

En pediatría no todo patrón de manchas café con leche es neurofibromatosis. A propósito de un caso

José Sequeda-Monterroza¹; Andrea Restrepo-Hincapié²; Camila Pacheco-Paredes³; Laura Ñañez-Quiroz⁴



RESUMEN

Las rasopatías son trastornos genéticos que se caracterizan por una alteración en la vía de señalización RAS/ MAPK; dicha disfunción da lugar a síndromes con manifestaciones clínicas superpuestas, donde las máculas café con leche (CALM) son una manifestación común. El síndrome de Legius, anteriormente denominado *síndrome similar a neurofibromatosis tipo 1 (NF1)*, se caracteriza por la presencia de múltiples CALM, con la diferencia de que los tumores cutáneos y del sistema nervioso central que se observan en la NF1 están ausentes. Los niños con formas esporádicas de CALM sin otras manifestaciones clínicas requieren de un análisis molecular de los genes NF1 y SPRED 1 para diferenciar estas dos entidades. Establecer un diagnóstico diferencial de las máculas café con leche constituye un desafío, por lo que es importante indagar sobre los antecedentes familiares, realizar una exploración física detallada y solicitar las pruebas genéticas pertinentes.

PALABRAS CLAVE: Gen NF1; Gen SPRED 1; Máculas café con leche; Neurofibromatosis tipo 1; Rasopatías; Síndrome de Legius.

1. Médico pediatra, Universidad de Cartagena, Grupo de Investigación: Niños Heroicos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3906-7689>
2. Residente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Barranquilla. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8067-4367>
3. Residente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Barranquilla. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2540-0326>
4. Residente de Pediatría, Universidad de Cartagena. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7983-6133>

Correspondencia: Andrea Cristina Restrepo-Hincapié; **email:** andreaacrisrh@gmail.com

Recibido: 19/2/2024; **aceptado:** 06/4/2024

Cómo citar: Sequeda-Monterroza J, Restrepo-Hincapié A, Pacheco-Paredes C, Ñañez-Quiroz L. En pediatría no todo patrón de manchas café con leche es neurofibromatosis. A propósito de un caso. Rev Hispano-Americ. Dermatol Pediatr. 2024;1(1):30-35.

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

IN PEDIATRICS, NOT EVERY PATTERN OF CAFÉ-AU-LAIT SPOTS IS NEUROFIBROMATOSIS, A CASE REPORT

SUMMARY

RASopathies are genetic disorders characterized by an alteration in the RAS/MAPK signaling pathway. Such dysfunction results in syndromes with overlapping clinical manifestations, where café-au-lait spots are a common manifestation. Legius syndrome, previously known as *neurofibromatosis type 1-like syndrome*, shares the cutaneous manifestations of neurofibromatosis type 1 (NF1) by the presence of *café-au-lait* spots, but it differs in the absence of skin and central nervous system tumors that are observed in NF1. Children with sporadic manifestations of café-au-lait spots without other associated manifestations require molecular analysis of the NF1 and SPRED-1 genes to differentiate between these two entities. To reach a diagnosis in patients with café-au-lait spots is a challenge due to the fact that these manifestations are, therefore, not pathognomonic, can also be present in other diseases, and are insufficient for a definitive diagnosis in the early years of life. It is important to have a comprehensive approach to these patients, including family history, a detailed physical examination, and genetic testing.

KEY WORDS: *Café-au-lait* spots; Legius Syndrome; Neurofibromatosis type I; NF1 gene; RASopathies; SPRED-1 gene.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 3 años, producto del primer embarazo, que nace a las 36 semanas por parto vaginal, sin complicaciones. Desde su nacimiento presenta un cuadro clínico caracterizado por la presencia de manchas *café con leche* en la piel, las cuales son descritas como difusas, cuantificadas en 20 máculas; de estas, siete son mayores de 5 mm en tamaño y comprometen principalmente el tronco y las extremidades inferiores, con efélides en las axilas (**Figuras 1, 2 y 3**). El cuadro no está asociado a síntomas sistémicos. Como antecedentes familiares importantes reportan que el padre, el tío y el abuelo presentan manchas café con leche de características similares a las de la menor. En dicho contexto, se sospecha inicialmente de neurofibromatosis, por lo que es derivada a consejería genética, donde solicitan panel de secuenciación masiva (NGS) para neurofibromatosis, el cual reporta portadora de variante patogénica de la secuencia del gen SPRED 1, en estado heterocigota, relacionada con síndrome de Legius, de herencia autosómica dominante.

