

Neurofibromatosis tipo 1. Más allá de las manchas café con leche: ¿es necesario actualizar criterios?

Valentina Vera G.⁽¹⁾, Catalina Jahr A.⁽¹⁾, Dinko Vuskovic R.⁽²⁾, Ligia Aranibar D.⁽³⁾

⁽¹⁾*Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

⁽²⁾*Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

⁽³⁾*Servicio de Dermatología, Hospital Luis Calvo Mackenna*

SUMMARY *Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common neurocutaneous syndrome. Diagnosis is based on clinical findings that meets the criteria developed by the NIH in 1997, which remain highly sensitive and specific in adults, but not in children, in which the manifestations vary with age. In children under 2 years in the pretumoral stage with a negative family history, it would be useful to have additional clinical diagnostic criteria. Genetic testing is not widely available and although café-au-lait spots remain the cardinal and most frequent clinical sign, they cannot make the diagnosis of NF-1 on their own.*

Fecha recepción: agosto 2021 | Fecha aceptación: septiembre 2021

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es el síndrome neurocutáneo más frecuente, con una prevalencia estimada de 1:2500 personas⁽¹⁾. Es de herencia autosómica dominante y se produce por mutaciones en el protooncogén NF1 que codifica la neurofibromina. Esta proteína tiene un rol importante como modulador en el crecimiento y división celular, ya que participa como regulador negativo de la vía RAS/MAPK. La neurofibromina defectuosa mantiene la vía RAS activada de manera indefinida con predisposición al desaro-

llo de tumores tanto benignos como malignos⁽¹⁾. La neurofibromina se expresa fundamentalmente en melanocitos, células de Schwann y en el mesénquima, produciendo alteraciones cutáneas distintivas que incluyen las manchas café con leche (MCCL), neurofibromas y pseudoefélides axilares o inguinales⁽²⁾.

El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios creados por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), actualizados por última vez el año 1997 (Tabla 1). La presencia de 2 o más de estos criterios establece el diagnóstico⁽³⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de NF1 DEL Instituto Nacional de la Salud de EE.UU (1987)

≥ 6 MCCL (> 5 mm en niños y > a 15 mm en adultos)
Pecas/efélides flexurales (signo de Crowe)
≥ 2 neurofibromas cutáneos o > 1 neurofibroma plexiforme
Glioma de la vía óptica
≥ 2 nódulos de Lisch (hamartoma benigno del iris)
Una lesión ósea distintiva (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis)
Familiar en primer grado con NF-1

Es importante establecer el diagnóstico en forma precoz para el manejo tumoral, pero puede ser difícil en la etapa pretumoral y en aquellos casos sin antecedentes familiares, los cuales pueden ascender a más del 50% por mutaciones de novo⁽⁴⁾. Además, el estudio genético puede demorar y no ofrece tasas de detección del 100%. Adicionalmente a las típicas manifestaciones cutáneas descritas en los criterios, es posible encontrar otros hallazgos dermatológicos frecuentes que pueden ser de alto valor predictivo, destacando el nevo anémico, xantogranuloma juvenil y tumor glómico⁽³⁾. Algunas de estas lesiones han sido asociadas a neoplasias malignas específicas, aún siendo un tema controversial⁽⁵⁾.

A continuación, presentamos dos casos clínicos por la importancia que implica conocer estas lesiones cutáneas que no son habitualmente utilizadas en la sospecha y diagnóstico de NF1.

CASOS CLÍNICOS

Paciente de 5 años, sexo masculino, con antecedentes familiares de primer grado de NF1. Se mantiene en control en el Servicio de Dermatología por NF1, sin tratamiento oral ni local, con retraso global de desarrollo psicomotor, sin otros antecedentes médicos ni quirúrgicos. Al examen físico destacó la presencia de más de 6 MCCL,

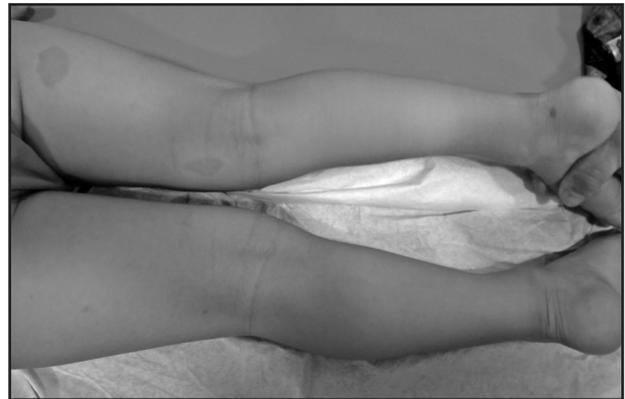


Figura 1. Pápula anaranjada de bordes netos localizada en tobillo derecho compatible con xantogranuloma juvenil. Acceda a la imagen en color en <https://bit.ly/3xQktyV>

múltiples pseudoefélides axilares e inguinales, y una pápula anaranjada ubicada en tobillo, de 7x6 mm de diámetro, de 1 año de evolución con dermatoscopia característica (Figura 1). Se diagnosticó un xantogranuloma juvenil.

