



Imagen Biomédica

Síndromes neurocutáneos

Servin, Roxana.; Avalos, Manuel; Wagner, Gabriela

Los síndromes neurocutáneos (SNC) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que comprometen principalmente la piel y el sistema nervioso central, estructuras que tienen un origen común en el ectodermo, cuya formación se inicia en las fases precoces del desarrollo embrionario ⁽¹⁻³⁾. Se caracterizan por la presencia de displasias en distintos tejidos y tendencia a la formación de tumores en diversos órganos. Aunque algunos de estos síndromes comparten elementos comunes, poseen características particulares que los diferencian ⁽¹⁾.

En el campo de la medicina molecular se ha contribuido al mejor conocimiento de estas enfermedades, la mayoría tiene una base genética conocida, transmitida por uno de los progenitores o que aparece como una mutación de novo ⁽¹⁾.

La **neurofibromatosis** (NF) constituye uno de los síndromes neurocutáneos más frecuentes; siendo una enfermedad genética progresiva con expresividad muy variable. Existen varios tipos, entre los que se destaca la NF tipo 1 o periférica, que representa el 85 % de los casos ⁽³⁾.

La NF1 es un trastorno hereditario autosómico dominante; aproximadamente el 50% de las personas no tiene historia familiar y la enfermedad se debe a mutaciones espontáneas. Su incidencia es de 1/3.000 nacidos vivos ⁽¹⁻³⁾.

El diagnóstico de la enfermedad es esencialmente clínico y se basa fundamentalmente en las manifestaciones cutáneas ⁽³⁾. Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes y tempranas se encuentran las máculas color café con leche ⁽¹⁻³⁻⁴⁻⁷⁾. Estas se localizan en cualquier región del cuerpo, a excepción del cuero cabelludo, cejas, palmas, plantas y pene. Están presentes desde el nacimiento o poco tiempo después y aumentan en diámetro y número con la edad, especialmente durante la primera década, con una incidencia mayor en los dos primeros años de vida ⁽¹⁻³⁾. La presencia de 6 manchas (**Fig. 1**) café con leche o más (> 0,5 cm de diámetro antes de la pubertad o > 1,5 cm después de la pubertad) es uno de los criterios diagnósticos de la NF1 ⁽⁴⁾. El 10% de la población presenta manchas sin otros estigmas de la enfermedad. Otras manifestaciones cutáneas presentes son pequeñas manchas café con leche (manchas efeloides), de 1 a 4 mm de diámetro, semejantes a las pecas o efélides, localizadas en zonas no expuestas al sol (tronco, parte proximal de las extremidades) o limitadas a las zonas intertriginosas (axilas, pliegues inguinales, párpados superiores, cuello, pliegues submamaros y subglúteos) ⁽¹⁻⁴⁾. La localización axilar (signo de *Crowe*) es importante en el diagnóstico precoz de la NF1, pero no necesariamente es patognomónica, ya que puede verse en otros síndromes ⁽³⁾.



Fig. 1. Neurofibromatosis

Los neurofibromas son tumores benignos característicos de la enfermedad. Se encuentran en el 50% de los pacientes a los 10 años, y en el 85% a los 20. Dentro de estos se pueden considerar tres grupos: cutáneos, subcutáneos y plexiformes, que pueden producir desde alteraciones cosméticas menores hasta deformidades graves cuando son muy extensos, macrosomías, especialmente en extremidades, dolores intensos e impotencias funcionales parciales o totales ⁽³⁾.

Los gliomas de vías ópticas son los tumores intracraneales más frecuentes, presentes en el 15-20% de los casos ⁽¹⁻⁴⁾. La mayoría de ellos cursan de manera asintomática, sin embargo pueden presentarse clínicamente con alteración de la agudeza visual y proptosis; la aparición de los síntomas ocurre generalmente antes de los 6 años y rara vez a partir de la pubertad. En un tercio de los casos puede asociarse a pubertad precoz ⁽¹⁻⁴⁻⁷⁾. Los tumores intracraneales restantes son infrecuentes y se localizan en el tronco cerebral, con rara afectación del cerebelo, corteza, y región subcortical ⁽¹⁾. Al igual que en los tumores de las vías ópticas, los gliomas del tronco cerebral son por lo general astrocitomas pilocíticos; se presentan más adelante en la primera década de la vida, las manifestaciones neurológicas incluyen neuropatías craneales, letargo, inestabilidad de la marcha, o dolores de cabeza ⁽⁴⁾.

