

SÍNDROMES NEUROCUTÁNEOS EN LA CONSULTA NEUROLÓGICA. SERIE DE CASOS.

Neurocutaneous syndromes in the neurological consultation. Case series.

Reyna M. Durón,¹ Gustavo Lizardo,² Elmer López Lutz,² Silverio Morales,² Heike Hesse,¹ Lázaro Molina,¹ Humberto Su,¹ Dagoberto Espinoza,² Omar Zúniga,² Benilda Martel,² Edgardo Girón, Jeaneth Bu Figueroa,¹ Ricardo Madrid,³ Marco T. Medina¹

¹Postgrado de Neurología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras

²Postgrado de Dermatología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras

³Departamento de Patología, Hospital Escuela.

RESUMEN. Los síndromes neurocutáneos son trastornos genéticos que afectan simultáneamente a la piel, sus anexos y al sistema nervioso. Mediante un esfuerzo colaborativo, se incluyó a pacientes con síndrome neurocutáneo vistos consecutivamente en clínicas tanto del Hospital Escuela como en dos clínicas privadas de Tegucigalpa del 2000 al 2007. Se realizó examen clínico/neurológico/dermatológico, árbol genealógico, exámenes de gabinete y biopsia de lesiones no bien definidas clínicamente o sospechosas de malignidad. Se clasificaron los casos de acuerdo a los criterios de las sociedades internacionales de dermatología. Se identificaron 37 casos, 64% del sexo femenino, 65% menores de 30 años. El síndrome más frecuente en el grupo fue la neurofibromatosis tipo I (44%), la Esclerosis Tuberosa (17%) y el síndrome de Sturge Weber (14%). Las principales consecuencias neurológicas fueron cefalea (22%), epilepsia (22%), déficit motor (13%) y retraso psicomotor (19%). La frecuencia y perfil de los SN encontrados fue similar a lo reportado en la literatura. **Rev Med Hondur 2009;77(4):172-176.**

Palabras Clave: síndrome neurocutáneo, neurofibromatosis, facomatosis, esclerosis tuberosa.

Los síndromes neurocutáneos (SN) son trastornos determinados genéticamente que afectan selectivamente a órganos y tejidos derivados del ectodermo embrionario, pudiendo comprometer el encéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos, así como otros órganos blandos y el sistema óseo. Su diagnóstico y manejo debe ser por multidisciplinario.^{1,2}

Las primeras descripciones de los SN datan del siglo XIX cuando Rokitsansky describió a una adolescente con un nevus pigmentado gigante e hidrocefalia secundaria a una melanosis leptomeningea. En esa misma época, Von Recklinghausen diagnosticó a un recién nacido afecto de rabdomiomas cardiacos en cuya necropsia se detectó una esclerosis cerebral. Posteriormente varios autores comenzaron a describir cuadros clínicos de diferentes trastornos neurocutáneos, antes llamados facomatosis.²

Los SN más frecuentes son la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Sturge Weber. La neurofibromatosis I (NF-1) o enfermedad de Von Recklinghausen es el SN más común de todos y ocurre en 1/4,000 personas aproximadamente. Consiste clásicamente en pigmentación cutánea (manchas café con leche) y tumores del sistema nervioso central, afectando la piel (neurofibromas), músculos, sistema endocrino y huesos.² El gen responsable (NF1, localizado en 17q11.2) codifica una proteína llamada neurofibromina, modulador del crecimiento celular y de la diferenciación de la cresta neural, que actúa como supresor tumoral. En la NF-1 pueden ocurrir tumores de la serie glial con potencial maligno, así como neoplasias hematológicas.³⁻⁶ La NF tipo II o central afecta a

1/40,000 personas, es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, mucho más infrecuente, que asocia schwannomas bilaterales del nervio acústico, parálisis facial, trastornos del equilibrio y alteraciones cutáneas; el gen mutado (NF2, localizado en 22q12) codifica una proteína denominada merlina o schwannomina. En ambos casos puede ocurrir epilepsia.³