Paciente de 13 años, sexo masculino, derivado al Servicio de Dermatología por sospecha de NF1. Presentaba retraso del desarrollo psicomotor, sin otros antecedentes médicos relevantes. Al examen físico tenía más de 30 MCCL distribuidas principalmente en tronco, pseudoefélides axilares y máculas hipocrómicas paraesternales, sin eritema a la estimulación directa (Figura 2). Estas últimas fueron identificadas como nevo anémico. El paciente fue derivado al oftalmólogo y neurólogo. Se mantiene en seguimiento sin requerir uso de tratamiento sistémico.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente el diagnóstico de NF1 se basa en el cumplimiento de 2 o más de los criterios establecidos por el NIH. En casos dudosos o atípicos se utilizan pruebas genéticas, pero debido al gran tamaño del gen se deben testear múltiples mutaciones diferentes, lo que podría retrasar el diagnóstico. Además, implica un considerable costo económico para el paciente y para el sistema, por

lo tanto el examen físico sigue siendo la base del diagnóstico.

Los criterios del NIH han demostrado ser altamente sensibles y específicos en adultos, no así en niños, en que las manifestaciones clínicas varían con la edad. Estudios retrospectivos muestran que entre 88 a 97% de los pacientes recién cumplieron los criterios necesarios para el diagnóstico entre los 6 a 8 años. A este rendimiento diagnóstico, se le debe sumar que no diferencia la NF1 de otros síndromes neurocutáneos, como el síndrome de Legius, el cual es causado por una mutación en el gen SPRED1 y se caracteriza clínicamente por MCCL y efélides en pliegues; distinción que es relevante ya que tiene diferente pronóstico⁽⁶⁾. Asimismo, las MCCL son el signo clínico cardinal de esta patología y se presentan con una frecuencia del 99% durante el primer año de vida. Aquellas con hiperpigmentación café uniforme y borde neto son las más asociadas a NF1⁽⁷⁾. Estudios en población pediátrica china demostraron que hasta 68.4% de los pacientes con 6 MCCL no reúnen el resto de los criterios de NIH y pese a ello son positivos al estudio genético para NF1⁽⁶⁾. Entre los nuevos criterios propuestos destaca el xantogranuloma juvenil, nevo anémico y tumor glómico⁽⁸⁾.



Figura 2. Máculas hipocrómicas en región paraesternal derecha, con lesiones satélites. Al frotarlas no enrojecen señalando vasoconstricción de la zona compatible con un nevo anémico. Acceda a la imagen en color en <https://bit.ly/3xQktyV>

Xantogranuloma juvenil (XGJ)

Son tumores histiocíticos benignos, poco frecuentes y autoinvolutivos. Corresponden al tipo más frecuente de histiocitosis de células no Langerhans y clínicamente se presentan como pápulas o nódulos asintomáticos de color pardo, ubicados de preferencia en cabeza y cuello. Generalmente son solitarios y aparecen al nacimiento o dentro de los primeros años de vida. El número y tamaño puede aumentar dentro de los primeros 18 meses de vida. El compromiso extracutáneo es poco frecuente y el sistema ocular es el más comúnmente afectado en 0,3% a 0,5% de los pacientes, aumentando el riesgo en pacientes con XGJ múltiples⁽⁸⁻¹¹⁾.

Múltiples estudios han reportado una mayor frecuencia de XGJ en pacientes con NF1. Algunas series describen prevalencias de hasta 30% en niños menores de 2 años⁽⁷⁾; sin embargo, por su carácter autoinvolutivo y debido al posible subdiagnóstico por médicos no dermatólogos, la prevalencia en la población general no se conoce precisamente, pero se estima es mucho menos frecuente. En niños pequeños con NF1 y especialmente en casos esporádicos, las MCCL son con frecuencia el único criterio diagnóstico. Agregar el XGJ a los criterios podría ser un potente indicador de presencia de NF1 especialmente en menores de 2 años⁽³⁾.

