

Manifestaciones pulmonares en la neurofibromatosis tipo 1: una asociación a tener en cuenta

M. Martínez González, A.B. Jiménez Jiménez, J. Fernández-Cantalejo Padial, G. del Río Camacho
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «Fundación Jiménez Díaz». Madrid

Resumen

La neurofibromatosis tipo 1 es la enfermedad neurocutánea más frecuente. Es un trastorno genético con herencia autosómica dominante que produce alteraciones principalmente en la piel y en el sistema nervioso, pero también en otros órganos. La afectación pulmonar en pacientes con neurofibromatosis se ha descrito como una complicación rara que aparece principalmente en adultos. Presentamos el caso de un adolescente no fumador con neurofibromatosis tipo 1 y manifestaciones pulmonares asociadas.

Palabras clave

Neurofibromatosis, neumotórax, bullas, enfermedad pulmonar intersticial

Abstract

Title: Pulmonary manifestation in neurofibromatosis type 1, an association to be considered

Neurofibromatosis type 1 is the most common neurocutaneous disease. It is a genetic disorder inherited as an autosomal-dominant trait, which leads to abnormalities mainly in the skin and in the nervous system, but also in other organs. Pulmonary involvement in patients with neurofibromatosis has been described as a rare complication, which mainly affects adults. We report the case of a non-smoker adolescent male with neurofibromatosis type 1 and associated pulmonary manifestations.

Keywords

Neurofibromatosis, pneumothorax, bullae, interstitial lung disease

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), o enfermedad de Von Recklinghausen, es un trastorno genético, de transmisión autosómica dominante, que afecta al desarrollo y el crecimiento de las células neurales. Es el síndrome neurocutáneo más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 caso/2.500-3.000 nacidos vivos. Se trata de una enfermedad multisistémica con una gran variedad de manifestaciones clínicas, que se caracteriza por la presencia de manchas «café con leche» (MCCL), efélides axilares e inguinales, neurofibromas y hamartomas pigmentados en el iris (nódulos de Lisch)^{1,2}. El diagnóstico se realiza en función de los criterios clínicos

TABLA 1	Criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1
	<p>Deben cumplirse, al menos, dos de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 o más manchas café con leche de diámetro >5 mm en prepúberes y >15 mm en púberes • 2 o más neurofibromas, o bien un neurofibroma plexiforme • Presencia de moteado axilar y/o inguinal • Glioma de vía óptica • 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris) • 1 lesión ósea sugerente de NF1: displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis • 1 familiar de primer grado con NF1 <p><small>*Modificada del National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement³. NF1: neurofibromatosis tipo 1.</small></p>

