

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i3.2472](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2472)

## Enfermedad de von recklinghausen, revisión de la literatura sobre sus variantes

**Juan Sebastián Theran León**

[jtheran554@unab.edu.co](mailto:jtheran554@unab.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

**Luis Andrés Dulcey Sarmiento**

[luismedintcol@gmail.com](mailto:luismedintcol@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en medicina interna.  
Universidad de los Andes, Bucaramanga

**Estephania Saenz Sandoval**

[esaenz575@unab.edu.co](mailto:esaenz575@unab.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0002-6599-1736>

Estudiante de medicina  
Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga

**Jhurgen Rolanlly Robles**

[Jhurgen2401@gmail.com](mailto:Jhurgen2401@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-2224-9205>

Médico general UDES-Bucaramanga, Colombia

**Daniel Jesús Gil Sierra**

[Danijgil577@gmail.com](mailto:Danijgil577@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-1988-8575>

Médico general de la universidad de Santander

**Yennifer Fernanda Santander Díaz**

[Yefersan123@hotmail.com](mailto:Yefersan123@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-0468-5217>

Médico general UDES-Bucaramanga, Colombia

**Juan Nicolas Ortiz Beltran**

[jortiz373@unab.edu.co](mailto:jortiz373@unab.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0002-0121-6175>

Médico general  
Universidad autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga

Correspondencia: [jtheran554@unab.edu.co](mailto:jtheran554@unab.edu.co)

Artículo recibido: 02 mayo 2022. Aceptado para publicación: 25 mayo 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Theran León, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Saenz Sandoval, E., Rolanlly Robles, J., Gil Sierra, D. J., Santander Díaz, Y. F., & Ortiz Beltran, J. N. (2022). Enfermedad de von recklinghausen, revisión de la literatura sobre sus variantes. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(3), 3408-3418. DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i3.2472](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2472)

## RESUMEN

La neurofibromatosis es un trastorno neurocutáneo caracterizado por tumores en el sistema nervioso y la piel. Los tipos más comunes de neurofibromatosis son los tipos 1 y 2, ambos autosómicos dominantes. La neurofibromatosis tipo 1, también conocida como enfermedad de von Recklinghausen, se presenta con neurofibromas, manchas cafés con leche, pecas y gliomas ópticos. La neurofibromatosis tipo 2 se caracteriza por schwannomas vestibulares bilaterales y meningiomas. El tratamiento de la neurofibromatosis tipo 1 y 2 implica el seguimiento clínico y la intervención médica cuando corresponda. Esta revisión describe la fisiopatología, evaluación y manejo de la neurofibromatosis y destaca el rol del equipo interprofesional en el manejo de los pacientes afectados por esta condición.

**Palabras clave:** *neurofibroma; neurofibromatosis; enfermedad de von Recklinghausen.*

## Von recklinghausen's disease, review of the literature on its variants

### ABSTRACT

Neurofibromatosis is a neurocutaneous disorder characterized by tumors in the nervous system and skin. The most common types of neurofibromatosis are types 1 and 2, both autosomal dominant. Neurofibromatosis type 1, also known as von Recklinghausen's disease, presents with neurofibromas, café-au-lait spots, freckles and optic gliomas. Neurofibromatosis type 2 is characterized by bilateral vestibular schwannomas and meningiomas. Treatment of neurofibromatosis type 1 and 2 involves clinical follow-up and medical intervention when appropriate. This review describes the pathophysiology, evaluation, and management of neurofibromatosis and highlights the role of the interprofessional team in the management of patients affected by this condition.

*Key words:* neurofibroma; neurofibromatosis; von Recklinghausen's disease.

## INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis es un trastorno neurocutáneo caracterizado por tumores en el sistema nervioso y la piel. La neurofibromatosis tipo 1 y 2 son las más comunes y son entidades distintas. La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen es una enfermedad autosómica dominante. La neurofibromatosis tipo 1 se presenta con neurofibromas, máculas café con leche, pecas y gliomas ópticos. Es un diagnóstico clínico. La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es una enfermedad caracterizada por schwannomas vestibulares (VS) bilaterales y meningiomas. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante. El tratamiento para la neurofibromatosis tipos 1 y 2 consiste en el control clínico y la intervención médica cuando corresponda (Asthagiri et al., 2009; Boyd, Korf, & Theos, 2009; Pozharashka, Dourmishev, Bardarov, Balabanova, & Miteva, 2020).

