen, quién estableció y correlacionó los fibromas de la piel a múltiples neuromatosis.

La enfermedad de Von Recklinghausen es uno de los más frecuentes trastornos Mendelianos en el hombre que se transmite con carácter autosómico dominante y que afecta múltiples tejidos derivados de la cresta neural (1,2).

Se presenta con una prevalencia de cerca de 1/4000 nacimientos (3), afectando ambos sexos y todas las razas y grupos étnicos.

Son frecuentes las mutaciones, estimándose que éstas son responsables del 50 % de los casos, dato que fué confirmado en el Departamento de

Higiene de la Escuela de Medicina de la Universidad de Teikyo, en Tokyo, Japón, en un estudio realizado en 1994 de 74 miembros pertenecientes a 18 familias, cuyos resultados revelaron que el 50 % de los casos eran causados por una mutación de novo; estableciéndose dicha mutación en los valores de 7.3 a 10.5×10^{-5} . (7).

La neurofibromatosis se considera un proceso patológico constitucional cuyas manifestaciones clínicas pueden hacerse evidentes desde el nacimiento, aunque por lo general aparecen de manera progresiva durante el primer decenio de la vida.

La ocurrencia familiar de la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen se conoce desde hace mucho tiempo atrás; es bien conocido el registro de gran número de historias familiares que señalan la transmisión de dicha enfermedad a través de varias generaciones sucesivas.

Además, la uniformidad intrafamiliar de las manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis algunas veces es sorprendente, como suele observarse en los neurofibromas del acústico.

Sin embargo, la historia de muchos pacientes con la enfermedad bien desarrollada puede no revelar factor familiar en sus antepasados. En este caso, podría suceder que el trastorno fuera de grado tan leve en los

antepasados; que escapára fácilmente a la identificación; que las lesiones se encontráran situadas en lugares poco accesibles para reconocerlas, o simplemente que se tratára de individuos en los que no se ha manifestado aún la enfermedad.

Otra posibilidad sería que la neurofibromatosis en el niño fuera el resultado de una mutación.

En una serie de 41 casos de Neurofibromatosis registrados en el Departamento de Patología del Hospital Infantil de México se identificaron siete (7) casos familiares, conforme a los datos consignados en las historias clínicas respectivas; aproximadamente un caso familiar por cinco esporádicos. (8)

CLASIFICACION

La Neurofibromatosis ha sido clasificada en dos formas por el National Institutes of Health Consensus Development Conference on Neurofibromatosis, realizado en 1987 : (3)

- a). Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen : que consiste en lesiones de piel y hueso así como tumores del Sistema Nervioso Central, a expensas de tejido glial, como por ejemplo gliomas ópticos, glioblastomas, astrocitomas y hamartomas.

- b). Neurofibromatosis tipo 2 : que consiste exclusivamente en tumores del Sistema Nervioso Central a expensas de envolturas de los nervios, como por ejemplo schwannomas, meningiomas y ependimomas (4).

En la neurofibromatosis tipo 1 las complicaciones pueden ocurrir en uno de los sistemas del organismo y en tejidos del ectodermo, mesodermo y en el tubo neural. Se presenta una variación marcada del fenotipo enfermo aún dentro de la misma familia.

En la neurofibromatosis tipo 2, en contraste, las complicaciones solo pueden expresarse en tejidos originados en el ectodermo y ésta expresión es más uniforme dentro de la misma familia (3). Por ende, el fenotipo enfermo es más variable y más complejo en la Neurofibromatosis tipo 1 que en la tipo 2.

Como dijimos anteriormente, la Neurofibromatosis tipo 2 se caracteriza por el desarrollo de Schwannoma vestibular y otros tumores del Sistema Nervioso Central, incluyendo meningioma craneal y/o espinal, y ependimomas. Sin embargo, la sola presencia de Schwannoma vestibular bilateral es suficiente para el diagnóstico. Manifestaciones en la piel son menos comunes que en la Neurofibromatosis tipo 1.(5)

La apariencia clínica entre Neurofibromatosis tipo 1 y Neurofibromatosis tipo 2 ha sido confirmada por el nivel de localización del gen causante realizado con estudios genéticos confiables ;encontrándose que para el tipo 1 el gen fué aislado del cromosoma 17, mientras que el gen para la Neurofibromatosis tipo 2 se aisló del cromosoma 22.

Para incrementar la precisión del aislamiento genético, fueron analizadas 12 familias con neurofibromatosis tipo 2 utilizando 4 marcadores polimórficos del cromosoma 22 y un marcador para neurofibromatosis tipo 1 localizado en el cromosoma 17. Los resultados del estudio confirmaron la

asignación del gen para la neurofibromatosis tipo 2, y no soportaron la hipótesis de heterogenicidad genética(5).

Sin embargo, cabe resaltar un estudio realizado en el Departamento de Dermatología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Jikei, en Tokyo, Japón, en 1992, en el que durante 25 años, 1200 pacientes con neurofibromatosis fueron examinados personalmente. Casi todos fueron clasificados como neurofibromatosis tipo 1, pero a más de esos casos, hubo 28 pacientes con Neurofibromatosis tipo 2 y 10 pacientes con Neurilemmomatosis múltiple. El resultado de este estudio indica que los pacientes con neurilemmomatosis tienen pérdida de la heterocigotidad del cromosoma 22, la misma posición encontrada en la neurofibromatosis tipo 2. Por lo tanto, la neurilemmomatosis puede ser clasificada como neurofibromatosis tipo 2, sin tumor acústico.(6)

En el Departamento de Pediatría de la Universidad de Utah se realizó un mapeado genético del locus de la enfermedad de Von Recklinghausen con la esperanza de identificar la etiología de las diversas formas de neurofibromatosis. La identificación de la mutación puede proveer una base molecular para realizar un esquema de clasificación de las diversas formas de Neurofibromatosis, habiéndolas dividido tentativamente en formas alternativas y relativas.(27).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La enfermedad de Von Recklinghausen es tan variable en sus manifestaciones clínicas que ninguna de éstas la puede caracterizar.

El cuadro clínico de los pacientes presenta obvias diferencias y hay una considerable variación de manifestaciones aún dentro de una misma familia.
(6)

CARACTERÍSTICAS DERMATOLÓGICAS

En la gran mayoría de los pacientes la piel está afectada. Las manchas café con leche cutáneas, que son zonas de forma irregular con aumento de la pigmentación son la característica del trastorno, pero no son esenciales para el diagnóstico.

Algunas de éstas manchas pueden observarse en personas normales, pero la presencia de más de seis con un diámetro superior a 0.5 cm es patognomónico de la enfermedad.

Además de las manchas café con leche (menos de 1 % de individuos sin enfermedad de Von Recklinghausen tienen más de dos) (9), las pecas axilares y los neurofibromas son virtualmente diagnósticos; además suelen presentar una hiperpigmentación generalizada de la piel.

Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos aparecen frecuentemente al final de la infancia y en la adolescencia. Se cree que nacen de las células de Schwann de los nervios periféricos. Las formas subcutáneas normalmente se palpan como nódulos blandos adheridos a los nervios periféricos largos.

Más raros son los neurofibromas plexiformes, los cuales son infiltrantes y producen deformaciones que por lo general involucran a la cara o a una extremidad.

La degeneración sarcomatosa de uno o más neurofibromas ocurre aproximadamente en el 10 % de los pacientes, siendo poco frecuente en la infancia.