Aunque no se conoce su prevalencia, se calcula que la esclerosis tuberosa afecta 25.000 a 40.000 personas en Estados Unidos. Su incidencia se ha calculado de 5 a 7 por 100,000 individuos/año.² Es un trastorno multisistémico con hamartomas en varios órganos incluyendo cerebro, corazón, piel, ojos, riñón, pulmón e hígado. Se hereda de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones en los genes TSC1 and TSC2, que codifican la hamartina y la tuberina respectivamente. El complejo hamartina-tuberina inhibe la vía de la rapamicina, que controla el crecimiento y proliferación celular. También se asocia con epilepsia, retardo mental y del desarrollo.⁶ El síndrome de Sturge-Weber o angiomas encefalotrigeminal es una alteración vascular que ocurre de forma esporádica y se caracteriza invariablemente por un nevo flámeo o mancha en vino de Oporto siguiendo una o varias ramas del nervio trigémino, presente desde el nacimiento, asociado con tumores vasculares (angiomas) de las meninges y corteza cerebral del mismo lado.^{2,7} La enfermedad se acompaña de angiomas cerebrales, epilepsia, problemas motores, retraso mental, glaucoma y ceguera.

No se conoce datos estadísticos sobre la ocurrencia y presentación de estos síndromes en Honduras. El objetivo del presente estudio piloto fue determinar la frecuencia, tipos, aspectos clínicos y manifestaciones neurológicas de los SN más frecuentes vistos consecutivamente en las clínicas de los autores y referidos a clínicas neurológicas.

Recibido 11/2008. Aceptado con modificaciones 02/09.

Correspondencia: Dra. Reyna Durón, Centro Médico Lucas, Col. Alameda, Ave. Tiburcio Carías Andino, No. 901, Tegucigalpa, Honduras. Correo-E: reynaduron2002@yahoo.com

PACIENTES

Mediante un esfuerzo colaborativo, se registró consecutivamente a los pacientes con SN vistos a medida se presentaron a consulta neurológica espontáneamente, referidos del Servicio de Dermatología del Hospital Escuela o referidos por los autores desde otras clínicas de Tegucigalpa. La evaluación fue integral y multidisciplinaria, de tipo clínica/neurológica/dermatológica, con exámenes

generales, y según pertinencia del caso EEG, radiografías, TAC cerebral o IRM, USG abdominal, ecocardiograma y biopsia de lesiones no bien definidas clínicamente o sospechosas por malignidad. Aunque se realizó árbol genealógico en los casos familiares disponibles, solo se incluyó al caso índice en esta serie. Se clasificaron los casos según los criterios diagnósticos de las sociedades internacionales de dermatología como se describe en el Cuadro 1.³⁻⁷ A los pacientes se les solicitó consentimiento verbal para tomar foto-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos internacionalmente utilizados para el diagnóstico de síndromes neurocutáneos.²⁻⁶

Neurofibromatosis tipo 1 (NF-I)

1. Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en pacientes postpuberales.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
3. Signo de Crowe (eférides axilares o inguinales).
4. Glioma de nervio óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch.
6. Lesiones óseas típicas (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos).
7. Antecedentes de neurofibromatosis tipo I en padres o hermanos.

Neurofibromatosis tipo 2 (NF-II)

1. Un tumor bilateral del VIII par detectado mediante RMN, TAC craneal o estudio anatómico-patológico (biopsia)
2. Pariente en primer grado con una NF2 y un tumor unilateral del VIII par craneal
3. Un pariente en primer grado con NF2 y dos o más de los siguientes criterios:
 - Un neurofibroma
 - Meningioma
 - Schwannoma
 - Glioma u opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil

Esclerosis tuberosa

Criterios mayores

1. Angiofibromas faciales o placa en la frente
2. Fibromas ungueales o periungueales múltiples no traumáticos
3. Máculas hipomelanóticas
4. Placa de piel de zapa (nevo del tejido conectivo)
5. Hamartomas nodulares retinianos múltiples
6. Tubérculo cortical*
7. Nódulo subependimario
8. Astrocitoma de células gigantes subependimario
9. Rabdomioma cardíaco (único o múltiple)
10. Linfangiomatosis**
11. Angiomiolipoma renal**

