

## SINDROMES NEUROOCUTANEOS

Los síndromes neurocutáneos se caracterizan por la asociación de trastornos neurológicos y manifestaciones dermatológicas, que a menudo son lo suficientemente específicas para permitir un diagnóstico precoz con implicaciones pronósticas, genéticas y de seguimiento que redundan en una mejor atención al paciente pediátrico, aún en ausencia de un tratamiento etiológico.

El concepto de enfermedad neurocutánea es prácticamente clínico. Comenzó a principios del siglo XX bajo la premisa del origen embriológico común de la piel y el SN y la aparición de signos de afectación en ambos. Este concepto teórico ha ido disminuyendo aparentemente en relevancia, conforme han avanzado los medios técnicos, pero permanece como un relevante constructo en la práctica real. De esta manera, hemos ido pasando por el concepto de Facomatosis, que Van der Hoeve (1933) introdujo para referirse a la NF, la Esclerosis Tuberosa (ET) y la enfermedad de VHPL; Facomatosis deriva de facoma (del griego fakoos = lente, lentejuela) y se refiere a las lesiones congénitas, múltiples y bien circunscritas, que se encuentran como islas en medio de un órgano por lo demás normal. Posteriormente, se introdujo el concepto de Hamartomatosis tras la inclusión del síndrome de Sturge-Weber (SSW) dentro de estos procesos. La hamartia es un trastorno de la diferenciación y organización celular definido y localizado dentro del tejido de un órgano. En general, podemos definir estos cuadros como: un conjunto de síndromes caracterizados por la afectación conjunta de las diferentes estructuras generadas en el desarrollo embriológico del neuroectodermo (Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Periférico y piel con sus anejos), es decir, síndromes neuro-cutáneos.

**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 gónadas pueden determinar la transmisión de la enfermedad. El gen responsable (NF1, localizado 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.

**Manifestaciones cutáneas:** Las manchas café con leche son indiscutiblemente el marcador de la NF, ya que la práctica totalidad de los pacientes las presentan al nacer o en los primeros cuatro años de vida, aunque abundan también en la población general y pueden ser una manifestación de



otros síndromes y enfermedades. Es poco probable que se manifiesten después de los 4 años. Son máculas de color marrón claro, con un borde bien definido, de forma redondeada, oval o fusiforme y tamaño variable. Su distribución es habitualmente generalizada, pero puede ser zosteriforme o siguiendo las líneas de Blaschko y otros patrones cutáneos sugestivos de mosaicismo somático.

**Efélides axilares.** Un signo clásico de la enfermedad son máculas de 2-3 mm de diámetro, similares a las efélidas o pecas normales, que se agrupan en las axilas (y más raramente en otras zonas intertriginosas, como las ingles). Este signo prácticamente patognomónico se conoce como moteado axilar o signo de Crowe. Aparece en la infancia, pero un poco más tarde



que las máculas café con leche, y a los 7 años se encuentra en el 90% de los pacientes.

Los neurofibromas, tumores benignos derivados del nervio periférico y sus envolturas, son los tumores cutáneos característicos de la enfermedad, aunque también pueden presentarse de manera aislada. Se encuentran en el 50% de los pacientes a los 10 años, y en el 85% a los 20. Se distinguen básicamente tres tipos de neurofibromas: cutáneos, plexiformes, y difusos. Los neurofibromas cutáneos son pápulas sesiles, cupuliformes, que se hacen pediculadas cuando crecen. Tienen una consistencia blanda, y en casi todos los casos se pueden introducir hacia el interior de la piel mediante una ligera presión con el dedo (signo del ojal). Su coloración es la de la piel normal, o de un tono rosado o violáceo. A lo largo de años aumentan en número y algunos pueden alcanzar un gran tamaño, convirtiéndose en masas pedunculadas colgantes.

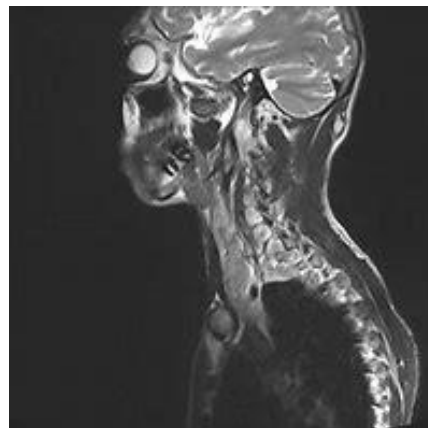


Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen un retraso mental variable, que generalmente es leve. Son frecuentes las cefaleas, los trastornos del habla, y trastornos adaptativos que parecen derivar de la naturaleza incurable y deformante de la enfermedad. El glioma óptico es el tumor intracraneal más frecuente en la NF, pero existe una predisposición a desarrollar otros tumores gliales: astrocitomas y schwannomas, principalmente.

