

## ASPECTOS CLINICOS, OFTALMOLOGICOS, AUDIOMETRICOS Y RADIOGRAFICOS EN NEUROFIBROMATOSIS

\* Dra. Maricela Jáquez de Gutiérrez  
 \*\* Dra. Elita Sánchez Tejeda  
 \*\*\* Dr. Manuel de Jesús Troncoso  
 \*\*\*\* Dra. Kenia Suárez de Sterling  
 \*\*\*\*\* Licda. Malvina Amelia Trifilio

### INTRODUCCION

La Neurofibromatosis (NF) es una entidad clínica poco frecuente, hereditaria, autosómica dominante, progresiva, con grado variable de expresión. Tiene múltiples formas de presentación que incluyen manchas café con leche (MCL), tumores cutáneos y subcutáneos de origen nervioso, alteraciones acústicas, oculares, endocrinas, óseas y del crecimiento.<sup>1-2</sup>

Según la clasificación realizada por Riccardi, la NF se divide en ocho subtipos:<sup>3</sup> la Neurofibromatosis tipo I, es la forma clásica de la enfermedad, presenta Neurofibromas, manchas café con leche y nódulos de Lisch. La NF-tipo II es la forma acústica de la entidad, cursa en el 90% de los casos con neurinomas del acústico uni o bilateral y pocas MCL. La NF-tipo III, en la cual se observan características de las dos anteriores y tumores del Sistema Nervioso Central (SNC). La NF-tipo IV presenta tumores del SNC y daño auditivo variable. La NF-tipo V se caracteriza por MCL y neurofibromas confinados a una zona específica del cuerpo. La NF-tipo VI sólo presenta MCL. La NF-tipo VII

es la forma tardía; presenta neurofibromas subcutáneos profundos que aparecen después de la tercera década. La NF-tipo VIII se incluyen todas las formas de presentación que no se pueden clasificar en las otras variedades.

Quisimos investigar cuáles son las formas más frecuentes de NF en nuestro medio y los aspectos clínicos, oftalmológicos, audiométricos y radiográficos relacionados con ella.

### MATERIAL Y METODO

Estudiamos 25 pacientes con NF, en su mayoría conocidos de la Clínica de Genética del Hospital Dr. Robert Reid Cabral, a los cuales se les hizo una historia clínica en busca de sintomatología asociada, un examen físico completo haciendo énfasis en las lesiones oculares y cutáneas.

Se realizó una evaluación oftalmológica, la cual consistió en un examen con lámpara de hendidura, determinación de agudeza visual y fondo de ojo.

La Audiometría Tonal por vía aérea y ósea se les hizo a los pacientes que eran mayores de 10 años. A los menores de 10 años se les practicó audiometría por juego basado en la técnica de Edwing y Edwing. Para la búsqueda de lesiones óseas o tumores del SNC se hicieron radiografías de cráneo. A tres pacientes que presentaban escoliosis clínica se les hizo radiografía de columna vertebral A-P y lateral.

A estos pacientes se les hizo glicemia en ayunas y determinación de ácido vinyl mandélico } (VMA) en orina de 12 a 24 horas.

### RESULTADOS

De 25 pacientes estudiados, 11 (44%) correspondieron

(\*) Pediatra. Jefe del Departamento de Genética del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

(\*\*) Egresada de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

(\*\*\*) Jefe del Departamento de Radiología.

(\*\*\*\*) Oftalmóloga del Instituto Dominicano de Seguros Sociales (IDSS).

(\*\*\*\*\*) Audiomtrista del Centro Infantil del Sordo.

al sexo masculino y 14 (56%) al femenino. En cuanto a la distribución por edades, el mayor número eran menores de 10 años (44%), entre 10 y 20 (20%) y mayores de 20 (36%).