Criterios menores

1. Piqueteado múltiple del esmalte dental distribuido al azar
2. Pólipos rectales hamartomatosos
3. Quistes óseos
4. Líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral*
5. Fibromas gingivales
6. Hamartoma no renal
7. Mancha acrómica retiniana
8. Máculas hipocrómicas en «confetti»
9. Quistes renales múltiples

* La asociación de ambos se considera como un solo criterio

** La asociación de ambos requiere otro criterio para hacer el diagnóstico

El diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa se establece cuando se constatan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores; es probable cuando el paciente cumple un criterio mayor y uno menor, y posible cuando cumple un criterio mayor o bien dos o más menores.

Síndrome de Sturge Weber

1. Manifestaciones cutáneas: nevo flámeo o mancha en vino de Oporto por lo general afectando la primera rama del nervio trigémino presente desde el nacimiento, asociado con tumores vasculares (angiomas) de las meninges y corteza cerebral del mismo lado.²
2. Alteraciones neurológicas: calcificaciones cerebrales (consideradas patognomónicas del proceso), epilepsia, parálisis, parestias o parestias en el hemicuerpo contra lateral a la malformación vascular y retraso mental.
3. Alteraciones oculares: tumores vasculares de las coroides, conjuntiva y epiesclerales, glaucoma congénito o temprano, hemianopsia homónima (incapacidad de ambos ojos de ver el mismo hemicampo visual), aumento del tamaño del ojo (búftalmus) y ceguera.
4. Alteraciones bucales del mismo lado que la mancha en vino de Oporto: hipertrofia del hueso maxilar, hiperplasia vascular y gingival que ocasionan mala oclusión oral y asimetría facial.

*La afectación de los tres órganos piel, ojo y sistema nervioso central define al síndrome de Sturge-Weber completo.

**La asociación de mancha en vino de Oporto y alteraciones oculares (glaucoma congénito) o del sistema nervioso central (convulsiones tempranas) como síndrome de Sturge-Weber incompleto.

grafías de lesiones cutáneas. El protocolo del estudio fue aprobado por el Postgrado de Dermatología y el Postgrado de Neurología en el Hospital Escuela.

Se reportan los casos evaluados en el período 2000 a 2007. Se registró a 37 pacientes, 64% del sexo femenino. Al momento del diagnóstico, la mayoría (68%) eran menores de 30 años; 22% tenía de 0-5 años, 24% de 6-20, 22% de 21-30, 19% de 31-40, 8% de 41-50 y 8% de 51-60 años. El síndrome más frecuente fue la neurofibromatosis tipo I (48%), ver Figura 1. Además de la causa estética, las principales causas de referencia neurológica fueron cefalea, epilepsia y evaluación neurológica por vigilancia (Ver Figura 2).

Los signos y síntomas dermatológicos y neurológicos se presentan en el Cuadro 2. La neurofibromatosis se presentó con cuadros neurológicos asociados principalmente a tumores (gliomas del nervio óptico, del nervio acústico, tumores cerebrales y medulares). La esclerosis tuberosa se asoció invariablemente a epilepsias de difícil control incluyendo a 3 casos de síndrome de West (espasmos infantiles). El Síndrome de Sturge Weber se asoció frecuentemente a malformaciones arteriovenosas y cefalea. Se encontró déficit visual severo incluso ceguera en un paciente con Síndrome Sturge Weber y otro con neurofibromatosis tipo I. Las Figuras 3 y 4 muestran el caso de un paciente con Neurofibromatosis familiar con glioma del nervio óptico. El retraso psicomotor no fue evaluado formalmente, pero se encontró en pacientes con neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y Síndrome de Sturge Weber. Se encontró un caso de Síndrome de Klippel Trenaunay, una paciente con nevo flámeeo, varicosidades venosas subyacentes e hipertrofia de huesos

Cuadro 2. Hallazgos más comunes al examen dermatológico y neurológico de los pacientes estudiados.