Los déficits neurocognitivos son algunas de las manifestaciones más comunes de la NF1 ⁽⁴⁾. La presencia de dificultades de aprendizaje es elevada, en el 50% de los pacientes se objetiva



hipercinesia y déficit atencional, además, trastornos del espectro autista, anomalías de comportamiento y problemas psicosociales también son frecuentes ⁽¹⁻⁴⁾. La presencia de retraso mental es poco habitual (8%) ⁽¹⁾. La epilepsia afecta al 3,5-7,5% de los niños con NF1, dentro de la cual se han descrito todo tipo de crisis ⁽¹⁾.

La **esclerosis tuberosa** (ET) es una enfermedad autosómica dominante. El 60-70% de los casos son esporádicos y se han identificado dos genes causantes, TSC1 y TSC2, localizados en los brazos cortos de los cromosomas 9 y 16 respectivamente, que actúan probablemente como supresores tumorales ⁽¹⁻²⁾. Tiene una prevalencia aproximada de 1-1,5/10.000 personas ⁽¹⁾.

Se trata de un complejo sindrómico que se caracteriza por la formación de hamartomas en múltiples órganos y sistemas ⁽⁵⁻⁷⁾. En la población pediátrica son más frecuentes las manifestaciones cutáneas ⁽⁵⁾. Los angiofibromas o adenomas sebáceos son lesiones características de la ET; aparecen entre los 2 y 6 años como pápulas eritematosas que asientan frecuentemente sobre la región nasogeniana, pueden ser unilaterales y respetan relativamente la región perioral ⁽¹⁻²⁾.

Las máculas hipomelanóticas son lesiones hipomelánicas frecuentes (90-100%) y precoces. Son irregulares, de forma lanceolada, con bordes dentados y tamaños variables que recuerdan una hoja de fresno (**Fig. 2**). Estas manchas son inespecíficas ya que se las puede observar hasta en el 1% de los recién nacidos sanos. Además pueden adquirir otras formas o afectar al cuero cabelludo en forma de mechones blancos, siendo el primer signo de la enfermedad en algunos casos ⁽¹⁻²⁾.



Fig. 2. Esclerosis tuberosa



Otro hallazgo hamartomoso dermatológico habitual es la piel de marrasquino (*peau du chagrin*), un nevus de tejido conectivo, que se objetiva en la tercera parte de los pacientes, formando placas ligeramente elevadas, parduzcas en el área lumbar. Los fibromas ungueales o tumores de- *Koenen* son patognomónicos de la ET, se manifiestan en el 50% de los casos aunque rara vez se ven en la edad infantil. Las placas fibrosas son formaciones sobreelevadas que suelen observarse ya al nacimiento, asentadas sobre la frente o las mejillas ⁽¹⁻²⁾.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en aproximadamente el 85% de los niños y adolescentes e incluyen: epilepsia, deterioro cognitivo, problemas de conducta y autismo ⁽⁵⁻⁷⁾. Según ciertos estudios, las mismas reflejan anomalías estructurales del cerebro y representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en los individuos afectados ⁽⁵⁻⁷⁾.

La epilepsia es el trastorno neurológico más característico, la cual comienza por lo general en los primeros meses de vida y afecta desde el 60% al 90% de los pacientes ⁽¹⁻⁵⁾. Las crisis pueden tener diferentes formas de presentación; las más frecuentes son los espasmos infantiles, las crisis tónicas, atónicas o parciales complejas ⁽¹⁻⁵⁾.

El Retraso mental se observa en hasta un 50% de las personas afectadas, de las cuales la mayoría presentan convulsiones ⁽⁷⁾. Son igualmente frecuentes el autismo, los trastornos psicóticos, la conducta hiperkinética o la agresividad ⁽¹⁾.