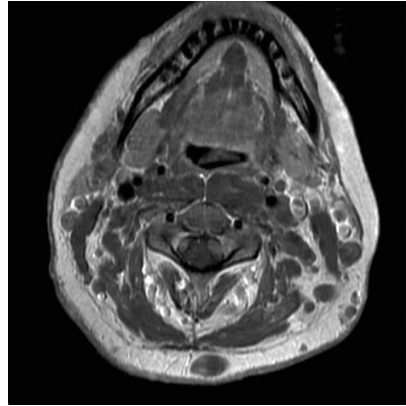
El diagnóstico de la NF es principalmente clínico, merced al cumplimiento de, al menos, dos de los criterios diagnósticos descritos, pero también puede analizarse el defecto genético específico.

*Criterios diagnósticos:*

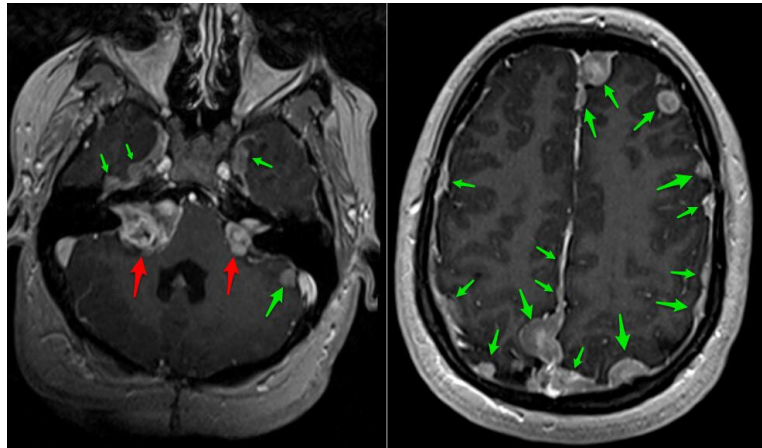
- 5 o más manchas café con leche
- 2 o más neurofibromas o 1 neurofibroma plexiforme



- Efélides inguinales o axilares
- 3 o más nódulos de Lisch
- Glioma de vías ópticas
- Displasia de hueso esfenoidal
- Adelgazamiento de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella
- Un familiar directo afecto



El diagnóstico debe ser corroborado por sus manifestaciones clínicas, los signos exploratorios cutáneos, óseos, neurológicos y oftalmológicos, tanto en el paciente como en sus familiares de primer grado. Anualmente se controlará el desarrollo ocular y su agudeza visual, la posibilidad de hipertensión arterial (HTA), escoliosis y desarrollo psicomotriz escolar. La RMN constituye un elemento importante para el seguimiento de tumores neurales internos, óseos y oculares, aunque algunos dudan de su utilidad en exploraciones rutinarias asintomáticas.



El punto más importante, y aún sin solución definitiva, es el posible diagnóstico genético, tanto en el paciente sospechoso como con diagnóstico prenatal, sobre todo si alguno de los padres presenta la enfermedad puesto que la posibilidad de transmitirlo es del 50%.

Manejo: El tratamiento se basa en el manejo de síntomas y posibles complicaciones (especialmente asociadas al crecimiento tumoral). La indicación quirúrgica va a depender del tipo de tumor, su localización, el compromiso de tejidos adyacentes y las complicaciones asociadas. Se estima que la expectativa de vida de los pacientes con NF1 es alrededor de 8 años menor que en la población general. La presencia de tumores malignos es la primera causa de esta disminución de la sobrevida.

**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 loci genéticos principales, situados en 9q34 y 16p13.3. En general, se puede decir que todo órgano ha sido en alguna ocasión detectado como afectado en el CET a excepción del SNP, el músculo esquelético y la glándula pineal. Las alteraciones patológicas que se encuentran en el CET son de tres tipos: 1) Hamartias, presentes desde el nacimiento. La hamartia mejor conocida es la tuberosidad cortical. 2) Hamartomas, presentes o no desde el nacimiento, pueden progresar y revertir en las diferentes localizaciones. Como ejemplo, están: los rhabdomiomas cardíacos o los angiofibromas faciales y el tumor subependimario de células gigantes. Angiomiolipoma renal, linfangioleio miomatosis pulmonares. 3) Hamartoblastomas, solo se encuentran a partir de la tercera década de la vida, como el carcinoma renal. La afectación cutánea (96%) incluye: las manchas acrómicas ocurren en un 60-90% de los casos, aparecen generalmente desde el nacimiento o primer año y tienen una forma lanceolada característica, pudiendo ser incluso el único signo de CET. Los angiofibromas faciales (también llamado adenoma sebáceo) aparecen generalmente entre los 4-6 años