Signos al examen físico	n	%
Signos dermatológicos		
Manchas café con leche	19	51
Neurofibromas	12	32
Parches de Shagreen	6	16
Nevus flámeeo	5	14
Tumores malignos cutáneos	4	11
Livedo reticularis	2	5
Esclerosis cutánea	1	3
Hiperqueratosis	1	3
Piel liquenificada	1	3
Esclerosis cutánea	1	3
Angiofibromas	1	3
Melanosis	1	3
Signos neurológicos		
Retraso psicomotor	7	19
Déficit motor	5	14
Ceguera	2	5
Acúfenos	2	5
Compresión medular	2	5
Hipertrofia	2	5
Hipoacusia	1	3
Hidrocefalia	1	3
Signos radiculares	1	3
Escoliosis severa	1	3

y tejidos blandos del área afectada (Fig. 5a y 5b). La Figura 6a y 6b muestra pacientes con Síndrome de Sturge Weber. Para tratamiento de las co morbilidades, los pacientes fueron referidos a otras especialidades según el caso.

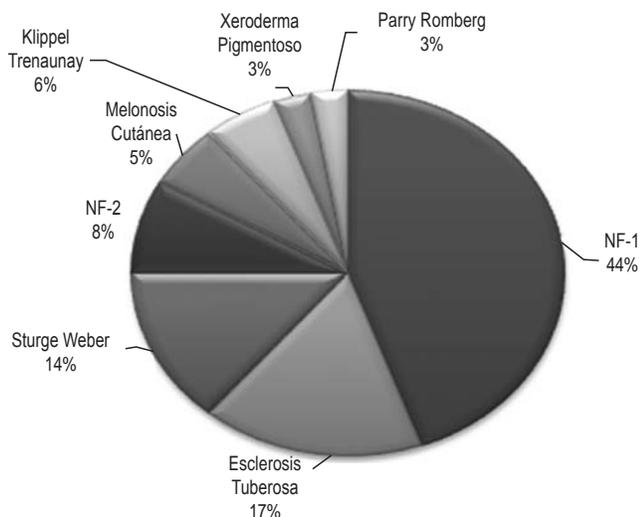


Figura 1. Diagnóstico final del síndrome neurocutáneo en los 37 casos.

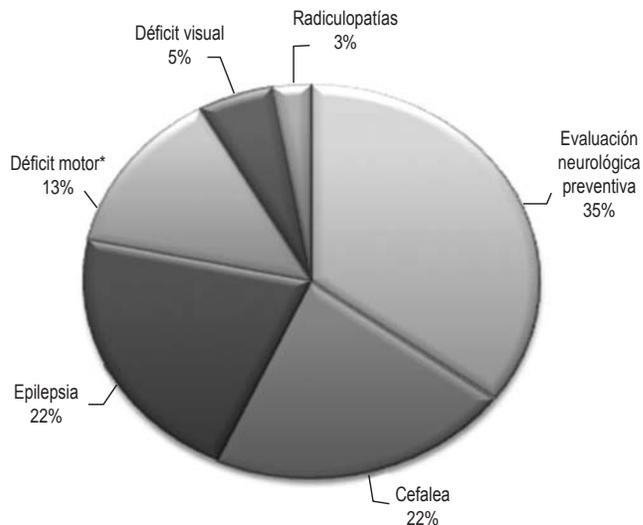


Figura 2. Motivo de referencia a la consulta neurológica. *cuadriparesia, paraparesia, monoparesia (n= 5 casos).