De los síntomas cuestionados se encontró la cefalea en 13 casos (52%), palpitaciones en 9 (36%), escotomas en 6 (24%), dolor de espalda en 6 (24%), tinnitus en 4 (16%), alergia en 4 (16%) y prurito en 2 (8%). De los pacientes con dolor de espalda 3 (12%) presentaron escoliosis en la radiografía de columna vertebral A-P y lateral. De éstos, 2 pacientes eran adultos (Tabla 1).

**Tabla 1**  
**FRECUENCIA DE SINTOMAS**  
**EN CASOS DE NF**

SINTOMAS	CASOS	FREC. %
1. Cefalea	13	52
2. Palpitaciones	9	36
3. Escotomas	6	24
4. Dolor de espalda	6	24
5. Tinnitus	4	16
6. Alergia	4	16
7. Prurito	2	8

En el examen físico se encontró manchas café con leche en todos los casos, neuromas subcutáneos en 11 (44%), neurofibromas cutáneos en 7 (28%), micosis superficial en 16 (64%) y pecas axilares en 12 (48%). En cuanto al tipo de micosis encontrada, en 14 (88%) fue tinea pedis, 6 (38%) onicomicosis y 2 (12.5%) pitiriasis versicolor. En relación al número de pecas axilares en 9 (75%) fue mayor de 10 y en 2 (16.6%) menos de 20 (Tabla 2).

En una niña de 3 años encontramos Pseudoartrosis de la unión del tercio medio con el tercio inferior de la tibia. Además un caso de elefantiasis neuromatosa (hemihipertrofia de un miembro) afectando el miembro inferior en un niño de 6 años.

En la evaluación oftalmológica tanto la determinación de la agudeza visual como el fondo de ojo fueron normales. En la inspección con la lámpara de hendidura se encontró que 5 casos (20%) tenían nódulos de Lisch o hamartomas

**Tabla 2**  
**HALLAZGOS CLINICOS EN CASOS DE NF**

HALLAZGOS	CASOS	FREC. %
Manchas café con leche	25	100
Pecas axilares	12	48
Neuromas subcutáneos	11	44
Neurofibromas cutáneos	7	28
Nódulos de Lisch	5	20

del iris. De éstos, 3 (60%) eran niños, uno (20%) adolescente y uno (20%) adulto (Tabla 3).

**Tabla 3**  
**HALLAZGOS OFTALMOLOGICOS**  
**EN CASOS DE NF**

HALLAZGOS	POSITIVO		NEGATIVO	
	No.	%	No.	%
Nódulos de Lisch	5	20	20	80
Agudeza visual	—	—	25	100
Fondo de ojo	—	—	25	100

Las pruebas audiométricas realizadas a 18 pacientes fueron normales en 10 casos (55%). Las alteraciones audiométricas encontradas en 8 (45%) fueron las siguientes: hipoacusia conductiva en 2 (25%), uno de los cuales fue de tipo mixto e hipoacusia neurosensorial en 6 (75%), de los cuales 4 (50%) tenían disminución para los tonos graves, uno (12.5%) tenía disminución para los tonos graves y agudos y en uno (12.5%) disminución para los tonos agudos (Tabla 4).

Los hallazgos en la radiografía de cráneo fueron positivos en 5 casos, de los cuales 2 (40%) presentaron microcefalia y lesiones osteolíticas, uno (20%) macrocefalia, uno (20%) macrocefalia y lesiones osteolíticas y uno (20%) lesiones osteolíticas (Tabla 5).

**Tabla 4**  
**HALLAZGOS AUDIOMETRICOS EN 18 CASOS DE NF**

HALLAZGOS	CASOS	FREC. %
Normal	10	55.5
Anormal	8	45.5

**Tabla 5**  
**HALLAZGOS RADIOGRAFICOS DE CRANEOS EN CASOS DE NF**

HALLAZGOS	CASOS	FREC. %
Microcefalia/lesiones osteolíticas	2	40
Macrocefalia	1	20
Macrocefalia/lesiones osteolíticas	1	20
Lesiones osteolíticas	1	20
TOTAL	5	100

La glicemia y la determinación de VMA fueron negativas en todos los casos.