(hasta un 40% antes de los 3 años) llegando a estar en el 45-70% de los adolescentes y adultos. Predominan en mejillas y surco nasogeniano, como nódulos carnosos que imitan el acné. Son lesiones patognomónicas y también pueden aparecer en solitario, como signo único de CET. Los fibromas ungueales (o tumores de Koënen) tienen también aspecto carnosos y son un signo tardío, a veces único, de CET, alcanzando el 20% en los adolescentes y siendo patognomónicos.

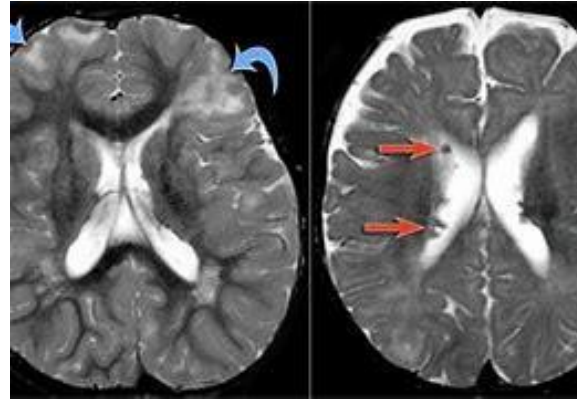
El diagnóstico se puede hacer a partir de una serie de criterios o hallazgos. El diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa se establece cuando se constatan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores; es probable cuando el paciente cumple un criterio mayor y uno menor, y posible cuando cumple un criterio mayor o bien dos o más menores. Desde el punto de vista



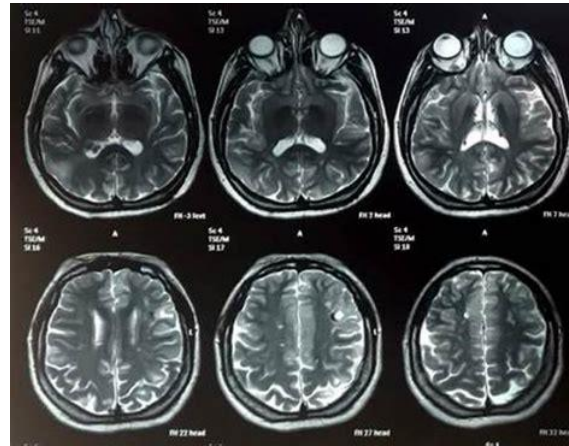
neuropediátrico, es el cuadro que más complicaciones produce en niños y adolescentes. El tratamiento debe valorarse en función de la sintomatología asociada, epilepsia, tumores, etc.

### *Crterios mayores*

- Angiofibromas faciales o placa en la frente
- Fibromas ungueales o periungueales múltiples no traumáticos
- Manchas hipomelanóticas (tres o más)
- Placa de piel de zapa (nevus del tejido conectivo)
- Hamartomas nodulares retinianos múltiples
- Tubérculos corticales\*
- Nódulos subependimarios
- Astrocitoma subependimario de células gigantes



- Rabdomioma cardiaco, único o múltiple - Linfangiomiomatosis pulmonar\*\*
- Angiomiolipoma renal\*\*



### *Crterios 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 “confeti”
- Quistes renales múltiples

**Ataxia telangiectasia:** Ataxia-telangiectasia es una afección genética poco frecuente que afecta al sistema nervioso central, el sistema inmunitario y otros sistemas del cuerpo. Los niños con esta afección tienen ataxia, o dificultades para coordinar sus movimientos. También tienen pequeños grupos de vasos sanguíneos dilatados, llamados telangiectasias, que se dan en los ojos y la superficie de la piel. En comparación con las personas que no tienen ataxia-telangiectasia, corren un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer de la sangre y del sistema inmunitario. En las personas con ataxia-telangiectasia, la ataxia suele comenzar a principios de la niñez, típicamente antes de los 5 años, y empeora con el correr del tiempo. La mayoría de los niños con ataxia-telangiectasia eventualmente tendrá dificultades para caminar y problemas de equilibrio y coordinación manual.

