

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/303444715>

An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease

Article in *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* · May 2016

DOI: 10.1016/j.adengl.2016.05.015

CITATIONS

16

READS

15,625

2 authors, including:



[Angela Hernández-Martín](#)

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

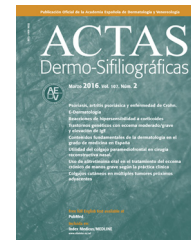
323 PUBLICATIONS 5,517 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte II. Actualización sobre otras manifestaciones cutáneas características de la enfermedad. NF1 y cáncer

A. Hernández-Martín^{a,*} y A. Duat-Rodríguez^b

^a Servicio de Dermatología Hospital Infantil del Niño Jesús. Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 16 de noviembre de 2015; aceptado el 17 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Neurofibromatosis tipo 1;
Xantogranuloma juvenil;
Nevus anemicus;
Tumor glómico;
Tumor maligno de vaina nerviosa de nervio periférico;
Glioma;
Melanoma;
Consejo genético

KEYWORDS

Neurofibromatosis type 1;
Juvenile xanthogranuloma;
Nevus anemicus;

Resumen Además de las manifestaciones dermatológicas diagnósticas de la NF1 (MCCL, efélides y neurofibromas), existen otras alteraciones cutáneas como los nevos anémicos y los xantogranulomas juveniles, cuya presencia parece ser de gran valor predictivo en los pacientes sin diagnóstico de certeza. La NF1 mosaica localizada, clásicamente denominada neurofibromatosis segmentaria, se produce a causa de una mutación poszigótica que determina que la presencia de las manifestaciones típicas de la enfermedad se limite a un segmento corporal. Aunque no existen protocolos de seguimiento de estos pacientes, el riesgo de complicaciones es mucho menor que en las formas generalizadas de la enfermedad. Los tumores malignos son, probablemente, la complicación más temida de la NF1. En orden decreciente, las neoplasias más frecuentes son los gliomas del nervio óptico, el tumor maligno de vaina nerviosa periférica (TMVNP), los tumores estromales gastrointestinales y los feocromocitomas. La mayoría de los TMVNP son el resultado de la transformación maligna de los neurofibromas plexiformes y su diagnóstico precoz es determinante para el pronóstico. En conclusión, la NF1 es una enfermedad multisistémica que requiere seguimiento multidisciplinar, pero en cuyo diagnóstico y seguimiento los dermatólogos tenemos un papel destacado.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots and Freckling. Part II. Other Skin Manifestations Characteristic of NF1. NF1 and Cancer

Abstract In addition to the classic skin manifestations of NF1 (café-au-lait spots, freckling, and neurofibromas), the presence of other manifestations such as nevus anemicus and juvenile xanthogranuloma may be of high predictive value in patients with an uncertain diagnosis. Localized or mosaic NF1, also known as segmental neurofibromatosis, is caused by a postzygotic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahernandez_hnj@yahoo.es (A. Hernández-Martín).

Glomus tumor;
Malignant peripheral
nerve sheath tumor;
Glioma;
Melanoma;
Genetic counseling

mutation responsible for the presence of the typical disease manifestations limited to a body segment. Although no follow-up protocols are available for these patients with mosaic NF1, the risk of complications is much lower than in the generalized forms of the disease. Malignant tumors are, probably, the most feared complication of NF1. In decreasing order, the most frequent neoplasms are optic nerve glioma, malignant peripheral nerve sheath tumor, gastrointestinal stromal tumors, and pheochromocytomas. Most malignant peripheral nerve sheath tumors are the result of malignant transformation of plexiform neurofibromas and early diagnosis is a decisive factor in the prognosis. In conclusion, NF1 is a multisystemic disease that requires multidisciplinary follow-up with dermatologists playing an important role.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Además de las manifestaciones dermatológicas diagnósticas de la NF1 (MCCL, efélides y neurofibromas), existen otras alteraciones cutáneas muy frecuentes (tabla 1), algunas de las cuales pueden tener un importante valor predictivo en los niños con MCCL típicas sin diagnóstico definitivo de NF1. Por otro lado, la implicación de la neurofibromina en la vía RAS-MAPK va a interferir con la proliferación y diferenciación celular y, por tanto, va a aumentar la predisposición al desarrollo de tumores malignos en estos pacientes.

Otras manifestaciones cutáneas frecuentes en la neurofibromatosis tipo 1

Nevus anémicos

La asociación entre NF1 y los nevos anémicos (NA) fue sugerida por Naegeli en el año 1915¹, pero apenas recibe atención en la literatura hasta el año 2013²⁻⁵. Los NA son máculas pálidas de contorno polilobulado cuyo tamaño oscila entre pocos milímetros a varios centímetros; son muy sutiles desde el punto de vista clínico, poniéndose de manifiesto al frotar ligeramente la zona (fig. 1). Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y localizarse en cualquier zona del cuerpo, aunque son más frecuentes en la región preesternal^{3,5}. Si bien las series publicadas reflejan una elevada prevalencia en los niños, no se conoce con precisión el momento de aparición de las lesiones, ya que con mucha frecuencia los padres no se han percatado de la existencia de los NA hasta que nosotros los detectamos en la consulta. En nuestra serie de pacientes los NA estaban

presentes en al menos el 50% de los niños con NF1 confirmada⁵. Probablemente, las diferencias de prevalencia entre los distintos estudios, que oscilan entre el 8,8% y el 51%³, estriban en su naturaleza retrospectiva o prospectiva respectivamente, ya que son difíciles de diagnosticar salvo que se busquen de manera sistemática. Para detectarlos, nosotros preguntamos rutinariamente a los padres si han visto lesiones blanquecinas transitorias durante el baño, los procesos febriles, el llanto o el ejercicio, y frotamos a ciegas todo el área preesternal en los bebés y los niños pequeños para resaltar las lesiones. Los NA parecen deberse a la ausencia de respuesta focal a la acción de las catecolaminas, e histológicamente son indistinguibles de la piel normal.