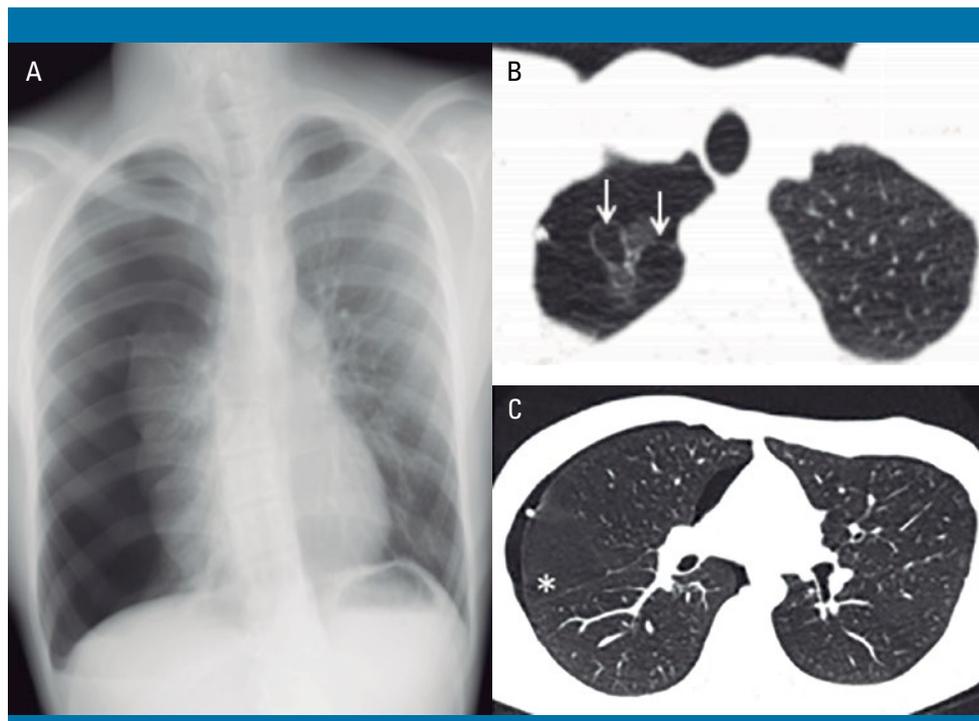


Figura 1. A) Radiografía de tórax anteroposterior a la llegada del paciente a urgencias, en la que se observa un neumotórax derecho de gran dimensión con desplazamiento leve del mediastino. B) Tomografía computarizada torácica, que muestra bullas apicales de hasta 1,8 cm de diámetro (flechas). C) Micronódulos con patrón en árbol de brote asociados a un pequeño infiltrado en vidrio deslustrado en el lóbulo inferior derecho, sugestivos de cambios inflamatorios-infecciosos de la pequeña vía respiratoria (asterisco)

establecidos por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos³ (tabla 1) o mediante confirmación genética. La afectación pulmonar se ha descrito como una complicación rara en pacientes con NF1, principalmente en adultos. Describimos un caso de neumotórax en un adolescente no fumador con neurofibromatosis tipo 1.

Caso clínico

Adolescente de 17 años de edad, no fumador, que acude al servicio de urgencias por presentar dolor torácico y disnea de 2 horas de evolución. Como antecedentes personales destaca una NF1 diagnosticada en la infancia, con deformidad esquelética asociada, consistente en *pectus excavatum* y escoliosis, sin síntomas broncopulmonares previos. En la exploración física presentaba múltiples MCCCL y neurofibromas cutáneos típicos de su enfermedad de base, las deformidades esqueléticas ya comentadas, y en la auscultación pulmonar se detectó hipoventilación en el hemitórax derecho. La radiografía de tórax reveló un neumotórax derecho (figura 1-A), que precisó un drenaje evacuador. Dada la persistencia de aire ectópico durante varios días a pesar del drenaje pleural, se realizó una tomografía computarizada (TC) torácica, que mostró bullas apicales (figura 1-B), así como micronódulos con un patrón en árbol de brote asociados a un pequeño infiltrado en vidrio deslustrado en el lóbulo inferior derecho (LID) (figura 1-C). Finalmente se realizó una resección quirúrgica de las bullas mediante abordaje toracoscópico, pero no se dispuso de una muestra del infiltrado en vidrio deslustrado del LID para su estudio anatomopatológico. Posteriormente, en la consulta de neumología infantil, se completó el estudio con pruebas de función pulmonar. Seis meses después de la resolución del neumotórax la pletismografía mostró datos de atrapamiento aéreo, y la espirometría basal y el test de difusión resultaron normales.

Discusión

La NF1 afecta preferentemente a la piel y el sistema nervioso, pero es una entidad con una gran variabilidad clínica, que también produce alteraciones en otros órganos. Las manifestaciones torácicas en pacientes con neurofibromatosis son muy variables, principalmente neurofibromas en la pared del tórax, deformidades esqueléticas y neoplasias torácicas⁴, pero además se ha descrito (aunque con menor frecuencia) una afectación pulmonar en estos pacientes.

