

# LAS NEUROFIBROMATOSIS: EVALUACION PRONOSTICA BASADA EN EL ESTUDIO DE CIEN CASOS

A. Pou Serradell

Professor i Cap de Servei de Neurologia de l'Hospital del Mar (U.A.B.)  
Passeig Marítim, 24-29. 08003 Barcelona.

## RESUMEN

*Las neurofibromatosis (NF1 y NF2 esencialmente) son enfermedades genéticas con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, particularmente la NF1. Al objeto de profundizar en el conocimiento de su historia natural, hemos llevado a cabo el estudio longitudinal de 100 pacientes con neurofibromatosis y manifestaciones neurológicas, 89 eran pacientes con NF1 y 11 eran pacientes con NF2. Ha habido 4 casos fallecidos en el grupo NF1 (3 neurofibromas malignos) y 2 muertes en el grupo NF2 (post-neurocirugía), y se han practicado 4 estudios necrópsicos. Aportamos una serie de 9 casos de tumores de tronco cerebral y mesencéfalo en NF1, todos ellos astrocitomas pilocíticos de muy bajo potencial de crecimiento, algunos estacionarios, pero siempre de expresividad clínica superior a las frecuentes lesiones manifestadas por hiperseñales en T<sub>2</sub> de las cuales hemos hecho el seguimiento en 18 casos. Una serie de 8 casos de tumores ópticos en NF1 muestra el mismo sustrato histopatológico y el escaso, a veces nulo, potencial evolutivo. Aportamos una forma especial de NF1, la neurofibromatosis radicular múltiple, familiar o esporádica, a su vez de muy baja o nula evolutividad. En 9 de 11 casos NF1 con hidrocefalia no-tumoral la causa está en una estenosis del acueducto de Silvio cuyo tratamiento ha de ser individualizado. En la serie NF2, la forma severa (9 casos) es más frecuente que la menos grave (2 casos), pero el pronóstico, valorado en un promedio de 20 años, es grave en virtud del fuerte potencial de crecimiento y progresividad en número de tumores.*

**Palabras clave:** Neurofibromatosis. Facomatosis.

## ABSTRACT

*Neurofibromatoses (NF1 and NF2) are genetic diseases with an extremely wide range of manifestations, particularly NF1. In order to gain insight into their prognosis, we have conducted a follow-up study of 100 patients with neurofi-*

*bromatoses, 89 NF1 patients and 11 NF2 patients all of them presenting neurological manifestations. Four deaths occurred in the NF1 group (3 neurofibrosarcomas) and two in the NF2 group (after neurosurgery). We describe a series of NF1 brainstem tumors as being pilocytic astrocytomas, much less aggressive than non-NF1 brainstem tumors but more symptomatic than brainstem UBOs ("unidentified bright objects") in NF1. The series of optic nerve tumors also demonstrate the poor and non-progressive evolution of tumors with the same histopathological structure. Hydrocephalus related to aqueductal stenosis is a frequent and treatable manifestation in NF1 patients. Data are presented which suggest that a severe form of NF2 is much more frequent than a mild form but it is rule that number and aggressivity of tumors render the prognosis always severe in NF2 patients.*

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROFIBROMATOSIS

Las neurofibromatosis constituyen aquel tipo de anomalías congénitas, genéticamente determinadas, cuya hoja embrionaria selectivamente interesada es la cresta neural y, por ende, sus derivados genéticamente alterados –en grado y en número variable– van a constituir la base de la sintomatología clínica (Riccardi, 1986; Pou Serradell, 1991b; Huson y Hughes, 1994).

Hace casi tres lustros quedó bien establecido que la neurofibromatosis de Von Recklinghausen no constituye una entidad única. Al lado de ésta, o NF1 existe otra forma mucho menos frecuente (10 veces menos frecuente), la neurofibromatosis de tipo 2 o NF2 (Kanter et al., 1980; Eldridge, 1981; Martuza y Eldridge, 1988; Eldridge et al., 1990). Los criterios diagnósticos en-

tre una y otra se resumen en la Tabla I.

Esencialmente, a nivel del sistema nervioso, la NF1 se caracteriza por tumores de los parénquimas (neurofibromas en nervios periféricos y astrocitomas en el sistema nervioso central) y la NF2 por tumores de las cubiertas (schwannomas en nervios periféricos y meningiomas en el sistema nervioso central).

Esta clasificación de las neurofibromatosis en NF1 y en NF2 no llega a ser perfecta pero es imprescindible para diferenciar las afecciones cuyo motivo de consulta, frecuencia de aparición, pronóstico, etc. son claramente diferentes. Consideramos, con Riccardi, que existen algunos aspectos de la neurofibromatosis susceptibles de formar grupos aparte (Riccardi, 1986; Pou Serradell, 1991a).

### A. NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 O NF1

La NF1 corresponde a la forma clásica de neurofibromatosis descrita por Von Recklinghausen en 1882. Es una anomalía congénita del desarrollo em-

brionario que interesa primordialmente a los derivados de la cresta neural, de herencia autosómico dominante, gran variabilidad en su expresividad clínica

**Tabla I. Criterios diagnósticos de las neurofibromatosis**  
(modificado de Riccardi, 1988).

---

**NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (NF1)**

Dos como mínimo de los siguientes criterios son necesarios:

---

Un mínimo de seis manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en pacientes prepúberes, superior a 15 mm después de la pubertad

---

Por lo menos dos neurofibromas o un neuroma plexiforme  
Manchas de salvado, pecas (*freckling*) axilares e inguinales

---

Glioma del nervio óptico o del quiasma óptico

---

Por lo menos dos hamartomas del iris (nódulos de Lisch) por lámpara de hendidura

---

Familiar de primer grado (padre, hijo, hermano) portador de una NF de este tipo

---

**NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (NF2)**

Uno de los siguientes criterios es necesario:

---

Neurinoma bilateral del VIII par craneal demostrado por técnicas apropiadas (escáner X o bien resonancia nuclear magnética, RNM)

---

Schwannomas múltiples, de los nervios periféricos y/o radicales y neurinoma unilateral del VIII par y/o meningioma intracraneal

---

Familiar de primer grado con NF2 y presencia de un neurinoma del VIII par craneal unilateral, o bien de dos de las siguientes eventualidades: meningioma, glioma, schwannoma, neurofibroma o catarata juvenil del polo posterior del cristalino

---

y alta penetrancia (se estima del 95%). Es uno de los trastornos más frecuentes, su incidencia se estima en 1/3.000 individuos. El índice de mutaciones espontáneas es muy alto, con un 30% a 50% de individuos afectados representando nuevas mutaciones. Esto conduce a un índice de mutación calculada de aproximadamente 1/10.000, lo cual representa aproximadamente 100 veces más

que el índice de mutación habitual para un locus simple. Este índice de mutación equivale a 6.5/100.000 por alelo por generación.

**ETIOPATOGENIA**

Todos los estudios de biología molecular coinciden en localizar el gen de la NF1 en el brazo corto del cromoso-

ma 17 a nivel de la banda cariotípica 17q11.2. En dicha banda se localiza una duplicación en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una delección en la neuropatía hereditaria con sensibilidad a las parálisis por presión y aún el gen de la proteína mielínica 22 (PMP-22) lo que ofrece una posible evidencia sobre la importancia de estos locus próximos para el funcionalismo del sistema nervioso periférico.

El clonaje y la secuenciación del gen de la NF1 han sido también conseguidos. El gen de la NF1 codificaría una proteína activadora GTPásica citoplasmática (neurofibromina). Se ha confirmado por varios sistemas la existencia de una homología estructural y funcional entre la proteína del GAP y la proteína de la NF1 (Marchuk y Collins, 1994).

Todas las revisiones sobre NF1 coinciden en señalar que la gravedad no sólo de las características definitorias sino también de las complicaciones es muy variable entre las familias. Esta variabilidad interfamiliar, y entre miembros de la misma familia, de la sintomatología clínica es consistente con efectos poligénicos, pero no puede excluirse también el efecto de las diferentes mutaciones. El grado de especificidad de la NF1 está altamente determinado, sobre todo, por los genes modificantes los cuales varían para cada característica de la enfermedad. El genotipo y el fenotipo de la NF1 no están estrechamente correlacionados, precisamente a causa del papel de los genes modificantes.