Aunque los NA pueden aparecer en individuos sanos, particularmente en proximidad con malformaciones capilares, no se han descrito en asociación con ninguna otra genodermatosis con MCCL ni con la neurofibromatosis segmentaria. De acuerdo con otros autores²⁻⁴, nosotros pensamos que los NA son un hallazgo distintivo en la NF1 y que su presencia tiene un importante valor predictivo de NF1⁵.

Xantogranulomas juveniles

Los xantogranulomas juveniles (XGJ) son la forma más frecuente de histiocitosis de células no Langerhans, y un hallazgo relativamente común en la NF1⁶ (fig. 2). Las lesiones desaparecen espontáneamente al cabo de pocos años, siendo raro encontrarlas en la infancia tardía y la edad adulta⁷. Su prevalencia estimada en pacientes con NF1 oscila entre el 0,7% en adultos⁸ y el 37,5% en niños⁷, siendo la cifra particularmente elevada en niños menores de 9 años^{4,7}. En nuestra serie la prevalencia de XGJ en pacientes pediátricos con diagnóstico de certeza de NF1 fue del 6,2%⁵, cifra más parecida al 8,5% observado por otros autores³. En todo caso, es innegable que se trata de un hallazgo muy significativo en los pacientes con NF1, y que puede ser de particular trascendencia en los casos sin diagnóstico de certeza. Así, un estudio observó que en 8 de 10 pacientes con NF1 que solo tenían MCCL en la primera visita y que en la exploración presentaban XGJ o nevos anémicos, desarrollaban la enfermedad con posterioridad⁴, y otro encontró que en todos los niños que tenían XGJ y MCCL se confirmaba luego la NF1⁷. Por tanto, considerando que el XGJ es un tumor muy frecuente en la NF1, es probable que la coexistencia de MCCL y XGJ en niños pequeños no deba considerarse un hecho casual, sino un hallazgo altamente indicativo de la enfermedad. Su presencia también ha sido relacionada con un mayor riesgo

Tabla 1 Alteraciones cutáneas frecuentes en la NF1

Prurito
Hiperpigmentación difusa
Nevus anémicos^a
Xantogranulomas juveniles^a
Tumores glómicos
Lesiones hipopigmentadas
Suavidad de la piel

^a Posible valor predictivo de NF1 en niños pequeños con MCCL sin otro criterio de NF1 ni confirmación genética de la enfermedad.

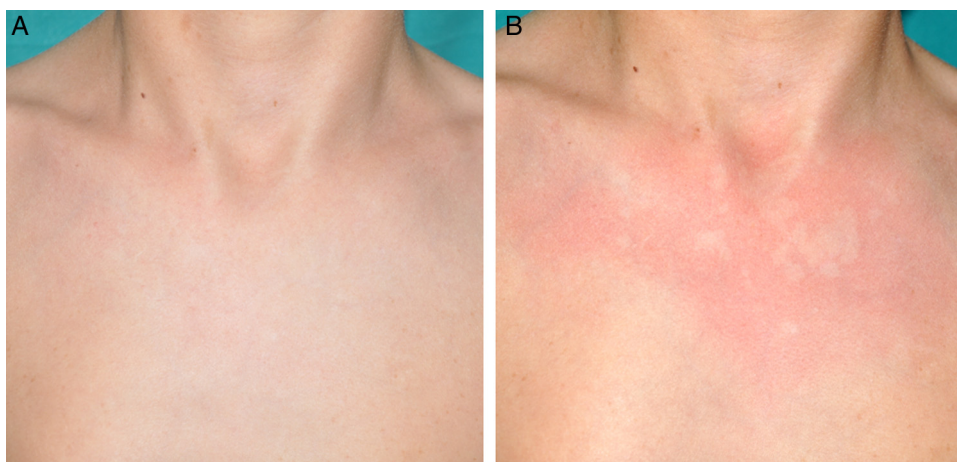


Figura 1 Nevus anémico preesternal en un paciente de 8 años. La lesión apenas es perceptible antes de frotar el área (A). Tras frotar la zona se aprecia un área maculosa polilobulada pálida rodeada de un halo eritematoso (B).

de leucemia infantil en los pacientes con NF1, en particular de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)⁹. Sin embargo, esta asociación no ha sido refrendada por otros estudios, y ha sido cuestionada por algunos autores¹⁰⁻¹², en particular dentro de la literatura dermatológica. Aunque no faltan casos esporádicos en la literatura con dicha asociación¹³⁻¹⁶, no se ha observado una mayor incidencia de LMMJ en largas series de pacientes con NF1 que presentaron XGJ, incluyendo la nuestra^{4,5,7}. Por tanto, la sospecha de LMMJ en un paciente con NF1 que desarrolla XGJ debería estar dirigida por la sintomatología clínica y la exploración física, y no por el mero hallazgo¹¹.

