

# Nevo anémico en la neurofibromatosis tipo 1. Un probable nuevo criterio diagnóstico

## Anemic nevus in neurofibromatosis type 1. A new possible diagnostic clue

María Inés Cuervo<sup>1</sup>, Silvia Moreno<sup>2</sup>, Gabriela Aprea<sup>1</sup>, Marisel Garay<sup>1</sup> y Florencia Galdeano<sup>1</sup>

### RESUMEN

El nevo anémico (NA) es una anomalía cutánea caracterizada por parches pálidos de bordes irregulares que se acentúan con la fricción de la piel.

La asociación de neurofibromatosis 1 (NF1) y NA ha sido objeto de estudios retrospectivos y prospectivos a fin de caracterizar la verdadera prevalencia de esta vinculación.

Nuestro objetivo fue documentar el hallazgo de NA en pacientes con NF1. Para ello, efectuamos un estudio prospectivo y observacional de 44 niños con NF1 durante 5 meses, derivados al consultorio de genodermatosis. Se realizaron exámenes clínicos y estudios complementarios. Los datos reunidos se cotejaron con los provenientes de diferentes series publicadas en la literatura consultada.

El signo clínico más común en los pacientes con NF1 fue la presencia de manchas café con leche. La prevalencia de NA fue del 34%, más frecuente de observar en edades tempranas. Su localización más habitual fue en el tercio anterior del tronco.

En coincidencia con la literatura revisada, el NA tiene mayor prevalencia en la NF1.

La presencia del NA en la NF1 asiste en la sospecha diagnóstica de la enfermedad. La sutil apariencia clínica del NA dificulta su detección y compromete a pediatras y dermatólogos en la pesquisa de la NF1.

**Palabras clave:** nevo anémico, neurofibromatosis 1, manchas café con leche.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (4):189-193

### ABSTRACT

*Anemic nevus (AN) is a skin abnormality characterized by pale patches with irregular borders accentuated by the friction of the area.*

*The association of neurofibromatosis 1 (NF1) and AN has been the object of retrospective and prospective studies in order to characterize the real prevalence of this linkage.*

*Our goal was to document the finding of AN in our NF1 patients.*

*We conducted a prospective and observational study of 44 children with NF1 for 5 months, derived to our Genodermatosis clinic. We performed clinical examination and complementary studies and compared the data collected with those obtained in the different series published in the literature.*

*The most common clinical sign in patients with NF1 was the presence of café-au-lait macules. The prevalence of AN was 34%, being more frequent at the early ages. Its most common location was in the anterior third of the trunk.*

*Coincidentally with the literature reviewed, AN has a higher prevalence in NF1.*

*The presence of AN in NF1 assists in the diagnostic suspicion of the disease. The subtle clinical appearance of AN makes detection difficult and compromises pediatricians and dermatologists in NF1 research.*

**Key words:** anemic nevus, neurofibromatosis, café-au-lait macules.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (4):189-193

<sup>1</sup> Médica de Planta

<sup>2</sup> Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina

Contacto del autor: Silvia Moreno

E-mail: silviamoreno15@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 9/5/2016

Fecha de trabajo aceptado: 11/12/2016

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno multisistémico, autosómico dominante, que afecta a uno de cada 3.500 nacidos vivos, causado por una mutación del gen NF1 que codifica la neurofibromina. Se trata de un gen regulador negativo de la vía *Ras/mitogen-activated protein kinasa*. En 1987, la *National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference* estableció los siete criterios diagnósticos de la enfermedad, que se revisan periódicamente<sup>1,2</sup>:

- Manchas café con leche (MCCL) (seis o más, menores de 5 mm en los niños prepúberes, y mayores de 15 mm en los pacientes pospuberales).
- Neurofibromas (dos o más de cualquier tipo, uno solo si es plexiforme).
  - Lentiginosis axilar (signo de Crowe).
  - Glioma óptico.
  - Nódulos de Lisch o hamartomas pigmentarios del iris (dos o más).
  - Displasia del esfenoides o adelgazamiento de los huesos largos, con pseudoartrosis o no.
  - Antecedentes familiares de primer grado.

El diagnóstico requiere la presencia de al menos dos de estos criterios, los cuales tienen alta sensibilidad y especificidad en la edad adulta, no así en la infancia<sup>1</sup>.