La identificación del producto del gen de la NF1 o *neurofibromina*, ha permitido poner de manifiesto el altísi-

mo nivel de expresividad de la misma en los tejidos del sistema nervioso y su casi inexistencia en otros. A pesar de todos estos conocimientos quedan aún muchos problemas por resolver en el campo de la genética de la NF1: la proteína de la NF1 es muy extensa, el dominio de la GTPasa sólo es una pequeña parte de ella, se desconoce porque la NF1 afecta, preferentemente, a estructuras derivadas de la cresta neural, el elevado índice de mutabilidad hace suponer que cada familia presenta una mutación específica. El resultado de tan gran capacidad mutagénica, en la NF1 sería una proteína alterada que daría lugar a una función aberrante. La NF1 podrá considerarse, quizás, el resultado de la inactivación de un gen más que de su activación.

Quizás el camino a seguir más prometedor ha de ser el ensayo bioquímico de la neurofibromina. Cuanto más se conozca acerca del papel de la neurofibromina en las células, más probable es que se obtengan posibilidades para descubrir tratamientos y la eventual curación de la enfermedad. Ya se han hecho algunos intentos de regulación genética de la NF1 como, por ejemplo, la modulación del *ras*-GAP y de la neurofibromina con eicosanoides pero se trata de estudios en fase experimental (Marchuk y Collins, 1994).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de manchas color café con leche o la existencia de un neurofibroma plexiforme de la cara presentes ya al nacer pueden constituir motivo de consulta pediátrica. A lo largo de la in-

fancia, y sobre todo durante la pubertad, además de las manchas café con leche, pueden ser también objeto de consulta los neurofibroma cutáneos, la macrocefalia, el glioma del nervio óptico o los retrasos del desarrollo. También las manifestaciones ortopédicas, como la escoliosis o la pseudoartrosis del tercio distal de la tibia, pueden constituir motivo de consulta. De tal forma, que ante una escoliosis considerada idiopática han de buscarse signos de NF1, manchas café con leche y/o antecedentes familiares. A veces, la primera manifestación de la enfermedad consiste en un defecto óseo craneal con exoftalmos o en un glaucoma congénito. Las crisis epilépticas constituyen una causa excepcional de consulta del paciente con NF1. La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y no hay predominio racial (Riccardi, 1986; Huson et al., 1988; Pou Serradell, 1991b).

Las manchas café con leche y el "freckling" (pecas) constituyen las características definitorias mayores. Resultan del acúmulo de melanocitos, originados en la cresta neural, fuertemente pigmentados, ubicados en la dermis. No está aclarado si los macromelanosomas, o los gránulos gigantes pigmentados en el citoplasma de los melanocitos constituyen un marcador específico de NF1.

Los neurofibromas son tumores benignos, compuestos por células de Schwann, fibroblastos y también numerosas células perineurales, endoteliales, mastocitos y células melánicas. Los cutáneos, que pueden ser sesiles o pediculados son los más frecuentes y pueden resultar incontables en número.

Existen otros neurofibromas, los denominados plexiformes, grandes, únicos, que se consideran patognómicos de la enfermedad, como el neurofibroma plexiforme del párpado superior. Los nódulos de Lisch son pequeños hamartomas melanocíticos pigmentados del iris. Se han considerado patognómicos de NF1. Su frecuencia aumenta con la edad. Tan sólo se encuentran en el 20% de los niños.

En la Tabla II se exponen comparativamente las características clínicas principales, esencialmente neurológicas, que en base a la serie personal de 100 casos de neurofibromatosis, hemos hallado en pacientes con NF1 y NF2. Se observan claramente las grandes diferencias: Mientras en la NF1 las principales manifestaciones clínicas son las manchas café con leche, los neurofibromas, los tumores de vías ópticas y del tronco cerebral, las hiperseñales encefálicas objetivadas por RNM en imágenes potenciadas en T2 (pT2), las estenosis del acueducto de Silvio (EAS), el déficit intelectual, la neurofibromatosis radicular bilateral, las displasias meníngeas y las afecciones vasculares y endocrinas asociadas, en la NF2 los signos clínicos más relevantes son los neurinomas del acústico, los meningiomas y la schwannomatosis radicular bilateral. Puesto que cada una de estas manifestaciones clínicas tiene su propia conducta clínica y biológica, analizaremos de forma independiente la evolución natural de cada una de ellas basándonos en la experiencia propia que expondremos en cada uno de los apartados.

El tanto por ciento en que se presen-

**Tabla II. Hallazgos clínicos (signos) en pacientes con NF1 y NF2 y su relativa frecuencia (franja de edad cuando fueron apreciados por vez primera).**

Serie personal: 100 casos.

| Órgano o Sistema   | NF1            | NF2           |
|--|----------------|---------------|
| <b>Piel</b>  |                |               |
| Manchas café con leche   | ++++(0-10 a)   | + (jóvenes)   |
| "Frekling" axilar e inguinal   | ++(20-30 a)    | 0             |
| <b>Nervio Periférico</b>   |                |               |
| Neurofibromas, dérmicos o plexiformes  | ++++(0-20 a)   | +(10-30 a)    |
| Neurofibrosarcomas   | +(10-40 a)     | 0             |
| Schwannomas tronculares, plexulares  | 0              | ++(10-30 a)   |
| <b>Ojos</b>  |                |               |
| Neurofibroma plexiforme palpebral  | +++ (0-10 a)   | 0             |
| Neurofibroma orbitario   | ++(2-40 a)     | 0             |
| Displasia orbitofacial   | ++(0-10 a)     | 0             |
| Nódulos de Lisch del iris  | +++ (15-40 a)  | 0             |
| Cataratas capsulares posteriores   | 0              | +(20-40 a)    |
| Tumores de las vías ópticas  | ++++(infancia) | 0             |
| Meningioma óptico  | 0              | +(0-30 a)     |
| <b>Nervios craneales</b>   |                |               |
| Neurinoma del acústico bilateral   | 0              | ++++(15-50 a) |
| Neurinoma trigeminal   | 0              | ++(15-30 a)   |
| Neurinoma del glosofaríngeo  | 0              | ±(20-30 a)    |
| <b>Encéfalo</b>  |                |               |
| Meningioma, meningiomas, meningiomatosis   | 0              | ++++(15-40 a) |
| Epilepsia  | +(0-50 a)      | 0             |
| Tumores del tronco cerebral  | ++++(infancia) | 0             |
| Tumores hemisféricos intraparenquimatosos  | ++(10-50 a)    | 0             |
| Glioblastomas  | +(40-60 a)     | 0             |
| Ependimomas  | 0              | +(20-30 a)    |
| Lesiones manifestadas por hiperseñales en T2   | ++++(2-30 a)   | +(10-20 a)    |
| Estenosis del acueducto de Silvio  | +++ (6-50 a)   | 0             |
| Quistes meníngeos  | +(40-50 a)     | 0             |
| Quistes/dilatación ventricular   | +(40-50 a)     | 0             |
| Hemimegaencefalia  | +(5-10 a)      | 0             |
| Hidrocefalia tetraventricular  | ++(5-30 a)     | 0             |
| Macrocrania  | +(2-10 a)      | 0             |
| Moderado déficit intelectual   | +++ (1 -final) | 0             |
| <b>Raíces Espinales</b>  |                |               |
| Neurofibroma radicular   | +(20-60 a)     | 0             |
| Neurofibromatosis radicular bilateral  | +++ (10-60 a)  | 0             |
| Neurinoma radicular  | 0              | ++(5-20 a)    |
| Schwannomatosis radicular bilateral  | 0              | +++ (15-45 a) |
| <b>Médula Espinal</b>  |                |               |
| Ectasias durales, meningoceles intratorácicos  | ++++(5-50 a)   | 0             |
| Meningioma   | 0              | +(30-40 a)    |
| Ependimoma   | +(40-50 a)     | +(20-30 a)    |
| Siringomielia  | ++(20-40 a)    | 0             |
| Esclerosis múltiple asociada   | ++(30-50 a)    | 0             |
| <b>Afecciones vasculares encefálicas</b><br>(aneurismas gigantes, displasias arteriales,<br>síndrome moya-moya) y <b>endocrinas asociadas</b><br>(feocromocitoma pubertad precoz,<br>adenoma hipofisiario) | ++++           | 0             |

a: años; ++++: gran frecuencia; +: muy poca frecuencia; 0: no se presentan.

tan las respectivas manifestaciones neurológicas es el correspondiente al número de casos, ya que nuestro estudio se basa en 100 casos de neurofibromatosis con manifestaciones neurológicas, pero el porcentaje con que cabe esperarlas en una población general de pacientes con neurofibromatosis lo estimamos como mínimo 5 veces menos ya que los 100 pacientes con NF1 y manifestaciones neurológicas han sido extraídos de un contexto que abarca como mínimo 500 pacientes con NF1.