La ET, al igual que otros trastornos neurocutáneos, se asocia con tumores intracraneales. Los nódulos subependimarios son hamartomas característicos de este síndrome. La presencia de tumores o astrocitomas gigantocelulares no supera el 5% de los casos ⁽¹⁻²⁻⁵⁻⁷⁾.

La *hipomelanosis de Ito* (HI) es considerada como un síndrome neurocutáneo sistémico; es el tercer SNC más frecuente, después de la NF1 y la ET ⁽¹⁻⁹⁾. Si bien la base hereditaria es confusa se cree que la HI es causada por un estado de mosaicismo cromosómico derivado de translocaciones X/ autosoma, estando regularmente involucrado el locus Xp11; sin embargo, no existe consenso sobre la identidad del gen de la HI. Se describe una frecuencia de 1 en 1000 pacientes nuevos en un servicio de dermatología pediátrica ⁽⁹⁾.

Se caracteriza por presentar manchas hipocrómicas asociado a trastornos neurológicos, oculares y ortopédicos ⁽⁹⁾.

Las lesiones cutáneas se encuentran en todos los individuos afectados, se presentan como máculas hipopigmentadas en tronco y extremidades, unilaterales, que se distribuyen en patrón lineal y anular, siguiendo el trayecto de las líneas de *Blaschko*, en ocasiones adquieren figuras peculiares en forma de bandas, líneas en zigzag, formas geográficas, entre otras (**Fig. 3**). En el 50% de los casos se presentan desde el nacimiento, o la otra mitad dentro de los primeros meses de vida ⁽⁹⁾. También, son frecuentes otras alteraciones pigmentarias (38%) como las manchas café con leche, cutis marmorata, nevus angiomatosos, nevus de *Ota*, mancha mongólica, ictiosis, morfea, sin incidir en mayor severidad del cuadro ⁽¹⁻⁹⁾.



Fig. 3. Hipomelanosis de Ito

El compromiso del SNC se describe en el 94-100% de los pacientes. El retraso mental ya sea leve, moderado o severo, se encuentra en el 40-60% de los individuos afectados ⁽⁹⁾. Las crisis convulsivas son la segunda manifestación neurológica más frecuente, reportándose hasta en el 50% de los casos, las formas más frecuentes son convulsiones generalizadas tónico-clónicas, convulsiones parciales, convulsiones mioclónicas y espasmos infantiles; además el 10 % puede presentar autismo infantil ⁽¹⁻⁹⁾.

Los estudios de neuroimágenes son útiles para identificar alteraciones como atrofia corticosubcortical, alteraciones de la sustancia blanca, trastornos de la migración neuronal o la hipoplasia cerebelosa ⁽¹⁻⁹⁾.

La **incontinentia pigmenti** (IP) o incontinencia pigmentaria o síndrome de *Bloch-Sulzberger* es un trastorno neurocutáneo sistémico muy raro, con unos 700 casos publicados en todo el mundo ⁽⁶⁾. La causa se debe a una mutación en el gen NEMO/IKK γ , cuyo locus se encuentra en Xq28 y que exhibe un patrón de herencia de tipo dominante ligada al cromosoma X. Se presenta casi exclusivamente en mujeres debido a que en el sexo masculino la IP es considerada letal, excepto casos comunicados en la bibliografía de pacientes masculinos



que presentaban cariotipo 47XXY, o mosaicismos somáticos por mutación en la línea germinal (1-6-8).

