

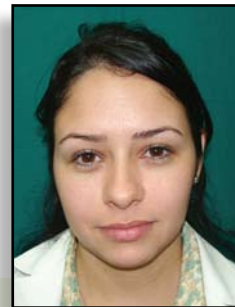
Signos cutáneos de genodermatosis frecuentes

-Neurofibromatosis y Esclerosis Tuberosa-



Prof. Dr. Arnaldo Aldama*, Dra. Nidia Aquino**

* Jefe de Servicio, ** Residente
Servicio de Dermatología, Hospital Nacional. Paraguay.



Resumen: Las genodermatosis son entidades genéticamente determinadas, en las que la observación de ciertos signos cutáneos son fundamentales para orientar el diagnóstico. Son consideradas poco frecuentes, sin embargo presentan importante morbilidad por sus variadas presentaciones clínicas.

En el presente artículo revisamos las manifestaciones dermatológicas de dos genodermatosis consideradas como las más frecuentes: la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa.

Palabras clave: Genodermatosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa.

Abstract: The genodermatosis entities are genetically determined, in which the observation of certain skin signs are essential to guide the diagnosis. They are considered rare, however present important morbidity by its varied clinical presentations.

In this article we review the dermatological manifestations of two genodermatosis considered more frequent: neurofibromatosis and tuberous sclerosis.

Keywords: Genodermatosis, neurofibromatosis, tuberous sclerosis.

Introducción

En 1920 Hove creó el término de *facomatosis* para agrupar un grupo de entidades como la *neurofibromatosis*, la *esclerosis tuberosa*, la *angiomatosis cráneo-cerebral*, la *hemangiomatosis cerebelosa* y las *pigmento-vasculares*, caracterizadas por lesiones en piel, ojos y sistema nervioso central.

La *neurofibromatosis* y la *esclerosis tuberosa* comparten algunas características: ambas son autosómicas dominante con alta penetrancia, con hallazgos pigmentarios precoces y frecuente observación de casos sin antecedentes familiares (mutaciones de nuevo). Los avances en biología molecular permitieron conocer que los mecanismos patogénicos, aunque diferentes, están relacionados y también el hecho de que pocos genes son responsables de variadas manifestaciones fenotípicas (pleiotropismo).

En el año 2012, en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional se registraron 14 nuevos casos de genodermatosis, siendo la neurofibromatosis la más frecuente (7 casos).

La esclerosis tuberosa es otro cuadro frecuente en este grupo de enfermedades.

E-mail: arnaldo_aldama@hotmail.com

En el presente artículo, efectuamos una revisión de los principales signos cutáneos de estas dos enfermedades.

Lesiones cutáneas en la Neurofibromatosis y Esclerosis Tuberosa

Manchas café con leche

Se caracterizan por máculas marrón claro a oscuro, con pigmentación uniforme, distribuidas al azar (no afecta el cuero cabelludo, palmas y plantas de pies), de bordes definidos, de forma oval, de pocos mm a 4 cm de diámetro aproximadamente. (Ver Figuras 1 y 2)

El 80% de las *neurofibromatosis* presenta las manchas café con leche. Son generalmente congénitas, sin embargo pueden no verse hasta el año de vida.

Presentes en casi todas las formas de neurofibromatosis, constituyen el *primer criterio diagnóstico de la neurofibromatosis* de Von Recklinghausen. (Ver Tabla 1)

Estas lesiones son típicas de la neurofibromatosis, sin embargo también se pueden observar en la esclerosis tuberosa, en los síndromes de Noonan, Mc. Cune-Albright, piebaldismo, Leopard, Cowden y Bloom, entre otros.



Figura 1. Máculas café con leche. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.



Figura 2. Máculas café con leche, neurofibromas y áreas hipocrómicas. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.



Figura 3. Máculas hipomelanóticas en hoja de fresno de la esclerosis tuberosa.



Figura 4. Signo de Crowe y algunas manchas café con leche en la axila. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.



Figura 5. Neurofibromas y manchas café con leche. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.



Figura 6. Múltiples neurofibromas. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.

Se considera que hasta el 10% de personas normales pueden tener entre 1-5 manchas café con leche y en ese caso es importante el tamaño (menos de 5 mm en prepúberes y 15 mm en pospúberes).

Histológicamente hay un aumento de la melanina, puede aumentar el número de melanocitos y observarse melanosomas gigantes.

