

Ocurrencia simultánea de neurofibromatosis y esclerosis tuberosa, adquiridas como neomutaciones

P.C. Janeiro^a, M.S. Cunha^a, I. Cordeiro^c, H.G. Santos^c, N.L. Antunes^b

OCURRENCIA SIMULTÁNEA DE NEUROFIBROMATOSIS Y ESCLEROSIS TUBEROSA, ADQUIRIDAS COMO NEOMUTACIONES

Resumen. Introducción. La neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa son dos síndromes neurocutáneos distintos, resultado de la mutación de genes supresores tumorales, que aumentan la propensión a la génesis tumoral. Ambas tienen una herencia autosómica dominante y la mitad de los casos corresponden a nuevas mutaciones. Estas enfermedades raramente se presentan asociadas. Caso clínico. Niño sin antecedentes familiares de enfermedades neurocutáneas, que presenta características de neurofibromatosis y de esclerosis tuberosa, principalmente manchas 'café con leche' (seis de ellas con un diámetro superior a 0,5 cm), macrocefalia, glioma del nervio óptico y alteraciones focales de vacuolización de la mielina en la sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos, tronco cerebral y ganglios de la base, características de la neurofibromatosis tipo 1. Por otro lado, presenta manchas hipopigmentadas, espasmos infantiles y evaluación imaginológica de las áreas de alteración de la mielinización de la corteza para la sustancia blanca, calcificaciones en el surco talamocaudado a la izquierda, tuberósidades corticales, displasia cortical focal de Taylor y múltiples nódulos subependimarios, características que son compatibles con la esclerosis tuberosa. El niño también presenta retraso en el desarrollo psicomotor. Conclusión. El diagnóstico de ambas enfermedades se confirmó gracias al estudio genético. La evaluación de los progenitores fue negativa, por lo que se puede confirmar la presencia de dos neomutaciones concomitantes, un hecho que es excepcionalmente raro. [REV NEUROL 2008; 46: 347-50]

Palabras clave. Esclerosis tuberosa. Neomutación. Neurofibromatosis tipo 1. NF1. Niño. TSC1.

INTRODUCCIÓN

Von Recklinghausen describió por primera vez la neurofibromatosis en 1882; el tipo 1 (NF1) presenta una prevalencia de aproximadamente un caso por cada 3.000-4.000 personas [1].

El gen responsable de esta enfermedad se localizó en 1987, en el brazo largo del cromosoma 17 [1]. Todas estas mutaciones que comportan efectos clínicos parecen tener lugar en el mismo locus; además, presentan una herencia autosómica dominante con penetrancia completa.

En la mitad de los casos existe una historia familiar, mientras que el resto de los casos corresponden a neomutaciones.

En 1987, los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses establecieron los criterios de diagnóstico de la NF1 [2]. Los gliomas ópticos son los tumores del sistema nervioso central que se observan con mayor frecuencia en la NF1. Se producen con una frecuencia del 15%, y la mayoría son astrocitomas de bajo grado de carácter benigno [1,3,4].

La esclerosis tuberosa (ET) es menos común que la neurofibromatosis, y presenta una incidencia de un caso por cada 6.000-10.000 personas [5-7].

Los dos genes recientemente identificados responsables del fenotipo de la ET son el *TSC2*, localizado en el cromosoma 16p13.3, que codifica la tuberina, y que parece desempeñar una

función reguladora en el crecimiento celular, y el *TSC1*, localizado en el cromosoma 9q34, que codifica la hamartina, la cual interactúa con la tuberina [5,7-10].

Existen diferentes mutaciones en estos dos genes como resultado de una proteína fragmentada con pérdida de su función. La herencia es autosómica dominante, con una penetración de casi un 100% [1].

Existe una variabilidad considerable en la expresión de la enfermedad; aproximadamente un 60% de los casos son esporádicos, ya que los progenitores no están afectados [1,8-10]. No parece existir una diferencia en el fenotipo clínico, independientemente de la mutación [1].