## **EVOLUCIÓN DE LOS DIVERSOS SÍNDROMES O FORMAS CLÍNICAS**

### *a) Neurofibromas tronculares*

La mayoría de los neurofibromas son cutáneos o subcutáneos. Puede haberlos tronculares, también radiculares y los plexiformes de la cara y orbitarios que incluimos en las formas órbito-cráneo-faciales de la enfermedad. No existen prácticamente en la NF1 tumores del VIII par craneal: estos son patrimonio de los NF2 y en ésta se trata de neurinomas, no de neurofibromas.

La malignización de un neurofibroma troncular o más frecuentemente, la aparición de un neurofibrosarcoma primitivo es posible aunque raro en pacientes con NF1, menos del 5% de los pacientes con NF1 desarrollan neurofibrosarcomas. Estas neoplasias constituyen la mayor amenaza para la vida de los pacientes con NF1. Aunque sea rara la malignización de los neurofibromas ésta tiene una incidencia mayor que la de neurofibrosarcomas en la población general. Nuestra experiencia personal nos ha llevado al estudio de 6 casos de

tumores tronculares de los cuales 3 han sido de carácter maligno.

Este porcentaje de malignidad, situado aproximadamente en torno al 3% de los pacientes con NF1 es el que ofrecen también otros estudios (Riccardi, 1986; Huson et al., 1988; Mulvihill, 1994). La malignidad puede ocurrir a cualquier nivel topográfico del sistema nervioso periférico, se ha mencionado incluso a partir de neurofibromas dérmicos (Dobski, 1990) y la principal garantía de éxito es la exéresis radical y por lo tanto la intervención quirúrgica constituye la principal indicación terapéutica.

### *b) Neurofibromas radiculares*

Pueden ser únicos o múltiples, según nuestra experiencia son más frecuente estos últimos que pueden estar presentes ya en la infancia y pueden estar sientes, clínicamente asintomáticos, durante años, o evolucionar lentamente con una gran tolerancia clínica, siendo excepcional la malignización. Pueden surgir complicaciones tras intervenciones quirúrgicas destinadas a la exéresis de neurofibromas radiculares múltiples en tanto que intervenciones quirúrgicas por neurofibromas solitarios suelen tener buen resultado. Existen formas familiares en las cuales predomina la neurofibromatosis radicular múltiple (Fig. 1 A y B) especialmente a nivel cervical. Esta forma de NF1 puede ser objetivada con facilidad gracias a estudios sistemáticos por RNM permitiendo esta técnica un estricto control evolutivo. La tumoración en forma de "reloj de arena", puede crecer a veces hasta adquirir dimensiones notorias y ser asintomática.

A la luz de nuestras observaciones

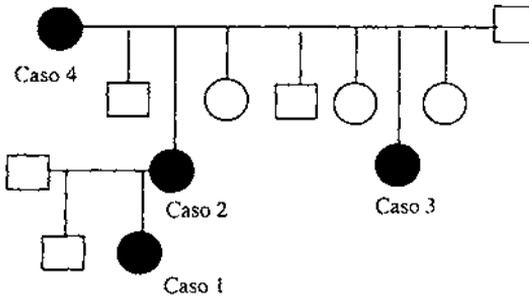


Fig. 1.A  
 Árbol genealógica de la familia MA con neurofibromatosis radicular múltiple cervical familiar.

- Caso 1. No intervenida, asintomática
- Caso 2. Intervenida, tetrapléjica
- Caso 3. No intervenida, asintomática
- Caso 4. Intervenida, asintomática

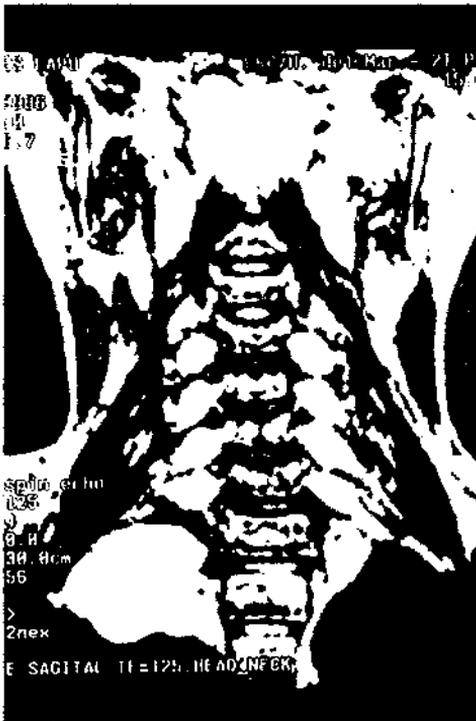


Fig. 1. B  
 Imagen RNM correspondiente al caso 1 de la familia MA. Obsérvese los tumores radiculares múltiples a nivel cervical y el más voluminoso apical derecho (Fotogr. inferior).

(11 casos) sobresale con carácter bien patente, que ha de establecerse la indicación operatoria en estos casos de supuestos neurofibromas radiculares en la NF1 de forma muy cauta y matizada: la indicación operatoria más formal ha de ofrecerla la *tumoración única con síntomas de compresión medular* y de carácter progresivo.

Los tumores descubiertos por pruebas de neuroimagen (RNM) no han de requerir forzosamente tratamiento quirúrgico, ya que queda demostrado, sin paliativos, que pueden persistir asintomáticos a lo largo de la vida, habiendo tenido nosotros la oportunidad de haberlos descubierto en un caso en la mesa de autopsias. Ha de concluirse que, en algunos casos, la neurofibromatosis radicular múltiple constituye una situación no evolutiva, se trataría más de una displasia tumoral que de genuinos tumores. Y es también importante señalar que en determinadas familias puede reproducirse, genéticamente, este mismo fenotipo, una neurofibromatosis radicular múltiple poco o apenas evolutiva.

Casos análogos han sido reportados excepcionalmente (Pulst. 1991) y en una de las familias pudo determinarse que localización de la mutación estaba en el gen de la NF1 con impares (odds) de 97:1. Familias como ésta pueden ayudar a comprender las consecuencias funcionales de las mutaciones particulares de los genes NF. Menos veces, y sin un carácter tan evidentemente familiar, pueden hallarse tumoraciones radiculares únicas en pacientes con NF1 cuyo carácter evolutivo es variable y del mismo, obviamente, depende la

indicación operatoria.

c) *Tumores del tronco cerebral y del cerebro*

La frecuencia de los tumores encefálicos en la NF1 no es bien conocida. Nosotros la estimamos aproximadamente en un 13% entre todos los pacientes con NF1 que presentan manifestaciones neurológicas mientras que otros autores (Pascual-Castroviejo, 1992) les atribuyen menor frecuencia (4%), más baja que la frecuencia de tumores de las vías ópticas (14,2%), lo que, sin duda, obedece a que sus observaciones proceden de pacientes con NF1 en edad exclusivamente infantil.

Hemos controlado, personalmente, 12 casos de tumores encefálicos en pacientes con NF1. Las características generales de estos tumores consisten en: (1) Alta tendencia a localizarse en el tronco cerebral o en torno el tercer ventrículo, en cualquier caso "cerca del epéndimo" (10 de 12 casos). (2) Histopatológicamente se trata, de forma casi constante, de astrocitomas pilocíticos (AP), tumores histológicamente muy benignos, cuyo curso clínico puede estabilizarse durante años. Nuestras observaciones clínicas, basadas esencialmente, en el estudio longitudinal de los pacientes, nos conducen a análogas apreciaciones. Se trata de tumores de baja densidad celular, con disposición fascicular y arremolinada de las células cuyas prolongaciones le confieren carácter alargado y en su intersticio se encuentran abundantes fibras de Rosenthal. (3) Con frecuencia producen hidrocefalia que es preciso tratar con derivación ventricular o ventriculostomía (shunt).