En los últimos años se han tratado de definir otros hallazgos clínicos de aparición temprana a fin de contribuir al diagnóstico precoz de la enfermedad. Una revisión retrospectiva que incluyó a cerca de 1.900 pacientes con NF1 demostró que el 46% de los casos esporádicos no cumplía con los criterios suficientes para establecer el diagnóstico antes del año de edad; sin embargo, el 97% los presentaba a la edad de 8 años y, el resto, los completaba hacia los 20 años<sup>3,4</sup>.

En 1990 se codificó el gen NF1 portador de la enfermedad. Esta mutación, sumada a los hallazgos clínicos, ayuda a confirmar el diagnóstico. Es importante destacar la limitación de la prueba genética, ya que carece de correlación genotípica-fenotípica y es de difícil acceso en la mayoría de los centros del mundo. Por lo tanto, el examen clínico sigue siendo el pilar fundamental en el diagnóstico de la NF1<sup>4,5</sup>.

El nevo anémico es una mácula hipopigmentada de bordes irregulares y policíclicos, que suele localizarse en la parte superior del tronco. Se pone de manifiesto con la fricción del área, ya que presenta una mayor sensibilidad de los vasos sanguíneos superficiales a las catecolaminas<sup>6</sup>. Aparece en el nacimiento o en la primera infancia con una incidencia del 2%<sup>6-8</sup>. La asociación de NA y NF1 fue descrita por Naegeli en 1915<sup>9</sup>.

## OBJETIVOS

Nuestros objetivos fueron, en primer lugar, revisar los hallazgos clínicos vinculables a la NF1 para confirmar o descartar el diagnóstico de la enfermedad. A su vez, evaluar los criterios prevalentes encontrados en nuestra población y compararlos con la literatura publicada. Pusimos especial atención en investigar la presencia de NA en pacientes con NF1. Y, por último, comparar los resultados con los de la literatura reportada.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y descriptivo, durante un período de 5 meses (de octubre de 2014 a febrero de 2015) en el que se examinaron 44 pacientes derivados al consultorio de neurofibromatosis.

El criterio de inclusión fue pacientes que presentaban al menos dos criterios de NF1 (NIH). Los pacientes ingresaron en el hospital de día y fueron examinados en conjunto con los pediatras del sector. Según los hallazgos clínicos, se interconsultó o derivó a los Servicios de Genética, Neurología, ORL, Traumatología, Cardiología u Oftalmología.

Se examinó exhaustivamente a los pacientes buscando la presencia de NA, friccionando lesiones sospechosas y utilizando la luz de Wood a fin de diferenciarla de otras hipocromías. Además, se documentó la localización y el número, y se las registró iconográficamente.

Se revisaron los hallazgos clínicos y los estudios complementarios de cada paciente.

A los niños mayores de un año se les realizó una resonancia magnética de cerebro para detectar, de manera temprana, lesiones neurológicas. Como criterio de exclusión se consideró a los pacientes con otras genodermatosis similares (síndrome de Legius).

## RESULTADOS

Se examinaron 45 pacientes, de los cuales 44 cumplían al menos dos criterios diagnósticos del NIH. Se excluyó a un solo paciente que presentaba características compatibles con el síndrome de Legius.

El rango etario fue de 4 meses a 15 años, con una media de edad de 4 años. La relación hombre/mujer fue de 1,2 (n24/n20) (Tabla 1).

Del total de los pacientes examinados (n44), 24 (54,4%) presentaron dos criterios; 15 (34,1%) 3; 4 (9,1%) 4, y solo uno (2,3%) tenía seis criterios de NF1. La MCCL fue el hallazgo presente en todos los casos, coincidiendo con la literatura revisada. Teniendo en cuenta los criterios diagnósticos de NF1,

el segundo hallazgo más frecuente fue la lentiginosis axilar (52,27%) y, en nuestra población, solo precedida por el antecedente familiar, con un 56,81% (Tabla 2).

El NA se documentó en 15 pacientes, lo que se corresponde con el 34%, manifestado principalmente en el tercio superior del tronco en el 63% de los casos, de tamaño y forma variables (Fotos 1 y 2, Tabla 1).