### COMENTARIOS

La patogénesis de NF es poco conocida. Se ha propuesto que la lesión primaria afecte células que se originan de la cresta neural, puesto que la mayoría de sus manifestaciones características se producen en tejidos que se derivan de la misma. Estas células especializadas en el embrión migran a diferentes partes del cuerpo formando parte de células pigmentadas, cerebro, médula espinal y glándulas suprarrenales, entre otras.<sup>4</sup>

La NF es una enfermedad con variabilidad en su expresión; esto es, que tiene amplias diferencias de uno a otro paciente en cuanto a sus manifestaciones, severidad y progresión, dentro de una misma familia o familias distintas. Una vez se presenta no puede saltar generaciones. Se presenta con una frecuencia de 1:3,000 nacimientos y no exis-

te diferencia para la misma en cuanto a sexo y raza.<sup>4</sup> Para Crowe es más frecuente en el sexo femenino y para Velasco lo es el masculino.<sup>2-4,5</sup> En nuestro estudio la mayor proporción correspondió al sexo femenino.

Es una enfermedad genética que se puede heredar de cualquiera de los padres afectados, también resulta de una mutación genética que ocurre en las células germinales de uno de los padres, apareciendo así por primera vez en una familia.<sup>4</sup>

Un factor que complica la NF es su heterogeneidad, lo que determina varias formas de presentación. Las manifestaciones clínicas más importantes que contribuyen al diagnóstico de la enfermedad son las MCL, los neurofibromas y los nódulos de Lisch. Dada su heterogeneidad, además de esas características puede presentar una serie de manifestaciones y complicaciones que son importantes conocer para su mejor comprensión. Las diferentes características de la NF son más probables y/o severas en diferentes edades. Las MCL, por ejemplo, están presentes al nacer o poco después en la mayoría de los pacientes y los hamartomas del iris son más frecuentes a partir de los 5 años.<sup>4,6</sup> En nuestro estudio la diversidad de manifestaciones clínicas se observaron en el grupo de mayores de 20 años, lo cual se corresponde con lo descrito por algunos autores de que los síntomas aumentan después de la pubertad.<sup>2</sup>

Las complicaciones en NF son variables en su severidad y velocidad de progresión de un paciente a otro. Todas ellas no se presentarán en cada uno de los pacientes a lo largo de la vida, pero como es progresiva una o más de las complicaciones pueden aparecer, o empeorar en la adolescencia o la adultez. Estas pueden ser: desfiguramiento y alteraciones de la función de partes del cuerpo por la presencia de neurofibromas, cefalea, macrocefalia, escoliosis, tumores cerebrales y de médula espinal, glioma óptico, trastornos de la tensión arterial, cáncer, estatura corta, alteraciones del habla, retardo mental, problemas de aprovechamiento escolar, pubertad precoz o retrasada, constipación, prurito, convulsiones y sordera.<sup>4,6</sup>

Las MCL son de origen melanocítico y localizadas en cualquier parte del cuerpo. El hallazgo de seis MCL de 15 mm. hace el diagnóstico probable de NF; si existen pecas axilares o inguinales lo hacen más definitivo. Una historia familiar de NF y la presencia de seis MCL establecen el diagnóstico, pero la ausencia de historia familiar no la contradice.<sup>6</sup> Crowe y col. refieren que cinco MCL de más de 1.5 cm. de diámetro sugieren que el paciente padece de NF, en ausencia de tumores y de historia familiar.<sup>25</sup>

Las pecas aparecen en la piel expuesta a la luz solar; sin embargo, Crowe encontró que pacientes con neurofibro-

mas a menudo presentan pecas en las axilas. Se consideran patognomónicas de la enfermedad porque no han sido descritas en personas sanas ni en otras patologías.<sup>7</sup> En casi la mitad de nuestros casos encontramos pecas axilares.