A pesar de que las dos primeras descripciones de las características relacionadas con la enfermedad datan de 1835, con una descripción de adenoma sebáceo (*vegetations vasculaires*) por parte de Olive Reyer y de esclerosis cerebrales, en 1862, por von Recklinghausen [11], fue a partir de 1992 cuando se desarrollaron los criterios de diagnóstico. Los criterios utilizados en la actualidad fueron revisados en 1998 por los NIH y comprenden características mayores y menores [8].

Aproximadamente un 96% de los individuos afectados presenta convulsiones y en la mayoría aparecen durante el primer año de vida. La edad de inicio de las convulsiones se correlaciona con la gravedad en el retraso mental. El desarrollo de convulsiones intratables en el inicio de la infancia predice uniformemente una mal pronóstico en el neurodesarrollo [1,7].

La ocurrencia simultánea de NF1 y de ET en un mismo individuo es muy poco habitual. En este artículo se describe el caso de un niño con ambas enfermedades adquiridas como neomutaciones.

CASO CLÍNICO

Niño sin antecedentes familiares de enfermedades neurocutáneas. La gestación no presentó problemas. El parto tuvo lugar con el uso de fórceps, circular cervical apretada, índice de Apgar 5/6/7, peso 4.480 g (percentil > 95),

Aceptado tras revisión externa: 13.02.08.

^a Departamento de Pediatría. ^b Departamento de Neuropediatría. Hospital Fernando Fonseca. Amadora. ^c Servicio de Genética Médica. Hospital Santa Maria. Lisboa, Portugal.

Correspondencia: Dra. Patrícia Janeiro. Departamento de Pediatría. Hospital Fernando Fonseca. IC 19. 2720-276 Amadora (Portugal). E-mail: patricia.janeiro@gmail.com

Presentado como comunicación oral en la II Reunión Ibérica de Neuropediatría-IV Congreso de la Sociedad Portuguesa de Neuropediatría (Estoril, 13-15 octubre 2005), y cuyo resumen se publicó en Rev Neurol 2005; 41: 19.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

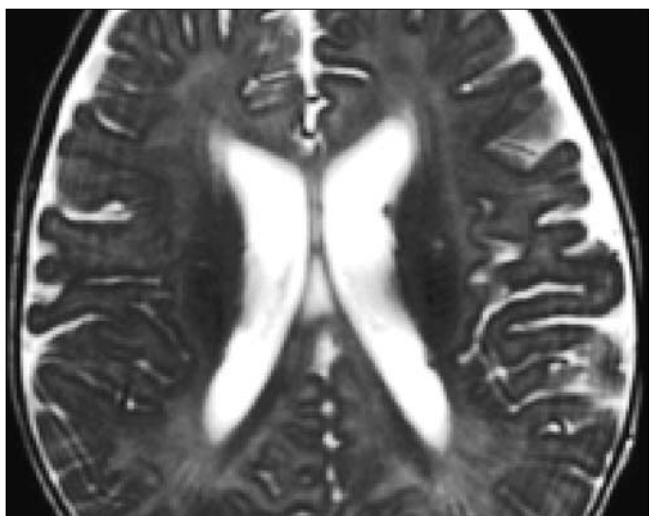


Figura 1. Resonancia magnética craneoencefálica a los 5 meses: se observan múltiples nódulos subependimarios, adyacentes a la pared de los ventrículos laterales, no calcificados.

perímetro cefálico 39 cm (percentil > 95) y longitud 50 cm (percentil 25). Ingresó en el período neonatal con los diagnósticos de grande para su edad gestacional y asfixia perinatal. En el examen objetivo presentaba macrocefalia y hemangiomas cutáneos.

Obtuvo el alta al noveno día de vida y se le derivó a la consulta de Neonatología, donde a los 2 meses de edad se le examinó por primera vez. Se confirmó la existencia de numerosas manchas 'café con leche', cuatro de las cuales tenían un diámetro superior a 0,5 cm. Presentaba un desarrollo estatópomer y psicomotor adecuado para su edad.

