

Aproximación clínico diagnóstica de los síndromes neurocutáneos más frecuentes

Clinical and diagnostic approximation of the most frequent neurocutaneous syndromes

Benilda Martel^{1a}, Daniel Figueroa-Zelaya^{2a}

RESUMEN

Los síndromes neurocutáneos son un conjunto de enfermedades de naturaleza displásica acuñadas bajo esta denominación por el patrón común de afectar estructuras derivadas principalmente del neuroectodermo. Estos síndromes se caracterizan por la presencia de lesiones hamartomatosas que comprometen la piel, sistema nervioso central y periférico y otros órganos. La piedra angular del diagnóstico de los síndromes neurocutáneos es una anamnesis detallada y examen físico basados en la sospecha clínica para poner en evidencia manifestaciones que en conjunción pueden ser lo suficientemente específicas para sospechar o identificar un síndrome determinado. El objetivo de esta revisión es describir los perfiles clínicos de los síndromes neurocutáneos más frecuentes y

así ofrecer al médico las herramientas que faciliten el diagnóstico clínico y orientar el manejo posterior. Se realizó una búsqueda y revisión bibliográfica en bases de datos electrónicas (PubMed, HINARI, SciELO, Google Scholar, Biblioteca Virtual en Salud Honduras) utilizando las palabras clave: neurocutáneos, síndromes, facomatosis, diagnóstico y sus homologas en idioma inglés. Los artículos seleccionados para información actualizada fueron publicados entre 2010 y 2015. Otros artículos citados publicados previos al intervalo antes mencionado fueron utilizados para antecedentes solamente.

Palabras Clave: Síndromes Neurocutáneos, Mutación, Genética (Fuente: DeCS-BIREME)

RESUMEN

Neurocutaneous Syndromes are a group of dysplastic nature diseases coined under this name by the common pattern of affecting structures mainly derived from the neuroectoderm. These syndromes are characterized by the presence of hamartomatous lesions involving the skin, central and peripheral nervous system and other organs. The cornerstone of diagnosis of the Neurocutaneous Syndromes is a detailed anamnesis and physical examination based on clinical suspicion to bring out manifestations that in conjunction can be specific enough to suspect or identify a particular syndrome. This review objective is to describe the clinical profiles of the more frequent neurocutaneous syndromes and thus offer tools that facilitate clinical

diagnosis and guide subsequent management by the physician. The search and review of the literature was made on electronic databases (PubMed, HINARI, SciELO, Google Scholar, Biblioteca Virtual en Salud Honduras) using the keywords: Neurocutaneous Syndromes, phakomatosis, diagnostic and its homologous in English language. Articles selected for up-to-date information were published between 2010 and 2015. Other cited articles published prior to the above mentioned interval were used for background information only.

Key words: Neurocutaneous Syndromes, Mutation, Genetic (source: MeSH NLM)

1. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras

a. Médico Dermatóloga b. Médico

Recibido: 05-07-2015 Aprobado: 20-09-2015

Citar como: Martel B, Figueroa-Zelaya D. Aproximación clínico diagnóstica de los síndromes neurocutáneos más frecuentes. Rev Hisp Cienc Salud. 2016;2(1): 71-80

INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurocutáneos también conocidos como “hamartoblastosis”, “displasias neuroectodérmicas”, “neuroectodermosis” o “neurocristopatías” son un conjunto de enfermedades con características genéticas, patológicas y clínicas diversas, que tienen en común su origen en un trastorno disgenético que resulta en el desarrollo displásico de estructuras derivadas de las capas germinales embrionarias; principalmente del neuroectodermo^{1,2}. De allí que las lesiones del sistema nervioso central, periférico y sus cubiertas pueden coincidir con anomalías de otros órganos o vísceras y muy frecuentemente se asocian a lesiones cutáneas.

La afección del sistema nervioso asociada a manifestaciones dermatológicas y de otros órganos pueden ser lo suficientemente específicas para facilitar el diagnóstico de un síndrome específico^{2,3}.

La etiología establecida por un trastorno genético subyacente determina que la mayoría de los síndromes neurocutáneos tengan un frecuente comportamiento heredofamiliar⁴. Estos síndromes se asocian a lesiones tumorales hamartomatosas que pueden originarse en varios órganos y ser o a la vez convertirse en lesiones malignas³. Por su amplia afección dentro de la economía del cuerpo humano la intervención y manejo de estas entidades nosológicas requiere de un manejo multidisciplinario.