Durante años y hasta el día de hoy, está en discusión si la presencia de XGJ es un factor de riesgo adicional para desarrollar neoplasias hematológicas, como la leucemia mielomonocítica juvenil (LMJ) en pacientes con NF1. Reportes de casos anteriores han encontrado un riesgo 20 a 30 veces mayor de desarrollarla⁽¹²⁾. No obstante, resultados sobre esta triple asociación no han sido consistentes en otras series y estudios que incluyeron grupos comparativos no han mostrado diferencias significativas⁽¹³⁾.

En pacientes con el diagnóstico establecido de NF1 que desarrollan un XGJ, como en el primer caso clínico, podemos asegurar a sus padres que tienen el mismo riesgo de desarrollar LMJ u otra neoplasia que otros niños con NF1. La coexistencia de XGJ y LMJ en un mismo paciente parece ser una coincidencia, pero debido a la naturaleza protumoral de la NF1, los pacientes siempre deben ser monitoreados por posibles neoplasias, tanto benignas como malignas, independiente de la presencia de XGJ⁽³⁾.

Nevo anémico (NA)

El NA corresponde a una malformación vascular poco común que resulta en parches hipopigmentados, de bordes irregulares bien definidos, ocasionalmente rodeados de lesiones satélites. Característicamente y a diferencia de la piel normal circundante, no se genera eritema en respuesta a la estimulación directa, al calor o frío. Son lesiones inocuas, no progresivas, ubicadas más frecuentemente en el tronco y que no requieren tratamiento específico⁽¹⁴⁾. Normalmente está presente al momento del nacimiento, pero se puede notar por primera vez durante las primeras etapas de la infancia. El principal diagnóstico diferencial es el vitíligo, pero en el NA la pigmentación epidérmica de melanina está conservada, por ende, estas lesiones no son visibles a la luz de Wood.

La estimulación de receptores α -adrenérgicos por sobre los β -adrenérgicos en las arteriolas cutáneas, se produciría por los bajos niveles de neurofibromina en los tejidos, proteína defectuosa en NF1 y que se ha visto regula negativamente los receptores α -adrenérgicos^(14,15).

El NA está presente en un 28% de pacientes con NF1, incluso algunas series describen hasta en 40% de los casos. Este hallazgo es típico en pacientes menores de 10 años, no así en adultos, ya

que desaparecería con el tiempo o su reconocimiento es más difícil^(16,17). El NA está ausente en otros síndromes que suelen confundirse con NF1, como el síndrome de Legius y las MCCL familiar. De este modo, el NA tendría un valor diagnóstico en niños que no cumplen los criterios del NIH y podría ayudar a diferenciarlo de otros síndromes neurocutáneos.

Tumor glómico (TG)

Son tumores benignos que se originan de células del cuerpo glómico, estructura termorreguladora localizada normalmente en zonas acrales particularmente en la región subungueal. Son más frecuentes en mujeres entre 40 y 50 años, y se presentan como tumores únicos con la tríada de dolor paroxístico e hipersensibilidad puntual al tacto y al frío. Al examen físico se puede observar eritroquía longitudinal con fisuras o muescas distales suprayacentes o también como un nódulo azulado a través de la placa ungueal. Las imágenes pueden orientar en el diagnóstico; las radiografías de lesiones subungueales pueden mostrar erosiones óseas, mientras que la ecografía y resonancia magnética pueden ser útiles para detectar tumores más pequeños, desde los 2 mm de diámetro. El diagnóstico definitivo requiere extirpación del tumor con confirmación histológica.

Se desconoce la verdadera incidencia de los tumores glómicos, pero representan menos del 2% de los tumores primarios de la mano⁽¹⁸⁾. Varios reportes de casos en la literatura sugieren su asociación con NF1. Brems *et al* realizó estudio genético a 21 TG confirmados histológicamente procedentes de 11 pacientes con NF1. Al analizar las muestras, los autores demostraron que los TG desarrollados en pacientes con NF1 ocurrieron como resultado de la inactivación bialélica de la neurofibromina en las células del cuerpo glómico, proporcionando evidencia molecular de que los TG existen como

parte del espectro tumoral de la NF1⁽¹⁹⁾. Harrison *et al* estudió retrospectivamente las bases de datos histopatológicas de todos los pacientes con TG extirpados entre los años 1995 y 2010. Se identificaron a 21 pacientes con TG de la mano, de los cuales 6 de ellos tenían el diagnóstico de NF1 (29%). En una cohorte de control de 200 pacientes que se sometieron a cirugías de quistes ganglionares, no hubo pacientes con NF1. El odds ratio de NF1 en asociación con un TG frente a los controles fue de 168:1⁽²⁰⁾. Kumar *et al* obtuvo cifras similares a Harrison, reportando que además la recurrencia de TG fue más común en pacientes con NF1 (33,3%) en comparación con pacientes con TG esporádicos (7,1%). Asimismo, los TG multifocales fueron más frecuentes en NF1 (16,7%) frente a los TG esporádicos (7,1%)⁽²¹⁾.