Tumores glómicos

La asociación de la NF1 con los tumores glómicos se sospecha desde 1938¹⁷, pero la relación quedó definitivamente establecida en 2009, cuando se demostró la inactivación bialélica del gen *NF1* en las células del glomus¹⁸. Los tumores glómicos son lesiones vasculares benignas que se originan en el cuerpo del glomus, un organismo neuro-mio-arterial



Figura 2 Xantogranulomas juveniles sobre la cola de la ceja y el canto interno del ojo derecho, y nevus anémico en la región clavicular izquierda en una paciente de 15 meses.

especializado en la regulación del flujo vascular. Suelen localizarse en zonas acrales, particularmente en la región subungueal, y se caracterizan por producir un dolor paroxístico a la presión y con los cambios de temperatura. En los pacientes con NF1 tienden a ser múltiples y recidivantes¹⁹. Son raros en los niños, estimándose una prevalencia del 5% en los pacientes adultos con NF1²⁰. Aunque pueden aparecer en individuos sanos, en torno al 30% de los pacientes con tumores glómicos sufren NF1^{19,20}. Desde el punto de vista histológico se caracterizan por la existencia de vasos de pared fina rodeados por filas de células uniformes de núcleo redondo y oscuro que, a diferencia de lo que ocurre en los casos esporádicos, en los individuos con NF1 no expresan neurofibromina¹⁹.

Otros hallazgos cutáneos frecuentes en la neurofibromatosis tipo 1

El prurito, la hiperpigmentación generalizada, la presencia de máculas hipocrómicas, y la suavidad de la piel en los pacientes son hallazgos fácilmente constatables en los pacientes con NF1.

El *prurito* afecta al 20% de los pacientes con NF1 y altera considerablemente su calidad de vida²¹. El picor se ha atribuido al aumento de los mastocitos en la piel, pero no parece haber diferencias en los niveles plasmáticos de histamina en los pacientes con picor respecto a la población general²². Por otra parte, muchos pacientes también sufren prurito localizado en los neurofibromas, en los que sí se ha demostrado un número elevado de mastocitos y la inhibición del picor con la administración de ketotifeno²³. No hay que olvidar que la presencia de picor localizado puede alertar sobre el desarrollo de tumores medulares o del sistema nervioso central^{24,25}, por lo que es un síntoma relevante en los pacientes con NF1.

Los pacientes con NF1 presentan una *hiperpigmentación generalizada* difusa que se hace evidente al comparar el tono de su piel con el de familiares no afectados, y explica la hiperpigmentación de base que exhiben con frecuencia las formas segmentarias NF1. Recientemente se ha demostrado *in vitro* que los melanocitos con mutación en el gen *NF1* reproducen esta hiperpigmentación, la cual se atribuye a la



Figura 3 Lesiones hipopigmentadas en una paciente con NF1.

sobreexpresión del factor de transcripción MITF, la tirosinasa y la tautomerasa dopacroma, agentes todos ellos involucrados en la melanogénesis²⁶.

Al igual que en la esclerosis tuberosa se observan MCCL, en los niños con NF1 se pueden encontrar *máculas hipopigmentadas* con relativa frecuencia²⁷ (fig. 3), pero hasta el momento no hay estudios que las hayan caracterizado en prevalencia, número y morfología. Finalmente, la *suavidad de la piel* de los pacientes con NF1 es una percepción subjetiva que también es resaltada por algunos expertos en la enfermedad²⁷.

Neurofibromatosis segmentaria o mosaica localizada

La neurofibromatosis segmentaria tiende a denominarse en la actualidad neurofibromatosis mosaica localizada (NFML). Se caracteriza porque las manifestaciones típicas de la NF1 están limitadas a uno o varios segmentos del cuerpo. Se distinguen 4 tipos distintos en función de los hallazgos clínicos: 1) NFML con cambios cutáneos pigmentarios (MCCL y efélides) exclusivamente; 2) NFML con neurofibromas solamente; 3) NFML con cambios cutáneos pigmentarios y neurofibromas; y 4) NFML con neurofibromas plexiformes exclusivamente²⁸. No es necesario un número mínimo de MCCL, que las pecas se localicen en las flexuras para poder diagnosticar una NFML, ni tampoco que haya un número mínimo de 2 neurofibromas cutáneos en la zona de cambios pigmentarios típicos. Se estima una prevalencia de entre 1:30.000 y 1:40.000 personas sanas⁸, pero probablemente sea más frecuente, ya que a menudo pasa desapercibida por médicos y padres, que la consideran una «marca de nacimiento». El desarrollo de las lesiones sigue el mismo curso cronológico que las de la forma sistémica de la enfermedad. Por tanto, la mayoría de los pacientes presentarán lesiones exclusivamente pigmentarias durante la niñez y desarrollarán neurofibromas a partir de la pubertad^{28,29}. En las formas con cambios exclusivamente pigmentarios es frecuente observar una tenue hiperpigmentación de base que delimita el segmento afectado el cual, aunque netamente definido, puede traspasar ligeramente la línea media (fig. 4). Algunos pacientes presentan MCCL fuera del segmento aparentemente involucrado, particularmente cuando