Las primeras descripciones de síndromes neurocutáneos datan de 1859 cuando Virchow publicó las primeras descripciones

de lo que en 1948 Von Bogaert denominó Melanosis neurocutánea; dos años después de Virchow fue descrita por Rokitsky una paciente de 14 años afectada por un nevus pigmentado gigante e hidrocefalia asintomática². En años posteriores distintos autores describieron cuadros clínicos que con el transcurrir de los años establecieron el espectro de lo que hoy son los síndromes neurocutáneos. El objetivo de esta revisión es describir los perfiles clínicos de los síndromes neurocutáneos más frecuentes y así ofrecer al clínico las herramientas que faciliten el diagnóstico clínico y orientar el manejo posterior

CLASIFICACIÓN

La primera clasificación y discusión de los síndromes neurocutáneos como entidad clínica fue realizada por el oftalmólogo holandés Jan Van der Hoeve quien también acuñó el término “Facomatosis” (*phako* = Mancha) en 1932^{3,4}. Al referirse a estas patologías incluyó cuatro entidades distintas entre sí: Neurofibromatosis, Esclerosis Tuberosa, Síndrome de Sturge-Weber y Síndrome de Von Hippel Lindau; en la actualidad se conocen 20 o 30 trastornos distintos designados bajo esta denominación³. A partir de entonces han surgido distintas formas de clasificar los síndromes neurocutáneos. Los criterios de clasificación utilizados en algunas ocasiones se basan en la línea germinal embrionaria predominantemente afectada, según el tipo de herencia genética o según el trastorno cutáneo predominante (Cuadro 1)^{4,5}.

Cuadro 1. Clasificación de Síndromes Neurocutáneos

Según la Línea Germinal Afectada Predominante	Basado en el Trastorno Cutáneo Predominante	Según el Tipo de Herencia
1. Predominio Neuroectodermo	Trast. Neurocutáneos que cursan con manchas café con leche	Enfermedades de Herencia Autosómica Dominante
von Recklinghause, Esclerosis Tuberosa, Sind de Watson, Sind de Walter Polasnký	Trast. Neurocutáneos que cursan con Manchas hipomelánicas	Enfermedades de Herencia Autosómica Recesiva
	Trast. Neurocutáneos que cursan con Discromías extensas	Enfermedades con Herencia ligada a X
2. Predominio Mesodérmico	Trast. Neurocutáneos que cursan con manchas melánicas	Enfermedades con Herencia desconocida o Múltiple
Sind. de Sturge Weber, von Hippel Lindau, Sind. Klippel Trenaunay, Enf. De Orlor Weber	Trast. Neurocutáneos que cursan con Angiomas	Anomalías congénitas y vasculares

NEUROFIBROMATOSIS

La neurofibromatosis es un grupo de enfermedades genéticas multisistémicas que afectan a las tres líneas germinales embrionarias (Ectodermo, mesodermo y endodermo), de allí se explica que afecte la piel, el sistema nervioso, huesos, glándulas endocrinas y en algunas ocasiones produce hamartomas en otros órganos⁶. Fue descrita por primera vez a por Friedrich von Recklinghausen a finales del siglo XIX cuando publicó una serie de casos de pacientes con lesiones cutáneas y tumores en el sistema nervioso central y periférico¹. No fue sino hasta principios del siglo XX que se reconoció la neurofibromatosis tipo 2. Otros autores han descrito otros tipos de neurofibromatosis que van del tipo 3 al 6. Cabe resaltar que los tipos de presentación más frecuente siguen siendo el tipo 1 y 2 por lo que serán los únicos descritos en esta publicación⁴.

La anomalía genética subyacente a la neurofibromatosis está ubicada en el locus de los genes NF1 y NF2 ubicados en los cromosomas 17q11.2 y 22q12.2 respectivamente; estas mutaciones se heredan de manera autosómica dominante^{3,4}. Las mutaciones descritas se presentan de novo en más de la mitad de los pacientes. La mutación de gen NF1 resulta en la pérdida de la función de la Neurofibromina; proteína que mantiene al protooncogen Ras en su forma inactiva³. El gen NF2 codifica la proteína Merlina la cual actúa como reguladora del crecimiento, motilidad y remodelamiento celular al inhibir las señales mitogénicas y motogénicas extracelulares³.