A los 5 meses se iniciaron los episodios súbitos de movimientos en flexión de los miembros inferiores y extensión de los miembros superiores, acompañados de llanto, que se repetían durante cinco minutos. Ingresó y se le medicó con vigabatrina, en dosis de 75 mg/kg/día. Se le realizó un electroencefalograma que puso de manifiesto la actividad paroxística multifocal compatible con espasmos infantiles. La tomografía axial computarizada craneoencefálica mostró múltiples calcificaciones en la región del surco tálamo-caudado izquierdo, a la altura de la transición corticosubcortical y frontoparietal izquierda, que sugerían un hamartoma. La resonancia magnética (RM) craneoencefálica reveló tuberosidades corticales con circunvoluciones densas, displasia cortical de Taylor y múltiples nódulos subependimarios adyacentes a la pared de los ventrículos laterales, no calcificados (Fig. 1). Estas alteraciones confirmaron el diagnóstico etiológico de la ET.

Para descartar la afectación de otros órganos, se realizó una ecografía renal, una evaluación oftalmológica y una evaluación cardíaca; ninguna de ellas evidenció alteraciones.

Entre los 6 y los 11 meses de edad aparecieron nuevas manchas 'café con leche', seis de las cuales ya tenían un diámetro superior a 0,5 cm.

No volvió a sufrir convulsiones, incluso tras suspender el tratamiento con vigabatrina.

A partir de los 11 meses aparecieron manchas hipopigmentadas en el abdomen, en la pierna y posteriormente en el tórax y el dorso.

A los 30 meses se repitió la RM craneoencefálica, que mostró de nuevo las alteraciones descritas anteriormente y que reveló también la aparición de un glioma del nervio óptico izquierdo y alteraciones focales de señal, que afectaban a la sustancia blanca y que correspondían a áreas de vacuolización de la mielina –aspectos éstos característicos de la NF1– (Fig. 2).

La superposición de las características clínicas e imaginológicas de NF1 y de ET confirmaron la coexistencia de ambas enfermedades.

La evaluación del desarrollo efectuada a los 22 y 36 meses de edad reveló un retraso en el lenguaje y se registró una disminución de las áreas de locomoción y autonomía, manteniendo un buen desarrollo en las áreas de manipulación e interacción social.

A los 4 años presentaba un retraso global en el desarrollo psicomotor, más acentuado en el lenguaje expresivo, macrocefalia, múltiples manchas



Figura 2. Resonancia magnética craneoencefálica a los 30 meses: se observan alteraciones focales de señal que afectan a la sustancia blanca de los ganglios de la base, y que corresponde a áreas de vacuolización de la mielina, además de tuberosidades.



Figura 3. Caso clínico a los 4 años de edad. Manchas 'café con leche' y manchas hipopigmentadas.

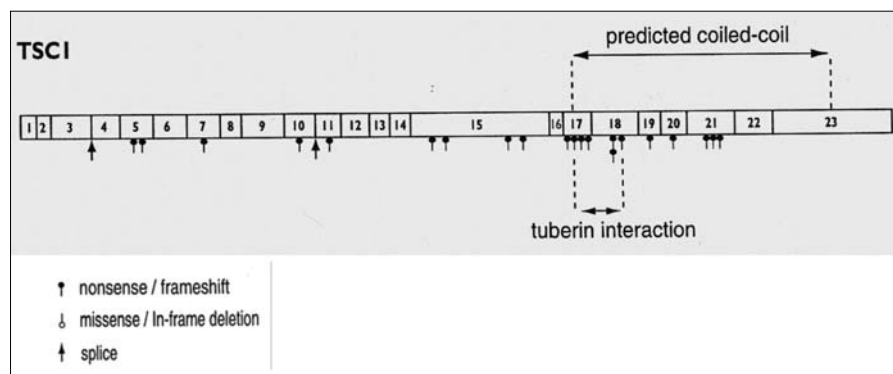


Figura 4. Distribución de las mutaciones puntuales y pequeñas deleciones e inserciones en el gen *TSC1*. Las zonas numeradas representan exones individuales. El estudio genético mediante DHPLC se realizó a partir de una muestra de ADN realizada por el laboratorio de esclerosis tuberosa de la University of Wales College of Medicine. Adaptado de [9].

