

Neurofibromatosis tipo 1 asociada a xantogranuloma juvenil sin evidencia de complicación hematológica

J. Guerrero Vázquez, J. Guerrero Fernández¹, M.T. García Ascaso¹, A. Garcés Ramos, M. Vicente Cuevas, S. Olmedo Sanlaureano
Hospital «Punta de Europa». Algeciras (Cádiz). ¹Clínica Infantil «La Paz». Madrid

Resumen

Presentamos el caso de un lactante con numerosas manchas de color café con leche asociadas a múltiples lesiones cutáneas (pápulas y nódulos), amarillentas y asintomáticas. El hallazgo de xantogranuloma juvenil (XGJ) en niños con múltiples manchas de color café con leche puede considerarse un excelente marcador de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) en los primeros años de vida cuando puede faltar cualquier otro signo diagnóstico de esta enfermedad. Existe una asociación entre NF1 y XGJ y se han descrito casos de triple concurrencia NF1, XGJ y leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). El riesgo de desarrollar LMMJ en pacientes con comorbilidad NF1/XGJ sigue siendo objeto de controversia, pero la existencia de XGJ en un niño pequeño con NF1 debe alertar acerca del posible desarrollo de hemopatías malignas.

Abstract

Title: Neurofibromatosis type 1 associated with juvenile xanthogranuloma without evidence of hematologic malignancies

We present the case of a boy with multiple café au lait spots and multiple yellowish, asymptomatic cutaneous papules and nodules. The association between juvenile xanthogranuloma (JXG) and multiple café au lait spots can be considered an excellent marker of neurofibromatosis 1 (NF1) in the first few years of life, in the absence of the other reliable diagnostic signs of NF1. An association has been shown to exist between NF1 and JXG, and a number of cases involving the triple association NF1, JXG and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) have been reported. The risk of developing JMML in patients with both JXG and NF1 remains controversial. However, a diagnosis of JXG in an infant with NF1 should alert the physician to the possible development of hematologic malignancies.

Palabras clave

Neurofibromatosis tipo 1, xantogranuloma infantil, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia mielógena crónica juvenil

Keywords

Neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma, juvenile myelomonocytic leukemia, juvenile chronic myelogenous leukemia

22

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno neurocutáneo caracterizado por variadas manifestaciones de la piel, neurológicas, oftalmológicas y esqueléticas, así como por una elevada tendencia a desarrollar neoplasias^{1,2}. El componente dermatológico de la NF1 es esencial para su reconocimiento^{3,4}. En este aspecto, las manifestaciones clásicas son las manchas de color café con leche (en número y dimensiones determinadas), las efélides y los neurofibromas. Junto con estas lesiones, que forman parte fundamental de los criterios diagnósticos⁵ (tabla 1), existen otras alteraciones de la piel que acompañan a la enfermedad con una frecuencia significativa. Entre ellas se encuentra el xantogranuloma juvenil (XGJ)^{2,6-9}. Cabe resaltar que tanto la NF1^{1,10} como el XGJ^{11,12} se han relacionado individualmente con procesos leucémicos y, lo que es más importante, que asociadas entre sí (NF1/XGJ) podrían comportar un significativo riesgo de desarrollar determinadas formas de leucosis, sobre todo la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), entidad anteriormente conocida como leucemia mielóide crónica juvenil⁶.

TABLA 1

Criterios diagnósticos para la neurofibromatosis tipo 1

El paciente debe cumplir 2 o más de los siguientes criterios:

- Seis o más manchas de color café con leche de al menos 5 mm de longitud del eje máximo en los niños prepúberes y de al menos 15 mm en los sujetos postpúberes
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o al menos un neurofibroma plexiforme
- Pecas en las axilas o las ingles
- Glioma de vías ópticas
- Dos o más nódulos de Lisch detectados en el examen con lámpara de hendidura
- Una lesión ósea distintiva, como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de un hueso largo con o sin pseudoartrosis
- Un familiar en primer grado con neurofibromatosis tipo 1 que cumpla los criterios precedentes

Fuente: National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988.