La neurofibromatosis tipo 1 o Síndrome de Von Recklinghausen se presenta con una incidencia de entre 1:3000 a 1:5000 nacidos^{1,3-5}. Se caracteriza por lesiones cutáneas importantes definidas por maculas o manchas café con leche (*taches de café au lait*) sumado a tumores de las láminas nerviosas, gliomas ópticos, tumores del sistema nervioso central, anomalías óseas, existencia de algún grado de déficit cognitivo y un riesgo aumentado de lesiones malignas externas al sistema nervioso central⁷.

Las manchas café con leche pueden distribuirse por toda la superficie corporal pero de forma sobresaliente se ubican en el cuello, tronco (Axilas e ingle) y casi siempre respetando la cara^{1,4,5}. Sus características morfológicas corresponden a placas planas, de forma ovoide y bordes bien definidas pigmentadas de predominio color marrón, con diámetros entre 1-20mm⁴. Se pueden presentar en el recién nacido y casi en todos los pacientes con NF1 al año de edad. Este hallazgo

será consistente en el 95% de los pacientes con NF1⁴. Aunque el diagnóstico considerado más frecuentemente en presencia de manchas café con leche es NF, estas lesiones no son patognomónicas de NF1⁸.

Los neurofibromas son tumores benignos que se originan de las células de Schwann de los nervios periféricos en cualquier parte del sistema nervioso periférico; aunque más frecuentes en la piel también pueden afectar cualquier órgano⁸. Las características clínicas de la Neurofibromatosis tipo 2 se restringen a casi solamente a tumores del sistema nervioso central y periférico, algunas anomalías cutáneas y otras anomalías no relacionadas al sistema nervioso central. Su incidencia es de 1:40000 nacidos vivos⁹.

La NF2 se diagnostica generalmente durante la edad adulta con una edad promedio de 20 años siendo la presentación más común la pérdida auditiva por el desarrollo de Schwannoma vestibular u otros síntomas secundarios a meningiomas o Schwannomas espinales^{8,9}.

Pueden haber escasas manchas café con leche en la NF2 pero rara vez son suficientes para cumplir criterios diagnósticos de NF1 (Cuadro 2)⁹.

Las Neurofibromatosis presentan una mayor propensión a desarrollar tumores de la vaina nerviosa periférica. Estos tumores se dividen en 3 subtipos: Neurofibromas, Schwannomas y tumor maligno de la vaina nerviosa⁸⁻¹⁰. Los Schwannomas son característicos de NF2 mientras el resto se observan en casos de NF1⁹.

De la misma manera también tienen riesgo de desarrollar tumores intracraneales. Mientras en NF2 casi de manera universal desarrollan Schwannomas Vestibulares bilaterales; la mitad de los pacientes con NF2 desarrollan meningiomas y con una incidencia tan alta como 33% presentan Ependimomas y astrocitomas⁹. Los tumores de sistema nervioso central más comunes son los gliomas de la vía óptica en hasta el 15% de los niños con NF1^{9,10}.

Las manifestaciones en órganos distintos al sistema nervioso son comunes en NF1 y ausente en NF2. Estas manifestaciones incluyen pseudoartrosis, displasia esfenoidal y vertebral, corta estatura, escoliosis, hipertensión, defectos cardíacos congénitos, estenosis de arteria renal, leucemia mieloide crónica, feocromocitoma, neurofibromas gastrointestinales¹⁰. (Cuadro 4)

ESCLEROSIS TUBEROSA

La Esclerosis tuberosa conocida también como síndrome de Bourneville-Pringle es en realidad un complejo de enfermedades multisistémicas caracterizada el crecimiento de hamartomas en múltiples órganos incluyendo cerebro, piel, riñón, ojo, corazón y pulmones^{1,3,4,11}. Este complejo causa trastornos neurológicos incapacitantes que incluyen retardo mental, autismo y epilepsia^{1,4}. Otras manifestaciones importantes incluyen angiofibromas, angiolipomas renales y linfangiomiomatosis pulmonar¹². Esta enfermedad tiene un amplio espectro de presentación de tal manera que muchos pacientes tienen mínimos signos y síntomas y sin ninguna discapacidad neurológica¹². Esta enfermedad fue descrita el neurólogo francés Désiré-Magloire Bourneville y le colocó este nombre por el parecido de las lesiones en la corteza cerebral a los tubérculos de papa^{3,4,12}.