‘café con leche’ (seis de ellas con un diámetro superior a 0,5 cm), más de tres manchas hipopigmentadas y placas de Shagreen en el dorso (Fig. 3).

La evaluación renal, cardíaca y oftalmológica no indicó alteraciones. La RM craneoencefálica mostró que las dimensiones del glioma del nervio óptico se habían mantenido y que no presentaban modificaciones las alteraciones de la señal de la corteza y de la sustancia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales, así como en los ganglios de base, cerebelo y tronco cerebral, lo cual se traduce en una estabilidad evolutiva de la facomatosis híbrida.

Se realizó un estudio genético mediante DHPLC a partir de una muestra de ADN enviada al laboratorio de ET de la University of Wales College of Medicine, que detectó una mutación en el exón 10 del gen *TSC1* localizado en el cromosoma 9q34, y una deleción de dos pares de bases en el exón 21 del gen *NF1* (Fig. 4). El estudio de los familiares fue negativo para ambas enfermedades.

DISCUSIÓN

La NF1 y la ET son dos enfermedades neurocutáneas distintas que raramente aparecen asociadas.

Al nacer, nuestro paciente tan sólo presentaba macrocefalia, que se observa en casi la mitad de los pacientes con NF1, pero no es una característica para el diagnóstico [12].

A los 2 meses empezaron a aparecer manchas ‘café con leche’, pero en número escaso y sin otras alteraciones asociadas.

A los 5 meses aparecieron características clínicas (espamos infantiles) e imaginológicas (tuberosidades corticales, nódulos subependimarios) compatibles con ET [8].

A partir de los 11 meses aparecieron manifestaciones dermatológicas de la enfermedad (manchas hipopigmentadas).

Se sabe que un 80% de los individuos con ET desarrolla convulsiones que se inician con frecuencia durante los primeros dos años de vida. La relación entre el retraso mental y las convulsiones es notablemente fuerte [7,13]. La disminución del cociente intelectual es tanto mayor cuanto más incontrolables y graves son las convulsiones; puede producirse una mejora del cociente intelectual con el control de las crisis [7].

La probabilidad de convulsiones infantiles aumenta a medida que el número de tuberosidades se incrementa [7,13]. Asimismo, se confirma el aumento del número de tuberosidades (tres veces superior) en los niños que empiezan a sufrir episodios convulsivos antes de los 6 meses. Parece ser que existe una correlación topográfica clara entre los focos electroencefalográficos y las áreas de localización de las tuberosidades [13].

Humphrey et al [7] demostraron, en su estudio longitudinal prospectivo, que en el niño con ET y convulsiones precoces la progresión del desarrollo es más lenta en comparación con los niños no afectados por la enfermedad. Estos niños corren el riesgo de sufrir importantes déficit cognitivos, aunque de manera ocasional pueden producirse mejorías significativas [7].

Parece por ello confirmarse la necesidad de implantar test cognitivos en serie y estrategias de aprendizaje para disminuir los déficit cognitivos de estos niños [7].

A los 30 meses aparecieron características imaginológicas (glioma óptico izquierdo y alteraciones en la señal en

T₂ en la sustancia blanca) y clínicas (más de seis manchas ‘café con leche’ con más de 0,5 cm de diámetro) de NF1, lo que confirmó el diagnóstico simultáneo de esta enfermedad [1,12].

El estudio genético realizado reveló una mutación en el gen *TSC1* y en el gen *NF1*. El estudio de los familiares fue negativo para ambas enfermedades, y por eso concluimos que se trataba de dos neomutaciones.

Debido al tipo de herencia autosómica dominante, la presencia de niños afectados cuyos padres no presentan la enfermedad se puede explicar mediante mosaicismo de la línea germinal. La posibilidad de portadores que no expresan la enfermedad parece improbable [8]. Se ha confirmado el mosaicismo germinal, pero cualquier test estandarizado de evaluación molecular de la sangre periférica puede errar en la detección de la alteración gonadal oculta [8].