Máculas hipomelanóticas

Lesiones observadas en la *esclerosis tuberosa*, pudiendo según su morfología ser en hoja de fresno (la más frecuente) (Ver Figura 3), en huella dactilar o en gotas pequeñas (o confeti). Presentes desde el nacimiento, sin embargo

hay que considerar que del 1 al 4% de lactantes sanos pueden tener 1-2 lesiones hipopigmentadas que pueden corresponder a nevo despigmentado o anémico.

La luz de Wood es útil para visualizar lesiones que pueden pasar desapercibidas.

Histológicamente se observa disminución de la melanina, con melanocitos normales en número pero poco desarrollados.

Efélides axilares e inguinales

Típicas de la neurofibromatosis (donde se observan en el 80% de los casos, denominándose signo de Crowe), son máculas marrones de 1-2 mm que además de las localizaciones ya citadas pueden afectar cuello y muy raramente ser diseminadas, se hacen evidentes a los 4-6 años. (Ver Figura 4)

Neurofibromas

Es el *segundo criterio diagnóstico* de la neurofibromatosis. Pueden ser cutáneos (los más frecuentes 80%) (Ver Figura 5), subcutáneos y plexiformes.

La cantidad varía de pocos a miles (Ver Figura 6), de mm a cm de diámetro, en formas de nódulos sésiles, pediculados, color piel normal (aunque a veces son de color rosa o marrón), consistencia gomosa o blanda, presentando el signo del ojal (invaginación con presión suave). Son asintomáticas, pero a veces pruriginosas, aparecen entre los 4-5 años y aumentan en la pubertad y el embarazo.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de Neurofibromatosis Tipo 1 (2 o más)

- 6 o más manchas café con leche
 - mayor de 5 mm en pre púberes
 - mayor de 15 mm en pos púberes
- 2 o más Neurofibromatosis o 1 Neurofibromatosis plexiformes
- Efélides en axila e ingle
- Glioma óptico
- Displasia del esfenoides
- Adelgazamiento de la cortical de huesos largos, pseudoartrosis
- Familiares de 1º grado (padres, hermanos, hijos) con Neurofibromatosis



Figura 7. Neurofibroma plexiforme. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.



Figura 8. Gran neurofibroma plexiforme en la espalda. Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.



Figura 9. Angiofibromas preferentemente en región centro-facial. Esclerosis tuberosa.



Figura 10. Importante cantidad de angiofibromas. Esclerosis tuberosa.



Figura 11. Placa fibrosa en la frente. Esclerosis tuberosa.

Los neurofibromas plexiformes se observan en el 10% de los pacientes (Ver Figura 7, 8), pueden infiltrar estructuras y producir gran deformidad. Pueden ser hiperpigmentados, presentar hipertrichosis y ser congénitos pero hacerse evidentes a los 4-5 años. Hasta el 5% de los casos puede transformarse en neurofibrosarcoma, hecho que se manifiesta por el crecimiento rápido acompañado de dolor, siendo muy agresivos y con elevada mortalidad.

Angiofibromas

Lesión característica de la *esclerosis tuberosa*. Presentes en el 80% de los casos, no se encuentran presentes en el nacimiento y se desarrollan a partir de los 2 años.

Los angiofibromas son lesiones eritematosas, papulosas de color rojo-marrón, de superficie lisa brillante que pueden coalescer. (Ver Figura 9) Generalmente bilaterales y simétricos, se localizan en la región centro-facial (Ver Figura 10), pudiendo observarse en otras zonas del rostro.

La placa fibrosa de la frente observada en el 20% de los casos es una variedad de angiofibroma. (Ver Figura 11)

Otros hallazgos cutáneos

a) Neurofibromatosis:

- Máculas vasculares azul-rojas
- Máculas pseudoatróficas
- Asociación con xantogranulomas (Ver Figura 12).

b) Esclerosis Tuberosa:

- Piel de Chagrin: placas color piel con superficie irregular, orificios foliculares prominentes, histológicamente es un nevo de tejido conjuntivo. (Ver Figura 13)

- Tumores de Koenen: alrededor de uñas, más frecuentemente de pies. Comienza en la infancia, puede alterar la placa ungueal. (Ver Figura 14, 15)
- Molusco pendulum
- Fibromas gingivales
- Lesión en esmalte dental

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis según Riccardi presenta 8 tipos, siendo la de tipo 1 (Von Recklinghausen) la más frecuente, con una frecuencia de 1 cada 3000 a 7800 personas.