En cuanto a la etiología, la neurofibromatosis tipo 1 está causada por una mutación de pérdida de función, ya sea de novo o heredada, en el gen de la neurofibromina 1 (NF1). Se encuentra en la banda 17q11.2 y codifica para neurofibromina. La neurofibromina es un supresor de tumores que funciona en las vías RAS/MAPK y mTOR. El mosaicismo puede ocurrir dando como resultado un gen NF1 segmentario, generalizado o gonadal. El gen NF1 segmentario condiciona cambios de pigmentación, aparición de tumores o ambos que se limitan a uno o más segmentos del cuerpo. El gen gonadal NF1 ocurre cuando la mutación solo afecta a los óvulos o espermatozoides. El gen NF2 es causado por una mutación de pérdida de función del gen NF2. Se encuentra en la banda 22q12 y genera codigos para el gen Merlin. Merlin es una proteína de la membrana celular que también es un supresor de tumores que funciona en las vías PI3kinase/Akt, Raf/MEK/ERK y mTOR. (Evans, 2009; Jouhilahti, Peltonen, Heape, & Peltonen, 2011)

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa por medio de una búsqueda en la literatura en diversas bases de datos entre las que se encuentra PubMed, SciELO, Elsevier, Cochrane, con la finalidad de encontrar estudios que reporten epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de la enfermedad de von Recklinghausen. Se utilizaron varias combinaciones de los siguientes términos de búsqueda: neurofibromatosis, neurofibromatosis type 1, Epidemiology, Pathophysiology, autosomal dominant disease. La revisión se realizó en los idiomas inglés y español. Se encontraron

cerca de 10,000 artículos, de los cuales se incluyeron 20. Los artículos fueron elegidos por su relevancia para el propósito de la revisión con base en la experiencia clínica y de investigación de los autores.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Epidemiología**

La neurofibromatosis tipo 1 constituye aproximadamente el 96% de todos los casos de neurofibromatosis. La prevalencia es de 1 en 3000 nacimientos. Ocurre por igual entre todos los géneros y razas. El cincuenta por ciento de los pacientes tienen una mutación espontánea y la otra mitad tiene una mutación heredada. Hay una penetrancia del 100% con expresividad variable. La neurofibromatosis tipo 2 constituye alrededor del 3% de todos los casos y tiene una prevalencia entre 1 en 33.000 nacimientos y 1 en 87.410. No hay predilección de género o raza. La neurofibromatosis tipo 2 tiene presentaciones variables entre diferentes familias. Una presentación clínica más grave se asocia con un cambio de marco o una mutación sin sentido que da como resultado una proteína truncada (Slattery, 2015).

### **Fisiopatología**

Los neurofibromas son tumores benignos con tipos de células mixtas que incluyen células de Schwann, células perineurales y fibroblastos. Los tumores también contienen mastocitos, procesos axonales y una matriz extracelular colágena. Los neurofibromas plexiformes son similares a los neurofibromas, pero surgen de fascículos de nervios musculares y pueden infiltrarse en las estructuras circundantes.

Los schwannomas surgen del octavo par craneal. Se componen de células fusiformes con disposiciones celulares mixtas de Antoni A y Antoni B, cuerpos de Verocay y vasos hialinizados (Jouhilahti, Peltonen, Callens, et al., 2011; Walsh & Kresak, 2016). Los mecanismos conocidos al ser complejos quedan por ser estudiados a mayor profundidad.

### **Manifestaciones clínicas**

La neurofibromatosis tipo 1 tiene manifestaciones cutáneas y no cutáneas. Las máculas café con leche son uno de los siete criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 2. Las lesiones están bien delimitadas y tienen un aspecto homogéneo. Las pecas axilares e inguinales, o signo de Crowe, son los criterios más específicos para la neurofibromatosis tipo 2. Los neurofibromas pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo. Pueden ser cutáneos o internos.