La esclerosis tuberosa es ocasionada por mutaciones genética que se heredan de manera autosómica dominante¹¹. El 65-75% de los casos no hay antecedentes familiares de esclerosis tuberosa¹¹. Estas mutaciones están ubicadas en el

loci de TSC1 en el gen 9q43 y TSC2 en el gen 16p13.3^{1,3,11}. Ambas mutaciones puede producir el mismo fenotipo y que a la vez varía entre individuos afectados. Las mutaciones de TSC2 representan alrededor del 90% de los casos de este síndrome¹³. El gen TSC1 y TSC2 codifican para las proteínas Hamartina y Tuberina respectivamente¹²⁻¹⁴. Estas mutaciones generan defectos en el citoesqueleto celular, con alteraciones en la adhesión celular, procesos de crecimiento y migración celular¹⁴.

La incidencia de presentación de este síndrome reportada en la literatura es de 1:6000 a 1:9000 a 1:20000 recién nacidos vivos^{1,3}.

La triada clásica que denomina la esclerosis tuberosa es la propuesta por Vogt que corresponde a adenoma sebáceo (Adenoma de Pringle), Epilepsia y Retraso mental (idiotia y oligofrenia)¹⁵. Actualmente el diagnóstico se establece con la sola detección de una mutación patogénica en el gen TSC1 o TSC2 en ADN de tejido normal o por conjunción de criterios clínicos (Cuadro 2)¹⁶.

Cuadro 2. Criterios Clínicos para Diagnostico de Esclerosis Tuberosa

Esclerosis Tuberosa Actualizada (2012)	
Criterios Mayores	Criterios Menores
1. Maculas Hipomelanóticas (>3, al menos 5mm de diámetro)	1. Lesiones cutáneas en confeti
2. Angiofibromas (>3) o placa fibrosa cefálica	2. Piqueteado en esmalte dental (>3)
3. Fibromas Ungueales (> 2)	3. Fibromas Intraorales (>2)
4. Placas Chagrin	4. Parche Acrómico Retiniano
5. Hamartomas Retinianos múltiples	5. Múltiples quistes Renales
6. Displasias Cortical*	6. Hamartomas no renales
7. Nódulos Subependimarios	
8. Astrocitoma Subependimario de Células Gigantes	
9. Rabdomioma Cardíaco	
10. Linfangioleiomiomatosis†	
11. Angiomiolipomas >2†	

Diagnóstico definitivo: Dos criterios mayores o Un criterio mayor con 2 menores
 Diagnóstico posible: Un criterio mayor o dos menores
 *Incluye tubérculos y líneas de migración radial en sustancia blanca cerebral.
 †Una combinación de dos criterios mayores (Linfangiomiomatosis y angiomiolipomas) sin otro criterio no cumple requisitos para criterio definitivo.

La epilepsia es el síntoma de presentación más común en la esclerosis tuberosa presentándose del 80 a 90% de los casos; típicamente se desarrollan durante la niñez e incluso en los primeros años de vida manifestándose como espasmos infantiles en un tercio de los pacientes^{3,13}. Los déficit cognoscitivos y del comportamiento son comunes y se presentan como déficit de atención, de la función ejecutiva, alteraciones visoespaciales, alteración de la memoria, discalculia; mientras mayor déficit neurológico mayor es la probabilidad de autismo³.

Otros trastornos asociados al sistema nervioso incluyen astrocitomas de células gigantes, calcificaciones intracraneales, hamartomas o nódulos corticales y subependimarios, tubérculos intracerebrales, tumores perivasculares, áreas de displasia cortical, agenesia parcial del cuerpo calloso y aneurismas intracraneales¹¹.

Las manifestaciones dermatológicas en la esclerosis tuberosa son diversas. La más frecuente es la presencia de maculas hipomelanóticas, que son un hallazgo a la exploración física del 90% de los menores de 5 años y que suelen estar presentes desde el nacimiento o en la infancia¹⁷.

Los angiofibromas (denominados anteriormente como adenoma sebáceo) el cual es un nódulo, dérmico, de coloración rosácea o roja amarillenta resultado de la proliferación de tejido conectivo, vasodilatación y neo vascularización⁴. Es un hallazgo que aumenta su prevalencia con la edad del paciente siendo del 8% a los dos años hasta el 75% a los 9 años de edad¹⁵. Estudios realizados con series de pacientes adultos con esclerosis tuberosa han reportado angiofibromas con prevalencias tan altas como 90%¹⁸.

Los hallazgos oculares suelen ser incidentales por la escasa sintomatología, estos pueden incluir coloboma del iris, coroides, de cristalino, presencia de glaucoma, despigmentación sectorial del iris, angiofibroma blefaroconjuntival y presencia de hamartomas de la retina^{4,12,13,18}.