Presentamos un nuevo caso de asociación NF1/XGJ no complicado en su corta evolución con hemopatías.

Caso clínico

Varón de 13 meses que al segundo mes vida desarrolla una erupción dismórfica, asintomática, caracterizada por múltiples manchas de color café con leche, preferentemente troncales, y por lesiones anaranjadas de predominio cefálico. El niño es fruto del primer embarazo y no se refiere ninguna patología familiar relacionada inicialmente con la que padece. Parto mediante cesárea por desproporción pélvico-cefálica. El peso al nacimiento fue de 4.138 g, la longitud de 53 cm y el perímetro cefálico de 37 cm. La evolución posterior fue normal.

Exploración

Buen estado general. Peso de 8.038 g ($p < 3$), longitud de 72,2 cm ($p 10$), perímetro cefálico de 45,8 cm ($p 25$). Presentaba múltiples manchas de color café con leche mayores de 5 mm en el tronco y las extremidades (figura 1), así como múltiples placas anaranjadas (24 en el cuero cabelludo) y escasos nódulos en la espalda y el escroto de idéntica coloración; las dimensiones de este segundo grupo de lesiones oscilan entre los 2 y los 10 mm de longitud (figuras 2 y 3). No se observan signos de rascado, alteraciones osteoarticulares ni oculares, y su psiquismo y estado neurológico son normales.

Exámenes complementarios

El hemograma, la bioquímica sérica y el metabolismo lipídico fueron normales, así como las radiografías simples de cráneo, columna y huesos largos, y la resonancia magnética (RM) cerebral.

Evolución

En los 10 meses posteriores a la primera valoración no se apreciaron cambios significativos de las lesiones cutáneas, y el



Figura 2. Múltiples placas anaranjadas en el cuero cabelludo

paciente no desarrolló complicaciones hematológicas ni de cualquier otra índole.

Comentarios

La NF1 es un trastorno neuroectodérmico que reconoce un origen familiar en aproximadamente el 50% de los pacientes, en los que se hereda con carácter autosómico dominante, alta penetrancia y expresividad muy variable. El resto de los casos se deben a mutaciones *de novo*. El gen *NF1*, situado en el brazo largo del cromosoma 7 (17q11.2), codifica para la neurofibromina, una proteína citoplasmática emparentada funcionalmente con otras proteínas activadoras de la guanosintrifosfatasa (GTPasa) y, como ellas, con capacidad supresora sobre el desarrollo tumoral. La mutación y la consiguiente alteración funcional de la proteína codificada explica la susceptibilidad para



Figura 1. Múltiples manchas de color café con leche de más de 5 mm de eje máximo en el tronco



Figura 3. Nódulo amarillento en el escroto

desarrollar procesos neoplásicos¹³. Son múltiples las complicaciones tumorales relacionadas con la NF1¹. Con frecuencia, se trata de procesos mieloides, y se estima que en los niños que padecen NF1 el riesgo de desarrollar LMMJ es 200-500 veces mayor que en la población general, y que en una población de niños con NF1 la incidencia de LMMJ se encontraría entre 1/2.000 y 1/5.000².

El XGJ es la forma más común de histiocitosis de clase II (histiocitosis de células fagocitomononucleares no Langerhans). En este grupo se incluyen, junto con el propio XGJ, la histiocitosis cefálica benigna, la histiocitosis progresiva nodular, el histiocitoma generalizado eruptivo, el xantoma papuloso, el dermatofibroma y otros trastornos afines aún no definidos conceptualmente¹⁴. En la actualidad, tienden a utilizarse términos integradores, como «espectro XGJ» o histiocitosis maculopapulares autorresolutivas, al considerar que las entidades descritas no son más que diferentes expresiones clínicas de un mismo proceso reactivo⁹.

Aunque faltan datos fiables respecto a la prevalencia y la incidencia del XGJ en la población, la entidad se considera propia de la infancia, ya que el 70% se inicia en el primer año de vida (las formas congénitas alcanzarían el 20-30%) y sólo el 10-20% se desarrolla en adolescentes y adultos¹⁴.