En la revisión bibliográfica sólo hallamos siete artículos que documentan la existencia de esta rara asociación [17-24], y sólo dos describen la coexistencia de ambas neomutaciones [20,23]. Estos casos se produjeron en los años 1968 y 1994; se verificó que el diagnóstico se llevó a cabo utilizando criterios clínicos, sin poder contar con los medios complementarios de diagnóstico actualmente disponibles.

En ninguno de los dos casos de coexistencia de ambas mutaciones [20,23] se realizó un estudio genético para ambas enfermedades del paciente y de sus dos progenitores. Esta coexistencia se explica por la ausencia de historia familiar conocida de cualquiera de las dos enfermedades.

Se sabe que la desregulación de los genes supresores tumorales, responsables de estas enfermedades, conduce a una mayor propensión a la formación de tumores, pero se discute si la coexistencia de las dos enfermedades acentúa esa tendencia.

La incidencia de gliomas de las vías ópticas en pacientes con neurofibromatosis se estima en un 15-20%; la progresión tumoral es más lenta en estos pacientes, en comparación con pacientes sin neurofibromatosis [3,4].

Erbay et al [17] describen el caso de un niño con NF1 y ET, que desarrolló un glioma de crecimiento acelerado, lo cual señalaba la existencia de un efecto sinérgico o auditivo en la desregulación genética de estas facomatosis.

Wheeler et al [18] argumentaron la existencia de vías separadas en la restricción del crecimiento celular por parte de estos genes, y no confirmaron un mayor riesgo tumoral en el caso que presentaron.

Los últimos datos publicados en la bibliografía hacen referencia al gen de la NF1 que codifica la proteína neurofibromina, la cual estimula la actividad de la GTPasa (un supresor tumoral) [12], mientras que los genes asociados a la ET —el *TSC1*, responsable de la producción de hamartina, y el *TSC2*, que codifica la tuberina— parecen interactuar en la vía de la insulina y producir la inhibición del *S6K*, que fosforila numerosas vías reguladoras necesarias para el crecimiento celular [5,6].

En consecuencia, parece confirmarse la existencia de desregulación genética de vías distintas del crecimiento celular, sin ningún efecto sinérgico para la formación tumoral, hecho que se confirmó en nuestro caso, así como en la mayoría de los mencionados en la bibliografía [18].

Parece obvio que la coexistencia de ambas patologías con-

tribuya a una mayor morbilidad asociada, pero existen algunos factores que podrían contribuir a la estabilización de la evolución verificada en nuestro paciente, como el control de las convulsiones con el uso de vigabatrina. Se ha impulsado su uso como fármaco de primera línea para el control de espasmos infantiles asociados a la ET [8].

Asimismo, el hecho de que la mutación responsable de la ET corresponda al gen *TSC1* se ha asociado a una enfermedad menos grave que el *TSC2* [9,25].

Los casos esporádicos con *TSC2* se asocian a una incapacidad intelectual más significativa, el síndrome de delección contigua del gen *PKD1*, con desarrollo de una enfermedad renal quística grave y una ocurrencia más frecuente de linfangioleiomiomatosis [9,25].