Los neurofibromas periféricos son numerosos y pueden alcanzar varios cientos en número. En un estudio realizado en el Departamento de Dermatología del Colegio de Medicina de Hyogo, Japón, se encontró el involucramiento de varios factores en el crecimiento del neurofibroma. Cuando se realizaron cultivos in vitro del neurofibroma, los macrófagos

migraron fuera y adoptaron formas fusiformes. Se identificó una proteína denominada S-100 en las células de Schwann. La proliferación de células derivadas del neurofibroma fué estimulado por un factor de crecimiento de los fibroblastos.

En comparación con los fibroblastos de la piel, las células derivadas del neurofibroma responden a esos factores de crecimiento a considerables bajas concentraciones.

La estimulación por medio del factor de crecimiento epidérmico con concentraciones fisiológicas, indica el posible involucramiento de dicho factor en el desarrollo del neurofibroma (2).

En otro estudio realizado en la Universidad de Eppendorf, Hamburgo, en Alemania, reporta la literatura la presencia de un neurofibroma aislado del nervio vago en un paciente con Enfermedad de Von Recklinghausen. Por medio de B-scanecografía se demostró en buena forma la presencia del tumor sin infiltración de estructuras adyacentes. La estructura interna del neurofibroma demostró un cuadro homogéneo de baja reflexión por ultrasonido. Sin embargo, concluyen los autores, aunque el ultrasonido permite una descripción exacta del sitio del tumor, es imposible dar una interpretación histológica por sonomorfología. (II)

CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS

Estas incluyen neuromas de los nervios craneales, periféricos o autónomos, o de la médula espinal; gliomas del nervio óptico (afectando cualquiera de los dos nervios o el quiasma óptico), que son frecuentes en los niños; neurinoma del acústico, habitualmente bilateral en los niños; tumores intracraneales, especialmente astrocitomas de diversos grados de malignidad; convulsiones (generalmente indicando la presencia de tumores intracraneales, pero algunas veces sin relación); megalencefalia asintomática; y malformaciones del SNC, incluyendo meningocele y siringomielia. (9)

El tumor del octavo par o neurinoma del acústico produce tinnitus, sordera de conducción, pérdida del reflejo corneal, vértigo, ataxia y signos de presión intracraneal elevada.

En un estudio realizado en el Servicio de Neuroradiología, del Instituto Nacional de Neurología, de París, Francia, en 1992, se reportaron dos casos de neuroma trigeminal en pacientes con enfermedad de Von Recklinghausen. Dicha localización en el quinto par craneal no es muy frecuente encontrar. En los dos casos, los neuromas fueron clínica y electrofisiológicamente asintomáticos; sin embargo, la TAC demostró una pequeña lesión nodular a nivel de la cisterna cerebelopontina, independiente del séptimo y octavo pares craneales. Al realizar el estudio con Resonancia Magnética se

demostró claramente neuromas intracraneales de todos los nervios craneales. Las convulsiones se presentan en el 5 % de los pacientes (10).

FUNCIÓN MENTAL

La presencia de déficit mental leve es frecuente; no obstante, ocurre retraso mental de moderado a grave en casi 10 % de los pacientes. (9).

AFECCION MUSCULO-ESQUELÉTICA

Se ha observado múltiples malformaciones congénitas asociadas, entre las cuales se encuentran la xifosis congénita y la pseudoartrosis de la tibia, los quistes de huesos largos; el hipercrecimiento de tejido óseo y tejidos blandos; la escoliosis, la megalocéfalia y la malformación del ala mayor del hueso esfenoideos (con exoftalmos pulsátil).

La enfermedad de Von Recklinghausen se asocia en algunas ocasiones a raquitismo resistente a la vitamina D. Se ha observado erosiones de las vértebras y de las costillas.

Cuando existen neurofibromas intratorácicos pueden causar erosión de los elementos óseos torácicos. (34). Se ha encontrado también infiltración

ósea cuando los neurofibromas son de tipo plexiforme, los mismos que invaden el periostio del hueso.

SISTEMA GENITO-URINARIO

La enfermedad de Von Recklinghausen en el sistema genito-urinario es rara. En un estudio realizado en el Departamento de Radiología, del Centro Médico Walter Reed, en Washington DC, Estados Unidos, se presentó el hallazgo ,(por TAC y Resonancia Magnética), de neurofibromas de vejiga en 3 pacientes con neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen, encontrándose hidronefrosis obstructiva en todos los casos, presumiblemente debido a neurofibromas que envolvían la región del trigono.

Por consiguiente, se concluye también en dicho estudio que en la evaluación de pacientes con ésta enfermedad, la TAC y la Resonancia Magnética definieron más claramente la extensión del tumor dentro de la vejiga, pared pélvica y tejidos blandos adyacentes. (12).

APARATO DIGESTIVO

En un estudio realizado en el Servicio de Cirugía Torácica y Digestiva del Hospital Zobda-Quitman, en Paris, Francia, se reportó acerca de un caso de localización esplénica de la enfermedad de Von Recklinghausen.

Dicha localización no ha sido descrita en la literatura mundial, y por lo tanto constituye una excepción. Fué imposible confirmar la benignidad de las lesiones posterior a la gastrectomía parcial y esplenectomía a las que fué sometido el paciente. (13).

En otro estudio realizado en la División de Cirugía General del Hospital Giovanni Battista, en Torino, Italia, se encontró un caso no común de neurofibroma gástrico, en un paciente masculino de 58 años de edad, quien no presentaba signos de enfermedad de Von Recklinghausen.. Fué un hallazgo incidental durante un grave dolor abdominal, debido a un proceso de pancreatitis.

Se realizó el diagnóstico de neoplasia de pared gástrica por medio de TAC, la misma que fué resecaada con sección en cuña. El examen histológico y estructural reveló la existencia de un neurofibroma.

Se concluye en dicho estudio que el tumor gástrico neurogénico es usualmente benigno y solo un 10 % de neurofibromas en la Enfermedad de Von Recklinghausen pueden sufrir transformación maligna.(15).

OTROS SISTEMAS

Se puede encontrar manifestaciones clínicas en muchos otros órganos y sistemas. Los datos incluyen desarrollo sexual precóz o retardado, diabetes mellitus, trastornos tiroideos y paratiroides, feocromocitomas, melanoblastosis, glaucoma congénito, leucemia y lesiones vasculares, en especial del cerebro y riñones, y otros más que se enunciará a continuación.

En un estudio realizado en el Servicio de Ginecología y Obstetricia, del Hospital Antoine-Becclere, de Clamart, Francia, (14) se reportó el caso de una mujer embarazada con neurofibromatosis asociada a hipertensión, encontrándose posteriormente placenta abrupta. El estudio constató grave hipertensión hereditaria en la familia durante el embarazo encontrándose complicaciones como retardo del crecimiento intrauterino, placenta abrupta y muerte intrauterina fetal. Se concluye que la enfermedad de Von Recklinghausen en una mujer embarazada tiene un pobre pronóstico en Obstetricia, cuando está asociado a una historia personal o familiar de hipertensión. La paciente estudiada fué tratada con extremo cuidado y hospitalizada hasta el fin del embarazo.

En otro estudio realizado en Alemania (16) se reporta un caso de un niño de 4 años 6 meses de edad, quién fué referido por presentar estrabismo convergente del ojo derecho combinado con ambliopía y mínima anisometropía y disminución progresiva de la función visual de 0.6 a 0.05. El fondo de ojo demostró un melanoma coroidal en la región temporal inferior de la mácula e infiltración superficial de la retina y profunda del vitreo. Histológicamente se demostró un ganglioneuroma de coroides, no habiendo sido reportado en ésta localización hasta ahora. Usualmente se encuentra en el área retroperitoneal y en el mediastino. Se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Von Recklinghausen a la edad de 7 años. El último control de la agudeza visual fué de 1/20 y el examen oftalmoscópico demostró despigmentación de la región macular y afectación de la retina. (16)

BASES GENETICAS

Para poder explicar la herencia por genes en consejo genético es necesario conocer como ocurre un patrón de herencia.