La ataxia cerebelosa es generalmente el primer signo de esta entidad. Tiene sus inicios en la infancia, y suele evidenciarse cuando el infante inicia la marcha (usualmente entre los 12 y los 14 meses); movimientos anormales de la cabeza pueden hacerse visibles desde esta edad, estos podrían simular afirmaciones o negaciones repetitivas sin motivo aparente. Al avanzar el cuadro clínico, es notorio el



compromiso neuro motor de los pacientes y puede ser confundido con cualquier otro tipo de ataxia, sobre todo cuando no han aparecido las telangiectasias. Los datos neurológicos comienzan a manifestarse en el tronco, y conforme la edad del paciente se incrementa, el compromiso en las extremidades se incrementa hasta que los rasgos clínicos corresponden a

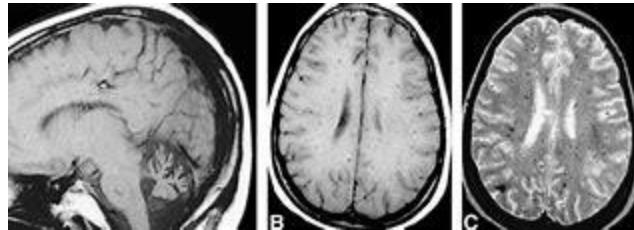
una ataxia verdadera. En la mayoría de los pacientes se presenta coreoatetosis. La habilidad para escribir se ve mermada y disminuye la calidad de la caligrafía. Pasando la primera década de la vida, casi todos los pacientes requieren de una silla de ruedas. Hay disminución o ausencia de los reflejos en los tendones, y los reflejos plantares se encuentran



abolidos. La fuerza muscular, al principio normal, disminuye paulatinamente sobre todo en las piernas; esta incapacidad de movimiento facilita la aparición de contracturas articulares, principalmente distales.

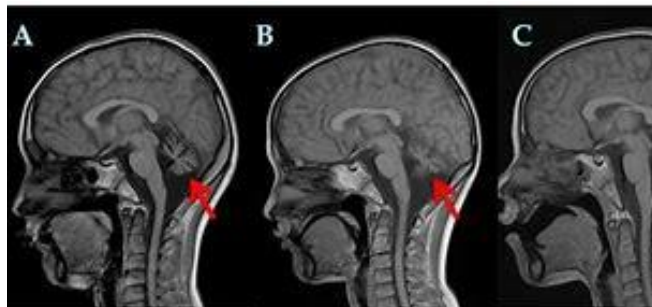
La ataxia-telangiectasia es causada por cambios en un gen conocido como ATM. Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. El gen ATM es necesario para que las células puedan reparar el material genético dañado (ADN). La mayoría de las personas sin ataxia-telangiectasia tienen dos copias funcionales del gen ATM en sus células. Una copia es heredada de la madre y la otra, del padre. Las células de las personas con ataxia-telangiectasia tienen dos copias mutadas del gen ATM. Una copia mutada es heredada de la madre y la otra, del padre. Los cambios hacen que el gen ATM no funcione correctamente. A éstos se los llama mutaciones. Cuando ambas copias del gen ATM tienen mutaciones, las células no pueden reparar los daños a su ADN tan bien como podrían hacerlo en alguien sin ataxia-telangiectasia.

Las células se vuelven inestables y a veces mueren o crecen y forman un tumor. Por eso las personas con ataxia-telangiectasia corren un riesgo más alto de tener algunos



tipos de cáncer. Las personas con sólo una copia mutada del gen ATM no tienen ataxia-telangiectasia ni presentan signos ni síntomas de la afección. A estas personas se las llama “portadoras”. Las portadoras (mujeres con una copia mutada del gen ATM) corren un riesgo levemente más alto de tener cáncer de mama que la población general.

Un médico podría sospechar ataxia-telangiectasia de acuerdo con signos y síntomas de la afección. Se pueden utilizar varios exámenes de laboratorio en apoyo del diagnóstico clínico de ataxia-telangiectasia:

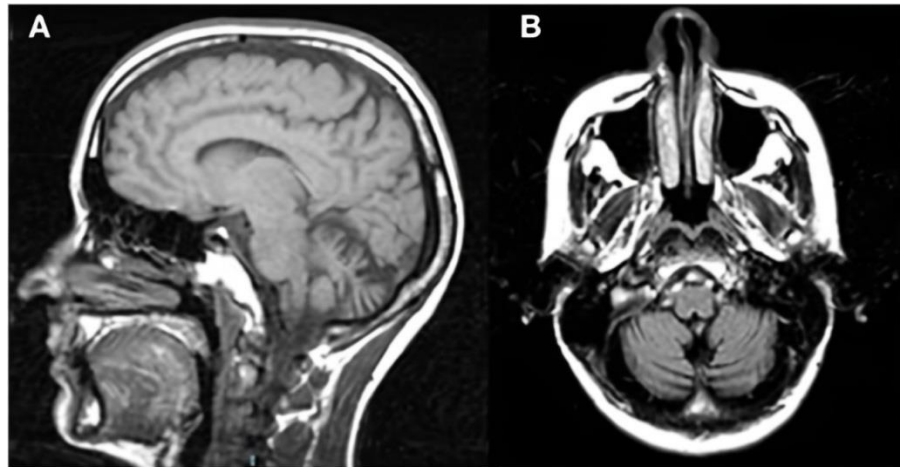


- Exámenes específicos que miden la cantidad de proteína ATM en las células. El gen ATM fabrica una proteína que también se llama ATM. Si una persona tiene una copia mutada del gen ATM, generalmente tendrá niveles de proteína ATM en sus células mucho más bajos que lo normal.
- Análisis de sangre para medir los niveles de una proteína llamada alfa-fetoproteína. Más del 95% de las personas con ataxia-telangiectasia tienen niveles altos de alfa-fetoproteína, pero los niveles son muy bajos en la mayoría de las



personas que no tienen esta afección. Los médicos no saben por qué el nivel de alfa-fetoproteína es tan alto en las personas que padecen esta afección.

- Exámenes de radiosensibilidad para medir cuán bien puede reparar el ADN dañado una célula. Las células normales que contienen proteína ATM funcional deberían poder



repararse solas tras la exposición a radiación. Las células de personas con ataxia-telangiectasia no sobreviven normalmente tras la exposición a radiación porque no logran reparar tan bien el ADN.

- Análisis de cromosomas para buscar la traslocación que se puede dar en células tratadas con una sustancia química determinada. Los cromosomas son las partes de la célula que contienen el material genético (ADN). Una traslocación se da cuando los cromosomas se rompen y los fragmentos se vuelven a unir de forma inadecuada a otros cromosomas.

Las personas que consideren la posibilidad de hacerse pruebas prenatales deben trabajar con un asesor genético para analizar los pros y los contras de las pruebas. El asesor genético puede además ayudar a los padres a decidir cómo desean manejar los resultados de las pruebas. Pruebas antes del embarazo: las pruebas que se hacen antes del embarazo se llaman diagnóstico genético previo a la implantación (preimplantation genetic diagnosis, PGD). Este tipo especial de prueba genética se hace junto con la fertilización in vitro (IVF, por sus siglas en inglés). Las PGD ofrecen una manera de someter a los embriones a pruebas de detección de mutaciones de ATM conocidas antes de introducirlos en el útero. Pruebas que ocurren durante el embarazo - Pruebas que se pueden hacer para ver si un embarazo está afectado con mutaciones conocidas de ATM. Un médico obtiene células del embarazo de una de dos formas:

- Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS, por su sigla en inglés) — durante el primer trimestre (primeros tres meses).
- Amniocentesis — durante el segundo trimestre o después (últimos seis meses).

El tejido recolectado se puede analizar para detectar la presencia de mutaciones de ATM identificadas en la familia. Ambas pruebas conllevan riesgos menores y se deben analizar con un médico o un asesor genético experimentados.

No existe tratamiento curativo para los individuos afectados con AT. Los intentos por llevar a los pacientes a una mejoría real y duradera han tenido pocos resultados. El diagnóstico debe realizarse lo más tempranamente posible, pues esto ayudará a prevenir las infecciones que puedan presentarse, además el esquema de vacunación debe cubrir patógenos respiratorios como virus de Influenza y neumococo debido a que las infecciones de vías respiratorias son causa frecuente de morbilidad y mortalidad. El empleo de inmunomoduladores e inmunosupresores como el interferón, levamisol o ciclofosfamida ha tenido cierta utilidad en el control de las infecciones y su recurrencia. Los pacientes deben ser animados a realizar todas las actividades que sean posibles, los niños deben ser apoyados en la escuela de manera regular, para que puedan mantener un estilo de vida normal. Terapia física y ocupacional debe ser incluida en el tratamiento para retardar la aparición de rigidez muscular y mantener la movilidad. Los estudios con rayos X y medios contrastados se deben evitar al máximo, debido al riesgo de roturas cromosómicas y daño al ADN que tienen estos pacientes, dejándolos exclusivamente cuando no exista otra forma de proporcionar algún diagnóstico.