Es autosómica dominante, aunque con muchos casos esporádicos. El gen alterado denominado NF1 se encuentra en el cromosoma 17q11, que sintetiza la neurofibromina relacionado a las señales RAS que determina predisposición a proliferaciones.

Tabla 2. Esclerosis tuberosa Criterios diagnósticos mayores

- Angiofibromas faciales, placa de frente
- Fibromas ungueales o periungueales
- Máculas hipomelanóticas (3 o más)
- Placa de piel de Chagrin
- Hamartomas múltiples retinianos
- Tubérculos corticales
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma
- Rabdomioma cardíaco
- Angiomiolipoma renal



Figura 12. Pápulas amarillentas de xantogranuloma juvenil y manchas café con leche de la Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.



Figura 13. Placa de Chagrin y máculas hipomelanóticas. Esclerosis tuberosa.



Figura 14. Tumor de Koenen. Esclerosis tuberosa.



Figura 15. Tumor de Koenen en manos y pies, con lesiones ungueales. Esclerosis tuberosa.

Tabla 3. Esclerosis tuberosa
Criterios diagnósticos menores

- Múltiples excavaciones del esmalte
- Pólipos renales
- Quistes óseos
- Fibromas gingivales
- Hamartomas no renales
- Placa retiniana acrómica
- Lesiones cutáneas en confeti
- Quistes renales múltiples

Afecta a casi todos los órganos pero de sus 6 criterios diagnósticos 3 de ellos son cutáneos. (Ver Tabla 1)

Esclerosis Tuberosa

En cuanto a la escleriosis tuberosa (llamada también enfermedad de Bourneville o epiloia), tiene una frecuencia de 1-10000, de los cuales el 70% son casos de novo.

Se determinó que los genes TSC1 localizado en el cromosoma 9 (9, q34) y TSC2 (cromosoma 16, p13) son los

alterados con producción de hamartina y tuberina; esta última relacionada con el desarrollo tumoral.

El diagnóstico se basa en criterios mayores y menores (Ver Tablas 2 y 3) y son necesarios 2 mayores o 1 mayor y 2 menores para confirmar. El diagnóstico es probable si presenta 1 criterio mayor y 1 menor, y posible si tuviese 1 mayor o 2 menores.

Conclusiones

El manejo de estas patologías es multidisciplinario, siendo en ellas importante el asesoramiento del genetista.

La rapamicina sería interesante en el control de los angiofibromas, que también pueden ser mejorados con electrocauterización, radiofrecuencia o láser. Los neurofibromas más importantes podrían ser quirúrgicamente tratados.

En resumen, el dermatólogo con estos hallazgos puede iniciar la investigación de estas enfermedades que afectan varios sistemas del cuerpo, o puede confirmar la sospecha clínica por la afectación de órganos internos.

Artículo recibido: 03/2013
Aprobado para publicar: 06/2013

Bibliografía consultada

- Aldama A, Rivelli V. *Dermatología*. 2ª ed. Asunción: Visualmente, 2011.
- Cáceres H, Velásquez F. *Dermatología Pediátrica*. Lima: Fondo Editorial del Instituto Nacional de Salud del Niño, 2010.
- Eichenfield L, Alvarez E. *Máculas hiperpigmentadas*. En: Pueyo S, Valverde R. *Dermatología neonatal*. 1ra. ed. Buenos Aires: Buschi, 2005: 209-218.
- Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever-Histopatología de la piel*. 8ª ed. Buenos Aires: Intermédica, 1999.
- Happle R. *Enfermedades neurocutáneas*. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick-Dermatología en Medicina General*. 6ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2005: 2046-2062.
- Larraide L, Rodríguez M. *Máculas hipopigmentadas*. En: Pueyo S, Valverde R. *Dermatología neonatal*. 1ra. ed. Buenos Aires: Buschi, 2005.
- Paller A., Goldsmith L. *Complejo escleriosis teberosa*. Happle R. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick-Dermatología en Medicina General*. 6ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2005: 2062-2065.
- Pivnick E, Riccardi V. *Neurofibromatosis*. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick-Dermatología en Medicina General*. 6ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2005: 2066-2074.
- Tsao H. *Neurofibromatosis y escleriosis tuberosa*. En: Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. Madrid, 2004: 853-867.
- Vargas M., Arenas R. *Enfermedad de Von Recklinghausen. Una visión actual de las neurofibromatosis*. *Dermatología CMQ* 2009; 7(3), 181-190.