Los tumores dérmicos son tumores blandos en forma de cúpula, pero también pueden presentarse como pedunculados, nodulares o con forma de placa. Los tumores internos son más profundos y pueden ocurrir alrededor del ojo, espacio retroperitoneal, junto con el tracto gastrointestinal (GI) o en el mediastino. Los neurofibromas presentan el signo del ojal, es decir pueden invaginarse al presionarse.

Los neurofibromas plexiformes suelen estar presentes desde el nacimiento y se derivan de las vainas nerviosas. Pueden sentirse como una "bolsa de gusanos". Las manifestaciones cutáneas incluyen escoliosis, displasia de huesos largos, dificultades de aprendizaje y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los nódulos de Lisch son hiperpigmentaciones en el iris.

El glioma óptico es un tumor del nervio óptico y puede afectar la visión. Ocurre en el 15% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Los pacientes también tienen hiperpigmentación generalizada, máculas pseudoatróficas de color rojo azulado, xantogranuloma juvenil, tumor glómico, melanoma, nevo anémico y prurito. Los pacientes tienen un mayor riesgo de rhabdomyosarcoma, leucemia mieloide y feocromocitomas. Por el momento son desconocidos los mecanismo por los cuales existen dichas alteraciones.

Los pacientes con neurofibromatosis tipo 2 se presentan con mayor frecuencia con schwannomas y meningiomas. El schwannoma vestibular bilateral y el schwannoma vestibular unilateral ocurren en la división superior del octavo par craneal. Este es el tipo más común, pero puede ocurrir con cualquier nervio craneal. La afectación del nervio facial con el schwannoma vestibular puede dificultar el tratamiento quirúrgico.

Estos pacientes presentan tinnitus, pérdida de audición y dificultad con el equilibrio. Se encontró que los pacientes que tenían la proteína truncada tenían la enfermedad de inicio a una edad más temprana y una mayor prevalencia de tumores. Los pacientes más jóvenes también tienen un inicio más temprano de los síntomas (Ullrich, 2016).

### **Criterios diagnosticos**

Los institutos de salud de los Estados Unidos tienen siete criterios de diagnóstico para la neurofibromatosis tipo 1. Se deben cumplir dos para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1. Las pruebas genéticas no se realizan de forma rutinaria.

Seis o más manchas café con leche, mayores de 5 mm antes de la pubertad y mayores de 15 mm después de la pubertad

Dos o más neurofibromas o uno o más neurofibromas plexiformes

Pecas axilares o en la ingle

Glioma óptico

Dos o más nódulos de Lisch

Displasia esfenoidal, displasia o adelgazamiento de la corteza de los huesos largos

Familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 1

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome similar a la neurofibromatosis tipo 1, las manchas café con leche familiares y la neurofibromatosis segmentaria tipo 1. El síndrome similar a nf1 se describió por primera vez en 2007. Los pacientes con síndrome similar a la neurofibromatosis tipo 1 tienen con manchas café con leche, pecas axilares y macrocefalia pero carecen de la mutación genética NF1, neurofibromas y nódulos de Lisch.

Es una enfermedad autosómica dominante debido a una mutación en el gen SPRED1 en el cromosoma 15. Las manchas café con leche familiares son un trastorno que se presenta únicamente con máculas café con leche.

El schwannoma vestibular bilateral es patognomónico de la neurofibromatosis tipo 2, pero no todos los pacientes con neurofibromatosis tipo 2 tienen schwannoma vestibular bilateral.

**Los criterios de diagnóstico para la neurofibromatosis tipo 2 son los siguientes**

***Neurofibromatosis definitiva tipo 2***

Schwannoma vestibular bilateral o un familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 2 más schwannoma vestibular unilateral en alguien menor de 30 años o cualquiera de los siguientes: meningioma, glioma, schwannoma, opacidades lenticulares subcapsulares posteriores juveniles/catarata cortical juvenil

***Neurofibromatosis tipo 2 presunta o probable:***

Schwannoma vestibular unilateral en una persona menor de 30 años más uno de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, opacidades lenticulares subcapsulares posteriores juveniles/catarata cortical juvenil

Meningiomas múltiples (2 o más) más schwannoma vestibular unilateral menor de 30 años o uno de los siguientes: glioma o schwannoma, opacidades lenticulares subcapsulares posteriores juveniles/catarata cortical juvenil (Goutagny & Kalamarides, 2018).