Figura 4 Neurofibromatosis mosaica localizada con lesiones exclusivamente pigmentarias. Se observa una leve pigmentación de la base que delimita la lesión, la cual sobrepasa ligeramente la línea media.

el segmento afecta la raíz escapular o pélvica, casos en los que pueden existir MCCL a lo largo de la extremidad involucrada. Otros hallazgos cutáneos, como los NA y los XGJ, no han sido descritos, y las complicaciones sistémicas que se asocian con frecuencia a la NF1 parecen ser menos frecuentes en la NFML³⁰. La NFML suele ser asintomática, pero puede producir picor³¹ o dolor por compresión radicular o secundario a la malignización^{32,33}.

No es infrecuente que la NFML sea confundida con otras lesiones como el nevus spilus, mosaicismos pigmentarios o, muy particularmente, pigmentaciones lentiginosas segmentarias³⁴. Estas pigmentaciones son muy difíciles de distinguir clínicamente de una NFML, y la diferenciación solo podría hacerse mediante análisis molecular tisular. Los pacientes con formas mosaicas de NF no deben ser diagnosticados de NF1 generalizada, aun cuando cumplan criterios diagnósticos por el número y tamaño de la MCCL que presentan en la zona afectada. No obstante, los pacientes deben saber que existe un pequeño riesgo de transmitir la enfermedad generalizada a los descendientes^{28,30}. Es importante destacar que el mosaicismo gonadal es independiente de localización del área cutánea afectada, la cual no necesariamente se localiza sobre o cerca de la zona gonadal. Además, no existen datos concluyentes acerca del riesgo de padecer un mosaicismo germinal, ya que aunque en una reciente revisión sistemática se observó que 4 de 157 casos publicados (2,5%) transmitieron una forma generalizada de la enfermedad³⁰, los propios autores asumen un sesgo de publicación. Por otro lado, no se dispone de datos sobre el número total de descendientes de los pacientes con NFML comunicados y el porcentaje de hijos afectados, una información esencial para hacer un cálculo fidedigno del riesgo de transmisión de la enfermedad.

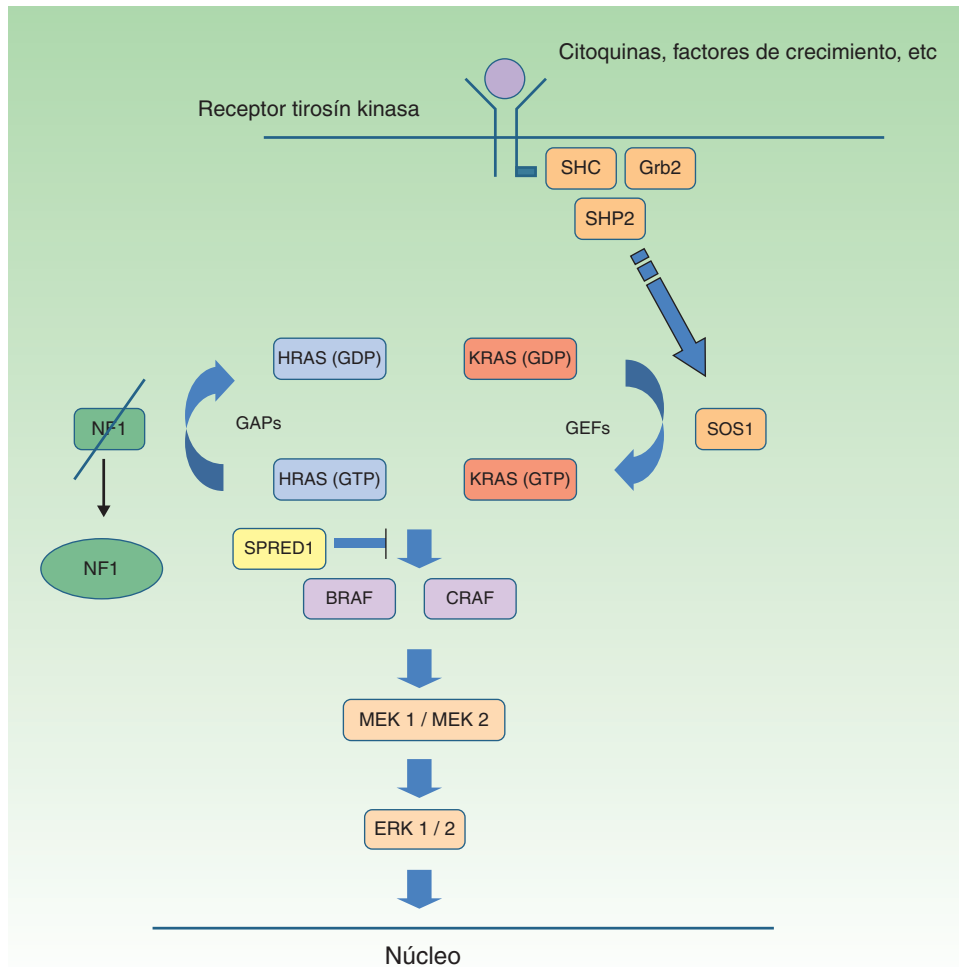


Figura 5 Ruta metabólica RAS MAPK. Tras la estimulación de los receptores celulares se activan proteínas intracelulares (SHC, GRB2 y SHP2), que reclutan el SOS1 intracitoplásmico, activando las proteínas RAS. La activación de las proteínas RAS se acompaña de la activación de RAF (BRAF, RAF1), MEK1A1/MEK1A2 y, por último, ERK1/ERK2, que son los últimos efectores de la vía RAS/MAPK y responsables del mantenimiento del ciclo de vida celular.