(4) Aunque de curso y presentación variable la mayoría se presentan, clínicamente, como los demás tumores de tronco cerebral en forma de cefalea por hidrocefalia y disfunción más o menos importante de nervios craneales. (5) Estos tumores de tronco cerebral requieren, en principio, tratamiento conservador pero exigen meticulosa observación clínica y de neuroimagen, pudiendo considerarse la conveniencia de un control por RNM cada 6 meses. (6) Los tumores malignos cerebrales son excepcionales en la NF1 y no puede excluirse que se trate de asociación casual. Este ha sido el caso en dos de nuestras observaciones.

d) *Tumores de las vías ópticas*

Los tumores de los nervios ópticos (NO), mal llamados gliomas ópticos, son los únicos tumores cuya frecuencia es más alta en pacientes con NF1 que en la población general. Nosotros la estimamos en un 9-10% entre pacientes de NF1 con manifestaciones neurológicas. Es preferible denominarlos tumores de las vías ópticas (optic pathway gliomas) ya que a veces no son los nervios ópticos los que resultan involucrados sino el quiasma y aún vías retroquiasmáticas.

El astrocitoma pilocítico (AP), al igual que en los tumores encefálicos, constituye el sustrato anatomopatológico más frecuente, habiéndolo observado personalmente en el 100% de los casos en que ha existido verificación histopatológica (4 de 8 casos). Así se comprende que no deban ser llamados gliomas. El crecimiento tumoral se hace perineural, circunferencial, lo que en

algunos casos puede incluso sospecharse por las imágenes de RNM y se confirma en las piezas operatorias. A pesar de su estirpe glial, claramente puesta de manifiesto por las tinciones con proteína glial ácido fibrilar (GFAP), en la inmensa mayoría de los casos nada tiene que ver la anatomía patológica de estos tumores con aquella de los auténticos gliomas lo que no ocurre cuando se trata de tumores del nervio óptico fuera del contexto de la NF1 (Stern et al., 1980; Alvord et al. 1988; Pou Serradell, 1989a).

Tal como ya indicábamos, a propósito de los tumores del encéfalo, al tratarse de AP el potencial de crecimiento de estos tumores puede ser bajísimo, si cabe nulo, y aún podrían involucionar (Borit, 1982). Así, bajo controles periódicos, hemos podido apreciar por RNM la falta de crecimiento de estos tumores y aún una recuperación del funcionalismo de las vías ópticas cuando se examina a través del estudio de los potenciales evocados visuales (PEV) a lo largo de los años.

Así pues, en virtud de las posibilidades de seguimiento morfológicas y funcionales y del conocido sustrato anatomopatológico, ha de proponerse para estos tumores un tratamiento esencialmente conservador, expectante, como alternativa primera a la intervención quirúrgica (Pou Serradell, 1996).

Si el tumor evoluciona, aumenta de tamaño y crea estásis papilar y/o disminución progresiva de agudeza visual (AV), podrá estar indicada la intervención quirúrgica, consistente en la escisión en tumores anteriores o en la biopsia y descompresión (debulking) en

tumores posteriores, quiasmáticos. La radioterapia no parece dar buenos resultados y a veces es responsable de complicaciones neuroendocrinas y puede entorpecer una revisión quirúrgica posterior.

Los tumores de NO no es raro que se asocien a neurofibroma orbitario y/o displasia esfenoidal y también a glaucoma congénito, lo que no modifica la evolutividad del propio NO.

#### *e) Lesiones manifestadas por hiperseñales en imágenes pT2*

Los hemos hallado en 18 pacientes con NF1, con lesión neurológica primordial o exclusiva, todos de edad inferior a los 30 años, y que habían consultado por manifestaciones clínicas imprecisas, inespecíficas, como crisis epilépticas (4 casos), déficit intelectual (5 casos), pubertad precoz (1 caso), macrocefalia (1 caso) o bien, simplemente, habían sido objeto de examen rutinario por RNM (7 casos).

Estas anomalías son, por consiguiente, frecuentes: lo son tanto más si consideramos aquellos casos en que también se presentan en pacientes con NF1 asociados a otras manifestaciones neurológicas que son primordiales: así lo hemos consignado en 1 caso de neurofibromas radiculares múltiples, en 1 caso de siringomielia, en 1 caso de hidrocefalia, en 3 casos de tumores de tronco cerebral y en 4 casos de tumores de vías ópticas y los hemos hallado en el control rutinario de 2 hijos de un paciente con neurofibromas radiculares múltiples y en hija y nieta de otra paciente con neurofibroma monoradicular y displasia meníngea cervical. Si

consideramos también dentro de este tipo lesional las hiperseñales que presentan los pacientes con hidrocefalia, ascenderían a 33 casos el total, lo que nos permite afirmar que las hiperseñales en imágenes pT2 se encuentran en más de una tercera parte de pacientes con NF1 y en más de la mitad de pacientes con NF1 por debajo de los 30 años.

¿Cuál es el comportamiento evolutivo de estas lesiones? ¿Qué significado real tienen, a qué obedecen? ¿Son hamartomas, heterotopias, zonas de displasia cerebral o propiamente equivalentes tumorales (AP) no evolutivos? ¿Se han observado en otros tipos de neurofibromatosis? ¿Guardan relación con alguna peculiaridad clínica, concretamente con el déficit intelectual?

En terminología anglosajona se denomina a estas lesiones como UBO ("unidentified bright objects"). La mayoría de autores (Duffner et al., 1989; Legius et al., 1995) consideran que son de aparición muy frecuente, tanto que podrían ser consideradas por algunos como "marcadores" de la NF1, que son asintomáticas, no evolutivas, de localización preferente cerca de la "línea media" y que no se modifican con el contraste paramagnético y, en general, que no permiten presuponer anomalías cognitivas en los pacientes que las presentan (Ferrer et al., 1993).

Nuestras observaciones apuntan también hacia estas consideraciones, buena tolerancia clínica, pero asociación relativamente frecuente a déficit intelectual ligero y carácter generalmente no evolutivo. No obstante, en algún caso hemos podido apreciar un ligero in-

cremento del tamaño de la lesión a pesar de mantenerse ésta estrictamente asintomática (Pou Serradell, 1996).

Si a esto añadimos que en algún otro caso, a su vez excepcional, la lesión no está exenta de la toma de contraste paramagnético, deberemos concluir que una separación taxativa entre estas lesiones y las propiamente tumorales no puede establecerse de forma contundente. Si, por otro lado, tal como hemos referido estas lesiones se asocian, preferentemente, a tumores de tronco cerebral y de vías ópticas, que son en su mayoría AP, podemos indicar que estas lesiones son propiamente AP en su faceta esencialmente no evolutiva y, a menudo, multifocal. Algún caso, excepcional, mencionado en la literatura en que este tipo de lesiones ha podido ser biopsiado (Zanella, 1987; de Campos, 1996) viene a confirmar esta sugerencia. En algún caso, hemos visto asociado este tipo de lesiones a la esclerosis múltiple (Alfonso et al., 1996).

#### f) *Hidrocefalia no tumoral*

Es frecuente el hallazgo de hidrocefalia en pacientes con NF1 la cual ha de distinguirse de la macrocrania con la cual, en general, no guarda relación. El mecanismo de la hidrocefalia puede ser, o bien por (EAS) o bien por malformación basicraneal (Pou Serradell et al., 1989b), en general por platibasia, en cuyo caso más que propiamente de hidrocefalia cabe hablar de ventriculomegalia y aún existiría otra eventualidad vinculada a una malformación de fosa posterior consistente en una imperforación del orificio de Magendie (Pou

Serradell, 1971).

Según nuestra experiencia existe hidrocefalia no tumoral en un 10% de casos de pacientes de NF1 con manifestaciones neurológicas. Con mucho, la causa más frecuente de la dilatación ventricular es la EAS que se pone de manifiesto por RNM. Ha de atribuirse en general, a lesiones periacueductales, objetivadas en forma de hiperseñal en las imágenes pT2.

No siempre ha de considerarse una hidrocefalia por EAS tributaria de tratamiento (derivación ventricular o shunt); tan sólo aquellos casos en que aparezca claramente una sintomatología progresiva han de ser tratados. En nuestra experiencia, asistimos a pacientes con EAS que por considerarlos asintomáticos optamos por un control periódico exclusivo.

Mucho menos frecuente es la hidrocefalia no-tumoral vinculada no a una anomalía del tejido cerebral sino a una displasia ósea basioccipital que es bien conocido que puede coexistir en la NF1 y originar, ya sea la dilatación ventricular global, ya sea una cavitación medular de tipo siringomiélico o ambas cosas.