La asociación entre NF y neumopatía intersticial fue descrita por primera vez en 1963 por Davies⁵, y desde entonces se han publicado numerosos trabajos que avalan su existencia. Se han descrito diversas complicaciones, principalmente las siguientes: enfermedad pulmonar intersticial difusa, bullas, lesiones quísticas y enfisemas⁶⁻¹⁵.

Entre los hallazgos pulmonares descritos en las pruebas de imagen de pacientes con NF1 destacan varios patrones. En la radiografía de tórax se observan habitualmente bullas apicales de pared fina, pero también un patrón reticular lineal bibasal y el pulmón en panal de abeja. En los datos disponibles de TC de alta resolución se describen bullas, reticulación, opacidades en vidrio deslustrado, quistes y enfisema^{4,15,16}.

La afectación de la mayoría de estos pacientes cursa de forma sintomática, con disnea, tos y/o dolor torácico, pero también se han descrito casos en pacientes asintomáticos¹⁶. Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón obstructivo, restrictivo o mixto, aunque lo más llamativo es un descenso de la capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (*diffusing lung capacity for CO* [DLCO])^{7,12,15}.

Se trata de una entidad altamente vinculada al tabaco; de hecho, algunos autores cuestionan la verdadera existencia de esta asociación. Ryu et al.¹⁷, tras evaluar a 156 pacientes con NF, concluyen que las alteraciones pulmonares observadas podrían atribuirse al tabaco. Algunas revisiones recientes¹⁸, a partir de las conclusiones de artículos previos, sugieren la posible contribución del tabaquismo como factor agravante de esta afección en los pacientes con una mayor susceptibilidad a desarrollar una patología intersticial como consecuencia de las alteraciones moleculares derivadas de la función anómala del gen de la NF. Esto explicaría, en parte, la aparición de lesiones precoces inducidas por el tabaco en pacientes con esta enfermedad de base.

En este caso, se trata de un adolescente con NF1 que presenta un neumotórax por rotura de bullas subpleurales (hallazgo pulmonar más frecuente en esta enfermedad). La prevalencia de neumotórax espontáneo es mayor en adolescentes varones; no obstante, se ha descrito la presencia de bullas asociadas a diferentes entidades y, como ya se ha mencionado anteriormente, es el hallazgo pulmonar más frecuente en pacientes con NF1. A pesar de numerosas publicaciones que relacionan las enfermedades neurocutáneas y la patología pulmonar, esta afectación pulmonar se describe como una complicación rara y de aparición tardía en el curso de la enfermedad. En una revisión publicada recientemente por Duat et al.¹⁹ se presenta una muestra de 239 pacientes pediátricos con NF1, de los cuales sólo 2 presentaron síntomas respiratorios, por neurofibromas plexiformes del mediastino. La mayoría de casos descritos, así como los estudios realizados que relacionan la patología pulmonar y la NF1, corresponden a adultos, por lo que su presencia en adolescentes es menos frecuente todavía. Aunque existen, se han descrito pocos casos en pacientes tan jóvenes como el aquí presentado. Únicamente hemos encontrado publicado un caso de un adolescente de 16 años de edad con NF1 que presenta bullas y neumotórax, cuyos autores mencionan que la clínica respiratoria del paciente podría formar parte del síndrome neurocutáneo de base, no un síntoma aislado²⁰.

En este caso, la clínica respiratoria no es atribuible al tabaco, y si bien no podemos confirmar que la patología pulmonar que presenta el paciente sea secundaria a la NF1, tanto el neumotórax por rotura de bullas subpleurales como los hallazgos pulmonares presentes en la TC torácica (infiltrado en vidrio deslustrado y micromódulos) son similares a los casos descritos en relación con esta patología. Realizaremos un seguimiento de la clínica respiratoria y de la función pulmonar, ya que es posible que, al menos en la adolescencia y de forma asintomática, comiencen a observarse los hallazgos típicos de esta entidad que, a pesar de estar ampliamente descrita, continúa siendo poco conocida. Consideramos importante conocer esta asociación con el fin de realizar una detección precoz de las posibles complicaciones pulmonares de los pacientes con NF1 y, dado que esta entidad está muy relacionada con el tabaco, debemos llevar a cabo una prevención adecuada con el objetivo de retrasar el desarrollo de la sintomatología intersticial. ■