Neurofibromatosis tipo 1 y cáncer

Los tumores malignos son, probablemente, la complicación más temida de la NF1. La ruta de señalización mediada por las MAP-quinasas ERK1 y 2 desempeña un papel esencial en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en condiciones fisiológicas, por lo que los fallos acaecidos en la regulación de dicha ruta contribuyen significativamente a la transformación celular, y están incuestionablemente involucrados en la progresión tumoral (fig. 5). En orden decreciente, las neoplasias más frecuentes en la NF1 son los gliomas del nervio óptico (GVO) (15-20%), el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) (8-13%), los tumores estromales gastrointestinales (4-25%) y los feocromocitomas (0,1-5%)³⁵. Además, sufren una probabilidad de 7 a 5 veces mayor que la población general de sufrir leucemia, tumores cerebrales y cáncer de mama. Por último, aunque no está clara la relación de la NF1 y el melanoma, recientes hallazgos involucran

a la neurofibromina en la génesis de dicho tumor. Por motivos de espacio solo comentaremos los tumores de estirpe neural y la relación entre la neurofibromina y el melanoma.

Gliomas del nervio óptico y otros gliomas

Los GVO suponen el 85% de los gliomas de bajo grado (astrocitomas pilocíticos) de los pacientes con NF1, y afectan al 15-30% de los niños entre 3 y 5 años^{36,37}. Constituyen un criterio diagnóstico de la enfermedad. En la mayoría de los casos son asintomáticos, pero pueden causar pérdida de visión hasta en un 12% de los pacientes³⁷ o pubertad precoz³⁵. La elevada incidencia de los gliomas de nervio óptico hace aconsejable un estrecho seguimiento oftalmológico en los niños con NF1, ya sea clínico o clínico y radiológico, ya que la detección clínica puede ser difícil y algunos neuropediatras prefieren realizar pruebas de imagen complementarias (fig. 6)³⁷. El 15% restante de los

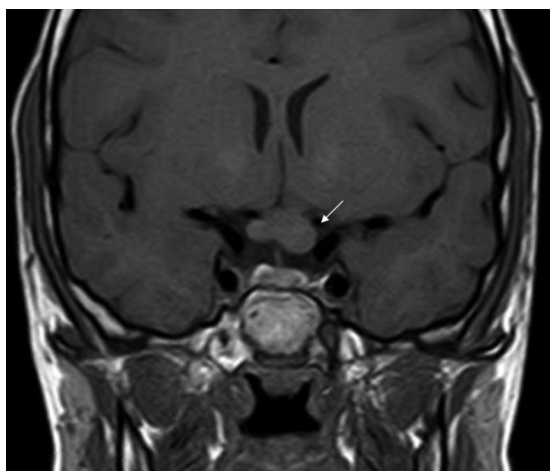


Figura 6 Glioma de vía óptica. RM coronal ponderada en T1. Se observa un engrosamiento circunferencial del hemiquiasma izquierdo (flecha), compatible con glioma de vía óptica.

gliomas de bajo grado también son más frecuentes en la primera década de la vida, y asientan en cualquier parte del cerebro, manifestándose clínicamente con cefalea, marcha inestable o letargia³⁵. Por el contrario, los gliomas de alto grado (glioblastomas multiformes) son propios de los adultos jóvenes. El riesgo de padecerlos quintuplica el de la población general y tienen mal pronóstico^{35,38}. El tratamiento del GVO en los pacientes con NF1 suele ser conservador, salvo que se observe disminución en la agudeza visual y progresión del tamaño en las pruebas de neuroimagen. En caso de ser necesario, la primera línea de tratamiento es la quimioterapia con vincristina y carboplatino. La radioterapia se desaconseja debido al alto riesgo de tumores secundarios, y el tratamiento quirúrgico queda reservado para tumores orbitales de gran tamaño sin visión útil, con exposición de la córnea o si hay proptosis³⁹.

Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica

El TMVNP (o neurofibrosarcoma) es un tipo de sarcoma que se cree que deriva de la célula de Schwann. Supone el 3-10% de todos los sarcomas y casi siempre está relacionado con la NF1, en cuyos pacientes tiene una prevalencia aproximada del 0,1%, y un riesgo acumulado a lo largo de la vida del 8-13%³⁵. En la NF1 se presentan en < 5% de los pacientes adultos^{40,41} y en menos del 2% de los niños³⁶, siendo el riesgo mayor en las áreas con un neurofibroma plexiforme preexistente, cuando hay delección completa del gen o si hay antecedentes de radioterapia previa. Los factores predictivos de la existencia de neurofibromas plexiformes internos (o profundos) han sido comentados en otro apartado, pero aunque la mayoría de los TMVNP son el resultado de la transformación maligna de los neurofibromas plexiformes, también pueden aparecer sobre neurofibromas subcutáneos e incluso sin lesión previa sin lesión previa^{36,40,42}. No se conocen bien los mecanismos moleculares de la transformación maligna de los neurofibromas, pero la mutación bialélica del gen *NF1* en los tumores, junto con otros mecanismos epigenéticos, puede llevar a la mutación de otros

genes importantes como son *p53* e *Ink4A*⁴¹. Los síntomas de alarma incluyen aumento brusco de tamaño, cambio de textura (aumento de la consistencia), dolor intenso o incoercible y sintomatología neurológica distinta de la habitual⁴⁰. En estos casos es obligada una evaluación radiológica, una biopsia y, en su caso, la resección quirúrgica inmediata, ya que el retraso en el diagnóstico (en directa relación con el tamaño del tumor) se correlaciona directamente con el pronóstico⁴³. Hay que tener en cuenta que la RMN ofrece datos sobre la extensión y localización, pero no sobre el comportamiento biológico del tumor, por lo que para valorarlo es necesario realizar una PET con 18 fluorodesoxiglucosa, que también dará información sobre posibles metástasis. No es conveniente realizar una PAAF, ya que el estudio histológico debe contener una muestra suficiente de tejido. La cirugía radical es la única alternativa terapéutica curativa, pero a menudo es imposible o demasiado mutilante. El tratamiento quimioterápico coadyuvante es controvertido y no es estándar, salvo en el caso de la antracina en pacientes con tumor metastásico^{44,45}. En la actualidad el TMVNP tiene un pobre pronóstico de supervivencia³⁵.

Melanomas

No está claro si existe una verdadera asociación entre NF1 y melanoma o los casos publicados, la mayoría aislados, son anecdóticos. En la serie más larga que existe, que incluyó 11 pacientes con NF1 y melanomas cutáneos, se observó que este tumor era más frecuente en mujeres (en proporción 1:10), fundamentalmente jóvenes (mediana de edad = 33) y que el Breslow medio era de 3,2 mm, considerablemente mayor que en otras series de pacientes con melanoma sin NF1⁴⁶, quizá porque el resto de las lesiones pigmentadas dificulta la detección. A pesar de esta incierta asociación, la relación entre el melanoma y la vía RAS es irrefutable, ya que no solo el 50% de los melanomas exhiben mutaciones en BRAF (particularmente V600E) y un 15-20% de los mismos tienen mutaciones en NRAS (sobre todo en el codón 61), sino que muchos melanomas presentan mutaciones en *NF1* asociadas o no a las anteriores⁴⁷, lo que le convierte en el tercer gen mutado con mayor frecuencia en el melanoma. Este hallazgo parece particularmente frecuente en los melanomas desmoplásicos, donde se detectan mutaciones del gen *NF1* en el 93% de los casos, frente al 20% de los melanomas no desmoplásicos⁴⁸. Sin embargo, que la presencia de estas mutaciones tenga valor predictivo en la respuesta al tratamiento con inhibidores MEK es controvertido^{49,50}. Además de en el melanoma, se han detectado mutaciones del gen de la neurofibromina en otros cánceres esporádicos como tumores cerebrales, de mama, ováricos y leucemias, lo cual está abriendo prometedores horizontes terapéuticos⁵¹.

Finalmente, es importante destacar que la tasa de mortalidad por cáncer en los individuos con NF1 es algo mayor en individuos menores de 50 años, fundamentalmente a expensas del cáncer de mama y la LMMJ, pero se iguala con la de la población general a partir de esa edad⁵². Del mismo modo, aunque la esperanza media de vida es algo menor de lo esperado en los individuos sanos, la mayoría de los pacientes con NF1 sobrepasan los 70 años.

Diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1

En la actualidad el diagnóstico de la NF1 sigue siendo fundamentalmente clínico⁵³. Sin embargo, el desarrollo cronológico de los criterios diagnósticos dificulta el diagnóstico en los niños pequeños, y de hecho solo un 46% de los pacientes sin antecedentes familiares de la enfermedad fueron diagnosticados antes de los 2 años de vida⁵⁴. En los últimos años diversos autores han propuesto incluir otros hallazgos cutáneos como los nevos anémicos y los xantogranulomas entre los criterios diagnósticos para facilitar el diagnóstico en este grupo de edad^{2-5,7,27}, y algunos incluso reclaman la revisión y actualización de los criterios clínicos clásicos ya^{27,55}.

