



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Medicina Humana

Sexto semestre

Pediatría

Dr. Saúl Peraza Marín

María Mercedes Marroquín Hernández

Tuxtla gtz a: 28-05-2022

Los síndromes neurocutáneos o facomatosis son un raro y heterogéneo grupo de enfermedades, la mayoría de carácter hereditario con afectación multisistémica que incluye la afectación de la piel y la aparición de tumores del sistema nervioso central y periférico.

Neurofibromatosis

Se distinguen dos tipos de neurofibromatosis (NF) con una base genética diferente. La NF tipo I (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es la forma clásica de la enfermedad, que posee como rasgos clínicos más distintivos las máculas café con leche en la piel y los neurofibromas. Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable; afecta a 1 de cada 3000 recién nacidos, y más del 50% de los casos corresponden a mutaciones de novo. Se han descrito formas segmentarias correspondientes a mosaicismos del defecto genético, que si afectan a las gó- nadas pueden determinar la transmisión de la enfermedad. El gen responsable (NF1, localiza- do en 17q11.2) codifica una proteína llamada neurofibromina, que tiene un papel modulador del crecimiento celular y la diferenciación de la cresta neural y actúa como supresor tumoral. La NF tipo II o central es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, mucho más infrecuente, que asocia schwannomas bilaterales del nervio acústico con alteracio- nes cutáneas; el gen correspondiente (NF2, localizado en 22q12) codifica una proteína denominada merlina o schwannomina.

Manifestaciones oculares

Los nódulos de Lisch, el signo oftalmológico clásico de la NF, son lesiones pigmentarias del iris y representan hamartomas melanocitarios de naturaleza idéntica a las máculas café con leche. Aparecen después de los 6 años, y van aumentando en número con la edad (están presentes en más del 70% de los pacientes a los 10 años). Son visibles con la lámpara de hendidura como nodulillos de color marrón en el iris.

Manifestaciones neurológicas

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen un retraso mental variable, que general- mente es leve. Son frecuentes las cefaleas, los trastornos del habla, y trastornos adaptativos que parecen derivar de la naturaleza incurable y deformante de la enfermedad. El glioma óptico es el tumor intracraneal más frecuente en la NF, pero existe una predisposición a de- sarrollar otros tumores gliales: astrocitomas y schwannomas, principalmente. Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema nervioso central o periférico, pero son especialmente preocupantes si aparecen en la médula espinal. El diagnóstico se basa en el cumplimiento de dos o más de los criterios de consenso de National Institutes of Health (NIH), (1987), sometidos a revisión periódica. Puede efectuarse un diagnóstico de certeza basado en estos criterios en la mayoría de los niños a los 8 años de edad, pero en los niños pequeños estos criterios son a menudo



insuficientes para confirmar una sospecha diagnóstica, especialmente en los casos esporádicos (sin familiares afectados).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1 (NIH)

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 (efélides 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.

Si se necesitan pruebas adicionales para diagnosticar neurofibromatosis tipo 1, neurofibromatosis tipo 2 o schwannomatosis

- Examen ocular
- Examen de audición y equilibrio
- Pruebas por imágenes. Las radiografías, las tomografías computarizadas y las resonancias magnéticas pueden ayudar a identificar anomalías óseas, tumores en el cerebro y la médula espinal, y tumores muy pequeños. Se puede utilizar la resonancia magnética para diagnosticar gliomas ópticos. Las pruebas por imágenes también se suelen utilizar para controlar la neurofibromatosis tipo 2 y la schwannomatosis.
- Pruebas genéticas

Como manejo de recomendación supervisión en la piel, TA, evaluar crecimiento y desarrollo, determinar si hay signo de pubertad precoz si hay cambios anómalos esqueléticos y un manejo farmacológico: El selumetinib (Koselugo) es un tratamiento para el neurofibroma plexiforme en los niños.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es otra enfermedad neurocutánea de herencia autosómica dominante, que afecta a 1 de cada 15000 recién nacidos con un 100% de penetrancia, expresividad variable, y un 60-75% de nuevas mutaciones. Se considera un complejo que puede ser debido a mutaciones en por lo menos dos locígenéticos principales, situados en 9q34 y 16p13.3

Todos los pacientes presentan manifestaciones dermatológicas; las principales son los angiofibromas (70%-80% de los pacientes), que aparecen entre los 2 y 6 años como pápulas eritematosas de distribución centrofacial, pueden ser

unilaterales y respetan relativamente la región perioral. Las máculas hipomelanóticas se presentan en un 90-100% de los pacientes y un 0.2-0.3% de los recién nacidos normales. Pueden ser de formas muy variables, siendo las más conocidas la forma en hoja de fresno, en marca de dedo, siguiendo un dermatoma