En general, es bueno el pronóstico de la hidrocefalia no-tumoral, resulta a veces muy importante detectar su presencia porque el tratamiento suele ser eficaz y en la mayoría de los casos no modifica el curso clínico de la enfermedad. Alguna descompensación puede ser tardía como en uno de nuestros casos en que la derivación ventricular por EAS tuvo que realizarse a los 60 años.

#### g) *Epilepsia*

Decididamente, la NF1 no constituye

una causa importante de epilepsia. En estudios previos consignábamos que el 0.3% de una población de epilépticos presentaban signos compatibles con NF1. A lo largo de los años no hemos tenido oportunidad de controlar a más de 10 pacientes con NF1 y diagnóstico real de epilepsia (crisis repetidas, electroencefalogramas convincentes) lo que puede obedecer, no obstante, al efecto beneficioso del moderno arsenal terapéutico anticomicial. Muchos de los pacientes con NF1 y epilepsia puede que constituyan asociación de mera coincidencia al tratarse de dos procesos, ambos, frecuentes.

En el curso evolutivo de nuestros pacientes con NF1 y crisis epilépticas hemos apreciado las siguientes modalidades evolutivas: (1) Tendencia a la mejoría de las crisis epilépticas con la edad. (2) Mejoría de las crisis epilépticas y persistencia de retraso mental profundo. (3) Aparición de crisis tardías en relación con anomalías estructurales encefálicas ya sean displasias meníngeas u otras. A veces la epilepsia no es seguro que sea real expresión de una determinada anomalía estructural hallada por TAC o RNM.

#### h) *Retraso mental*

La existencia de déficit intelectual en la NF1 es frecuente, en la mayoría de los casos leve, no evolutivo, pero lo suficientemente importante para impedir una actividad intelectual con buen rendimiento profesional. Diferentes estudios han demostrado que existen dificultades para conseguir su valoración precisa ya sea por no utilizar métodos de estudios adecuados o por defecto de

selección de pacientes y controles. En cualquier caso, está plenamente demostrado que basándose en los resultados que ofrecen la escolaridad más que en los test de inteligencia o las valoraciones de conducta, los pacientes con NF1 tienen un bajo grado de cociente intelectual, por una dificultad que radicaría esencialmente en el complejo proceso cognitivo.

La causa de este déficit, en buen número de casos aparentemente inexistente, es difícil de precisar y se puede considerar multifactorial. Se han invocado trastornos de la migración neuronal, macrocefalia-hidrocefalia, severidad de la enfermedad, trastornos psiquiátricos o trastornos psicológicos reactivos, entre otros. Aunque no se ha podido establecer una clara relación de causa-efecto entre las lesiones en forma de hiperseñales de T2 y el grado de deficiencia intelectual, consideramos –tal como hemos indicado anteriormente– que en algunos casos sí existe correlación entre aquellas imágenes de hiperseñal y déficit cognitivo. En un escaso número de pacientes con NF1 y una actividad intelectual aparentemente normal, hemos podido comprobar la inexistencia de hiperseñales en T2.

Por otra parte, pacientes con NF1 y estado intelectual normal conciernen, según nuestra experiencia, a portadores de patología que no interesa al SNC, como formas óculo-cráneo-faciales, displasias meníngeas espinales, formas ortopédicas, u otras.

Estudios longitudinales en nuestros propios pacientes con NF1 nos muestran un carácter estacionario, no evolutivo, del déficit cognitivo. Finalmente,

indicaremos que ante un niño con NF1 que presente un precario aprovechamiento escolar ha de excluirse defecto visual y/o hidrocefalia latente.

#### i) *Formas órbito-cráneo-faciales (OCF)*

La participación anormal de las células de la cresta neural cefálica en la organogénesis facial es la causa de las malformaciones OCF. Se presentan en un 2-4% de todos los pacientes con NF1 y son exclusivas de ésta. Hay dos formas principales: el neurofibroma plexiforme del párpado superior (NPPS) y el neurofibroma primitivo de la órbita (NO). Entre una y otra pueden distinguirse varias formas intermedias.

El NPPS se manifiesta, ya al nacer, en forma de ptosis e hipertrofia hemifacial homolateral, sin exoftalmos. Puede asociarse a bupftalmía o hidroftalmía (síndrome de François), que puede comportar ceguera. Suelen existir anomalías óseas no sólo de la base del cráneo, con aplasia de la pared posterior de la órbita y agrandamiento del agujero óptico, sino también del maxilar inferior y en general del esqueleto hemifacial homolateral. El examen histológico de la lesión facial demuestra ser un neurofibroma plexiforme.

Hemos podido seguir el curso evolutivo de 5 pacientes con NPPS a lo largo de los años. Los intentos operatorios que con finalidad estética se llevaron a cabo en estos pacientes no han conseguido, en general, buenos resultados. Se trata de procesos displásicos que muestran tendencia a reproducirse. El NPPS no evoluciona, permanece estacionario a lo largo de toda una vida, lo hemos observado a veces en ancianos,

excepcionalmente puede ser bilateral.

El NO es la más frecuente de las formas de OCF, se presenta a partir de los primeros años de vida y lo hace en forma de exoftalmos en general no pulsátil. Se asocia a aplasia de la pared posterior de la órbita, pero no suele hacerlo a anomalías faciales, y sí, en cambio, del techo orbitario, que a veces queda infiltrado por el neurofibroma. Puede haber anomalías de la propia bóveda craneal, excepcionalmente hemimegaencefalia homolateral al NO. Hemos tenido la oportunidad de seguir el curso evolutivo de 6 pacientes con NO. Los resultados operatorios son, en tales casos, satisfactorios.

j) *Consejo genético, control evolutivo y tratamiento*

Si un paciente padece NF1, el riesgo de transmitir la enfermedad a cada uno de sus descendientes es del 50%, aunque la gravedad de la afección no puede ser prevista en virtud de la gran heterogeneidad en su expresividad clínica y de su penetrancia variable. Bajo esta premisa ha de establecerse la orientación del consejo genético, siempre con suma cautela y partiendo de la base de que el diagnóstico es incuestionable. Para los familiares de primer grado que no presentan NF1, los riesgos de que su descendencia padezcan la enfermedad son los mismos que para la población general, es decir la tasa de mutación aproximada de 1 por cada 10.000.

Cada año es conveniente la revisión de un paciente con NF1. A parte de la exploración neurológica en general, agudeza visual y un estudio psicométrico, se llevarán a cabo en la primera vi-

sita exámenes por RMN y PEV. Sólo cuando sea patológica la RMN se exigirá su repetición periódica.

El tratamiento de la NF1 en la práctica se concreta en ser sintomático de cada una de las manifestaciones clínicas, tal como hemos expuesto en cada uno de los apartados: Ya sea aplicando la neurocirugía, la cirugía ortopédica, la cirugía plástica, la cirugía general y la cirugía dermatológica. Ha de quedar no obstante bien patente que en muchos casos con tumoraciones, ya sean radicales o parenquimatosas u ópticas, el valor del "saber esperar" puede ser la mejor conducta habida cuenta del carácter no forzosamente evolutivo de una gran parte de las lesiones neurológicas en la NF1. En el fondo, cada caso particular requiere su reflexión terapéutica.

El tratamiento con un bloqueador de los mastocitos, el ketotifeno, se ha mostrado beneficioso frente al prurito que, a veces, presentan estos pacientes pero no ha quedado confirmado que reduzca el potencial de crecimiento de los neurofibromas.

**En resumen,** el pronóstico general de los pacientes con NF1 no es forzosamente malo, desde un punto de vista neurológico, ya que considerando la alta frecuencia de la enfermedad sólo una quinta parte o menos de los pacientes con NF1 presentan anomalías neurológicas. Obviamente, los defectos estéticos por anomalías cutáneas u óseas, el frecuente déficit intelectual y la posibilidad de desarrollar anomalías viscerales, comprometen la situación general de los pacientes a corto y largo plazo.

Respecto a las anomalías neurológicas, los tumores nerviosos, tronculares o radiculares, se malignizan en un 4-8% de casos, a menudo son bien tolerados clínicamente y su exéresis quirúrgica ha de ser considerada en cada caso. Los tumores del SNC y los de vías ópticas suelen ser histopatológicamente benignos, no malignizan y su indicación operatoria ha de ser aún más matizada que la de los neurofibromas periféricos, especialmente los de tronco cerebral pueden beneficiarse, a muy largo plazo, de una simple derivación ventricular, al igual que las hidrocefalias no tumorales, no siempre tributarias de intervención quirúrgica.