Dentro de manifestaciones en otros órganos resaltan la osteopatía quística, estenosis pulmonar o aortica por rabdomiosarcoma cardiaco, riñón poliquístico, hipertensión arterial, angioliopomas, fibrosis pulmonar y quistes pleurales^{4,12,13}.

SINDROME DE STURGE WEBER KRABBE

Esta patología también conocida como angiomatosis encefalotrigeminal, meníngeo cutánea o síndrome de Sturge-Weber-

Dimitri es un trastorno neurológico congénito poco común pero frecuente respecto a otros síndromes neurocutaneos⁴. Se caracteriza por malformaciones capilares faciales junto a otras condiciones neurológicas como epilepsia, cefaleas, deterioro neurológico y cognitivo, hemiparesia acompañados de angiomatosis gingival, glaucoma y defectos en el campo visual^{19,20}. Una de las primeras descripciones de este síndrome se atribuye al oftalmólogo alemán Rudolf Schirmer quien asoció el angioma facial con el buftalmos^{1,19}. William Allen Sturge posteriormente reconoció la asociación ya establecida por Schirmer asociandola además a compromiso neurológico en estos mismos pacientes¹⁹.

Los esfuerzos para determinar la base genética del Síndrome de Sturge-Weber han considerado su origen en mutaciones de genes conocidos que gobiernan la formación vascular como el gen RASA1; sin embargo esta mutación no se encuentra en la mayoría de las pacientes afectados por este síndrome²². Se ha hipotetizado que este síndrome y la manchas en vino de Oporto son causadas por la misma mutación. Recientemente Matthew y colaboradores realizaron un estudio reciente que ha identificado una mutación en el gen GNAQ en el cromosoma 9q21²³. Esta alteración genética está presente en tejidos afectados del 88% de los sujetos estudiados con Síndrome de Sturge Weber y el 92% de los afectados por Manchas en vino de Oporto solamente. Este estudio sostiene que esta mutación somática al afectar un grupo de células progenitoras en distintos momentos del desarrollo embrionario podría determinar la aparición de solamente las manchas en vino de oporto o el Síndrome de Sturge Weber²³. Nakashima y colaboradores realizaron un estudio similar en Japón que reportó la mutación del gen GNAQ en 80% de los 15 pacientes estudiados con Síndrome de Sturge Weber²⁴. La incidencia de este síndrome reportada en la literatura oscila entre 1:20000 a 1:50000 casos por recién nacidos vivos²².

Las manifestaciones clínicas de este Síndrome se han definido con la triada diagnóstica clásica: Malformación capilar facial (Mancha en Vino de oporto), anomalías vasculares intracraneales (angiomas leptomenígeos) y glaucoma²⁰.

Las manchas en vino de Oporto están presentes al nacimiento y se caracterizan por capilares desordenadas, de paredes delgadas y dilatadas ubicados en la dermis y el tejido subcutáneo^{3,8}.

Un estudio reciente realizado en Brasil sugirió que la distribución de estas manchas sigue los territorios de irrigación embrionaria más que los territorios de inervación de un ramo del Nervio Trigémico²⁵. Este estudio de 192 pacientes determinó que el predictor más exacto de resultados adversos es que las manchas en vino de Oporto se ubiquen en la frente más que en el territorio de distribución de la rama oftálmica del quinto nervio craneal (V₁) con un límite inferior delimitado por una línea trazada entre el borde externo de la hendidura palpebral y el límite superior del pabellón auricular²⁵.

Las malformaciones vasculares de las leptomeninges están presentes hasta en el 98% de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sturge Weber y es más común en la piamadre de los lóbulos occipital y parietal ipsilaterales a las manchas en vino de Oporto²¹. Estos Angiomas pueden ocasionar epilepsia, retardo mental, trastornos del desarrollo y episodios de isquemia vascular con sus síntomas respectivos. En el ojo las malformaciones vasculares afectan la conjuntiva, esclera, coroides y retina; resultando en glaucoma congénito, hemangioma y dilatación vascular episcleral, hemangioma coroidal, heterocromía del iris e incluso neovascularización del iris^{19,21}.