En alteraciones autosómicas dominantes, si uno de los padres exhibe una alteración dominante y es heterocigoto para el gen, cada niño tiene un 50 % de probabilidades de recibir ese alelo simple del gen y también de manifestar la enfermedad.

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad sirven de ejemplo para otro tipo importante de herencia autosómica dominante. Estos genes determinan los antígenos celulares de superficie (proteínas) y están localizados en un grupo cercano al brazo corto (p) del cromosoma 6.

Tres genes de antígenos leucocitarios humanos HLA se designan por HLA A, HLA B y HLA C y codifican el tipo de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad que se localiza en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Cada gen HLA tiene un gran número de alelos posibles, los cuales se designan por números.

Un rasgo inusual del sistema HLA es que la mayoría de los alelos individuales tiene un efecto que puede detectarse en la superficie del leucocito. Cuando los efectos de cada alelo diferente pueden detectarse, los alelos se denominan codominantes. En este caso especial la aparición de la alteración producida por los genes (fenotipo) corresponde a la composición alélica (genotipo).

Los alelos HLA (haplotipos) del gen A son A1, A2, A3 y así hasta el A23; los alelos para el gen C son C1 a C8, y los alelos del gen B son de B1 a B49.

Los genes HLA A, B y C, son todos codominantes y así un individuo tendrá dos alelos por cada gen HLA (A, C, B) y por tanto seis alelos HLA detectables. (La verdadera secuencia de los genes es A, C, B y no en orden alfabético.)

La construcción de un árbol genealógico familiar es una forma rápida de registrar la historia familiar; ayuda también a analizar visualmente a la familia para buscar un patrón específico de herencia.

Las alteraciones autosómicas dominantes usualmente ocurren en cada generación y no son transmitidas por individuos que no manifiestan la alteración. Un ejemplo es un árbol genealógico de 3 generaciones afectadas

de enfermedad de Von Recklinghausen. Cada niño tiene un 50 % de posibilidades de recibir el gen , y estará presente la transmisión de varón a varón, excluyendo la alteración ligada al sexo.

Si un niño está afectado por una alteración de la que se sabe que obedece a un modo de herencia dominante pero no puede construirse una historia familiar, se deben considerar varias posibilidades :

- El niño representa una nueva mutación;
- Uno de los padres está afectado pero la expresión no puede detectarse;
- La alteración es genéticamente heterogénea y en esta familia sigue otro patrón de herencia, tal como un patrón autosómico recesivo; la neurofibromatosis no representa ésta consideración.
- Esta alteración es una " fenocopia ", con otra causa completamente distinta;
- Un progenitor identificado no es el progenitor biológico.

**BIOLOGIA MOLECULAR Y GENETICA
DE LA ENFERMEDAD
DE VON RECKLINGHAUSEN**

La Neurofibromatosis tipo I o enfermedad de Von Recklinghausen está causada por mutaciones en el brazo largo del gen del cromosoma 17 q11.2. (19).

En el Departamento de Medicina de la Universidad de Washington, en Seattle, Estados Unidos, el gen M-17-S1 fué mapeado por medio de estudios genéticos, que codifica un antígeno epidérmico responsable de la adhesión celular, localizándosele en las bandas q11-q12 del cromosoma 17 , situado en la vecindad del gen que causa el desorden genético en la enfermedad de Von Recklinghausen.(20).

En otro estudio realizado en la misma Universidad y por los mismos autores (21), se encontró un leve dismorfismo en un paciente masculino que era portador de la enfermedad de Von Recklinghausen asociado a retardo mental, el cual presentó una delección de novo del cromosoma 17. La delección ocurrió en el cromosoma derivado del padre y demostró la ausencia de un alelo paterno D-17-S73. Análisis densitométricos indicaron que a más del locus D-17-S73, el paciente solo tenía una copia de los otros 4 locus adyacentes. La delección involucró el locus D-17-S120 , D-17-S57 , D-17-S115 y D-17-S73 y se estimó que abarcaba más de 380 kb de DNA.

La delección por entero del alelo paterno argumentaba fuertemente que este desorden no es causado por la acción de una proteína anormal en la enfermedad de Von Recklinghausen. La extensión de la delección sugiere que el retardo mental y el dismorfismo de este paciente resulta de una delección que involucra al gen y al material genético contiguo como productor de ésta enfermedad.

Existen dos estudios diferentes en su contenido y en su conclusión, al relacionar al Síndrome de Noonan con la enfermedad de Von Recklinghausen, tomando en cuenta al cromosoma 17 como el factor etiológico.

El primer estudio realizado en el Departamento de Medicina Genética, del Children's National Medical Center, en Washington, Estados Unidos, revela que familias afectadas por la enfermedad de Von Recklinghausen, presentaron rasgos clínicos observados en el Síndrome de Noonan (facies triangular, fisura palpebral, micrognatia, baja estatura y mala habilidad para aprender). Los resultados implican que el fenotipo Noonan visto en algunos pacientes con enfermedad de Von Recklinghausen puede resultar de variables o variantes del gen del cromosoma 17, productor de dicha enfermedad. (22).

El segundo estudio, realizado en el Servicio de Genética del Saint George's Hospital Medical, en Londres, Inglaterra, revisó 11 familias en las que se identificó Síndrome de Noonan en dos o tres generaciones. Se utilizó la prueba intragénica NFI-C2 para tratar de confirmar si el defecto se encontraba en el cromosoma 17, a más de estudiar su árbol genealógico. Un significativo resultado negativo fué obtenido, sugiriendo que los genes para enfermedad de Von Recklinghausen y Síndrome de Noonan no son contiguos.(23)

Otra investigación, realizada en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Kagoshima, en Japón, estudió a un paciente masculino de 25 años de edad con Síndrome de Ehlers Danlos asociado a enfermedad de Von Recklinghausen. Sus resultados concluyen que los dos síndromes están enlazados por el cromosoma 17 debido a un eslabón genético. (29)

Recientemente, se realizó un estudio en el Departamento de Bioquímica de la Fundación Japonesa para el Cáncer, en Tokyo, Japón (17), en el que se reportan progresos marcados en biología molecular. Se llegó a aislar los genes responsables de tumores hereditarios tales como el retinoblastoma, tumor de Wilms, enfermedad de Von Recklinghausen y adenomatosis piloloide familiar.

En este reporte, los autores presentaron una teoría sobre la "CLONACION POSICIONAL", que ha servido de poderosa herramienta

para identificar genes responsables de los tumores hereditarios, tanto como las características de tales genes.

En el Departamento de Neurología, del Instituto Médico Howard Hughes, de la Universidad de Michigan, Estados Unidos, fué también identificado el gen de la enfermedad de Von Recklinghausen por "Clonación Posicional" y se encontró un codón expresado como una proteína. Dicha proteína tiene las dos estructuras y funciones similares a la familia de proteínas con propiedades de activación de la enzima GUANOSIN TRIFOSFATASA, (GTPasa) involucrada en la regulación del protooncogen (18).

La enzima GTPasa es un regulador mayor del crecimiento y diferenciación de neurofibromas mutantes, resultado de mutaciones somáticas en el gen del cromosoma 17. (24). Una de las dos funciones postuladas del producto del gen de la enfermedad de Von Recklinghausen puede relacionarse con la habilidad para regular la proliferación mediada por células.(18)

El descubrimiento sobre las funciones en la enfermedad de Von Recklinghausen de una proteína activadora de la GTPasa ha abierto nuevas oportunidades para entender la patología de ésta enfermedad.