Clínicamente se caracteriza por manifestaciones cutáneas y de los anexos, trastornos dentarios, alteraciones del SNC y oculares (6). Las lesiones cutáneas están presentes en todos los casos y evolucionan siguiendo una secuencia cronológica, en 4 etapas o estadios (6-8). La etapa I o eritemato-ampollar (90% de los pacientes), se caracteriza por una erupción de vésico-pústulas sobre una base inflamatoria, distribuida linealmente a lo largo de las líneas de *Blaschko*, localizadas en miembros, tronco, cuero cabelludo. En la mayoría de los pacientes las lesiones están presentes al nacer o se desarrollan durante las dos primeras semanas de vida y desaparecen a los 4 meses de edad, incluso pueden presentarse en el periodo intrauterino (8). La etapa II o estadio hipertrófico/verrugoso se presenta en el 70% de los pacientes, entre la segunda y sexta semana (6). La clínica consiste en pápulas y placas verrugosas hiperqueratósicas, en áreas distales de las extremidades, tobillos y dedos, también siguen las líneas de *Blaschko*. La etapa III o hiperpigmentada afecta al 98% de los pacientes y produce una pigmentación de tonalidad grisácea a marrón en espiral o lineal, que sigue las líneas de *Blaschko*. La distribución más común de estas lesiones es el tronco y las extremidades, pero también pueden estar presentes en los pliegues de la piel en las zonas de cabeza y cuello. Suele aparecer entre el 4º y 6º meses de vida, aunque en ocasiones puede observarse a los 2-3 años (Fig. 4) (6).



Fig. 4. Incontinentia pigmenti



En la mayoría de los pacientes se resuelve en forma completa hacia los 16 años. Cabe destacar que la localización de estas lesiones no se correlaciona siempre con áreas de implicación cutánea previa durante las etapas anteriores ⁽⁸⁾. Por último, la etapa IV o atrófica, presente en adolescentes o adultos jóvenes. Se caracteriza por placas hipopigmentadas, atróficas y ausencia de pelos, distribuidas en las extremidades en el 77% de los casos. Estos cambios suelen ser permanentes ⁽⁶⁻⁸⁾. En cuanto a la afectación de los anexos se incluyen la alopecia cicatrizal en vértex (30%) y afectaciones ungueales, como estrías longitudinales, onicogriposis, hoyuelos, distrofia y tumores ungueales (7-40%) ⁽⁶⁾.

Las manifestaciones neurológicas asociadas con IP son variadas, y se encuentran aproximadamente en el 30% de los pacientes ⁽⁸⁾. Los síntomas neurológicos más comunes son las convulsiones y espasmos infantiles, presentes en el 13% de los casos, con diferentes formas y edades de aparición, únicas o recurrentes ⁽⁶⁻⁸⁾. En estudios recientes se describen además: parálisis espástica (11%), retardo en el desarrollo motor (7,5%) y microcefalia (5%) ⁽⁶⁾.

En la neurorradiología, el hallazgo más frecuente es la atrofia generalizada, las alteraciones de la sustancia blanca subcortical y alteraciones cerebelosas ⁽¹⁾.

Bibliografía

1. Fernández-Jaéna A, Calleja-Pérez B. Trastornos neurocutáneos en la población infantil. *Med Integral* 2002; 40(8):343-53.
2. Northrup H, Krueger DA, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013 October; 49(4):243-54.
3. García Díaz R, Cervini AB, Pierini AM. Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 1. *Arch. argent. pediatr* 2003; 101(2):127-32.
4. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13:834-43.
5. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184:87-105.
6. González Burgosa L, Di Martino Ortiza B, Rodríguez Masia M, Knopfmachera O, Bolla de Lezcano L. Síndrome de Bloch-Sulzberger (Incontinentia pigmenti). Características y aporte de un caso clínico. Bloch-Sulzberger's syndrome (Incontinentia pigmenti). Contribution with a case. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(3):e62-5.
7. Gerstenblith MR, Goldstein AM, Tucker MA. Chapter Seven – Hereditary Genodermatoses with Cancer Predisposition. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24(5):885-906.
8. Schermann Poziomczyk C, Kanaan Recuero J, Bringhenti L, Santa Maria FD, Wiltgen Campos C, Travi GM, et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol* 2014;89(1):26-36.
9. Pereda OA, De la Cruz S, Ramos C, Aramburú P, Cortez F, Carayhua D. Hipomelanosis de Ito: Reporte de un caso. *Hipomelanosis of Ito: case report. Dermatología Peruana* 2009; 19(2):150-54.



Datos de autor

Carátula:

Síndromes neurocutáneos

Autores:

Servin, Roxana.*

Avalos, Manuel

Wagner, Gabriela

Lugar: Hospital Pediátrico "Juan Pablo II". Av. Artigas 1435. CP: W3400CUF

*roxivida@hotmail.com