Los neurofibromas se localizan cerca de la superficie y zonas más profundas de la piel, vísceras, médula espinal y cerebro. Pueden ser compactos o nodulares, se observan en piel y los nervios de adolescentes y adultos con NF, o plexiformes e irregulares, que se extienden hacia tejidos vecinos.<sup>4</sup>

Los neurofibromas cutáneos aparecen por lo general en la pubertad. Es raro encontrarlos sin la presencia de MCL, pero éstas sí pueden aparecer de manera aislada. Estos tumores varían en número con la edad y en frecuencia de una persona a otra y de un tiempo a otro. La pubertad y el embarazo aumentan su tamaño y el número. El prurito está asociado con un gran número de neurofibromas cutáneos en estado de crecimiento y desarrollo y aumenta con el embarazo.<sup>3-6</sup> Todos nuestros casos presentaron MCL y tan sólo una tercera parte tenían neurofibromas cutáneos. Con lo cual se comprueba que la NF tipo VI, que se caracteriza por sólo presentar MCL, es la más frecuente en nuestro medio.

En la evaluación oftalmológica el examen con la lámpara de hendidura se hizo para detectar la presencia de nódulos de Lisch. La determinación de la agudeza visual y el fondo de ojo se efectuaron para descartar una posible etiología tumoral.

Los nódulos de Lisch sólo se han reportado en los pacientes con NF y son una de las lesiones oculares más frecuentes. Son hamartomas del iris y sirven para identificar la presencia del gen mutante. Se observan en la mitad de los pacientes mayores de 30 años con NF, aun cuando aumentan con la edad, no afectan la visión ni tienen consecuencias negativas para la salud, ni se correlacionan con la severidad de la enfermedad.<sup>3-4,6</sup> Sólo una quinta parte de nuestros casos presentaron nódulos de Lisch.

Las alteraciones del Sistema Nervioso Periférico (SNP) se caracterizan por neurofibromas, que rara vez causan dolor y pueden provocar parestesia y a veces, problemas tróficos y motores. Los más frecuentes son el glioma óptico y el neurinoma acústico. El glioma óptico causa trastornos de visión escasa y exoftalmos. Es de crecimiento lento y aparece en la primera o segunda década.<sup>2-3,8</sup> El neurinoma del acústico es congénito y produce sordera a los 20 años, y es esta una manifestación de su estadio final.<sup>2-3,9</sup>

Los tumores del SNC más frecuentes son los meningiomas. Estos pueden ser múltiples, localizarse intracraneal o en médula espinal y asociarse a neurinoma del acústico.<sup>10</sup>

La cefalea de tipo inespecífico, aunque se observa en casi la mitad de los casos, es un síntoma muy común en la población general como para que pueda ser útil en el diag-

nóstico de NF. En presencia de macrocefalia puede ser el síntoma más importante para buscar un tumor cerebral en un caso que se sospeche NF, sobre todo si ocurre en la primera década.<sup>6</sup> Aun cuando el síntoma principal encontrado fue la cefalea, no se evidenció mediante el fondo de ojo y la radiografía de cráneo la presencia de tumor endocraneal, pero sí hallazgos radiográficos de lesiones osteolíticas secundarias a la compresión por neurofibromas. Por lo que éstos podrían ser responsables de la cefalea en ausencia de tumor cerebral.

El problema de aprendizaje se observa en el 40% de los jóvenes con NF y el retardo mental en 2 o 3% de los casos.<sup>4</sup>

Una alteración no descrita en la literatura médica es la microcefalia, la cual encontramos en dos casos a nivel radiográfico.

Hacemos notar que las audiometrías normales correspondieron a menores de 14 años. De los ocho casos en que la prueba fue anormal, dos adultos presentaron déficit auditivo unilateral moderado de tipo conductivo. En seis casos se encontró disminución leve para los tonos agudos y/o graves de tipo neurosensorial. En estos casos las edades oscilaron desde 6 a 44 años inclusive. La sordera puede ser parcial o completa, uni o bilateral y no todas son debidas a tumores.<sup>4,6</sup>

La xifoesciosis es la más común de las lesiones esqueléticas, pudiendo haber deformidad de los cuerpos vertebrales en los sitios de angulación y éstos llegar a fusionarse provocando dolor intenso. La xifoesciosis torácica y/o cervical inferior y más raro la escoliosis simple, en jóvenes con MCL múltiples, son consideradas como evidencias de NF, aun en ausencia de neurofibromas paravertebrales.<sup>6</sup> Cerca de una cuarta parte de los casos tenían dolor de espalda, pero en sólo la mitad se encontró escoliosis, clínica y radiográficamente.