DISCUSIÓN

Las alteraciones dermatológicas en las rasopatías pueden afectar varias zonas de la piel, desde la dermis hasta la epidermis, y provocar lesiones pigmentadas, hiperqueratósicas o hiperplásicas. En múltiples estudios se han descrito que la mayoría de estos trastornos cutáneos están compuestos por patrones de sobrecrecimiento somático, causados por mutaciones genéticas que están implicadas en la regulación del ciclo celular. A partir de estos hallazgos, pueden establecerse diagnósticos diferenciales que comprenden varios síndromes: síndrome cardiofaciocutáneo, síndrome de Noonan, síndrome de LEOPARD, síndrome de Costello, la neurofibromatosis (NF1) y el síndrome de Legius. Las lesiones pigmentadas son el hallazgo cutáneo más característico, sobre todo aquellas que están constituidas por máculas o parches en la piel de color marrón claro a oscuro que pueden estar presentes en el nacimiento o desarrollarse en la niñez y se denominan $v^{(1,2)}$.



Figura 1. Mácula plana, de color café claro, pigmentación uniforme y bordes bien definidos en la región anterior de muslo izquierdo. Medidas: 3 × 6 cm.

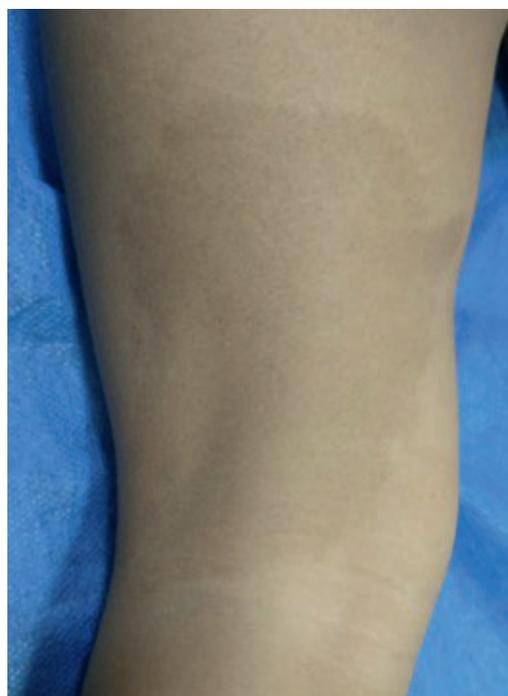


Figura 2. Mácula plana, de color café claro, pigmentación uniforme y bordes bien definidos en la región posterior del muslo derecho. Medidas: 6 × 10 cm.



Figura 3. Mácula plana, de color café claro, pigmentación uniforme y bordes bien definidos en el hombro derecho. Medidas: 2 × 3 cm.

Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), además de las manchas café con leche, suelen desarrollar tumores de los nervios periféricos y nódulos de Lisch en el iris. La mayoría de los neurofibromas cutáneos comienzan a aparecer a partir de la pubertad y el diagnóstico correcto a una edad temprana solo puede realizarse mediante pruebas genéticas. Las mutaciones en el gen NF1 se identificaron como la causa molecular de la neurofibromatosis tipo 1. Por otra parte, en el síndrome de Legius no se han descrito pacientes con nódulos de Lisch, neurofibromas, glioma de la vía óptica o lesiones óseas, y en este se han encontrado mutaciones en el gen SPRED 1⁽³⁾.

Un estudio realizado por la Universidad de Campania en Italia reclutó a un total de 281 sujetos con sospecha de trastornos neurocutáneos, la mayoría de los cuales eran niños. Tanto NF1 como SPRED 1 estaban mutados en el 73,3% y el 2,8% de los casos, respectivamente. El 8,9% restante presentó variantes causales en diferentes genes⁽⁴⁾.

En el Hospital Universitario de Lovaina, en Bélgica, se realizó un estudio donde se tomaron 34 pacientes con diagnóstico de NF1 y 11 pacientes con síndrome de Legius, los cuales fueron sometidos a examen oftalmológico. Se diagnosticaron nódulos coroideos en el 65% del grupo NF1 y en el 18% de los pacientes con síndrome de Legius⁽⁵⁾.

En la NF1 se han informado complicaciones vasculares como el síndrome de Moyamoya. Sin embargo, esta asociación, hasta el momento, no se encuentra descrita en el síndrome de Legius. En el Nationwide Children's Hospital, en Ohio, Estados Unidos, se realizó un reporte de caso de un paciente que presentó síndrome de Moyamoya y que a su vez tenía síndrome de Legius debido a una variante patogénica en el gen SPRED 1. Este caso puede representar una expansión del fenotipo clínico del síndrome de Legius y da pie para la realización de más estudios que permitan establecer complicaciones asociadas al síndrome⁽⁶⁾.

Investigadores de la Universidad de Verona en Italia reportan el caso de una paciente de 6 años y 10 meses de edad con alrededor de 11 máculas cutáneas color café con leche, sin otros signos clínicos ni radiológicos propios de NF1, y con pubertad precoz central. El análisis genético evidenció una nueva variante en el gen SPRED 1, que permitió diagnosticar el síndrome de Legius. Es así como la presencia de pubertad precoz central en un niño con máculas café con leche características debe sugerir al pediatra la realización de análisis genéticos para llegar a un diagnóstico definitivo ⁽⁷⁾.