***Los diagnósticos diferenciales incluyen:***

- Neuroma acústico
- Síndromes del tronco encefálico
- Manchas de café con leche
- Síndrome de Legius (manchas y pecas café con leche relacionadas con SPRED1)
- Síndrome de McCune-Albright
- Lesión espinal

**Tratamiento**

Las manchas café con leche y los neurofibromas son benignos y no requieren tratamiento. La escisión quirúrgica se puede realizar en lesiones sintomáticas, pero puede ocurrir recurrencia. Los neurofibromas plexiformes tienen potencial maligno. Existe un riesgo del 8% al 13% de que los neurofibromas plexiformes se conviertan en tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Esto debe sospecharse si hay dolor durante más de un mes, nuevos déficits neurológicos, cambio del neurofibroma de blando a duro o rápido aumento de tamaño. Estos tumores malignos se tratan con escisión local amplia. Se ha demostrado que imatinib reduce el tamaño del neurofibroma plexiforme. El control de cualquier cambio neurológico y la derivación a un neurólogo son de suma importancia. Estos cambios pueden deberse al desarrollo del tumor. Se recomienda una evaluación oftalmológica consistente para observar el desarrollo de gliomas ópticos. La quimioterapia es el tratamiento de elección para los gliomas ópticos.

Es importante monitorear a los niños para detectar dificultades de aprendizaje y problemas de comportamiento. El asesoramiento puede ser beneficioso para que los pacientes brinden apoyo con respecto al patrón de herencia autosómico dominante de la enfermedad.

Los pacientes con neurofibromatosis tipo 2 requieren una evaluación de su audición. La evaluación oftalmológica, la resonancia magnética, la audiología y los potenciales evocados del tronco encefálico son importantes en el manejo de estos pacientes. La cirugía sigue siendo el tratamiento de primera línea para los tumores sintomáticos, pero existe una tasa de recurrencia del 44 %. Se puede utilizar la radiación, pero aumenta el riesgo de transformación maligna. Bevacizumab, un inhibidor de VEGF, es un anticuerpo monoclonal y puede usarse para tratar médicamente a pacientes con neurofibromatosis tipo 2. Este disminuyó el tamaño de los tumores en el 53% de los casos y mejoró la



audición en el 57%. Los pacientes con sospecha de neurofibromatosis tipo 2 deben someterse a una resonancia magnética de la cabeza y la columna vertebral. Es importante obtener cortes finos a través de los canales auditivos internos. El tratamiento se realiza si el tumor comprime el tronco encefálico o previene la pérdida de la audición (Ferner et al., 2006; Hirbe & Gutmann, 2014; Robertson et al., 2012).

El manejo de la neurofibromatosis se realiza mejor con un equipo inter disciplinario que incluya dermatólogos, neurólogos, pediatras y asesores genéticos. La clave es monitorear al paciente por tumores del SNC, que si se detectan de forma tardía tienen mal pronóstico. El asesoramiento genético debe estar disponible para los familiares con un niño afectado. El dermatólogo, el oftalmólogo, el neurocirujano, el neurólogo y el cirujano general deben hacer un seguimiento regular de estos pacientes para asegurarse de que no se desarrollen lesiones masivas en el cuerpo.

En el caso particular de esta paciente la evolución para encontrarse en la segunda década de la vida ha sido compleja, tiene una dependencia funcional marcada, ha requerido oxigenoterapia como soporte, múltiples intervenciones para remover los tumores y seguimiento por múltiples especialidades.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la neurofibromatosis tipo 1 y 2 implica el seguimiento clínico y la intervención médica cuando corresponda. De acuerdo a los hallazgos del examen físico de la paciente se clasifico como Neurofibromatosis tipo 1. La evolución clínica ha sido bastante compleja como lo es en la mayoría de los pacientes (Friedman, 1998; Hirbe & Gutmann, 2014; Le & Badocs, 2022).

Son muchas las alteraciones descritas en estos pacientes, los reportes en la literatura son escasos, solo reportes de casos y algunas cohortes con muestras poblacionales escasas (Bergler-Czop, Miziołek, & Brzezińska-Wcisło, 2016; Florent et al., 2022; Merlán Hermida, Aroza Espinar, & Puente Fernández, 2019; Walsh & Kresak, 2016).