Entre los hallazgos cutáneos y extracutáneos descritos en la NF1 que no conforman los criterios NIH, el NA fue el más frecuente (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de NF1 requiere un examen clínico exhaustivo y el seguimiento de los pacientes durante la primera infancia. El 50% de los niños menores de 2 años con NF1 esporádica presenta como criterio diagnóstico precoz solo las MCCL<sup>6</sup>.

Las manifestaciones cutáneas de la NF1 pueden dividirse en lesiones cutáneas comunes y no comunes<sup>3</sup>.

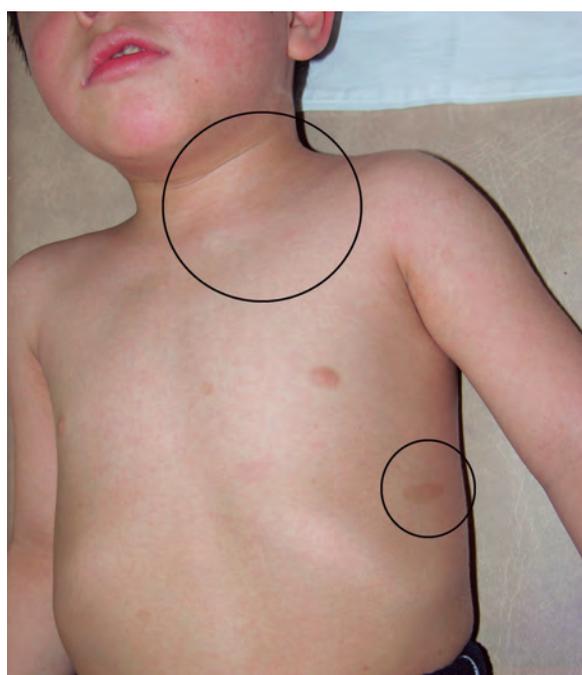
	Ferrari et ál <sup>6</sup>	Marque et ál <sup>7</sup>	Hernández-Martín et ál <sup>16</sup>	Tadini et ál <sup>19</sup>	Nuestra serie
<b>Duración del estudio en años</b>	6	5,5	1,5	24	0,5
<b>Tipo de estudio</b>	Retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Prospectivo
<b>Diagnóstico de NF1 (n)</b>	72	151	68	565	44
<b>MCCL (n)</b>	NS	59	22	310	44
<b>Pacientes con NF1 y NA n y % de los que tienen NF1</b>	18 (25)	77 (51)	34 (50)	50 (8,8)	15 (34)
<b>Sexo (n)</b>					
- hombre	11	30	20	28	24
- mujer	7	47	14	22	20
<b>Relación hombre/mujer</b>	1,57	0,64	1,42	1,2	1,2
<b>Rango etario</b>	7 semanas a 57 años	3 a 17 años	1,5 a 17 años	2 meses a 50 años	4 meses a 5 años

Modificada del artículo de Hernández-Martín et ál.<sup>16</sup>

**TABLA 1:** Principales hallazgos en las cinco series que analizan NF1 y NA.



**FOTO 1:** Niña de 6 años. Ocho manchas café con leche, lentigos axilares y dos nevos anémicos. Antecedentes familiares positivos para NF1.



**FOTO 2:** Niño de 4 años. Diez manchas café con leche, nódulos de Lisch y nevo anémico. Sin antecedentes familiares.

	Marque <i>et al</i> <sup>6</sup>	Hernández-Martín <i>et al</i> <sup>16</sup>	Nuestra serie
<b>MCCL</b>	77 (100%)	34 (100%)	44 (100%)
<b>Signo de Crowe</b>	67 (87%)	33 (97%)	23 (52,27%)
<b>Neurofibroma plexiforme</b>	20 (26%)	11 (29,4%)	2 (4,54%)
<b>Neurofibroma</b>	40 (52%)	17 (50%)	7 (15,9%)
<b>Antecedente familiar</b>	49 (63,6%)	11 (29,4%)	25 (56,81%)
<b>Glioma óptico</b>	16 (20,7%)	12 (35,3%)	0
<b>Nódulos de Lisch</b>	0	19 (55,9%)	4 (9,1%)
<b>Displasia de cadera o pseudoatrosis</b>	0	2 (5,9%)	0