En el Departamento de Patología de la Universidad de San Antonio, Texas, Estados Unidos, se analizó la secuencia de la cadena de reacciones del DNA en el gen productor de la Enfermedad, consistiendo en más de 50 EXONS que abarcaron 300 kilobases (kb) del cromosoma 17. (25)

El producto del gen productor de la enfermedad de Von Recklinghausen, denominado " NEUROFIBROMINA ", contiene una proteína activadora de la enzima Guanosin Trifosfatasa dominante o llamada también GRD-NF-1, y es capaz de regular p.21.ras por estimulación de GTPasa intrínseca.

Estudios realizados en la Universidad de Cincinnati establecen que la Neurofibromina es más abundante en el sistema nervioso (26). Al realizar secciones de tejido nervioso la valoración inmunológica indica que las neuronas, oligodendrocitos y células de Schwann no mielinizadas contienen Neurofibromina, mientras que los astrocitos y las células de Schwann mielinizadas no contienen la proteína. Esos resultados sugieren una función determinada de la Neurofibromina en el Sistema Nervioso; por consiguiente, algunas manifestaciones de la Enfermedad de Von Recklinghausen, tal como tumor de células de Schwann u otros desórdenes, pueden resultar de anomalías en las células que expresan Neurofibromina.(26)

En un estudio del Departamento de Genética de la Universidad de Utah, en Salt Lake City, Estados Unidos, (24) se realizó una substitución de

aminoácidos en la GTPasa, y alteraciones de Lys-1423 ocurrida en 3 tipos de tumores de adenocarcinoma de colón, síndrome mielodisplásico y astrocitoma anaplásico, en una familia que presentaba enfermedad de Von Recklinghausen. La actividad de GAP : (Proteína Activadora de Guanosin trifosfatasa) del mutante es 200 a 400 veces más baja que el tipo inicial. Entonces, la mutación de la enfermedad de Von Recklinghausen puede también ocurrir en células somáticas y contribuir al desarrollo de tumores esporádicos, incluyendo tumores que no están asociados con la Enfermedad.

El mapa genético de la enfermedad de Von Recklinghausen, el gen clonado y la caracterización de este producto encodado, (la Neurofibromina), proporciona el armazón para la evaluación de las diversas formas de presentación de ésta entidad y es el inicio para una rigurosa valoración clínica de casos familiares por la cual se establezca el enlace genético en familias con síndromes que coinciden parcialmente y poder determinar si un locus diferente está involucrado en el fenotipo. (27).

En este sentido, investigaciones realizadas en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Michigan, Estados Unidos, (28) revelan la existencia de un gen relacionado con la enfermedad de Von Recklinghausen, identificado en el cromosoma 15. Este contiene una copia parcial relacionada con la proteína activadora de GTPasa (GAP), que es conocida por interactuar con los proto-oncogenes. Sin embargo, la secuencia del cromosoma 15 contiene múltiples deleciones que ocasionan mutaciones con cambio de estructura. Por lo tanto, según los autores, el locus del

cromosoma 15 representa un seudogen de la enfermedad de Von Recklinghausen. Este seudogen puede producir fragmentos adicionales en algunas pruebas del DNA u oligonucleótidos en la Enfermedad . En adición, ciertas regiones del gen también presentan entrecruzamiento híbrido con un locus del cromosoma 14. Este locus puede ser considerado una mutación

**ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN
Y
NEOPLASIAS ASOCIADAS.-**

Las manifestaciones de esta enfermedad son variadas, las mismas que causan desórdenes en el crecimiento y desarrollo , así como incrementa el riesgo de tumores benignos y malignos.(30)

Como ya se ha mencionado anteriormente, existe una relación estrecha entre la neurofibromatosis y la presencia de tumores, a cualquier nivel. A continuación se expone trabajos en los que se amplía dicha información.

En el Departamento de Patología de la Universidad de Houston, Texas, Estados Unidos, se realizó el estudio de una pieza patológica de un Schwannoma de plexo braquial, en un paciente masculino de 20 años de edad con enfermedad de Von Recklinghausen. El resultado demostró ser un angiosarcoma, el mismo que a más de ser raro es altamente agresivo. (31).

Otra investigación realizada en el Departamento de Radioterapia del Instituto Gustave-Roussy, en Francia, (32) estudió 25 casos claramente diagnósticados de neurosarcoma debido a la asociación con enfermedad de Von Recklinghausen.

Se encontró 3 diferentes manifestaciones histológicas para este tumor :

- Schwannoma maligno
- Neurosarcoma
- Tumor de nervio periférico maligno.

El pronóstico y la calidad de vida para ésta asociación fué muy pobre.

En el Laboratorio de Oncología Celular, del Instituto Nacional de Cáncer, en Maryland, Bethesda, Estados Unidos, (33) se removieron líneas celulares tumorales derivadas de Schwannomas malignos de pacientes con Enfermedad de Von Recklinghausen, habiendo sido examinados por el nivel de expresión de Neurofibromina. Las 3 líneas examinadas expresaron bajos niveles de neurofibromina, y en una de ellas el nivel fué apenas perceptible. El nivel total de la actividad celular similar al GAP fué reducido en los extractos de la línea de tumor que expresó muy poca Neurofibromina.

Se puede encontrar también tumores de las meninges (meningiomas); los mismos que son múltiples y afectan tanto el área espinal como craneal. Tienen una cerrada asociación con los tumores del nervio acústico. (34).

Se han descrito en cerebro y en cerebelo glioblastoma multiforme, espongioblastoma, Schwannoma y glioma difuso. Son raros ependimomas, ganglioneuroma y feocromocitoma.

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de la enfermedad de Von Recklinghausen está basado en los hallazgos clínicos. No es difícil en los pacientes con las características lesiones cutáneas y nódulos subcutáneos múltiple. La confirmación mediante biopsia de uno de los nódulos subcutáneos puede hacerse necesaria en el caso de ausencia de manifestaciones cutáneas.

Una mancha café con leche aislada puede darse en individuos normales; la incidencia de más de 4 de éstas lesiones es baja, y en ausencia de otros síntomas de Neurofibromatosis puede indicar una forma frustrada de la enfermedad. A la inversa, un 75 % de los individuos con esta enfermedad probada tienen 6 o más manchas café con leche de 1 cm o más en su diámetro más largo.

Una anámnesis familiar cuidadosa y el examen de los familiares más allegados es esencial para determinar si la enfermedad está causada por un rasgo dominante o es el producto de una nueva mutación.

La familia debe ser advertida de que los hijos de cualquier paciente con Neurofibromatosis tienen un 50 % de posibilidades de heredar la enfermedad.

TRATAMIENTO.

Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad de Von Recklinghausen se dará tratamiento de sostén y en lo posible se tratará de evitar las complicaciones.

El tratamiento conservador está dirigido a la extirpación de los tumores que producen dolor o limitación funcional, y de aquellas masas que crecen rápidamente y en las que se sospeche una malignización. La ablación quirúrgica de los tumores del SNC a menudo reviste vital importancia.

Como enfermedad genética, al paciente afectado con neurofibromatosis debe brindarsele asesoramiento genético. La asesoría genética es hasta la fecha la única arma con que se cuenta para prevenir la aparición de nuevos casos y por ende, para hacer eugenesia positiva. Está basado en la posibilidad de hacer diagnóstico de portadores, tanto de enfermedades mendelianas dominantes, como es el caso que nos ocupa, ligados al cromosoma X, como de portadores balanceados de un desarreglo cromosómico.