Las lesiones manifestadas como hiperseñales en T<sub>2</sub> a nivel de SNC no suelen evolucionar, a veces incluso

pueden involucionar y hemos expuesto argumentos en favor de que se traten de formas de astrocitomas pilocíticos no evolutivos: no se consigue establecer con ellas una estricta correlación clínica, salvo la de hidrocefalia triventricular cuando las hiperseñales son periacueductales, y es cuestionable si un déficit intelectual se asociaría a ellas más que a la población general de pacientes con NF1. La epilepsia no es una manifestación frecuente ni menos grave, salvo algún caso excepcional.

Podría afirmarse que la NF1 puede suscitar una notoria variabilidad de manifestaciones neurológicas, ellas mismas no forzosamente de mal pronóstico en virtud de su poca evolutividad, carácter histopatológico benigno y escasa tendencia a la malignización.

## B. NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2 O NF2

La NF2 fue conocida, inicialmente, como neurofibromatosis acústica bilateral. Se trata de un proceso muchísimo menos frecuente que la NF1 y que interesa a 1 de cada 50.000 personas y está causada por un gen que se localiza en el cromosoma 22 (Evans et al., 1992 a y b).

Seizinger et al. (1987) demostraron, utilizando genética molecular, que los neurinomas del acústico se asocian, específicamente, con la pérdida de los genes del cromosoma 22. Se ha descrito también, la pérdida de los genes del cromosoma 22 en los meningiomas. Diferentes estudios determinan que los locus del cromosoma 22 capaces de codificar estos dos tipos de tumores son distintos (Rouleau, 1994; Louis et al.,

1995).

El defecto primario de los neurinomas acústicos bilaterales apoyaría la hipótesis acerca de que el locus de la enfermedad codificaría un gen supresor. El aislamiento de este gen ayudaría a comprender mejor la patogenia de estos tumores del sistema nervioso y permitiría controlar la proliferación y la diferenciación de las células de la cresta neural. El análisis simultáneo de los marcadores del ADN, D22S1 y IGLV en la NF2 indicaría que el locus de la enfermedad estaría cerca del centro del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-22q13.1).

Recientemente se ha demostrado que el gen candidato se comportaría como supresor tumoral de la NF2 (Sauson, 1996). Este gen codificaría una proteína

de 587 aminoácidos, de gran similitud con una familia de proteínas propuestas para unir componentes de citoesqueleto a proteínas de la membrana celular. El gen de la NF2 se constituiría en un nuevo tipo de gen supresor tumoral. Diversos estudios genéticos (Honda et al., 1995) y clínicos (Giménez Arnau et al., 1992) sugieren una identidad nosológica entre la NF2 y la schwannomatosis.

La enfermedad puede manifestarse clínicamente por su característica principal cual es el tumor del VIII par (schwannoma vestibular), inicialmente con expresividad clínica unilateral (hipoacusia) o debido a un posible síndrome

de hipertensión intracraneal que él mismo genera, por crisis epiléptica o por un trastorno vestibular. También puede ponerse de manifiesto por la sintomatología clínica resultante de neurinomas a otros niveles ya sean, principalmente, radiculares o tronculares (schwannomatosis). La RNM puede ya poner de manifiesto, en este momento, el carácter bilateral subclínico del tumor.

La edad de presentación suele ser en torno a la pubertad o poco después de los 20 años y empeora o surge, a veces, con la gestación. En nuestra experiencia (Tabla III) la edad de inicio más joven ha sido 9 años (caso 5) y 12 años

**Tabla III. Neurofibromatosis de tipo NF2 (once casos observados).**

| Caso | Sexo | Edad                  |                                     | Tumores acústicos | Tumores de otros nervios craneales | Tumores radiculares    | Neurinomas periféricos | Meningiomas | Estado neurológico actual  |
|------|------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------|--|
|      |      | inicial               | actual o final                      |                   |                                    |                        |                        |             |  |
| 1    | F    | 19 a.                 | 34 a.                               | Bilateral         | IXº par                            | +++                    | ++                     | +++         | Sordera bilateral<br>parálisis VII par bilateral                               |
| 2    | F    | 16 a.                 | 26 a.                               | Bilateral         | Vº par                             | +++/>++                |                        | +++         | Sordera. Ciega. Parálisis VII par.<br>Silla de ruedas                          |
| 3    | F    | 29 a.<br>(post-parto) | 47 a.                               | Bilateral         |                                    | +++                    |                        | +++         | Sordera. Stepage bilateral   |
| 4    | F    | 12 a.                 | (17 a.)<br>(post-operat.)           | Unilateral        | Vº par                             | ++                     |                        | +           |  |
| 5    | M    | 9 a.                  | 17 a.                               | Bilateral         |                                    | ++                     |                        |             | Tetraparesia. Silla de ruedas  |
| 6    | M    | 20 a.                 | 32 a.                               | Bilateral         |                                    | ++                     | + neurofibroma?        | +           | Sordera. Paresia VII par   |
| 7    | M    | 20 a.                 | 31 a.                               | Bilateral         |                                    | ++                     |                        | ++          | Sordera bilateral. Atrofia<br>lingual postanastomosis XII-VII.<br>Tetraparesia |
| 8    | F    | 8 a.                  | 27 a.                               | Bilateral         |                                    | ++                     |                        |             | Sordera. Lesiones tronco<br>cerebral postradio-cirugía                         |
| 9    | F    | 24 a.<br>(post-parto) | (35 a.)<br>(post-operat.)<br>Necro. | Bilateral         |                                    | ++                     | +++                    |             |  |
| 10   | F    | 12 a.<br>Hija caso 9  | 14 a.                               |                   |                                    | ++ Monorad.<br>D3 2do. |                        |             | Bueno  |
| 11   | F    | 20 a.                 | (58 a.)<br>Accidente.<br>Necro      | Unilateral        |                                    | +                      |                        | +++/>++     | Bueno hasta<br>el accidente mortal   |

(casos 4 y 10). Es una afección más frecuente en las mujeres (8 de 11 casos) y aunque es de herencia autosómico dominante, son muy frecuentes las formas esporádicas (8 de 11 casos). Con frecuencia, el motivo de consulta lo constituyen los neurinomas espinales y, a veces no es hasta transcurridos unos años cuando aparecen los tumores del acústico. En más de la mitad de los casos hemos comprobado la presencia de neurinomas de los nervios periféricos independientemente del momento evolutivo de la enfermedad (Giménez Arnau et al., 1992). De ahí que no puede separarse nosológicamente, la schwannomatosis o neurinomatosis periférica de la NF2 propiamente dicha.

El número de manchas café con leche (MCL) que presentan los pacientes con NF2 suele ser muy reducido, a veces 1 o 2 en general menos de 6, a menudo de bordes irregulares y algo más pálidas que las NF1, y a veces ubicadas en el mismo segmento metamérico donde se genera uno de los neurinomas radiculares (casos 2 y 4). En un 80% de los casos, juntos a los neurinomas, se ven meningiomas, siempre intracraneales y en general aparecen más tarde que aquellos. Es sólo en las edades más tempranas cuando no se detectan (RNM) meningiomas. Las RNM los objetiva y los localiza perfectamente, en general a partir de los 20-25 años. El intelecto, en los pacientes con NF2, es siempre absolutamente normal.

## **EVOLUCIÓN DE LOS DIVERSOS SÍNDROMES O FORMAS CLÍNICAS**

Hemos tenido la oportunidad de es-

tudiar y seguir el curso clínico de 11 pacientes con NF2 (Tabla III), 8 de ellos sin antecedentes familiares y los otros 3 correspondientes a una madre e hija de 12 años, y a una madre cuyo hijo de 19 años padece también la enfermedad pero no hemos visitado. Las características clínicas están sintetizadas en la Tabla II.

Resulta evidente que la NF2 es una enfermedad mucho más grave que la NF1, de una frecuencia de presentación aproximada 10 veces inferior a ésta, con una mortalidad y sobretodo una morbilidad muy superiores a la de la NF1, todo ello resultante del potencial evolutivo de los tumores, tanto de los neurinomas (Fig. 2A) como de los meningiomas, ya que pueden multiplicarse tanto en número como reproducirse una vez extirpados o progresar en el aumento de tamaño de forma notoria en poco tiempo, a veces pocos años y a veces aún meses. Si bien la exéresis quirúrgica puede ser muy beneficiosa, en general el paciente o más frecuentemente la paciente, vuelve a presentar signos por la proliferación tumoral. En los dos casos que hemos estudiado por autopsia (casos 9 y 11) se apreciaba una auténtica meningiomatosis dural.