Se trata de un proceso generalmente benigno, autolimitado y de origen desconocido, aunque se especula con la posibilidad de que esté originado por una reacción granulomatosa histiocitaria ante estímulos físicos o infecciosos¹⁴. Se describen formas cutáneas y extracutáneas. Las primeras consisten en pápulas o nódulos amarillentos debidos a la acumulación de lípidos en la dermis en ausencia de trastornos metabólicos. Las lesiones descritas son asintomáticas y pueden manifestarse como elementos únicos (suponen la mayoría de las descripciones) o múltiples. La localización cutánea es variada, pero se aprecia una predilección por el área cefálica⁹. Las formas extracutáneas son muy diversas y pueden verse involucrados el sistema nervioso central, los ojos, los huesos, las vísceras, el aparato digestivo, los genitales, etc. La más importante es la afectación ocular, pues puede ocasionar ceguera¹⁴. La distribución por sexos es similar, salvo en el XGJ múltiple, en el que es clara la preponderancia en el varón (5:1). Contrastando con la reconocida benignidad de la inmensa mayoría de los casos de XGJ, su asociación con procesos leucémicos (xantoleucemia) se conoce desde mediados del pasado siglo¹¹.

Asociación de neurofibromatosis tipo 1 y xantogranuloma juvenil

Aunque la prevalencia de esta asociación se ha estimado con cifras tan bajas como del 0,7¹⁵, el 1,6⁴ o el 2,5%⁷, recientes investigaciones la han elevado hasta el 18,2% en niños menores de 3 años afectados de NF1⁹. Debe destacarse que la mayor parte de los niños incluidos en esta serie presentó lesiones xantogranulomatosas en el primer año de vida y que su localización era preferentemente cefálica⁹. Ambas circunstancias concurren en el paciente objeto de esta presentación.

La comorbilidad NF1/XGJ tiene un interés que excede lo meramente académico, pues el hallazgo de XGJ no sólo constituye un excelente marcador de NF1 en los primeros años de vida⁹, sino que tal asociación podría comportar un riesgo significativo de desarrollar determinadas formas de leucemia⁶, particularmente en los casos de NF1 de carácter familiar^{6,8}. Zvulunov et al.⁶ han calculado que este riesgo podría incrementarse 20-32 veces respecto al de los pacientes en quienes la NF1 no se asocia a XGJ. Para estos mismos autores⁶, la frecuencia de la triple asociación (NF1/XGJ/LMMJ) sería 30-40 veces superior a lo esperado. La validez de estos cálculos estadísticos ha sido cuestionada¹⁶, pero lo impactante de dichos resultados justifica la cautela de realizar un seguimiento clínico-hematológico de los niños con comorbilidad NF1/XGJ^{6,8,9}.

Aunque el caso aquí descrito no haya desarrollado ninguna complicación hematológica, conviene recordar algunos aspectos de la LMMJ. Se trata de una forma rara de leucosis que sólo supone el 2-3% del total de las leucemias infantiles y cuya incidencia anual es de 1,2 por millón^{17,18}. El trastorno forma parte de los síndromes mieloproliferativos pediátricos caracterizados por una anomalía genética localizada en el cromosoma 7 (monosomía o delección) y es interesante resaltar que en su patogenia también parecen implicados factores relacionados con el gen *NF1*⁸. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la aparición de palidez, hepatosplenomegalia, linfadenopatía y una erupción cutánea no necesariamente xantomatosa. Su importancia deriva, por una parte, de la gravedad intrínseca del proceso (dificultad para el diagnóstico hematológico en sus primeras fases, escasa respuesta a la quimioterapia, corto período de supervivencia)^{2,8,18,19} y, por otra, de su estrecha relación con la NF1. Se ha estimado que el 12% de las LMMJ aparecen en niños con NF1, sobre todo en varones menores de 2 años^{2,8,9}. Asimismo, el 30% de los niños con LMMJ tiene mutaciones del gen *NF1*. El reconocimiento de que el proceso leucémico puede ser la forma de presentación de la NF1 añade argumentos en favor de esta relación patológica²⁰.