**TABLA 2:** Criterios diagnósticos en los pacientes que presentaban NF1 y NA.

<b>Nevo anémico</b>	15
<b>Malformación vascular</b>	1
<b>Hipertensión arterial</b>	1
<b>Hallazgos en la resonancia magnética del cerebro</b>	5
<b>Macrocefalia</b>	2
<b>Convulsiones</b>	2

**TABLA 3:** Hallazgos en los 44 pacientes con NF1 estudiados.

### Manifestaciones cutáneas comunes

• **Manchas café con leche:** se presentan como lesiones bien delimitadas, homogéneas, de color marrón claro a marrón oscuro. Su significado como criterio de NF1 es su presencia en número de seis o más, y un tamaño mayor de 5 mm en los niños prepuberales y de 15 mm en los niños pospuberales. Las MCCL constituyen el primer signo de manifestación de la enfermedad, presente en el 99% de los pacientes antes del primer año de vida, de modo que son los pediatras los primeros en realizar el despistaje de NF1<sup>4</sup>. Si bien se consideran el signo cutáneo característico de NF1, pueden estar presentes en otras genodermatosis.

• **Lentiginosis axilar e inguinal (signo de Crowe):** consiste en múltiples máculas de color marrón claro de 2 a 3 mm, que suelen aparecer entre los 3 y los 5 años de edad. Este hallazgo podría considerarse patognomónico, ya que está presente en el 90% de los adultos con NF1<sup>10,11</sup>.

• Otra manifestación relacionada es la hiperpigmentación generalizada, que se pone de manifiesto cuando se compara a estos pacientes con sus familiares no afectados, o bien en la piel afectada de pacientes con NF1 segmentaria (mosaicismo genético)<sup>3,12</sup>.

• **Neurofibromas cutáneos:** son otro signo marcador de neurofibromatosis. Pueden localizarse en cualquier parte del tegumento, presentar variaciones en forma y tamaño, ser blandos y de color piel, no evidenciarse generalmente hasta la pubertad y continuar apareciendo en la edad adulta<sup>3</sup>. Esta manifestación produce mayor morbilidad por la cantidad, la visibilidad y el tamaño, y puede ocasionar

dolor o trastornos compresivos. En ocasiones, presentan el aspecto clínico de máculas pseudoatróficas rojo-azuladas.

• **Neurofibroma plexiforme:** es casi siempre congénito, asociado con hiperpigmentación e hipertricosis; en ocasiones, se lo confunde con un nevo melanocítico congénito<sup>3</sup>. Se manifiesta con un engrosamiento difuso de la piel que crece a lo largo de un nervio y se palpa con sensación de “bolsa de gusanos”. Se presenta en el 8 al 12% de los pacientes con NF1. Un signo de alerta es el dolor, que aparece por el rápido crecimiento.

### Manifestaciones cutáneas no comunes

- Xantogranuloma juvenil.
- Tumor glómico.
- Melanoma.
- Nevo anémico.
- Prurito.

De estas manifestaciones, las más estudiadas son el xantogranuloma juvenil (XGJ) y el NA<sup>6,13-15</sup>.

El XGJ es una forma de histiocitosis de células no Langerhans que aparece predominantemente en la edad pediátrica como una lesión papulonodular de tamaño pequeño, bordes nítidos y coloración amarillo-anaranjada. Se localiza con mayor frecuencia en la cabeza, aunque puede aparecer en cualquier otra región. Suele manifestarse como una única lesión, si bien pueden existir múltiples lesiones en un 20 a un 30% de los casos. Por lo general, se encuentra en la piel, pero se observó también en las mucosas, los ojos y en órganos internos, como el pulmón o el cerebro. Estas formas extracutáneas suelen asociarse a XGJ múltiples. El XGJ se describió asociado de forma casual a otros procesos, como urticaria pigmentosa, diabetes mellitus, infección por citomegalovirus o trombocitemia esencial. Sin embargo, la asociación entre XGJ y NF1 es motivo de investigación de estudios multicéntricos<sup>15</sup>.

Si bien la asociación de NA y neurofibromatosis la informó por primera vez Naegeli en 1915, recién

en 2013, luego del estudio prospectivo realizado por Marque *et al*, esta asociación acaparó la atención de muchos grupos de dermatólogos interesados en tratar de consolidar el NA como manifestación de la NF1<sup>6,8,16</sup>.