En algunos casos, se asocian también a ependimomas, como en nuestro caso 9 en que hubo verificación anatomopatológica, o puede haber hiperseñales en imágenes pT2 a nivel de SNC, como en nuestro caso 10.

En contraste con los pacientes con NF1, que no necesitan en general cuidados quirúrgicos constantes, es aconsejable en los pacientes con NF2 un estricto control en centros especializados,



Fig. 2

Aspectos morfológicos de la NF2.

A. RNM (corte axial, pT2) correspondiente al caso 1. Neurinoma acústico bilateral, más voluminoso en lado derecho. Recidiva 15 años después de su exéresis (cicatrices residuales).

B. Aspecto de la cara inferior de la calota craneal. Pieza de autopsia correspondiente al caso 9. Obsérvese la meningiomatosis dural difusa.

con equipos profesionales interesados en la cirugía de los schwannomas vestibulares, de los schwannomas radiculares e intrarraquídeos y en la orientación de las familias con NF2. Conviene tener siempre presente, tal como se desprende de nuestras observaciones, que la NF2 es un trastorno asociado a una alta morbilidad y aún mortalidad de los individuos afectados. No obstante, la incidencia familiar no es alta, son ma-

yoría los casos esporádicos, y desde luego, los tumores que aparecen en la NF2 son benignos y nunca experimentan malignización.

Por lo que concierne al tratamiento sintomático de la NF2, es casi siempre quirúrgico y la decisión terapéutica debe ser individualizada en cada caso. Ha de considerarse de acuerdo con el grado de disfuncionalismo acústico, la edad del paciente, la condición neuro-

lógica y grado de crecimiento, así como circunstancias sociales, psicológicas y ocupacionales.

Los schwannomas acústicos casi siempre se originan en la rama vestibular del octavo par y de ahí que la audición puede quedar preservada tras la exéresis tumoral. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando la pérdida de audición es progresiva y se comprueba por repetidos exámenes neuro-radiológicos y sobretodo por RNM que existe aumento progresivo del volumen del tumor. En cuanto a los schwannomas radiculares la decisión operatoria se basa en el tamaño, localización, grado de crecimiento y número. Han de operarse los que sean sintomáticos o aquellos cuyo crecimiento progresivo es comprobado y amenazan o producen comprensión medular.

Basándose en el hecho del empeoramiento de la sintomatología durante la gestación y en la presencia de receptores de estrógenos en los diferentes tipos de tumores que caracterizan a la NF2, se ha sugerido como tratamiento la utilización de antagonistas de los receptores estrogénicos pero existe escasa confirmación de que los resultados sean satisfactorios.

El pronóstico es severo condicionado por el número de tumores y por las posibilidades reales de su exéresis. Aunque hayan mejorado mucho las técnicas quirúrgicas en el campo de la neurocirugía y de la otorrinolaringología, en los últimos años, existen aun muchas dificultades para obtener la exéresis adecuada de los múltiples tumores que pueden presentar los pacientes con NF2. En la mayoría de

nuestros casos existe morbilidad post-quirúrgica (Tabla III).

De hecho, la división que ya desde hace muchos años se había sugerido para la NF2 entre una forma grave, denominada de Wishart, y una forma leve denominada de Gardner, puede aun ser mantenida, pero, según nuestra experiencia, predominaría la forma grave. La forma de Wishart se caracteriza por inicio precoz con schwannoma bilateral del acústico y otros tumores múltiples, neurinomas y meningiomas, a esta forma pertenecen nuestros casos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 y 9. La forma de Gardner se caracteriza por inicio tardío y neurinoma uni o bilateral del acústico, a esta forma pertenecen nuestros casos 3 y 11. No obstante el caso 3 a los 33 años (1983) fue operada de neurinoma acústico derecho, tuvo que ser reoperada en 1988 de neurinomas múltiples de cola de caballo y en 1989 de neurinomas radiculares cervicales deshaciéndose, por otra parte, así, el diagnóstico de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 que le habían impuesto años antes. Esta mujer en el momento actual presenta un neurinoma del acústico izquierdo y, sobretodo, múltiples meningiomas que han experimentado un incremento de tamaño y número en el último año lo cual demuestra que es bastante aleatoria la clasificación entre formas graves y leves, si bien, ciertamente, ha de considerarse que existen formas, raras, bastante bien toleradas clínicamente (caso 11). La herencia por vía materna puede ser uno de los factores que intervenga en la severidad del proceso (Évans et al., 1992). Así la justificaría nuestros casos 3 y 9. El caso 10,

cuya enfermedad ha sido heredada por vía materna, se perfila como una forma de Wishart, pero aún es pronto para afirmarlo.

**En resumen**, el pronóstico general de los pacientes con NF2 se manifiesta como realmente muy severo, sobre todo por el carácter evolutivo, ya que no histopatológico, de los tumores, que si bien pueden ser tratados con éxito inicialmente, recidivan a la larga, y sobre todo crecen en número, pudiendo en algún caso, llegar a ser incontables a nivel radicular y afectar a nivel craneal, no sólo al VII par sino también al trigémino (V) y al glossofaríngeo (IX) u otros. Esas formas severas suelen iniciarse en la segunda década de la vida y al alcanzar la cuarta década el grado de

morbilidad es muy alto y el de mortalidad de más del 25%, según nuestra experiencia. Con la edad, la progresiva neoformación meningiomatosa múltiple contribuye a agravar el pronóstico general. Sin embargo, hay argumentos clínicos (Giménez-Arnau et al., 1992), y también oncogénicos (Honda et al., 1995) para considerar que la schwannomatosis es una entidad nosológica-análoga a la NF2, de carácter más benigno. También parece una evidencia que hay formas de NF2 que no son tan graves, suelen manifestarse clínicamente en la tercera o cuarta década de la vida y pueden alcanzar edades avanzadas y aún presentarse de forma asintomática (Sauson, 1996).

### C. OTRAS FORMAS DE NEUROFIBROMATOSIS

Al tratar del estudio evolutivo general de las neurofibromatosis vale la pena mencionar que se ha invocado la existencia de otras formas de neurofibromatosis.

A nuestro criterio, existiría la NF3, si bien su diferencia con la NF2 puede resultar difícil. Su presentación sería excepcional, pero tal vez el empleo rutinario de RNM en el estudio de las neurofibromatosis va a demostrar que sería más frecuente y propia de mujeres, como la NF2, manifestándose clínicamente después de la pubertad o del primer embarazo. La principal diferencia respecto a la NF2 sería la existencia, en la forma NF3, de multiplicidad de tumores, intra y extraaxiales. Entre los tumores del SNC podrían existir no sólo astrocitomas pilocíticos como en la NF1

sino también ependimomas. Al igual que en la NF1 pueden haber lesiones que sólo la RNM pone de manifiesto en forma de hiperseñales en T2 en el parénquima cerebral. En la NF3 estas hiperseñales parecen ser más superficiales que las observadas en la NF1. El pronóstico de esta neurofibromatosis resulta más severo que el de la NF2. La NF4, o forma "variante" estaría caracterizada por múltiples manchas café con leche y neurofibromas pero con imposibilidad de ser catalogada entre otras formas.