Los fibromas pueden ser periungueales y subungueales (Koenen) o gingivales, se inician en la pubertad y afectan con mayor frecuencia a los dedos de los pies. En la esclerosis tuberosa se pueden presentar manifestaciones neurológicas en forma de convulsiones (en 80%-90% de los pacientes), especialmente tónico-clónicas o espasmos infantiles, retraso mental (casi siempre asociado a convulsiones) y tumores del sistema nervioso central: tubérculos corticales, correspondientes a hamartomas de la sustancia gris, predominantemente en los lóbulos frontales, heterotopias de células gigantes en la sustancia blanca, nódulos subependimarios (90%) que protruyen en los ventrículos, ocasionalmente intraventriculares y casi siempre calcificados, y astrocitomas subependimarios (6%-15%) capaces de causar hidrocefalia obstructiva.



Para la detección de estas lesiones, la TC es más específica, pero la RM más sensible. Las complicaciones derivadas de la afectación neurológica (status epilepticus, bronconeumonía) representan la principal causa de muerte prematura en estos pacientes (33%).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa

Criterios mayores

- Angiofibromas faciales o placa en la frente
- Fibromas ungueales o periungueales múltiples no traumáticos
- Máculas hipomelanóticas (más de 3)
- Placa de piel de zapa (nevus del tejido conectivo)
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples
- Tubérculo cortical*
- Nódulo subependimario
- Astrocitoma de células gigantes subependimario
- Rabdomioma cardíaco (único o múltiple)
- Linfangiomiomatosis**
- Angiomiolipoma renal**

Criterios menores

- Piqueteado múltiple del esmalte dental distribuido al azar
- Pólipos rectales hamartomatosos
- Quistes óseos
- Líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral*
- Fibromas gingivales
- Hamartoma no renal
- Mancha acrómica retiniana
- Máculas hipocromas en «confetti»
- Quistes renales múltiples

La principal manifestación renal son los angio- miolipomas (70%), cuya incidencia aumenta con la edad; habitualmente son pequeños y benignos, múltiples y bilaterales, aunque pueden complicarse (ruptura y sangrado); también pueden detectarse quistes renales múltiples (20%), más frecuentes que los an- giomolipomas en la infancia, y que pueden causar hipertensión o insuficiencia renal; Las lesiones pulmonares se presentan raramente en forma de quistes (pulmón en panal) y linfangioleiomiomatosis, que pueden dar lugar a disnea, cor pulmonale y neumotórax espontáneo.

Con el fin de optimizar el seguimiento de estos pacientes y establecer un diagnóstico y trata- miento precoz de las posibles complicaciones de la esclerosis tuberosa

Tabla 3. Protocolo de diagnóstico y tratamiento en la esclerosis tuberosa

	Padre, hijo o pariente de primer grado «asintomático» en el momento del diagnóstico del individuo afectado	Caso sospechoso o evaluación diagnóstica inicial	Caso conocido sin síntomas en el órgano de referencia	Caso conocido con síntomas o hallazgos documentados previamente	Caso conocido sin síntomas en el órgano de referencia	Caso conocido con síntomas o hallazgos documentados previamente
Fondo de ojo	+	+	-	+	-	+ f
RM cerebral	+ b	+	+ c	+	+ d	+ e
EEG cerebral	-	- f	-	+ e	-	+ e
ECG y ECO cardíaca	- g	+	-	+ h	-	+ e
RM, TC o ECO renal	+ i	+	+ j	+ h	+ c	+ h
Evaluación dermatológica	+	+	-	+ e	-	+ e
Pruebas de desarrollo neurológico	-	+ k	+ l	+ e	-	+ e
TC pulmonar	-	-	-	+ e	+ m	+ e

Hipomelanosis de Ito o incontinentia pigmenti achromians

Es el tercer TNC por orden de prevalencia; es superado exclusivamente por la NF1 y la ET. Se ha descrito una incidencia de 1-2/10.000 pacientes remitidos a consulta hospitalaria. Algunos autores apuntan incidencias probablemente superiores, motivadas por la falta de reconocimiento clínico del trastorno. Su base hereditaria es confusa. Se ha apuntado un patrón de herencia autosómico dominante, aunque se han descrito casos de origen probablemente recesivo o ligados al cromosoma X.