Otras alteraciones vasculares afectan la boca incluyen hipertrofia vascular de labios, mucosa oral, encías y área periodontal²¹. También pueden ocurrir malformaciones vasculares viscerales en riñones, bazo, intestino, páncreas, pulmones y glándula tiroideas²¹. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Criterios para Diagnóstico Clínicos de Síndrome de Sturge Weber

Síndrome de Sturge Weber

1. Manifestaciones cutáneas: nevo flámeo o mancha en vino de Oporto por lo general afectando la primera rama del nervio trigémico presente desde el nacimiento, asociado con tumores vasculares (angiomas) de las meninges y corteza cerebral del mismo lado asociado con tumores vasculares (angiomas) de las meninges y corteza cerebral del mismo lado
2. Alteraciones neurológicas: calcificaciones cerebrales (consideradas patognomónicas del proceso), epilepsia, parálisis, paresias o parestesias 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 (buphthalmus) 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 afección Neurooculocutánea define la forma completa, clásica o SW Tipo I.

* La presencia de angioma facial y glaucoma sin angioma leptomeníngeo define la forma bisintomática o SW Tipo II

* La presencia de angioma leptomeníngeo sin involucrar la piel y el ojo define la Forma Frusta o SW Tipo III

VON HIPPEL LINDAU

Este síndrome neurocutáneo también conocido como angio-blastomatosis familiar retinocerebelosa es una enfermedad que se caracteriza por tumores multiorgánicos acompañados de manifestaciones sistémicas numerosas⁴. Estas incluyen hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos, carcinoma renal, feocromocitoma, quistes pancreáticos, tumores pancreáticos^{7,26}. Las descripciones iniciales de este síndrome se atribuyen al oftalmólogo alemán Eugen von Hippel quien describió los tumores vasculares retinianos en una familia de pacientes y al patólogo sueco Arvid Lindau quien reconoció la asociación entre los hemangioblastomas retinianos y cerebelosos con la presencia de tumores viscerales^{27, 28}.

Esta enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante se caracteriza por una mutación del loci del gen VHL ubicado en el cromosoma 3p25-26; este gen codifica la proteína de Von Hippel Lindau que tiene una función supresora tumoral²⁹. La incidencia reportada en la literatura oscila entre 1:52000 a 1:40000 nacidos vivos^{4,27}.

Todos los tumores del espectro del Síndrome de Von Hippel Lindau pueden presentarse también en pacientes que no tienen este síndrome, lo que vuelve más difícil su diagnóstico si el clínico no lo sospecha²⁷.

El hemangioblastoma del sistema nervioso central es la manifestación más frecuente y emblemática del síndrome ocurriendo en el 60-80% de los pacientes con una edad media de diagnóstico de 30 años²⁷. Los hemangioblastomas muy frecuentemente son múltiples, de pequeñas dimensiones; pudiendo simular otros tumores espinales o incluso metástasis³⁰. Estos tumores tienen un crecimiento periódico muy lento alternando con periodos quiescentes. Estos tumores pueden ocasionar policitemia como síndrome paraneoplásico por su producción secundaria de eritropoyetina en el 20% de los casos²⁷.

Los hemangioblastomas retinianos por otro lado ocurren en la mitad de los pacientes con este síndrome y pueden revelar la enfermedad en un tercio de los casos con una edad promedio de diagnóstico de 25 años, aunque pudiesen estar presentes desde la infancia^{26,27}.

El tumor renal de células claras se presenta hasta un 75% de los pacientes con edad de 60 años²⁷. Otras literaturas reportan hasta un 90 a 95% de incidencia general³¹. Estos tumores son generalmente asintomáticos; su diagnóstico suele ser incidental o evidenciado por la presencia de hematuria o dolor²⁷.

La presencia de feocromocitoma tiene una frecuencia del 25% con una edad media de diagnóstico de 27 a 30 años^{27,28}. Con frecuencia son bilaterales, alrededor del 10% son malignos y hasta en 85% de los casos producen síntomas como hipertensión, diaforesis y palpitaciones^{27,28}.

Los tumores pancreáticos neuroendocrinos son otra manifestación que amenaza potencialmente la vida. Estos son tumores afuncionales requieren escisión quirúrgica si su diámetro es mayor de 3 centímetros por el riesgo de invasión local, regional o metástasis^{27,33}. Otra manifestación pancreática son los quistes pancreáticos que tienen poca importancia clínica y que raramente se presentan con dolor abdominal o ictericia colestásica³³.

Otra manifestación es el adenocarcinoma del saco endolinfático que crece del epitelio del acueducto vestibular endolinfático pudiendo extenderse al ángulo pontocerebeloso o al oído medio y de allí destruir el hueso temporal. Este tumor ocasiona pérdida auditiva, tinitus y vértigo. Cuando son bilaterales se consideran característicos del Síndrome de Von Hippel Lindau³³.