Tiene como objeto no únicamente expresar el riesgo de tener otro hijo malformado o el porcentaje de probabilidad de heredar la enfermedad, sino

que además es un medio por el cual se ayuda a entender la causa y la historia natural de la enfermedad, liberando a la familia de un sentimiento de culpabilidad y promoviendo la aceptación de la situación e instruyéndola sobre el manejo del problema y sus secuelas.

PRONOSTICO.

La calidad de vida de un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen depende principalmente de su detección a temprana edad y del manejo precóz de las manifestaciones encontradas para permitirle al paciente una mejor adaptación al medio que lo rodea.

Las personas con neurofibromatosis tipo I deben tener un seguimiento establecido para poder detectar a tiempo una degeneración maligna de la enfermedad. Esta degeneración maligna de las lesiones puede ocurrir en 1.2 a 2.6 % de los pacientes. Cuando los tumores están confinados a los nervios periféricos, el pronóstico a largo plazo es por lo general bueno. Las perspectivas para los tumores intracraneanos dependen de su ubicación y de si son únicos o múltiples. Por consiguiente, la detección temprana , el tratamiento de sostén y un seguimiento normatizado de estos pacientes son necesarios para prolongar y mejorar su calidad de vida.

JUSTIFICACION.

La enfermedad de Von Recklinghausen es una facomatosis que causa deterioro psicomotor y que requiere de atención Médica continua, dado que las múltiples complicaciones pueden llevar a la muerte temprana al individuo afectado.

OBJETIVOS.

- 1.- El presente trabajo tiene como objetivo establecer la incidencia de la enfermedad de Von Recklinghausen en el Hospital del Niño " Dr. Rodolfo Nieto Padrón ".**
- 2.- Determinar la variabilidad clínica del padecimiento y correlacionar las manifestaciones con el motivo de consulta al Hospital.**
- 3.- Identificar la presencia de un antecedente genético como factor etiológico para su aparición.**
- 4.- Contribuir en el avance para un mejor conocimiento de ésta enfermedad permitiendo detectarla más tempranamente y poder obsequiarle al paciente un tratamiento oportuno que mejore su calidad de vida.**

MATERIAL Y METODOS.

El grupo estudiado estuvo conformado por una población total de 28 pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Genética del Hospital del Niño " Dr. Rodolfo Nieto Padrón " , durante el período comprendido entre el 1 de Octubre de 1995 al 10 de Agosto de 1996.

De los 28 pacientes, 10 se encontraban en edad pediátrica, siendo confirmado el diagnóstico de enfermedad de Von Recklinghausen; y 18 familiares de los pacientes, que padecían la misma enfermedad.

Para establecer el diagnóstico de enfermedad de Von Recklinghausen se tomó como criterio la presencia de más de 6 manchas café con leche mayor de 0.5 cm de diámetro, con o sin neurofibromas, asociadas o no a anomalías esqueléticas, presencia de convulsiones o retraso mental.

El primer paso en la elaboración de este estudio, fué la realización de una historia clínica completa, en la que se consignaron datos referentes a :

- * **Edad al momento de la primera consulta.**
- * **Sexo.**
- * **Historia familiar completa.**
 - **Antecedentes Heredofamiliares : nos interesó investigar la existencia de la enfermedad en algún familiar, para establecer la diferencia entre un caso con carácter autosómico dominante y otro como resultado de una nueva mutación.**
 - **Antecedentes Socio-Económico-Culturales : Para saber cuál es el conocimiento que los pacientes tienen de la Enfermedad y determinar el papel del medio social para su integración.**
 - **Antecedentes Perinatales : Es importante estudiar si existió en época prenatal la exposición a un agente teratogénico o a una enfermedad durante los primeros meses de embarazo.**
 - **Procedencia : Para llegar a definir en qué lugar se encuentra más casos y poder descubrir un determinado factor etiológico.**

* **Revisión clínica de los familiares de primer grado.** Es importante, al realizar la anamnesis de los pacientes, ser inquisitivos al preguntar sobre la existencia o no de familiares que presenten algún tipo de manifestación clínica que nos lleve a pensar en que padezca la misma enfermedad, puesto que puede pasarse por alto este dato; por ejemplo, para una persona que tenga manchas en la piel puede ser normal el tenerlas ya que toda su familia las posee, y sin embargo, no referirnos al momento del interrogatorio. De ahí la necesidad de una buena historia clínica.

* **Manifestaciones clínicas de los propositus y de sus familiares.**

Dentro de las manifestaciones clínicas, fueron ocho las principalmente investigadas, a saber :

- a.- Manchas café con leche.
- b.- Neurofibromas
- c.- Anormalidades óseas
- d.- Retraso mental.
- e.- Alteraciones de la marcha.
- f.- Alteración de la conducta.
- g.- Convulsiones.
- h.- Alteraciones auditivas.

Se investigaron otras manifestaciones, sin embargo no se anotan por no haberlas presentado los pacientes.

* **Exámenes de laboratorio y gabinete.** Se solicitaron exámenes de Laboratorio Clínico, entre ellos Biometría Hemática completa, Tiempos de Coagulación, Grupo y Factor sanguíneo, Exámen General de Orina, Coproparasitoscópico y Coprológico, BAAR. en jugo gástrico y orina, perfil Tiroideo; asimismo estudio de gabinete como el Ultrasonido.

De acuerdo a la gravedad de las manifestaciones clínicas, se les clasificó a los pacientes en cuatro grados, según lo propuesto por Riccardi y Kleiner : (21)

- **Mínimo :** mancha sola o con algún neurofibroma sin significado cosmético o funcional.
- **Leve :** manchas acompañadas de múltiples neurofibromas subcutáneos, con consecuencias limitadas , cosmética o funcionalmente; y con lesiones óseas mínimas.
- **Moderado:** manchas y múltiples neurofibromas subcutáneos, viscerales o esqueléticos y presencia de alteraciones óseas.
- **Grave :** Complicaciones invalidantes como presencia de convulsiones, retraso mental, tumores intracraneanos o espinales.

Como requisito indispensable para integrar el estudio, se dividió a los pacientes de acuerdo al motivo de consulta, en 3 tipos :

- 1.- No Relacionados.- Cuando el paciente acudió a Consulta por un problema de salud muy independiente de la Enfermedad de Von Recklinghausen.
- 2.- Cirugía Plástica.- Cuando el motivo de la Consulta habría sido la presencia de manchas o neurofibromas de consecuencias cosméticas.
- 3.- Orgánico: Cuando el paciente al momento de la Consulta habría presentado convulsiones, y/o presentara retraso mental, escoliosis y otras determinantes.

RESULTADOS.-

Tomando en consideración que la población total del estudio fué de 28 pacientes, la repartición por sexo demostró que 16 pertenecían al sexo femenino, correspondiendo a un 57.1 %; y 12 al sexo masculino correspondiendo al 42.9 % restante.

SEXO	No PACIENTES	PORCENTAJE
Femenino	16	57 %
Masculino	12	43 %

En lo que respecta a la edad, y tomando en cuenta tanto a los propositus como a los familiares de éstos, la edad mínima fué de 11 meses (de un propositus) y la edad máxima de 62 años (de un familiar).

EDAD GENERAL

MINIMA : 11 meses

MAXIMA : 62 años

De los 10 propositus , la edad mínima fué de 11 meses y la máxima 11 años, siendo la edad media de presentación los 8 años.