Las lesiones hipopigmentadas son definitorias y deben hallarse en la totalidad de los pacientes. Se observan generalmente en la lactancia (70%), aunque rara vez al nacimiento. Son lesiones irregulares, de tamaño y localización muy variables, uni o bilaterales; en ocasiones adquieren figuras peculiares en forma de bandas, líneas en zigzag, formas geográficas, etc. La falta de pigmentación sigue con frecuencia las líneas de Blaschko. En relación con estas series, se observa retraso mental en el 70% de los casos, crisis convulsivas polimorfas en el 50% y autismo infantil en el 11% de los



niños. La presencia de alteraciones musculares u óseas se objetiva en la tercera parte de los casos. Es frecuente la hipertrofia ipsilateral a las lesiones pigmentarias, las alteraciones esqueléticas subyacentes a las mismas, la asimetría de pectorales, los trastornos dentarios o las anomalías en la curvatura de la columna vertebral. Se han descrito numerosas alteraciones fenotípicas que expresan probablemente la variabilidad genotípica asociada. Así, se ha señalado la presencia de alteraciones oftalmológicas (heterocromía de iris, hipertelorismo, opacidad corneal, etc.), cardíacas (comunicaciones, Fallot), renales o genitales (micropene, criptorquidia).

El diagnóstico se basa exclusivamente en las características clínicas. Los hallazgos anatomopatológicos de las lesiones hipopigmentadas únicamente revelan la alteración inespecífica de los melanocitos epidérmicos, en relación con el número o el tamaño de los melanosomas. Los estudios genéticos son todavía poco concluyentes; los análisis cromosómicos deben ser realizados preferentemente en cultivos de queratinocitos, debido al elevado número de falsos negativos en los cultivos de linfocitos y fibroblastos.

síndrome de Bloch-Sulzberger

Se trata de un TNC complejo, infrecuente y hereditario ligado al cromosoma Xq28. Lo sufren exclusivamente las mujeres, y es letal en los varones. Las manifestaciones cutáneas son evolutivamente diferentes y a veces solapadas. En una primera fase se observan lesiones eritematosas, vesiculares o bullosas; éstas están presentes al nacimiento o en los primeros días de vida, aunque pueden durar varios meses. Se sucede una segunda fase con lesiones verrugosas, pustulares o queratósicas; estas nuevas alteraciones aparecen de novo o asientan sobre las primeras. Otra manifestación cutánea relevante es la presencia de una alopecia cicatrizal que puede observarse hasta en el 30% de los pacientes. Las manifestaciones centrales condicionan el pronóstico. Aparecen en el 30-50% de los niños. Las más prevalentes son el retraso mental, las parálisis espásticas, la ataxia cerebelosa y las crisis convulsivas (10%).

En la neurorradiología, el hallazgo más frecuente es la atrofia generalizada, las alteraciones de la sustancia blanca subcortical y las alteraciones cerebelosas. Incluyen trastornos oculares diversos (anomalías de la retina o vítreo, fibroplasia retrolenticular, malformaciones) que se pueden objetivar hasta en el 30% de los casos.

Las deformidades esqueléticas o faciales, así como las alteraciones congénitas renales o cardíacas también han sido descritas.

El diagnóstico es predominantemente clínico, y se debe realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otros trastornos de la pigmentación cutánea.

Síndrome de Sturge-Weber

El síndrome de Sturge-Weber o angiomatosis encefalotrigeminal es un TNC poco frecuente y generalmente esporádico, aunque se han referido patrones de herencia

autosómico dominante y recesivo. El angioma facial o naevus flammeus es la manifestación dermatológica que caracteriza esta enfermedad. Es un nevo plano, rojo violáceo que afecta predominantemente a la cara de forma uni o bilateral (30%), asociado en ocasiones a una hipertrofia ipsilateral de partes blandas. Comprenden básicamente la presencia de angiomas leptomenígeos que afectan a la piamadre. Subyacentemente, puede asociar calcificaciones corticosubcorticales.

Clínicamente se manifiesta por crisis epilépticas en el 75-90% de los pacientes, que aparecen en la mitad de los casos en el primer año de vida. Son parciales en su inicio. La presencia de crisis refractarias puede apuntar la necesidad de tratamiento neuroquirúrgico, mediante la resección de áreas afectadas o incluso la hemisferectomía completa.

El retraso mental se objetiva en el 40% de los casos y tan sólo afecta a pacientes que han presentado convulsiones. Otro hallazgo habitual (30%) es la presencia de hemiparesia y hemianopsia.