La afectación del aparato reproductor en este síndrome es inusual. Cuando lo afecta es menos frecuente en mujeres que en hombres manifestándose como cistadenomas del ligamento ancho y cistadenomas papilar del epidídimo respectivamente³⁴.

Generalmente son asintomáticos y se diagnostican por exploración física y se confirma su presencia por ultrasonido. La resección quirúrgica se reserva para los que son sintomáticos o muy voluminosos. Los criterios diagnósticos de este síndrome se resumen en la cuadro 5³⁴

Cuadro 4. Criterios Clínicos para Diagnósticos de Neurofibromatosis Tipo

Neurofibromatosis tipo 1
<ol style="list-style-type: none"> 1. Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm de diámetro en pacientes prepuberales o mayores de 15 mm en pacientes pospuberal 2. Dos o más neurofibromas (cutáneos o subcutáneos) o un neurofibroma plexiforme. 3. Manchas o pecas en axilas o ingles 4. Glioma óptico 5. Dos o más hamartomas en iris (nódulos de Lisch) 6. Lesión ósea típica (como displasia esfenoidal o pseudoartrosis de tibia) 7. Uno o más antecedentes familiares de primer grado de NF1
Neurofibromatosis tipo 2
<ol style="list-style-type: none"> 1. Neurofibromas bilaterales del VIII par craneal 2. Familiar de primer Grado con NF2 con: <ol style="list-style-type: none"> a. Una masa unilateral del VIII Nervio Craneal, o b. Dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Meningioma Neurofibroma Schwannoma Cataratas Juveniles Capsulares Posteriores

Cuadro 5. Criterios Diagnósticos para Síndrome de von Hippel Lindau

Síndrome de von Hippel Lindau
<ol style="list-style-type: none"> 1. Con Historia Familiar <ul style="list-style-type: none"> Se requiere una o más de estas lesiones <ul style="list-style-type: none"> Hemangioma Capilar Retiniano Hemangioblastoma SNC Lesiones Viscerales: Carcinoma Renal, feocromocitoma, quistes renales/pancreáticos, tumores de los islotes pancreáticos, paraganglioma, cistoadenomas de epidídimo, tumores del saco endolinfático. 2. Sin historia familiar <ul style="list-style-type: none"> Hemangioma Capilar Retiniano y/o hemangioblastoma del SNC (si solo se presenta una de estas tumoraciones, es necesaria una segunda lesión visceral)

Los síndromes neurocutáneos son un conjunto numeroso de enfermedades de presentación clínica diversa y muchas veces variable entre pacientes con el mismo padecimiento. La caracterización clínica de todos los síndromes neurocutáneos descritos en la literatura hasta la fecha sería tan extensa que una sola publicación no es suficiente para abordarla. A pesar de lo anterior, es fundamental desde el punto de vista clínico y diagnóstico que el profesional médico conozca las manifestaciones clínicas de las entidades más comunes dentro de este grupo; esto debido a la morbilidad y mortalidad que estos síndromes conllevan.

Esto es posible mediante la asociación de la constelación de manifestaciones cutáneas, neurológicas y de otros órganos que pueden ser lo suficientemente específicas como para orientar hacia un diagnóstico acertado. Además con el apoyo en técnicas diagnósticas de imagen cada vez más avanzadas y su precio cada vez más asequible, es posible el estudio más exhaustivo del paciente. Estos avances también han alcanzado a las técnicas de biología molecular que hasta la fecha han esclarecido las bases genéticas de algunas de enfermedades, permitiendo conocer y comprender los mecanismos subyacentes a estas y posteriormente buscar nuevas estrategias terapéuticas orientadas a modificar estos mecanismos.

Finalmente, el manejo de los síndromes neurocutáneos varía entre síndrome y síndrome e incluso entre pacientes con la misma afección. Su manejo corresponde a varias disciplinas dentro de las ciencias médicas por la característica multiorgánica y/o multisistémica de estas entidades clínicas