La NF5 o forma "segmentaria" se caracterizaría por la limitación de las manchas café con leche y/o neurofibromas a un sólo segmento unilateral corporal y no sería una afección familiar. Se ha sugerido que alguno de estos ca-

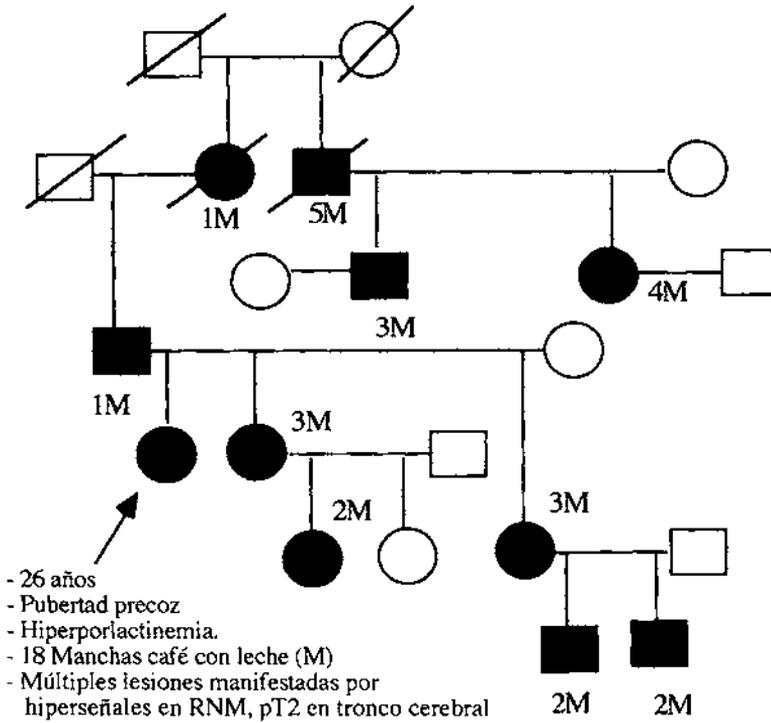


Fig. 3  
 Árbol genealógico de la familia MF con NF6 o forma con manchas café con leche (M) exclusivas.

Los individuos pueden presentar mutaciones somáticas del gen de la NF1. Igualmente, existe una forma "segmentaria" de NF2 con múltiples neurinomas en una sola extremidad. Hemos observado casos de este tipo y los caracteriza su forma no evolutiva, estacionaria a lo largo de los años.

La NF6 o forma de "manchas café con leche exclusivas" consistiría en múltiples manchas café con leche sin neurofibromas. Uno de nuestros casos corresponde a una joven de 26 años de edad en la actualidad, cuyo árbol genealógico (Fig. 3) orienta plenamente hacia este tipo peculiar de neurofibromatosis con presencia de manchas café con

leche exclusivas en todos los miembros de la familia.

Existen aún algunos casos de neurofibromatosis NF1 que podemos considerar fenotipos particulares, como los correspondientes a tumores radiculares múltiples, ya sean familiares o esporádicos (Fig. 1).

Después de todo lo indicado, resulta evidente que la clasificación de las neurofibromatosis es imprescindible para tener una orientación pronóstica de las mismas y, respecto a la NF1, es importante valorar cada manifestación neurológica, teniendo en cuenta que el carácter displásico o hamartomatoso predomina sobre el genuinamente tu-

moral. Sin duda, futuras investigaciones genéticas permitirán establecer correlaciones precisas entre fenotipo y genotipo y así sentar pronósticos más exactos que ahora sólo pueden ser vislumbra-

dos a través de amplios estudios clínicos, tanto en número de pacientes como en su seguimiento a lo largo del tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alfonso S, Roquer J, Pou A. Esclerosis múltiple y neurofibromatosis tipo 1. *Neurología*, 1996; 11,6:233-235.
2. Alvord EC, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patient's age, tumour site and treatment. *J Neurol* 1988; 68:85-89.
3. Berciano J, Figols J, Combarros O, et al. Plexiform neurofibroma of the cauda equina presenting as peroneal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*, 1996; 9:250-253.
4. Borit A, Richardson EP. The biological and clinical behaviour of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. *Brain* 1982; 105:161-187.
5. Dobski C, Reiman HM, Muller SA. Neurofibrosarcoma of skin and subcutaneous tissues. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:164-172.
6. Duffner PK, Cohen ME, Seidel, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989; 39:373-378. de Campos. *Comunicación personal* 1996.
7. Eldridge R. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma. *Adv Neurol* 1981; 29:57-65.
8. Eldridge R, Martuza R, Perry A. Neurofibromatosis II. In: *Current Therapy in Neurologic Disease III* Ed. Johnson. 1990, pp 101-108.
9. Evans AGR, Huson SM, Donnai D et al. A genetic study of type II neurofibromatosis in the United Kingdom. I. prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992, 29:841-846.
10. Evans AGR, Huson SM, Donnai D et al. A genetic study of type II neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1992; 22:847-752.
11. Ferrer RE, Chaudhuri R, Bingham J, Cox T, Hughes RAA. MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 36:492-495.

12. Honda M, Arai E, Sawade Sch et al. Neurofibromatosis 2 and neurilemmomatosis gene are identical. *J Invest Dermat* 1995; 104:74-77.
13. Huson SM, Harper PS, Compston AS. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in South-East Wales. *Brain* 1988; 111:1355-1381.
14. Huson SM, Hughes RAC. *The Neurofibromatoses* Ed. Chapman-Hall, 1994.
15. Kanter WR, Elridge R, Fabricant R et al. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical and biochemical distinction from peripheral neurofibromatosis. *Neurology* 1980; 30:850-859.
16. Legius E, Descheemaeker MJ, Steparet J, et al. Neurofibromatosis type I in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 1995; 59:638-640.
17. Louis DN, Ramesh V, Gusella JF. Neuropathology and Molecular Genetics of Neurofibromatosis 2 and Related Tumors. *Brain Pathology* 1995; 5:163-172.
18. Marchuk DA, Collins FS. Molecular genetics of Neurofibromatosis 1. In: *The Neurofibromatoses*. Huson-Hughes eds, 1994; pp 23-49.
19. Martuza RL, Elridge R. Neurofibromatosis 2. Bilateral acoustic neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1988; 318:684-688.
20. Molloy PT, Bcloninch LT, Vanghan SN et al. Brain stem tumours in patients with neurofibromatosis type I: a distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45:1897-1902.
21. Mulvihill. Malignancy: epidemiologically associated cancers. In: *The Neurofibromatoses*. Huson-Hughes, 1994; pp 305.315.
22. Pascual-Castroviejo I. Complications of neurofibromatosis type I in a serie of 197 children. In Fukuyama et al., eds. *Fetal and perinatal Neurology* Basel. Karger. 1992; 162-173.
23. Pou Serradell A. Manifestaciones neurológicas centrales no-tumorales de la neurofibromatosis de Recklinghausen. *Medicina Clínica* 1971; 57:2-30.
24. Pou Serradell A. Lésions centrales dans les neurofibromatoses: corrélations cliniques, d'IRM et histopatologiques. Essai de clasisification. *Rev Neurol (Paris)* 1991(a); 147:17-27.
25. Pou Serradell A. Phacomatoses. Editions Techniques Encicl Med Chir (Paris). *Neurologie* 17163B10, 1991(b); 14.
26. Pou Serradell A. Evolución natural de las Facomatosis. *Rev Neurol (Barc)* 1996; 24:1085-1127.
27. Pou Serradell A, Ugarte-Elola A, Llorens Terol J. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989(a); 2:227-232.
28. Pou Serradell A, Ugarte-Elola A. Hidrocephalus in neurofibromatosis. Contribution of magnetic resonance imaging to its diagnosis, control and treatment. *Neurofibromatosis* 1989(b); 2:28-226.
29. Pulst MS, Riccardi VM, Foin P, Kreuberg JR. Familial spinal neurofibromatosis: Clinical and DNA limbageonolysis. *Neurology* 1991; 41:1923-1927.
30. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: John Hopkins University Press, 1986.

31. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a ADN marker on chromosome 22. *Nature* 1987; 329:246-248.
32. Rouleau GA. Molecular genetic studies of neurofibromatosis. In: *The Neurofibromatoses* Huseon-Hughes eds. 1994; pp 50-61.
33. Sauson M. Un Nouveau gène supprimeur de tumeur responsable de la neurofibromatose de type 2 est altéré dans les neurinomes et les méningiomes. *Rev Neurol (Paris)*, 1996; 152,1:1-10.
34. Seizinger BR, Pouleau GA, Ozelius et al. Common pathogenetic mechanism for the three tumours types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science*, 1987; 236:317-319.
35. Stern J, Jakobiec FA, Housepian EM. The architecture of optic nerve gliomas with and without neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol*, 1980; 98:505-511.
36. von Recklinghausen FD. Ueber die multiplen Fibrome der Haut ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. *Hirschwald* 1882, Berlin.
37. Zanella FE, Benz-Bohm G, Steinbrich W. Neurofibromatosis of the central nervous system in children: demonstration by magnetic imaging. *Ann Radiol* 1987; 30:446-451.