Esta revisión describe la fisiopatología, evaluación y manejo de la neurofibromatosis y destaca el rol del equipo interprofesional en el manejo de los pacientes afectados por esta condición.

## LISTA DE REFERENCIAS

- Asthagiri, A. R., Parry, D. M., Butman, J. A., Kim, H. J., Tsilou, E. T., Zhuang, Z., & Lonsler, R. R. (2009). Neurofibromatosis type 2. *The Lancet*, *373*(9679), 1974–1986. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60259-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60259-2)
- Bergler-Czop, B., Miziołek, B., & Brzezińska-Wcisło, L. (2016). Von recklinghausen disease: one patient – various problems. *Balkan Journal of Medical Genetics*, *19*(1), 95–102. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2016-0013>
- Boyd, K. P., Korf, B. R., & Theos, A. (2009). Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *61*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.051>
- Diallo, I. D., Iraqi Houssaini, Z., Tantaoui, M., Traoré, W. Y. M., Onka, B., el Haddad, S., Allali, N. (2022). Bone Manifestations of Neurofibromatosis Type 1. *Global Pediatric Health*, *9*, 2333794X2211017. <https://doi.org/10.1177/2333794x221101771>
- Evans, D. R. (2009). Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *4*(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-16>
- Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H., Evans, D. G., . . . Kirby, A. (2006). Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*, *44*(2), 81–88. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>
- Florent, C., Beylerian, M., Mairiot, K., Dambricourt, L., André, N., David, T., . . . Denis, D. (2022). Facteurs pronostiques des gliomes des voies optiques associés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants. *Journal Français d’Ophtalmologie*, *45*(2), 173–184. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.08.012>
- Friedman, J. M. (1998). Neurofibromatosis 1. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
- Goutagny, S., & Kalamarides, M. (2018). Medical treatment in neurofibromatosis type 2. Review of the literature and presentation of clinical reports. *Neurochirurgie*, *64*(5), 370–374. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.09.004>
- Hirbe, A. C., & Gutmann, D. H. (2014). Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*, *13*(8), 834–843. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70063-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70063-8)

- Jouhilahti, E. M., Peltonen, S., Callens, T., Jokinen, E., Heape, A. M., Messiaen, L., & Peltonen, J. (2011). The Development of Cutaneous Neurofibromas. *The American Journal of Pathology*, 178(2), 500–505. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.041>
- Jouhilahti, E. M., Peltonen, S., Heape, A. M., & Peltonen, J. (2011). The Pathoetiology of Neurofibromatosis 1. *The American Journal of Pathology*, 178(5), 1932–1939. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.056>
- Kresak, J., & Walsh, M. (2016). Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *Journal of Pediatric Genetics*, 05(02), 098–104. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579766>
- Le, C., & Badocs, P. M. (2022). *Neurofibromatosis*. In *State Pearls*: StatPearls Publishing
- Merlán Hermida, A., Aroza Espinar, M., & Puente Fernández, A. (2019). Neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen). *Medicina Clínica*, 153(8), e44. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.04.006>
- Pozharashka, J., Dourmishev, L., Bardarov, E., Balabanova, M., & Miteva, L. (2020). Neurofibromatosis Type I (Von Recklinghausen Disease): A Case Report and Review of the Literature. *Acta Medica Bulgarica*, 47(2), 43–46. <https://doi.org/10.2478/amb-2020-0023>
- Robertson, K. A., Nalepa, G., Yang, F. C., Bowers, D. C., Ho, C. Y., Hutchins, G. D., . . . Clapp, D. W. (2012). Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 13(12), 1218–1224. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70414-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70414-x)
- Slattery, W. H. (2015). Neurofibromatosis Type 2. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 48(3), 443–460. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.02.005>
- Ullrich, N. J. (2016). Neurocutaneous Syndromes and Brain Tumors. *Journal of Child Neurology*, 31(12), 1399–1411. <https://doi.org/10.1177/0883073815604220>
- Walsh, M., & Kresak, J. (2016). Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *Journal of Pediatric Genetics*, 05(02), 098–104. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579766>