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del presente artículo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Serradell A. Síndromes Neurocutáneos. *Medicine* 2008; 8: 5532-5547.
- Rufo-Campos M, Rufo-Muñoz M. Trastornos neurocutáneos. *Pediatr Integral*. 2003; VII (8):603-613.
- Zaroff C., Isaacs K. Neurocutaneous syndromes: behavioral features. *Epilepsy Behav* 2005; 7(2):133-42.
- Heredia C. Facomatosis; Estado Actual. *Medicina Balear* 2012; 27(2): 31-44.
- Fernandez A., Calleja B. Trastornos Neurocutáneos en la población infantil. *Med Integral* 2002; 40(8):343-53.
- Alvin H., Viral V. *The Growing Spine*. 1ra Ed. Springer Berlin Heidelberg; 2010.
- Jentarra G., Snyder S., Narayanan V. Genetic aspects of neurocutaneous disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2006 Mar; 13(1):43-7.
- Nowak C. The phakomatoses: dermatologic clues to neurologic anomalies. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14 (3):140-9.
- Yohay Kaled. Neurofibromatosis Types 1 and 2. *The Neurologist*. 2006; 12(2): 86-93.
- Jett K., Friedman J. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1 *Genet Med*. 2010 Jan; 12(1):1-11.
- Ruiz M. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2012; 21(54) Suppl 3: S19-24.
- Crino P., Nathanson K., Petri E. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med*. 2006; 355:1345-56.
- Dimario F., Sahin M., Ebrahimi D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin N Am*. 2015; 1-11.
- Padilla F., Mendizabal R., Arcipreste A., Acosta R., Melo G., Rosas I. Esclerosis Tuberosa. *Arch Neurocienc Mex* 2012; 17(2): 132-137.
- Nath J., Dubey A., Pavan R. Analysis of twenty pediatric cases of tuberous sclerosis complex: are we doing enough? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015 Jan-Feb; 81(1):23-8.
- Northrup H., Krueger D.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 October; 49(4): 243-254.
- Jacks S., Witman P. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. *Pediatr Dermatol*. 2015 Mar; 17: 1-8.
- Fernandez M., Boixeda P., Anaja M., Belmar P. Jaen P. Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 2009 Sep; 100(7): 596-601.

20. Nitin N., Jagriti J., and Vinod P. A rare presentation of bilateral Sturge-Weber síndrome. *Oman J Ophthalmol.* 2014; 7(1): 46–48.
21. Sudarsanam A., Ardern-Holmes S. Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol* 2014 May; 18(3): 257-66.
22. Shirley M., Tang H., Gallione C., Baugher J., Frelin L., Cohen B., et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med.* 2013 May; 368(21):1971-9.
23. Nakashima M., Miyajima M., Sugano H., Imura Y., Kato M., Tsurusaki Y., et al. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *J Hum Genet* 2014 Dec; 59(12): 691-3.
24. Waelchli R., Aylett S., Robinson K., Chong W., Martinez A., Kinsler V. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol* 2014 Oct; 171(4):861-7.
25. Zhang J., Ma J., Du X., Wu D., Ai H., Bai J., et al. Clinical and genetic investigation of a multi-generational Chinese family afflicted with Von Hippel-Lindau disease. *Chin Med J (Engl).* 2015 Jan; 128(1):32-8.
26. Richard S., Gardie B., Couvé S., Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2013 Feb; 23(1): 26-37.
27. Huntoon K., Oldfield E., Lonser R. Dr. Arvid Lindau and discovery of Von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2015 Mar: 1-5.
28. Robinson C., Ohh M. The multifaceted von Hippel-Lindau tumour suppressor protein. *FEBS Lett* 2014 Aug; 588(16):2704-11.
29. Ok K. Multifocal Spinal Hemangioblastoma in von Hippel-Lindau Syndrome: A Case Report and Literature Review. *J Korean Soc Radiol* 2015; 72(3): 171-175.
30. Ramirez A. Smith P. Surgical Endocrinopathies. En Springer, Editor. von Hippel-Lindau Disease. 1ra Ed. Suiza: 2015. p. 347-359.
31. Jalbani I., Muhammad Syed., Abbas Farhat. Pheochromocytoma associated with von Hippel-lindau disease in a Pakistani family. *Urol Ann* 2015; 7(1): 120-3.
32. Maher E., Neumann H., Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(6):617-23.
33. Nogales F., Goyenaga P., Preda O., Nicolae A., Vieites B., Ruiz M., et al. An analysis of five clear cell papillary cystadenomas of mesosalpinx and broad ligament: four associated with von Hippel-Lindau disease and one aggressive sporadic type. *Histopathology* 2012; 60(5): 748-57.
34. Salazar R., Gonzalez C., Rozas P., Castro J. Hemangioma capilar retiniano y enfermedad de von Hippel-Lindau: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86(7):218–221.

CORRESPONDENCIA

Daniel Alberto Figueroa Zelaya

Email: danielzelaya_3386@hotmail.com