Ninguna prueba de laboratorio es particularmente útil para establecer el diagnóstico de NF, pero algunas como glicemia y VMA en orina pueden ser de ayuda.<sup>6-11</sup> La glicemia en ayunas se les hizo porque ellos pueden hacer hipoglicemia asociada a neurofibromas viscerales y la determinación de VMA para detectar un feocromocitoma o aquellos casos que cursan con elevación de la adrenalina y noradrenalina aun en ausencia del tumor.

Más de un tercio de los pacientes tenían palpitaciones, pero como los niveles de VMA fueron normales se descartó la posibilidad de que fueran secundarias a la liberación de catecolaminas por parte de un feocromocitoma, el cual es una complicación casual y debe sospecharse en todos los pacientes con hipertensión arterial sistémica, ansiedad y cefaleas frecuentes. La hipertensión es común en NF debido al compromiso renovascular.<sup>3</sup>

## RESUMEN

Presentamos un estudio en el cual se investigaron los aspectos clínicos, oftalmológicos, audiométricos y radiográficos en 25 pacientes con Neurofibromatosis. El síntoma de presentación más frecuente fue la cefalea, la cual se observó en 13 casos (52%). Mediante el examen físico se encontró manchas café con leche en todos los casos y micosis superficial en 16 (64%). En 5 (20%) presentaron hamartomas del iris, en 8 (45%) se encontró alteraciones audiométricas y 5 (20%) presentaron alteraciones en radiografía de cráneo, siendo la microcefalia encontrada en 2 casos (40%).

## BIBLIOGRAFIA

1. Smith: "Congenital patterns of human malformations". Saunders.
2. Warkany, Joseph: "Recklinghausen neurofibromatosis". Congenital Malformations, Notes and Comments. Yearbook Medical Publishers, Inc. Chicago, July, 1975.
3. Riccardi, Vincent M.: "Neurofibromatosis: Clinical heterogeneity". Current Problems in Cancer. The Year Book Publisher, Inc. August, 1982. Vol. 7, No. 2.
4. Riccardi, Vincent M. y Valenta, Susan H.: "Neurofibromatosis: Introducción para pacientes y familias". 1982.
5. Velasco, Néstor: "Neurofibromatosis múltiple o enfermedad Von Recklinghausen". Dermatología Mexicana, 1971, Vol. 15, No. 3, pp. 155-175.
6. Riccardi, Vincent M.: "Las múltiples formas de neurofibromatosis". Pediatrics in Review, 1983, Vol. 1, No. 9, pp. 356-362.
7. Watson, William: "Selected genodermatoses". Symposium of Pediatric Dermatology. Pediatrics Clinics of North America. May 1978, Vol. 25, pp. 263-270.
8. Cartwright, Sheila C.: "Concordante optic glioma in a pair-of-monocytotic twins with neurofibromatosis". Clinical Pediatrics. April 1982. Vol. 21, No. 41, pp. 236-238.
9. Mckusick, Víctor A.: "Acoustic neurinoma bilateral". Catalogs of Autosomal, Autosomal Recessive and X-Linked Phenotypes. The John Hopkins University Press. Maryland 27218. 5th Edition, 1978.
10. Kanter, W. et al.: "The two forms of neurofibromatosis". Journal of Neurology. August 1980. Vol. 30, pp. 851-859.
11. Riccardi, Vincent M.: "Pathophysiology of the Neurofibromatosis". Journal of American Academy of Dermatology, August 1980, Vol. 3 No. 3, pp. 157-166.