El diagnóstico genético de la NF1 no es de acceso generalizado. El gran tamaño del gen *NF1*, la existencia de pseudogenes homólogos en regiones pericéntricas de otros cromosomas, la escasa correlación genofenotípica y la ausencia de zonas mutacionales calientes o *hotspot* hacen que el estudio mutacional sea laborioso y caro. La combinación de técnicas moleculares aumenta la sensibilidad de la detección de las anomalías genéticas. En concreto, la combinación del análisis de ARN (*denaturing high performance liquid chromatography*) y *multiplex ligation-dependent probe amplification*, validada por autores españoles, tiene una sensibilidad del 95% en la detección de mutaciones del gen *NF1* y proporciona resultados muy fiables⁵⁶. Hasta el momento se han descrito más de 1.000 mutaciones a lo largo de todo el gen *NF1*; la mayoría de las mutaciones en *NF1* se producen por cambios puntuales en la secuencia codificante del gen, y solo una minoría de casos presenta una delección genética. Aunque la penetrancia de la enfermedad es prácticamente del 100% en los adultos, en muy pocos casos hay una buena correlación genofenotípica, ni siquiera dentro de la misma familia o en gemelos idénticos⁵⁷⁻⁶⁰. Las excepciones son los casos de microdelección completa del gen *NF1* de 1.4 Mb (en la que los pacientes sufren una forma grave de la enfermedad, presentando neurofibromas numerosos y precoces, anomalías cognitivas, rasgos dismórficos y tendencia a la malignización)^{58,61}, las delecciones de 3 pares de bases en el exón 17 afectando a un único aminoácido, p.Met992del (casos que presentan MCCL y efélides y ausencia de neurofibromas)⁶⁰ y las mutaciones en el codón 1809 del exón 29, que cursa con estenosis pulmonar y baja talla, características fenotípicas del síndrome de Noonan⁵⁹.

La dificultad del estudio genético hace que algunos autores consideren innecesario el estudio genético de rutina en los niños pequeños que todavía no cumplen criterios de la enfermedad, ya que: 1) el 95% de los niños cumplirá criterios clínicos a los 8 años de vida; 2) un resultado negativo en la prueba genética, en ausencia de una mutación familiar conocida, no excluye el diagnóstico; y 3) la ausencia de correlación genofenotípica impide avanzar un pronóstico y no modifica el seguimiento^{62,63}. En contra de esta opinión está la realidad cotidiana de los médicos que atendemos a los niños con NF1: unos padres angustiados (y perfectamente informados sobre los riesgos y peores perspectivas de la enfermedad) que quieren saber con certeza si su hijo sufre o no la enfermedad. Presumiblemente, los avances tecnológicos en el diagnóstico molecular y el abaratamiento de los costes facilitarán muy pronto la generalización del estudio genético.

En conclusión, la presencia de hallazgos cutáneos como los NA y los XGJ parecen ser de gran valor predictivo en los pacientes con MCCL sin diagnóstico de certeza de NF1. Los enfermos con NF1 tienen predisposición al cáncer, siendo el diagnóstico precoz de los tumores malignos determinante para el pronóstico. La NF1 es una enfermedad multisistémica que requiere seguimiento multidisciplinar, pero en cuyo diagnóstico y seguimiento los dermatólogos tenemos un papel destacado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Naegeli O. Naevi anaemici und Recklinghausensche Krankheit. Arch Dermatol Syph (Wien). 1915;121:742-5.
2. Tadini G, Brena M, Pezzani L, Gelmetti C, Santagada F, Boldrini MP. Anemic nevus in neurofibromatosis type 1. Dermatology. 2013;226:115-8.
3. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, Carneiro M, Meunier L, Guillot B, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. J Am Acad Dermatol. 2013;69:768-75.
4. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. JAMA Dermatol. 2014;150:42-6.
5. Hernandez-Martin A, Garcia-Martinez FJ, Duat A, Lopez-Martin I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus anemicus: A distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. Pediatr Dermatol. 2015;32:342-7.
6. Hernandez-Martin A, Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Juvenile xanthogranuloma. J Am Acad Dermatol. 1997;36:355-67.
7. Fenot M, Stalder JF, Barbarot S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2014;71:389-90.
8. Huson SM, Harper PS, Von Compston DA. Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. Brain. 1988;111 Pt 6:1355-81.
9. Zvulunov A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. Arch Dermatol. 1996;132:712-3.
10. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. Pediatr Dermatol. 2004;21:97-101.
11. Burgdorf WH, Zelger BJXG. JXG, NF1, and JMML: Alphabet soup or a clinical issue. Pediatr Dermatol. 2004;21:174-6.
12. Gutmann DH, Gurney JG, Shannon KM. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1, and juvenile chronic myeloid leukemia. Arch Dermatol. 1996;132:1390-1.
13. Benessahraoui M, Aubin F, Paratte F, Plouvier E, Humbert P. Leucémie myélomonocytaire juvénile, xanthomes et neurofibromatose de type 1. Arch Pediatr. 2003;10:891-4.
14. Shin HT, Harris MB, Orlow SJ. Juvenile myelomonocytic leukemia presenting with features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in association with neurofibromatosis and juvenile xanthogranulomas. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26:591-5.
15. Raygada M, Arthur DC, Wayne AS, Rennert OM, Toretzky JA, Stratakis CA. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2010;54:173-5.