A pesar de la sospecha de que el NA se presentaba con mayor frecuencia en los pacientes con NF1 que en la población general, los análisis aportados por la literatura correspondían a pacientes aislados, pequeñas series o estudios retrospectivos. Probablemente, la razón de que esta importante asociación haya sido subestimada es porque el diagnóstico de NA es complejo, requiere un examen exhaustivo de la piel, que necesita ser friccionada para confirmarlo, y debe ser corroborado con la luz de Wood. Además, el NA no representa un problema estético ni tiene complicaciones clínicas, dos hechos que apoyan la falta de consulta espontánea<sup>8</sup>.

De los trabajos prospectivos revisados que analizaron la asociación de NA y NF1, algunos obtuvieron una incidencia del 25%, mientras que otro grupo de investigadores llegó a demostrar el 59% en los niños y el 36% en los adultos<sup>6,8</sup>. Esta diferencia en el hallazgo entre los grupos etarios podría deberse a que en los adultos la exploración es más dificultosa por la presencia de múltiples neurofibromas y del vello cutáneo.

Mientras el diagnóstico de neurofibromatosis siga sustentado en los criterios clínicos de la enfermedad, el rol del pediatra y del dermatólogo pediátrico será fundamental no solo en el reconocimiento de las lesiones características, sino en el hallazgo de estos signos cutáneos poco comunes que aún se consideran subregistrados<sup>3</sup>. Las MCCL siguen siendo el signo clínico cardinal en el diagnóstico, por su fácil reconocimiento y su aparición temprana. De igual manera, los demás criterios diagnóstico extracutáneos de la NF1 deben explorarse cuidadosamente en cada paciente, por lo que el abordaje multidisciplinario es fundamental en el seguimiento de estos niños<sup>17,18</sup>.

## CONCLUSIONES

En este estudio, el NA parece tener mayor prevalencia en la NF1 y podría ser un marcador diagnóstico temprano en los niños con múltiples MCCL.

Asimismo, podría ser un signo clínico útil para distinguir la NF1 de otros trastornos con MCCL, como el síndrome de Legius.

El examen dermatológico en los niños con sospecha de NF1 debe ser exhaustivo, en busca de manifestaciones precoces o sutiles, ya que estas ayudarán en el diagnóstico de la enfermedad y en su rápida derivación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement. *Arch Neurol* 1988;45:575-578.
2. Plotkin SR, Albers AC, Babovic-Vuksanovic D, Blakeley JO, *et al*. Update from the 2013 International Neurofibromatosis Conference. *Am J Med Genet A* 2014;164A:2969-2978.
3. Boyd K, Bruce MD, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1-14.
4. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-614.
5. Kluwe L, Siebert R, Gesk S, Friedrich RE, *et al*. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patient for deletions of the NF1 gene. *Hum Mutat* 2004;23:111-116.
6. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *JAMA Dermatol* 2014;150: 42-46s.
7. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, Carneiro M, *et al*. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:768-775.
8. Fleisher TL, Zeligman I. Nevus anemicus. *Arch Dermatol* 1969;100:750-755.
9. Naegeli O. Naevi anaemici und Recklinghausensche Krankheit. *Arch Derm Syphilol* 1916;121:742-745.
10. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, *et al*. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57.
11. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in southeast Wales. *Brain* 1988;111:1355-1381.
12. Maertens O, De Schepper S, Vandesompele J, Brehms H, *et al*. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 2007;81:243-251.
13. 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;71:389-390.
14. 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;32:29-32.
15. Vega J, Torrelo A, Medierob IG, Zambrano A. Xanthogranuloma juvenil múltiple y neurofibromatosis tipo I. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:211-214.
16. Hernández-Martín A, García-Martínez FJ, Duat A, López-Martín I, *et al*. Nevus anemicus: A distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Dermatol* 2015;32:342-347.
17. Milani D, Pezzani L, Tadini G, Menni F, *et al*. A multidisciplinary approach in neurofibromatosis 1. *Lancet Neurol* 2015;14:29-30.
18. Epstein JA, Ingram DA Jr, Hirbe AC, Gutmann DH. A multidisciplinary approach in neurofibromatosis 1- authors' reply. *Lancet Neurol* 2015;14:30-31.
19. Tadini G, Brena M, Pezzani L, Gelmetti C, *et al*. Anemic nevus in neurofibromatosis type 1. *Dermatology* 2013;226:115-118.