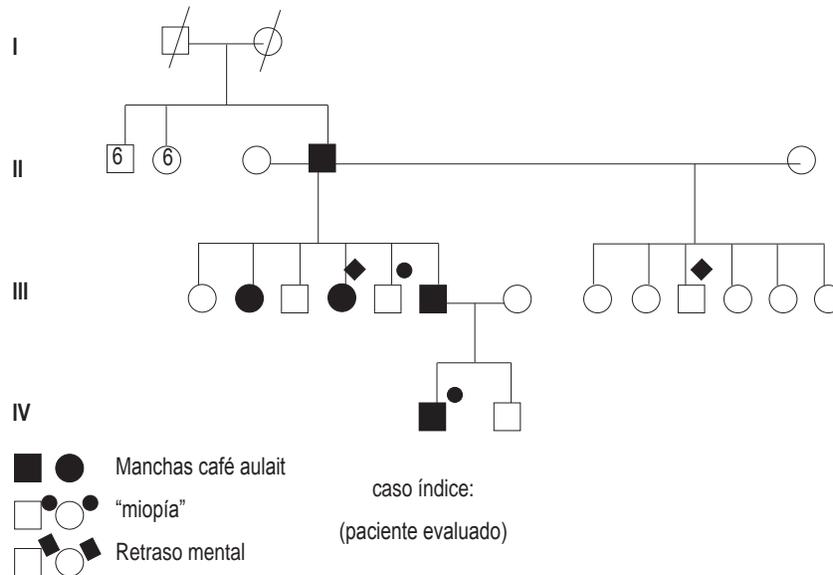


Figura 3a-d. Neurofibromatosis. **3a)** Arbol genealógico de paciente con glioma óptico asociado a NF tipo I. **3b)** Padre del paciente presentaba manchas café con leche y neurofibromas en su tórax, **3c)** Paresia del músculo recto externo del ojo derecho, neurofibroma plexiforme del párpado y manchas café con leche sobre el borde lateral del párpado superior del paciente. **3d)** Manchas café con leche en la región lateral del tórax y abdomen del paciente, **3e)** Glioma óptico derecho en la TAC de órbitas del paciente.

DISCUSIÓN

En la serie revisada, los tres tipos más comunes de SN fueron similares a lo que se ha reportado ampliamente en la literatura, por orden de frecuencia neurofibromatosis Tipo I y II, esclerosis tuberosa y síndrome de Sturge-Weber. Las formas de presentación clínica dermatológica y neurológica no presentaron diferencias respecto a estudios en pacientes de otras regiones.⁸⁻⁹

El hecho de que un tercio de los pacientes fue referido tempranamente para evaluación neurológica de base y establecimiento de un plan de vigilancia neurológica se debió particularmente a un acuerdo de manejo integral de los pacientes con SN captados por los autores y no refleja necesariamente el número de pacientes asintomáticos con SN.

Dado que la NF tipo I y II fueron las más frecuentes y se asociaron a complicaciones neurológicas severas como tumores cerebrales y medulares, conviene enfatizar el manejo integral de estas patologías.^{5,10}

Se ha descrito que la NF afecta a 1/4.000 personas, con un patrón hereditario de tipo autosómico dominante, que se hereda de

un progenitor que tiene la enfermedad (en 50 a 70% de los casos). Otros casos, alrededor de un tercio, son denominados esporádicos, se deben a mutaciones "de novo" que ocurren específicamente en el paciente que sufre la enfermedad sin haberla heredado de sus padres. En este estudio no se registró la heredabilidad en todos los casos, que es una limitación que debe sobrepasarse en otro estudio de este tipo, es evaluar a los miembros del grupo familiar de los pacientes, pues otros parientes pueden tener un SN con manifestaciones en piel desapercibidas o con síntomas neurológicos sutiles o sub diagnosticados. Cabe recordar que la consejería genética es importante desarrollarla con pacientes que adolezcan de algún SN. Una persona que tiene NF tiene un 50 por ciento de posibilidades de que su hijo nazca con la enfermedad.³⁻⁵

Aunque dos tercios de los casos ocurrieron en mujeres, se necesitaría una serie más grande que este estudio piloto para evaluar si en nuestro país la tendencia es diferente a la conocida en la literatura. Se conoce que la mayoría de los SN afectan por igual a hombres y mujeres.^{1,2}

Se encontró tumores cerebrales y cutáneos malignos en NF-1. Existe un porcentaje alto de tumores cerebrales asociados con

NF. 3-5% de las personas con NF desarrollarán cambios malignos (cancerosos) en los neurofibromas. Los nódulos de Lisch, que son tumores pequeños en el iris ocular (la parte del ojo que tiene color), pueden aparecer durante la adolescencia, pero generalmente no causan problemas. La pérdida de audición, cefalea, convulsiones, escoliosis y el dolor o adormecimiento faciales también pueden estar presentes. Hasta 1% de las personas que tienen neurofibromatosis del tipo I padecen retraso mental, mientras que otras pueden tener problemas de aprendizaje e hiperactividad.³ Sobre este aspecto, se necesitaría recabar datos para evaluar su patrón e impacto en los niños hondureños.