Si bien la incidencia del síndrome de Legius es desconocida, hasta el momento con menos de 200 casos descritos ⁽⁸⁾, el hecho de pertenecer a un grupo de entidades que se superponen entre sí puede estar influyendo en un infradiagnóstico de la entidad. Por lo anterior, se hace necesario continuar realizando investigaciones para establecer la patogénesis, la evolución, los posibles signos y los síntomas asociados de la enfermedad.

Por último, cabe mencionar que los pacientes con alteraciones dermatológicas sugerentes de rasopatías deben ser sometidos a un seguimiento estricto debido al riesgo de complicaciones; es así como en la NF1 se

ha demostrado que puede haber repercusiones en el crecimiento y el desarrollo normal del niño. Además, los neurofibromas pueden crecer de una manera abrumadora y causar dolor, desfiguración e incluso evolucionar a un tumor maligno. En cuanto al síndrome de Legius, aún faltan estudios para determinar la patogénesis y posibles las complicaciones de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

En conclusión, ante la presencia de manchas café con leche en un paciente pediátrico, se hace indispensable que el médico tratante considere inicialmente todos los síndromes que hacen parte de las rasopatías como potenciales diagnósticos. Seguido, debe realizar un adecuado interrogatorio en busca de antecedentes familiares de manchas café con leche u otro signo o síntoma característico de estos síndromes. Del mismo modo, llevar a cabo una exploración física exhaustiva, con una descripción detallada de las manchas y otros hallazgos positivos, como nódulos de Lisch a nivel del iris, neurofibromas, signos sugerentes de glioma en la vía óptica, signos de pubertad precoz, entre otros. En este punto se hace imprescindible realizar estudios genéticos en busca de mutaciones a nivel del gen NF1 y SPRED 1 para establecer un diagnóstico definitivo. En caso de confirmarse que el paciente padece una rasopatía, deberá realizarse un seguimiento estricto

Puntos clave

- Las rasopatías son trastornos genéticos en los que existe una alteración en las vías de señalización RAS/MAPK, que lleva a la aparición de síndromes caracterizados por la presencia de las máculas café con leche.
 - El síndrome de Legius está caracterizado por la presencia de múltiples máculas café con leche, pero a diferencia de la neurofibromatosis tipo 1, no presenta tumores cutáneos y tampoco del sistema nervioso central.
 - Los pacientes pediátricos con manchas café con leche requieren análisis moleculares en busca, no solo de neurofibromatosis, sino también de otras rasopatías que compartan esta manifestación a nivel de la piel.
 - Se requieren estudios adicionales con el objetivo de establecer la patogénesis, evolución, posibles signos y síntomas asociados al síndrome de Legius y sus posibles complicaciones.
-

teniendo en cuenta las complicaciones que pueden presentarse a partir de cada síndrome.

A pesar de que la incidencia del síndrome de Legius padecido por nuestra paciente parece ser baja, el reto diagnóstico que esta patología supone debe siempre estar presente en el abanico de posibilidades diagnósticas ante un menor de edad con manchas café con leche.

with LEGIUS syndrome: an accidental association? *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01004-9>

8. Orpha.net: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. Paris: Orphanet; 2014 [actualizado 14 jul 2016; citado 23 nov 2023]. Disponible en: <https://t.ly/grgP8X>

REFERENCIAS

1. Kavamura MI, Leoni C, Neri G. Dermatological manifestations, management, and care in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(4):452-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32027>
2. Lalor L, Davies OMT, Basel D, Siegel DH. Café au lait spots: When and how to pursue their genetic origins. *Clin Dermatol.* 2020;38(4):421-31. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.03.005>
3. Denayer E, Legius E. Legius Syndrome and its Relationship with Neurofibromatosis Type 1. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00093. <https://doi.org/10.2340/00015555-3429>
4. Giugliano T, Santoro C, Torella A, Del Vecchio Blanco F, Grandone A, Onore ME, et al. Clinical and genetic findings in children with Neurofibromatosis type 1, Legius syndrome, and other related neurocutaneous disorders. *Genes (Basel).* 2019;10(8):580. <https://doi.org/10.3390/genes10080580>
5. Cassiman C, Casteels I, Jacob J, Plasschaert E, Brems H, Dubron K, et al. Choroidal abnormalities in café-au-lait syndromes: a new differential diagnostic tool? *Clin Genet.* 2017;91(4):529-35. <https://doi.org/10.1111/cge.12873>
6. Pabst L, Carroll J, Lo W, Truxal KV. Moyamoya syndrome in a child with Legius syndrome: Introducing a cerebral vasculopathy to the SPRED1 phenotype? *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):223-7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61921>
7. Orlandi V, Cavarzere P, Palma L, Gaudino R, Antoniazzi F. Central precocious puberty in a girl