EDAD DE LOS PROPOSITUS.-

MINIMA : 11 meses

MAXIMA : 11 años

De los 18 familiares que presentaban la enfermedad, la edad mínima fué de 3 años, que correspondió a un hermano de un propositu, y la edad máxima fué de 62 años correspondiendo a la abuela de otro propositu.

EDAD DE LOS FAMILIARES.-

MINIMA : 3 años (hermano)

MAXIMA : 62 años (abuela).

La edad de los padres al momento de la primera consulta se encontraba entre la tercera y cuarta década de la vida y no existieron datos de consanguinidad entre ellos.

La historia familiar fué positiva en 5 de los 10 propositus, lográndose confirmar la sospecha de Enfermedad de Von Recklinghausen en 18 casos, correspondiendo a un 50 % ; mientras que en los restantes cinco no se encontró familiares con enfermedad de Von Recklinghausen.

HISTORIA FAMILIAR.-	Nº DE CASOS.-	PORCENTAJE
Positiva	5	50 %
Negativa	5	50 %

De los 5 propositus con historia familiar positiva, en 4 de ellos se presentó la enfermedad en uno de los progenitores, nunca en los dos, correspondiendo al 80 %.

Las principales manifestaciones clínicas encontradas en los 28 pacientes, se dividieron así: manchas café con leche en los 28 pacientes.

correspondiendo al 100 %: neurofibromas en 18 pacientes, correspondiendo a un 64. %: anomalías óseas en 10 pacientes (36 %): retraso mental en 5 pacientes (18 %): alteraciones de la conducta en 4 pacientes (14 %): convulsiones en 4 pacientes (14 %); alteraciones auditivas en 4 pacientes (14 %) y alteraciones de la marcha en 5 pacientes correspondiendo a un 18 %.

MANIF. CLINICAS	Nº DE PACIENTES	PORCENTAJE
manchas café con leche	28	100 %
neurofibromas	18	64 %
anomalías óseas	10	36 %
retraso mental	5	18 %
alteracion de la marcha	5	18 %
alteracion de la conducta	4	14 %
convulsiones	4	14 %
alteraciones auditivas	4	14 %

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas presentadas por los 10 propositus, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

MANIF. CLINICAS	PACIENTES	PORCENTAJE
manchas café con leche	10	100 %
neurofibromas	6	60 %
anormalidades óseas	6	60 %
alteraciones de la marcha	5	50 %
retraso mental	2	20 %
convulsiones	2	20 %
alteraciones auditivas		
a) sordera	2	20 %
b) hipoacusia	2	20 %
alteraciones de la conducta	1	10 %

De los 5 pacientes con carácter autosómico dominante, los 18 familiares de éstos presentaron las siguientes manifestaciones clínicas :

MANIF.CLINICAS	PACIENTES	PORCENTAJE
manchas café con leche	18	100 %
neurofibromas	12	67 %
alteraciones óseas	4	22 %
retraso mental	3	17 %
alteraciones de la conducta	2	11 %
convulsiones	2	11 %
alteraciones de la marcha	1	6 %
alteraciones auditivas	0	0 %

A cada uno de los pacientes con historia familiar se les asignó una letra (A-B-C-D-E); a saber :

PACIENTE	EDAD	MANIF. CLINICA.-
A	8 años	manchas café con leche neurofibromas
B	9 años	manchas neurofibromas alteraciones óseas alt. de la marcha
C	11 años	manchas café con leche neurofibromas alteraciones óseas retraso mental sordera alteraciones de la marcha
D	8 años	manchas café con leche alteraciones óseas sordera alt. de la marcha
E	9 años	manchas café con leche retraso mental convulsiones sordera

Los 18 familiares portadores de la enfermedad de Von Recklinghausen se distribuyeron de la siguiente manera para cada uno de los pacientes :

PACIENTE.-	Nº FAMILIARES.-
A	8
B	4
C	1
D	3
E	2
TOTAL	18 familiares

El parentesco de los familiares en relación a los pacientes es el siguiente

PARENTESCO.-	Nº DE FAMILIARES
Padre	1
Madre	3
Tía	6
Abuela	4
Hermano	2
Primo	2
TOTAL	18

De los 18 familiares, la relación por sexo fué de 15 pertenecientes al sexo femenino y 3 al sexo masculino.

Nº FAMILIARES.-	SEXO.-	PORCENTAJE (%).-
15	femenino	83 %
3	masculino	17 %

En lo que respecta a la procedencia, el 90 % de casos pertenecieron al Estado de Tabasco, siendo el Municipio del Centro el más afectado; el 10 % restante correspondieron al Estado de Chiapas y otros Municipios de Tabasco.

En lo referente a los antecedentes Gineco-Obstétricos investigados en los 10 propositus. solo en uno de ellos se refiere haber presentado la madre rubéola al quinto mes de embarazo, correspondiendo a un caso de presentación de novo; el resto no presentó ningún antecedente de importancia.

En 4 pacientes se encontró como única manifestación manchas café con leche.

En relación al grado de manifestaciones clínicas y el motivo de consulta al Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón ", encontramos que 20 pacientes acudieron por causas que no estaban relacionadas con el padecimiento correspondiendo a un 72 %; 2 pacientes acudieron por presentar manchas y neurofibromas y solicitaron cirugía plástica, correspondiendo a un 7 %; y 6 pacientes si presentaron manifestaciones compatibles con la enfermedad correspondiendo a un 21 %.

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

Motivo de Consulta	Minimo	Leve	Moderado	Grave	%	Casos
No relacionado	16	4	0	0	72	20
Cosmético	2	0	0	0	7	2
Orgánico	0	2	2	2	21	6
TOTAL					100	28

De acuerdo a la gravedad de las manifestaciones y la clasificación por grados encontramos que pertenecían al grado mínimo 18 pacientes, de los cuales 16 acudieron por causas no relacionadas con la enfermedad y 2 por causas cosméticas; al grado leve 6 pacientes de los cuales 4 no tenían relación con la enfermedad y 2 si presentaban manifestaciones clínicas; y tanto al grado moderado como grave se encontraron 2 pacientes en cada uno de ellos correspondiendo a causas orgánicas.

DISCUSION.

La enfermedad de Von Recklinghausen es un trastorno mendeliano que se transmite con carácter autosómico dominante; son frecuentes las mutaciones de novo, estimándose que éstas son responsables del 50 % de los casos. Esto fué confirmado en nuestro estudio en donde la historia familiar fué positiva en 5 de los 10 propositus, lo que corresponde a un 50 %, coincidiendo con otras series como la de Takano y Kawashima (1992),(7) o como la de Carnevalle y Castillo (9); o la de Crowe, Griffith y Bransfield (1992) (Cit 34) en las que se confirma dicha aseveración.

Las manifestaciones clínicas pueden ser evidentes desde el nacimiento, aunque por lo general van apareciendo de manera progresiva durante el primer decenio de la vida (8), lo que coincide con nuestros resultados en los que la edad de los pacientes al momento de su diagnóstico fluctuaba entre los 11 meses y los 11 años.

En la gran mayoría de los pacientes la piel está afectada. Las manchas café con leche cutáneas, que son zonas de forma irregular con aumento de la pigmentación son la característica del trastorno; sin embargo algunas de éstas manchas pueden observarse en personas normales.

Para establecer el diagnóstico de enfermedad de Von Recklinghausen deben existir más de 6 manchas con un diámetro superior a 0.5 cm, considerándose en ese caso patognomónico de la enfermedad.

En una serie realizada por Crowe y colaboradores, (cit 34) concluyen que una persona en la que se encuentre más de 6 manchas café con leche que excedan de 1.5 cm de diámetro se puede presumir que es portador de Neurofibromatosis aún en ausencia de una historia familiar positiva y la no existencia de tumores y neurofibromas.