Enfatizamos la sospecha diagnóstica de esta entidad en pacientes con tumores dolorosos de la mano, ilustrando la necesidad del examen histológico de rutina y que no todo tumor cutáneo desarrollado en pacientes con NF1 son neurofibromas. La presencia de TG múltiples, recurrentes o multifocales en niños, amerita realizar el estudio de

NF1, dado que son extremadamente raros en la población general.

CONCLUSIONES

Es importante buscar dirigidamente elementos clínicos que orienten al diagnóstico precoz de NF1 y tenerlos en consideración como criterios menores adicionales a los criterios NIH previamente establecidos.

El XGJ está presente hasta en un tercio de los niños menores de 2 años con NF1. La mitad de los pacientes a esta edad no tienen criterios suficientes para el diagnóstico, siendo relevante plantear su potencial valor como criterio adicional. En cuanto al NA y TG, que también son tumores de baja frecuencia en la población general, de igual forma podrían orientar al diagnóstico de NF1.

Finalmente, sería interesante que futuros estudios prospectivos incorporen estas tres entidades como criterios menores que permitan establecer su sensibilidad, especificidad y valor predictivo para diferenciar la NF1 de otros síndromes neurocutáneos con MCCL.

REFERENCIAS

1. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: new developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1667-76.
2. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An update on neurofibromatosis type 1: not just café-au-lait spots and freckling. Part II. Other skin manifestations characteristic of NF1. NF1 and cancer. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:465-73.
3. Liy-Wong C, Mohammed J, Carleton A, Pope E, Parkin P, Lara-Corrales I. The relationship between neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma and malignancy: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1084-7.
4. Friedman JM, Gutman DH, MacCollin M, Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, natural history, and pathogenesis. 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999.
5. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait macules and neurofibromatosis type 1: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2016;60:24-9.
6. Yao, R., Wang, L., Yu, Y., Wang, J. and Shen, Y. Diagnostic value of multiple café-au-lait macules for neurofibromatosis 1 in Chinese children. *J Dermatol* 2016;43:537-42.
7. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol* 2014;42-6.
8. Kupfer-Bessagnet I, Staroz F, Plantin P; la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Xanthogranulome juvénile. *Ann Dermatol Venereo* 2009;136:70-3.
9. Dehner, Louis P. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathology* 2003;27:579-93.
10. M.J. Hernández-San Martín, P. Vargas-Mora, L. Aranibar. Xantogranuloma juvenil: una entidad con amplio espectro clínico. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2020;111:725-33.
11. Moon H-R, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Superficial and deep infiltrating congenital juvenile xanthogranuloma involving multiple skeletal muscles and associated with ulceration and generalized postinvolution atrophy. *Pediatr Dermatol* 2015;32:431-2.
12. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia: world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995;131:904-8.
13. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol* 2004;21:97-101.
14. Kolb L, Troxell T, Krishnamurthy K. Nevus Anemicus. [Updated 2020 Aug 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459139/>
15. Greaves MW, Birkett D, Johnson C. Nevus anemicus: a unique catecholamine-dependent nevus. *Arch Dermatol* 1970;102:172-6.
16. Vaassen P, Rosenbaum T. Nevus anemicus as an additional diagnostic marker of neurofibromatosis type 1 in childhood. *Neuropediatrics* 2016;47:190-3.

17. Agirgol S, Ozturk HN, Akbulut TO, Gunduzoglu C, Koc LK, Turkoglu Z. Vascular twin nevi. *Am J Med Genet A* 2017;173:1919-21.
18. Leonard M, Harrington P. Painful glomus tumour of the thumb in an 11-year-old child with neurofibromatosis 1. *J Hand Surg Eur* 2010;35:319-20.
19. Brems H, Park C, Maertens O, *et al.* Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res* 2009;69:7393-401.
20. Harrison B, Moore AM, Calfee R, Sammer DM. The association between glomus tumors and neurofibromatosis. *J Hand Surg Am* 2013;38:1571-4.
21. Kumar MG, Emnett RJ, Bayliss SJ, Gutmann DH. Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:44-8.



CORRESPONDENCIA

Dra. Valentina Vera Giglio
E-mail: draveragiglio@gmail.com
Fono: 569 7798 0876