Bibliografía

1. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med*. 1981; 305: 1.617-1.627.
2. Ferner RE, Hudson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007; 44: 81-88.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis*. 1988; 1: 172-178.
4. Ueda K, Honda O, Satoh Y, Kawai M, Gyobu T, Kanazawa T, et al. Computed tomography (CT) findings in 88 neurofibromatosis 1 (NF1) patients: prevalence rates and correlations of thoracic findings. *Eur J Radiol*. 2015; 84: 1.191-1.195.
5. Davies PBD. Diffuse pulmonary involvement in Von Recklinghausen disease. A new syndrome. *Thorax*. 1963; 18: 198-202.
6. Davis SA, Kaplan RL. Neurofibromatosis and interstitial lung disease. *Arch Dermatol*. 1978; 114: 1.368-1.369.
7. Xaubet A, Montserrat Canal JM, Castillo JA, Vennera MC, Picado C, Agustí Vidal A. Fibrosis pulmonar asociada a neurofibromatosis de Von Recklinghausen. *Arch Bronconeumol*. 1983; 19: 60-62.
8. Cebollero P, Valcayo A, Gorraiz B. Neurofibromatosis y enfermedad bullosa pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 1997; 33: 431-433.
9. Gawlewicz-Mroccka A, Mastalerz L, Nizankowska-Mogilnicka E. Neurofibromatosis type 1 in an adult diagnosed by a pulmonologist. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009; 77: 474-478.
10. Segrelles G, Pinedo C, Martín-Carbayo C, Cano P, Valenzuela C, Girón RM. Afectación pulmonar de la neurofibromatosis: a propósito de un caso. *Rev Patol Respir*. 2009; 12: 33-35.

11. Trisolini R, Livi V, Lazzari Agli L, Patelli M. Diffuse lung disease in neurofibromatosis. *Lung*. 2012; 190: 249-250.
12. Fernández Plaza A, Sánchez González A. Enfermedad pulmonar quística difusa como manifestación de la neurofibromatosis. *Radiología*. 2012.
13. Nalepa P, Wolnicka M. Neurofibromatosis type 1 with interstitial pulmonary lesions diagnosed in an adult patient. A case study and literature review. *Pneumonol Alergol Pol*. 2012; 80(2): 152-157.
14. Kurahara Yu. Neurofibromatosis type-1 associated pulmonary emphysema in a never-smoker. *Inter Med*. 2013; 52: 1.431-1.432.
15. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR, King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J*. 2007; 29: 210-214.
16. Oikonomou A, Vadikolias K, Birbilis T, Bouros D, Prassopoulos P. HRCT findings in the lungs of non-smokers with neurofibromatosis. *Eur J Radiol*. 2011; 80: 520-523.
17. Ruy JH, Parambil JG, McGrann PS, Aughenbaugh GL. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 128: 2.381-2.386.
18. Reviron-Rabec L, Girerd B, Seferian A, Campbell K, Brosseau S, Bergot E, et al. Pulmonary complications of type 1 neurofibromatosis. *Revue des Maladies*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.09.010>
19. Duat Rodríguez A, Martos Moreno GA, Martín Santo-Domingo Y, Hernández Martín A, Espejo-Saavedra Roca JM, Ruiz-Falcó Rojas ML, et al. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83: 173-182.
20. Nardecchia E, Perfetti L, Castiglioni M, Di Natale D, Imperatori A, Rotolo N. Bullous lung disease and neurofibromatosis type-1. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012; 77: 105-107.