16. Jans SR, Schomerus E, Bygum A. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:e29–32.
17. Klaber R. Morbus recklinghausen with glomoid tumours. *Proc R Soc Med*. 1938;31:347.
18. Brems H, Park C, Maertens O, Pemov A, Messiaen L, Upadhyaya M, et al. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: Genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res*. 2009;69:7393–401.
19. Kumar MG, Emmett RJ, Bayliss SJ, Gutmann DH. Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:44–8.
20. Harrison B, Moore AM, Calfee R, Sammer DM. The association between glomus tumors and neurofibromatosis. *J Hand Surg Am*. 2013;38:1571–4.
21. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: A cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet A*. 2005;132A:49–53.
22. Yoshida Y, Adachi K, Yamamoto O. Local mast cell histamine and plasma histamine levels in neurofibromatosis type 1. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:637–9.
23. Riccardi VM. Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen. *Arch Dermatol*. 1987;123:1011–6.
24. Darken RS, Bogitch R, Leonard J, Perry A, McKinstry RC, Gutmann DH, et al. Brainstem glioma presenting as pruritus in children with neurofibromatosis-1. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:972–6.
25. Johnson RE, Kanigsberg ND, Jimenez CL. Localized pruritus: A presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:958–61.
26. Allouche J, Bellon N, Saidani M, Stanchina-Chatrousse L, Masson Y, Patwardhan A, et al. In vitro modeling of hyperpigmentation associated to neurofibromatosis type 1 using melanocytes derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:9034–9.
27. Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria. *Eur J Intern Med*. 2014;25:506–10.
28. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56:1433–43.
29. Listernick R, Mancini AJ, Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood. *Am J Med Genet A*. 2003;121A:132–5.
30. Garcia-Romero MT, Parkin P, Lara-Corrales I. Mosaic neurofibromatosis type 1: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:9–17.
31. McFadden P, Logan R, Griffiths WA. Segmental neurofibromatosis and pruritus. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13:265–8.
32. Muthukumar N. Segmental neurofibromatosis-induced spinal cord compression. Case report. *J Neurosurg*. 2001;95:236–8.
33. Schwarz J, Belzberg AJ. Malignant peripheral nerve sheath tumors in the setting of segmental neurofibromatosis. Case report. *J Neurosurg*. 2000;92:342–6.
34. Amouri M, Chaaben H, Meziou TJ, Mseddi M, Masmoudi A, Boudaya S, et al. Lentiginose unilatérale partielle et neurofibromatose segmentaire: problème nosologique. *Arch Pediatr*. 2013;20:89–90.
35. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13:834–43.
36. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:225–31.
37. Duat Rodríguez A, Martos Moreno GA, Martin Santo-Domingo Y, Hernandez Martin A, Espejo-Saavedra Roca JM, Ruiz-Falco Rojas ML, et al. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2014.
38. Huttner AJ, Kieran MW, Yao X, Cruz L, Ladner J, Quayle K, et al. Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:890–6.
39. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007;61:189–98.
40. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Diagnosis and management. *Hand Clin Neurol*. 2013;115:939–55.
41. Laycock-van Spyk S, Thomas N, Cooper DN, Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: Their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum Genomics*. 2011;5:623–90.
42. Schaefer IM, Fletcher CD. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) arising in diffuse-type neurofibroma: clinicopathologic characterization in a series of 9 cases. *Am J Surg Oncol*. 2015;39:1234–41.
43. Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, Pockaj BA, Ocal IT, Rose PS, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:878–85.
44. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002;62:1573–7.
45. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, Le Cesne A, Dekker TJ, Van Glabbeke M, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: An EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol*. 2011;22:207–14.
46. Guillot B, Dalac S, Delaunay M, Baccard M, Chevrant-Breton J, Dereure O, et al. Cutaneous malignant melanoma and neurofibromatosis type 1. *Melanoma Res*. 2004;14:159–63.
47. Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH, Tarle SA, Glover TW, Dracopoli NC, et al. Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet*. 1993;3:118–21.
48. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, Arcila M, Halpern AC, Hollmann T, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:1357–62.
49. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, Liu C, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res*. 2014;74:2340–50.
50. Krauthammer M, Kong Y, Bacchicchi A, Evans P, Pornputtpong N, Wu C, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet*. 2015;47:996–1002.
51. Yap YS, McPherson JR, Ong CK, Rozen SG, Teh BT, Lee AS, et al. The NF1 gene revisited—from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014;5:5873–92.
52. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: In North West England: An assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:1187–91.
53. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988;45:575–8.
54. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000;105 3 Pt 1:608–14.
55. Milani D, Pezzani L, Tadini G, Menni F, Esposito S. A multidisciplinary approach in neurofibromatosis 1. *Lancet Neurol*. 2015;14:29–30.
56. Valero MC, Martin Y, Hernandez-Imaz E, Marina Hernandez A, Melean G, Valero AM, et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn*. 2011;13:113–22.

57. Rieley MB, Stevenson DA, Viskochil DH, Tinkle BT, Martin LJ, Schorry EK. Variable expression of neurofibromatosis 1 in monozygotic twins. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:478–85.
58. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Hogel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet.* 2010;47:623–30.
59. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y, et al. High incidence of noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 missense mutations affecting p.Arg1809: Genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2015;36:1052–63.
60. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80:140–51.
61. Descheemaeker MJ, Roelandts K, de Raedt T, Brems H, Fryns JP, Legius E. Intelligence in individuals with a neurofibromatosis type 1 microdeletion. *Am J Med Genet A.* 2004;131:325–6.
62. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2007;16:387–407.
63. Hersh JH. American Academy of Pediatrics Committee on G. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121:633–42.