Nuestro estudio, al igual que ésta serie y otras realizadas anteriormente, encontró asimismo la presencia de éstas manchas en la totalidad de los pacientes, sin exclusión alguna.

Estas manchas café con leche se deben a un número aumentado de melanocitos dentro de la lesión y los queratinocitos y melanocitos contienen grandes orgánulos con melanina. Estas alteraciones se encuentran en la mayoría de los pacientes con neurofibromatosis; sin embargo los macromelanosomas se encuentran también en una amplia variedad de trastornos; se pueden encontrar en el síndrome de Bloom, en el síndrome de Russell-Silver; en el síndrome del nevus epidérmico y en el síndrome de Leopard.

Es conveniente recordar también que hasta un 2 % de los niños de raza negra, pueden tener de una a 3 manchas café con leche que no tienen significación.

Dressner y Montgomery encontraron en gemelos uniovulares una asociación entre Enfermedad de Von Recklinghausen y atrofia óptica.(cit 34) En otra serie realizada por Davis reporta tumores primarios del nervio óptico encontrados en pacientes con Neurofibromatosis. De acuerdo a este autor estos tumores en muchas instancias pueden representar la única manifestación de Neurofibromatosis múltiple, particularmente la forma abortiva. Neurofibromas plexiformes pueden ser observados en la córnea, alrededor de la órbita causando defectos óseos. Pueden involucrar nervios de la coroides, cuerpo ciliar e iris y a menudo se acompaña de buftalmía.

Marshall, en otro estudio (cit 34) encontró manifestaciones oculares que afectaban el globo, el nervio óptico y la órbita, habiendo comprobado que más del 21 % de gliomas de nervio óptico y/o del quiasma óptico se asociaron con neurofibromatosis. Sin embargo, al revisar el árbol genealógico en 4 generaciones encontró solo un caso con glioma óptico. Atrofia óptica primaria con defecto de la visión puede ser el único síntoma y queja de pacientes que tengan otros signos de la enfermedad. Asimismo, un tumor prequiasmático o del nervio óptico puede ser pasado por alto en pacientes quienes únicamente presenten manifestaciones cutáneas de la enfermedad.

En nuestro estudio, ninguno de los pacientes presentaron manifestaciones oculares; no se documentó atrofia ni tumoración óptica; sin embargo es necesario mantener, en adelante, un seguimiento y control oftalmológico continuo en todos ellos, puesto que en un futuro no muy lejano podrían aparecer complicaciones que alterarían su normal funcionamiento y comportamiento.

En estudios realizados por Gardner y Turner, (cit 34) demostraron notable recurrencia en ciertos parientes de personas con neurofibromatosis bilateral del nervio acústico. Al realizar la revisión del árbol genealógico referente a sordera debido a neurofibromas acústicos se transmitieron mediante un rasgo autosómico dominante a través de seis generaciones y 42 miembros fueron afectados. Manifestaciones periféricas pueden estar ausentes o ser mínimas en tales pacientes. En un caso , el neurofibroma acústico estuvo asociado con meningioma.

De los 28 pacientes estudiados, 4 de los casos analizados en nuestro trabajo presentaron alteraciones auditivas : 2 presentaron sordera y 2 hipoacusia. Sus edades comprendían entre los 8 y los 9 años , cabe señalar que dos pacientes tenían herencia familiar y por lo tanto un carácter autosómico dominante y los dos restantes constituyeron mutaciones de novo. Por lo tanto, se confirma lo encontrado en la literatura al señalar que el 50 % constituyen mutaciones nuevas. Estos pacientes deben mantenerse en control permanente por parte del Otorrinolaringólogo y del Audiólogo para evaluar su evolución.

En la literatura se enuncia que la presencia de convulsiones es baja, siendo del 5 % para unos autores y hasta del 10 % para otros; en el estudio realizado por nosotros encontramos la presencia de ésta manifestación en un 14 % de los pacientes, dato que se acerca a los resultados obtenidos por otras series mundiales; pudo documentarse ésta manifestación en 4 de los casos.

Cabe resaltar además que dichos pacientes presentaban también la asociación de alteraciones de la conducta y retraso mental. En una serie realizada por Canale y colaboradores, (cit 34) encontró al igual que en nuestro estudio, presencia de retraso mental en un 10 % de los pacientes.

Tales manifestaciones indican generalmente la presencia de tumores intracraneales, pero algunas veces no tienen relación y representan un trastorno neurológico independiente.

Riccardi y Kayes (20) encontraron que la delección de novo del cromosoma 17 presentaba mayor incidencia en el cromosoma derivado del padre; nuestros resultados demuestran una mayor prevalencia en el sexo femenino, lo que difiere de lo señalado en la literatura, probablemente debido a causas genéticas y ambientales propias del Estado de Tabasco.

CONCLUSIONES.

- 1.- Al analizar la gravedad de la Enfermedad de Von Recklinghausen y correlacionarla con el motivo de consulta , observamos que la visita al Hospital del Niño de la mayoría de los pacientes no se relacionaba con el padecimiento de fondo.
- 2.- Un alto porcentaje de personas con esta enfermedad escapan probablemente a la detección Médica temprana.
- 3.- Aún cuando las personas acudan para apoyo cosmético, es conveniente buscar intencionadamente problemas agregados
- 4.- Dicho apoyo debe ser multidisciplinario, ya que como se pudo observar en nuestro trabajo, las complicaciones que produce la Enfermedad de Von Recklinghausen incluyen a todos los aparatos, órganos y sistemas, y por consiguiente el estudio de un paciente debe iniciarse desde la primera consulta por el Médico general en un Centro de I nivel, hasta llegar a una investigación más avanzada por el Médico Especialista, cualquiera que éste sea.

5.- A este respecto, nuestro papel como Pediatras, se encamina a realizar una valoración clínica somera y detenida, con el fin de encontrar tempranamente signos y/o síntomas que podrían llevarnos a emitir un diagnóstico probable sobre ésta u otra enfermedad, y así constituimos en el eje inicial de un problema que puede ser resuelto conjuntamente.

6.- Para complementar dicha función, y con el afán de disminuir la presencia de ésta enfermedad en nuestra Sociedad, creemos indispensable la necesidad de disponer y dar un consejo genético a los Padres persiguiendo los siguientes objetivos :

- Determinar el peligro de recidiva en otro niño, cuando se ha presentado una malformación o una enfermedad determinada genéticamente.
- Identificar el peligro que tiene un niño particular de nacer con una enfermedad genética, de manera que puedan establecerse pronto el diagnóstico y el tratamiento.
- Evitar el nacimiento de niños genéticamente predispuestos
- para invalideces graves.

7.- Estos objetivos pudieran lograrse descubriendo portadores heterocigotos y aconsejándolos o estableciendo técnicas para seleccionar todos los recién nacidos en relación con un proceso homocigótico. Técnicas como por ejemplo, el cultivo de células obtenidas por amniocentésis, para descubrir anomalías cromosómicas en etapa temprana del embarazo, que

permitan reducir la frecuencia de tales anomalías interrumpiendo el embarazo si el feto es anormal.