Conclusiones

Respecto al caso descrito, conviene hacer las siguientes consideraciones:

1. El diagnóstico de NF1 es provisional, pues no se basa más que en la existencia de 6 manchas de color café con leche de más de 5 mm de eje. Esta situación de «inseguridad diagnóstica» es habitual durante los 5-10 primeros años de vida de los pacientes en quienes posteriormente se confirma la enfermedad⁷.
2. El criterio para concluir que también padece XGJ ha sido exclusivamente clínico, no histológico. Sin embargo, se admite que el hallazgo de las características lesiones xantomatosas, en ausencia de trastorno en el metabolismo lipídico, justifica tal diagnóstico sin necesidad de biopsiarlas⁹.

3. Uno y otro diagnóstico se apoyan entre sí. Se estima que el XGJ puede ser un marcador precoz de NF1⁹, que permite su diagnóstico en el lactante y el niño pequeño, en quienes la existencia de más de 6 manchas de color café con leche mayores de 5 mm de eje puede ser el único criterio presente durante años. Uno de cada 5-6 pacientes con NF1 menores de 3 años tienen lesiones de XGJ⁹.

4. Aceptada en este paciente la comorbilidad NF1/XGJ, el breve periodo de evolución controlada tras la valoración inicial (10 meses) no permite descartar que en el futuro pueda desarrollar una LMMJ. A la luz de las últimas investigaciones, no parece probable tal complicación^{2,9,16}, pero se considera prudente su control periódico desde el punto de vista hematológico^{6,9}. ■

Bibliografía

1. Pascual-Castroviejo I, Pascual Pascual SI, Rafia S. Tumores. En: Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial. Fundación ONCE, 2001; 133-182.
2. Burgdorf WHC, Zelger B. JXG, NF1 and JMML: alphabet soup or a clinical issue? *Pediatr Dermatol.* 2004; 21: 174-178.
3. Pascual-Castroviejo I. Criterios diagnósticos. En: Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial. Fundación ONCE, 2001; 25-44.
4. García Díaz R, Cervini AB, Pierini AM. Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 1. *Arch Argent Pediatr.* 2003; 101: 127-132.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988. Neurofibromatosis: conference statement. *Arch Neurol.* 1988; 45: 575-578.
6. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukaemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol.* 1995; 131: 904-908.
7. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 1997; 70: 138-143.
8. Benessahraoui M, Aubin F, Paratte F, Plouvier E, Humbert P. Leucémie myélomonocytaire juvénile, xanthomes et neurofibromatose de type 1. *Arch Pediatr.* 2003; 10: 891-894.
9. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol.* 2004; 21: 97-201.
10. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr.* 1978; 92: 925-929.
11. Denis T, Malbrain H. Contribution à l'étude des réticuloendothélioses de l'enfant (la xantholeucémie). *Arch Fr Pediatr.* 1954; 11: 707-716.
12. Rotte JJ, De Vaan GA, Koopman RJ. Juvenile xanthogranuloma and acute leukemia: a case report. *Med Pediatr Oncol.* 1994; 23: 57-59.
13. Lázaro C, Ars E, Serra E, Estivill X. Bases moleculares de la neurofibromatosis tipo 1. Neurofibromina. En: Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial. Fundación ONCE, 2001; 266-274.
14. Camargo Cerón AM, Rojas López RF, Serrano Camacho JC. Xantogranuloma juvenil. Presentación de un caso clínico y revisión del tema. *MedUnab.* 2003; 6: 155-159.
15. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A study in south-east Wales. *Brain.* 1988; 111: 1.355-1.381.
16. Gutmann DH, Gurney JG, Shannon KM. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1, and juvenile chronic myeloid leukaemia. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 1.390-1.391.
17. Altman AJ. Chronic leukemias in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1988; 35: 765-787.
18. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennet JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia.* 2003; 17: 277-282.
19. Shinn HT, Harris MB, Orlow MB. Juvenile myelomonocytic leukemia presenting with features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in association with neurofibromatosis and juvenile xanthogranulomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26: 591-595.
20. Side LE, Emanuel PD, Taylor B, Franklin J, Thompson P, Castleberry RP, et al. Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis, type 1. *Blood.* 1998; 92: 267-272.