Con carácter homolateral al angioma facial, en la tercera parte de los casos se observa un angioma ocular que afecta a la coroides y esclerótica, y que puede provocar glaucoma (30-50%), dolor orbitario, alteración de la agudeza visual y desprendimiento de retina en los primeros años de vida.

El diagnóstico se establece por la demostración del angioma pial en estudios neurorradiológicos y ante la presencia de angioma facial u ocular, aunque éstos pueden estar ausentes en el 13% de los pacientes.

La TC craneal y la radiografía de cráneo pueden revelar precozmente la presencia de las calcificaciones. La RM cerebral con contraste es la técnica de elección para el estudio del angioma leptomenígeo. El electrocardiograma suele evidenciar una clara asimetría en la actividad de base.

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia es un TNC autosómico recesivo cuyo gen causante se ha localizado en el cromosoma 11 (11q22-33). Afecta por igual a ambos sexos, con una incidencia de 1/40.000 recién nacidos vivos.

Las telangiectasias se observan generalmente a partir de los 3 años en la conjuntiva bulbar. En la mitad de los casos se acompañan posteriormente por telangiectasias en párpados, pabellones auriculares, fosas poplíteas y regiones antecubitales.

La presencia de ataxia lentamente progresiva y de inicio precoz es una constante. Desde el punto de vista neurorradiológico se asocia con una atrofia cerebral y cerebelosa inespecífica. La evolución es mala; la mayor parte de los pacientes es incapaz de caminar a los 10-15 años.

Clínicamente la ataxia se acompaña por movimientos oculares anormales. En el 25% de los casos se asocia con coreoatetosis y, en la tercera parte de los pacientes, con retraso mental generalmente leve.

Son frecuentes los defectos inmunológicos humorales y celulares. Los recuentos linfocitarios son bajos, la respuesta de los tests dérmicos son pobres y la

proliferación leucocitaria ante mitógenos es deficitaria. Los valores de IgA e IgE son bajos o están ausentes, los de IgG, normales o bajos, y los de IgM, normales o altos.

Estas alteraciones se manifiestan por infecciones frecuentes, especialmente respiratorias (50-75%), y comúnmente graves.

Aunque el diagnóstico se establece de acuerdo a los hallazgos clinicoanalíticos referidos, la elevación de la alfafetoproteína y del antígeno carcinoembriogénico y la presencia de anomalías cromosómicas inconstantes (inversión y traslocación de los cromosomas 7 y 14) son marcadores precoces y fiables para el diagnóstico.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

La enfermedad de Von Hippel-Lindau o angiomatosis retinocerebelosa es un TNC con un patrón de herencia autosómico dominante, con una penetrancia del 80-90%. El gen ha sido mapeado en el cromosoma 3p35-p26.

Las manifestaciones oculares se observan a partir de la segunda década de la vida. Se caracterizan por la presencia de angiomas retinianos, generalmente múltiples y con frecuencias bilaterales. Pueden cursar con hemorragias, desprendimiento de retina, glaucoma o cataratas.

Comprenden los hemangioblastomas cerebelosos y medulares fácilmente objetivables en los estudios neurorradiológicos. Los primeros se observan en la mitad de los pacientes y se manifiestan clínicamente por un síndrome hipertensivo intracraneal o un síndrome cerebeloso completo. Los segundos son habitualmente asintomáticos.

En el Dx se establece de acuerdo a los hallazgos descritos. La vigilancia debe extremarse ante la presencia de una lesión compatible en retina o cerebelo. Aproximadamente el 20% de los pacientes con angiomas de retina desarrollará complicaciones neurológicas, y en contrapartida, el 45% de los pacientes con hemangioblastomas cerebelosos tiene afección retiniana. De igual forma, son necesarios los controles clínicos, ecográficos y analíticos específicos para el cribado periódico de las complicaciones abdominales.

Síndrome de Klippel-Treunay

Es un síndrome infrecuente y esporádico, reconocible al nacimiento.

Alteraciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas incluyen los angiomas capilares y los hemangiomas cavernosos de trayectos irregulares. Pueden asociarse con trastornos de la pigmentación. La hipertrofia corporal, especialmente de extremidades inferiores, es habitual y no siempre ipsilateral a las lesiones de piel.

Alteraciones neurológicas

La macrocefalia es común. Cuando las lesiones cutáneas afectan a la cara o la calota, los pacientes pueden asociar retraso mental.

La neuroimagen pueden poner de manifiesto la presencia de malformaciones arteriovenosas, drenajes venosos anómalos, calcificaciones intracraneales o trastornos de la migración neuronal.