8.- En embarazos de alto riesgo, por ejemplo, mujeres embarazadas de edad avanzada, portadora de una translocación equilibrada, madre que previamente ha dado a luz un niño con malformación cromosómica, la amniocentesis efectuada en la semana decimosexta de la concepción ayudará a precisar el diagnóstico intrauterino del feto y permitir un consejo más preciso para las familias.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Huynh DP; Lin CT; Pulst, SM: Expression of neurofibromin, the neurofibromatosis I gene product: studies in human neuroblastoma cells and rat brain. *Neurosci Lett.* 1992 ; 143 : 233-236.
- 2.- Kitano Y; Okamoto E; Saito K; Okano Y. Effects of several growth factors on cultured neurofibroma cells. *J Dermatology Sci.* 1992 ; 3: 137-144.
- 3.- Bull World Health Organ. Report of Neurofibromatosis. 1992; 70 : 173.182.
- 4.- Raveau V; Marsot Dupuch K; Jugie M; Tubiana JM. Magnetic resonance imaging of neuro- fibromatosis. *Ann Radiol Paris.* 1992; 35 : 485-488.
- 5.- Narod SA; Parry DM; Parboosingh J; Lenoir GM; Ruttledge M; Fisher G. Neurofibromatosis type 2 appears to be a genetically homogeneous disease. *Am J Hum Genet.* 1992 Sep; 51: 486-496.
- 6.- Niimura M. Aspects in neurofibromatosis from the viewpoint of dermatology. *J-Dermatol.* 1992 ; 19 :868-872.
- 7.- Takano T; Kawashima T; Yamanouchi Y; Kitayama K; Baba T; Veno K. Genetics of neurofibromatosis I in Japan: mutation rate and paternal age effect. *Hum genet.* 1992 ; 89: 281-286.
- 8.- Gutmann DH; Collins FS: Recent progress toward understanding the molecular biology of Von Recklinghausen-neurofibromatosis. *Ann Neurol.* 1992 ; 31 : 555-561.

- 9.- Kempe CH; Silver HK; O'Brien D. Diagnóstico y tratamiento Pediátricos. Editorial Manual Moderno; 5ta edición; 1983: 594-596; 948-950.
- 10.- Kchouk M; Aouidj L; Gouider R; Oueslati S; Touibi S; Khaldi M. Neurinomas of the trigeminal nerve in neurofibromatosis. Apropos of two cases and review of the literature. *Ann Radiol Paris*. 1992; 35 : 533-537.
- 11.- Bauer FP; Kehrl W; Leuwer R. Ultrasound diagnosis of isolated vagus neurofibroma in Re-cklinghausen disease. *Bildgebund*. 1992 ; 59 : 40-42.
12. Shonnard KM; Jelinek JS; Benedikt RA; Kransdorf MJ: CT and MR of neurofibromatosis of the bladder. *J_Comput Assist Tomogr*. 1992 ; 16 : 433-438.
- 13.- Amar A; Milhade JF; Edouard,A; Laban P; Marry JP; Jougon J; Hillion G. Splenic localization of Von Recklinghausen's disease. *J-Chir-Paris*. 1992 ; 129 : 24-26.
- 14.- Bertrand C; Ville Y; Fernandez H. Hereditary hipertensión in Recklinghausen's disease during pregnancy. A family. *Presse Med*. 1992 ; 21 : 2142-2144.
- 15.- Resegotti A; Lasagna B; Garabello D; Papotti M. Isolated neurofibroma of the stomach. Case report and review of the literature. *Minerva Chir*. 1992 ; 47 : 1501-1504.
- 16.- Kroll P; Busse H; Bergmann M. Choroid ganglioneuroma in childhood. *Klin-Monatsbl- Augenheilkd*. 1992 ; 201 : 185-187.
- 17.- Yamakawa K; Nakamura Y. Positional cloning of genes responsible for hereditary tumors. *Gan-To-Kagaku-Ryoho*. 1992 ; 19 : 1-7.

- 18.- Guttman DH; Collins FS. Recent progress toward understanding the molecular biology of Von Recklinghausen-Neurofibromatosis. *Ann-Neurol.* 1992 ; 31 : 555-561.
- 19.- Bernards A; Haase VH; Murthy AE; Menon A; Hannigan GE; Gusella JF. Complete human Neurofibromatosis 1 cDNA sequence: two alternatively spliced mRNAs and absence of expression in a neuroblastoma line. *DNA-Cell-Biol.* 1992 ; 11 : 727-734.
- 20.- Kayes LM; Schroeder WT; Marchuk DA; Collins FS; Riccardi VM; Duvic M. The gene for a novel epidermal antigen maps near the neurofibromatosis 1 gene. *Genomics.* 1992 : 369-376.
- 21.- Kayes LM; Riccardi, VM; Burke W; Bennett RL; Stephens K. Large de novo DNA deletion in a patient with sporadic neurofibromatosis 1, mental retardation and dysmorphism. *J-Med-Genet.* 1992 Oct; 29 : 686-690.
- 22.- Stern HJ; Saal HM; Lee JS; Fain PR; Goldgar DE; Rosembaum KN; Barker DF. Clinical variability of type 1 neurofibromatosis: is there a Neurofibromatosis-Noonan syndrome? *J-Med_genet.* 1992 ; 29 : 184-187.
- 23.- Sharland M; Taylor R; Patton MA; Jeffery S. Absence of linkage of Noonan Syndrome to the neurofibromatosis type 1 locus. *J-Med-Genet.* 1992 ; 29 : 188-190.
- 24.- Li Y; Bollag G; Clark R; Stevens J; Conroy L; Fults D; Ward K; Friedman E; et al. Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. *Cell.* 1992 ; 69 : 275-281.
- 25.- O'connell P; Cawthon R; Xu GF; Li Y; Viskochil D; White R. The neurofibromatosis type 1 gene: identification and partial characterization of a putative tumor suppressor gene. *J-Dermatol.* 1992; 19 : 881-884.
- 26.- Daston MM; Scrable H; Nordlund M; Sturbaum AK; Nissen LM; Ratner N. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is

- expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells and oligodendrocytes. *Neuron*. 1992 ; 8 : 415-428.
- 27.- Viskochil D; Carey JC. Nosological considerations of the neurofibromatoses. *J-Dermatol*. 1992 ; 19 : 873-880.
- 28.- Legius E; Marchuk DA; Hall BK; Andersen LB; Wallace MR; Collins FS; Glover, TW. NF 1 related locus on chromosome 15. *Genomics*. 1992 ; 13 : 1316-1318.
- 29.- Hashiguchi T; Maruyama I; Sonoda K; Nakashima H; Nakamura N; Sonoda Y; Osame, M. Ehlers-Danlos syndrome combined with VonRecklinghausen Neurofibromatosis. *Intern-Med*. 1992 May; 31: 671-673.
- 30.- Xu W; Mulligan LM; Ponder MA; Liu L; Smith SA; Mathew CG. Loss of NF 1 alleles in pheochromocytomas from patients with type I neurofibromatosis. *Genes-Chromosom-Cancer*. 1992 Jun; 4 : 337-342.
- 31.- Brown RW; Tornos C; Evans HL. Angiosarcoma arising from malignant schwannoma in a patient with neurofibromatosis. *Cancer*. 1992 ; 70 : 1141-1144.
- 32.- Aguiar-Vitacca S; Sarrazin D; Henry-Amar M, Spielmann M; Genin J; Contesso, G. Neurosarcoma associated with Von Recklinghausen disease; apropos cases. observed at the Gustave Roussy Institute from 1967 to 1990. *Bull Cancer Paris*. 1992; 79 : 101-112.
- 33.- DeClue JE; Papageorge AG; Fletcher JA; Diehl SR; Ratner N; Vass WC. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in Von Recklinghausen type I Neurofibromatosis. *Cell*. 1992 ; 69 : 265-273.
- 34.- Crowe FW, Schull WJ, Neel JV, : A clinical pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. *Cancer* 1988; 68 : 1252-1259.