Los pacientes evaluados recibieron un diagnóstico utilizando criterios clínicos y de gabinete combinados y se trataron de forma interdisciplinaria, que es la forma adecuada de manejar a estos pacientes. Las evaluaciones de base y periódicas deben incluir estudios hematológicos, exámenes genéticos, rayos X para detectar escoliosis (NF), degeneraciones articulares (Síndrome Klippel Trenau-nay), TAC o IRM cerebral (estudio de angiomatosis, tumoraciones

cerebrales en varios síndromes), EEG, evaluaciones oftalmológicas y ortopédicas y biopsias de lesiones en piel.^{1,10}

En la serie actual se benefició a los pacientes con interconsultas según cada caso. Esto favorece el tratamiento específico de los SN, así como de las complicaciones específicas en cada paciente, edad y comorbilidades. Los SN requieren tratamiento o seguimiento de por vida y multidisciplinario, incluyendo especialmente a pediatras, genetistas, neurólogos, neurocirujanos, ortopedas, oftalmólogos y cirujanos vasculares entre otros. Debe vigilarse a los pacientes por complicaciones oncológicas, esperadas en alrededor de 10% de los casos de la serie actual. Asimismo, debe recordarse que la cirugía estética puede estar indicada si los resultados esperados y las técnicas son convenientes a casos particulares y si prometen contribuir a la calidad de vida del paciente con SN.¹¹

El presente estudio piloto encontró un perfil clínico de los SN similar al reportado en la literatura, los datos nos llaman la atención sobre la necesidad de un diagnóstico y manejo multidisciplinario que aseguren una mejor calidad de vida al paciente.

REFERENCIAS

1. Rufo-Campos M, Rufo-Muñoz M. Trastornos neurocutáneos. *Pediatr Integral* 2003;VII(8):603-613.
2. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular malformations. En: Harper, Oranje, Prose, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 975-96.
3. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 1995;96:368-72.
4. DeBella K, Szudek J, Marshall J. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-614.
5. Gutmann, DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57.
6. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: Tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000;57:662-665.
7. Rodríguez-Díaz E, de Unamuno P. El síndrome de Sturge-Weber. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:18-19.
8. Karnes P. Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1071-1076.
9. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657-68.
10. Herron J, Darrah R, Quaghebeur G. Intracranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Clin Radiol* 2000;55:82-98.
11. Kono T, Erçöçen AR, Chan HH, Kikuchi Y, Hori K, Uezono S, Nozaki M. Treatment of phacomatosis pigmentovascularis: a combined multiple laser approach. *Dermatol Surg* 2003;29(6):642-6.

ABSTRACT. Neurocutaneous syndromes are genetic disorders that affect skin structures and the nervous system. Through a collaborative effort, patients with neurocutaneous syndromes were recruited as they were consecutively seen in clinics at Hospital Escuela and two private neurology clinics of Tegucigalpa from 2000 to 2007. Evaluations consisted of clinical/neurological/dermatological exam, pedigree, lab and other tests and biopsy of skin lesions not well defined by clinical means or suspicious of being malignant. Classification of cases was done according to criteria of the international societies of dermatology. We identified 37 patients, 64% were female and 65% were younger than 30 years old. The most common syndrome was Neurofibromatosis type I (44%), Tuberous Sclerosis (17%) and Sturge Weber syndrome (14%). Main neurological consequences were headache (22%), epilepsy (22%), motor deficits (13%) and psychomotor complains (19%). The frequency and features of NS were found to be similar to what has been reported in medical literature. **Rev Med Hondur** 2009;77(4):172-176.

Keywords: Neurocutaneous Syndromes, neurofibromatosis, phacomatosis, tuberous sclerosis