BIBLIOGRAFÍA

1. Arbuckle HA, Morelli JG. Pigmentary disorders: update on neurofibromatosis-1 and tuberous sclerosis. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 354-8.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
3. Deliganis AV, Geyer JR, Berger MS. Prognostic significance of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) in childhood optic glioma. *Neurosurgery* 1996; 38: 1114-9.
4. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist* 2000; 5: 477-85.
5. Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan K. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 648-57.
6. McManus EJ, Alessi DR. TSC1-TSC2: a complex tale of PKB-mediated S6K regulation. *Nat Cell Biol* 2002; 4: E214-6.
7. Humphrey A, Williams J, Pinto E, Bolton PF. A prospective longitudinal study of early cognitive development in tuberous sclerosis. A clinic based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 159-65.
8. Hyman MH, Whitemore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000; 57: 662-5.
9. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC 1 and TSC 2 —and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1305-15.
10. Jones AC, Daniells CE, Snell RG, Tachataki M, Idziaszczyk SA, Krawczak M, et al. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2155-61.
11. Jay V. Tuberous sclerosis. Historical contributions to pediatric pathology. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 197-8.
12. Deimling A, Krone W, Menon AG. Neurofibromatosis type 1: pathology, clinical features and molecular genetics. *Brain Pathol* 1995; 5: 153-62.
13. Shepherd CW, Houser OW, Gómez MR. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 149-55.
14. Anselmo M, Calado E, Vieira JP, Dias AI, Moreira A, Dias K. Neurofibromatose do tipo 1 —proposta de protocolo de seguimento. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2005; 36: 115-20.
15. Girard N, Zimmerman RA, Schnur RE, Haselgrove J, Christensen K. Magnetization transfer in the investigation of patients with tuberous sclerosis. *Neuroradiology* 1997; 39: 523-8.
16. Qian F, Germino GG. 'Mistaken happen': somatic mutation and disease. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1000-5.
17. Erbay SH, Oljesky SA, Bhadelia R. Rapid development of optic glioma in a patient with hibrid phakomatosis: neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 36-8.
18. Wheeler PG, Sadeghi-Nejad A. Simultaneous occurrence of neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis in a young girl. *Am J Med Genet* 2005; 133A: 78-81.
19. Lee TC, Sung ML, Chen JS. Tuberous sclerosis associated with neurofibromatosis: report of a case [abstract]. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 797-801.
20. Phillips CM, Rye B. Neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis: a case of double phakomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31 (Pt 1): 799-800.
21. Piccoli F, Demma M, Pastore L, Lupo I. Su di un caso di sclerosi tuberosa associata a malattia di Recklinghausen: tentativa di revisione del problema delle facomatosis. *Acta Neurol (Napoli)* 1997; 32: 389-98.
22. Zarbaeva SF. Slucha sochetaniia bolezne Burnevilia i Recklingauzena. *Oftalmologii* 1971; 5: 83.
23. Sicilia SL, Aldamiz OH, Torres AC, Avendaño HL. Asociación de esclerosis tuberosa, neurofibromatosis y riñones poliquísticos. *Rev Clin Esp* 1968; 108: 311-8.
24. Schull WJ, Crowe FW. Neurocutaneous syndromes in the M. Kindred. A case of simultaneous occurrence of tuberous sclerosis and neurofibromatosis. *Neurology* 1953; 3: 904-9.
25. Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* 2000; 107: 97-114.

SIMULTANEOUS OCCURRENCE OF NEUROFIBROMATOSIS AND TUBEROUS SCLEROSIS, ACQUIRED AS NEO-MUTATIONS

Summary. Introduction. Neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis are two distinct neurocutaneous syndromes that result of a mutation of tumoral suppressor genes, increasing the risk of tumorigenesis. They both have dominant autosomal hereditarianess with half of the cases corresponding to new mutations. They are situations rarely associated. Case report. A boy without any family history of neurocutaneous disorders who had characteristics of both neurofibromatosis and tuberous sclerosis, as café-au-lait patches, six greater than 0.5 cm, macrocephaly, optic nerve glioma, focal alterations of the myelin vacuolization of the white matter from both cerebellar hemispheres, brain stem, basal ganglia, characteristic of type 1 neurofibromatosis. He also presented hypopigmentation spots, infantile spasms, and imagiologic findings of cortical areas with altered myelination on the white matter, left talamo-caudado sulcus calcifications, cortical tubers, Taylor cortical dysplasia, subependymary nodes, characteristically of tuberous sclerosis. The child also had psycho motor development delay. Conclusion. The diagnosis of both disorders was confirmed by genetic study. Parents study was negative, so we can confirm the simultaneous occurrence of two new mutations which is unusually rare. [REV NEUROL 2008; 46: 347-50]

Key words. Child. Neo-mutation. NF1. Tuberous sclerosis. Type 1 neurofibromatosis. TSC1.