

LA PUBERTAD PRECOZ, UNA FORMA DE DIAGNÓSTICO DE NEUROFIBROMATOSIS

Sara Melgar Díaz, Alma Meléndez Fernández, Rocío Bermejo Arrieta, María del Rosario Montero Alonso, Carmen Vidal Palacios.
Hospital Son Llàtzer, Palma De Mallorca, Islas Baleares, España

INTRODUCCIÓN

La **pubertad precoz (PPC)** representa el trastorno endocrino más común asociado con la **neurofibromatosis tipo 1 (NF1)** en la infancia. La prevalencia de este trastorno en pacientes con NF1 es del 3%, más alta que la prevalencia de la población general, alrededor del 0,6%.

La PPC en la población general es esporádica e idiopática en más del 80% de las niñas. En los niños es menos frecuente, con una relación mujer: hombre de 20:1, pero es más común una causa orgánica subyacente, siendo habituales las lesiones del Sistema Nervioso Central.

Se expone el caso un niño con pubertad precoz, diagnosticado de NF1 tras derivación a endocrinología pediátrica.

CASO CLÍNICO

Niño de 8 años, derivado a consulta de endocrinología pediátrica desde atención primaria por sospecha de pubertad precoz. Procedente de Cuba, viven en España desde 7 meses antes. La familia refiere aumento de tamaño testicular a los 5-6 años y aparición de pubarquia en los últimos 6 meses. A la exploración física destacan múltiples manchas café con leche (más de 10, de más de 5 mm). Tanner A1 P4G4 (testes de 15 cc).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Analítica sin alteraciones, salvo **testosterona de 5,37 ng/dl**.
Test de GnRH con pico de **LH 25 mUI/ml** . LH basal 1,68 mUI/ml y FSH basal 1,18 mUI/ml

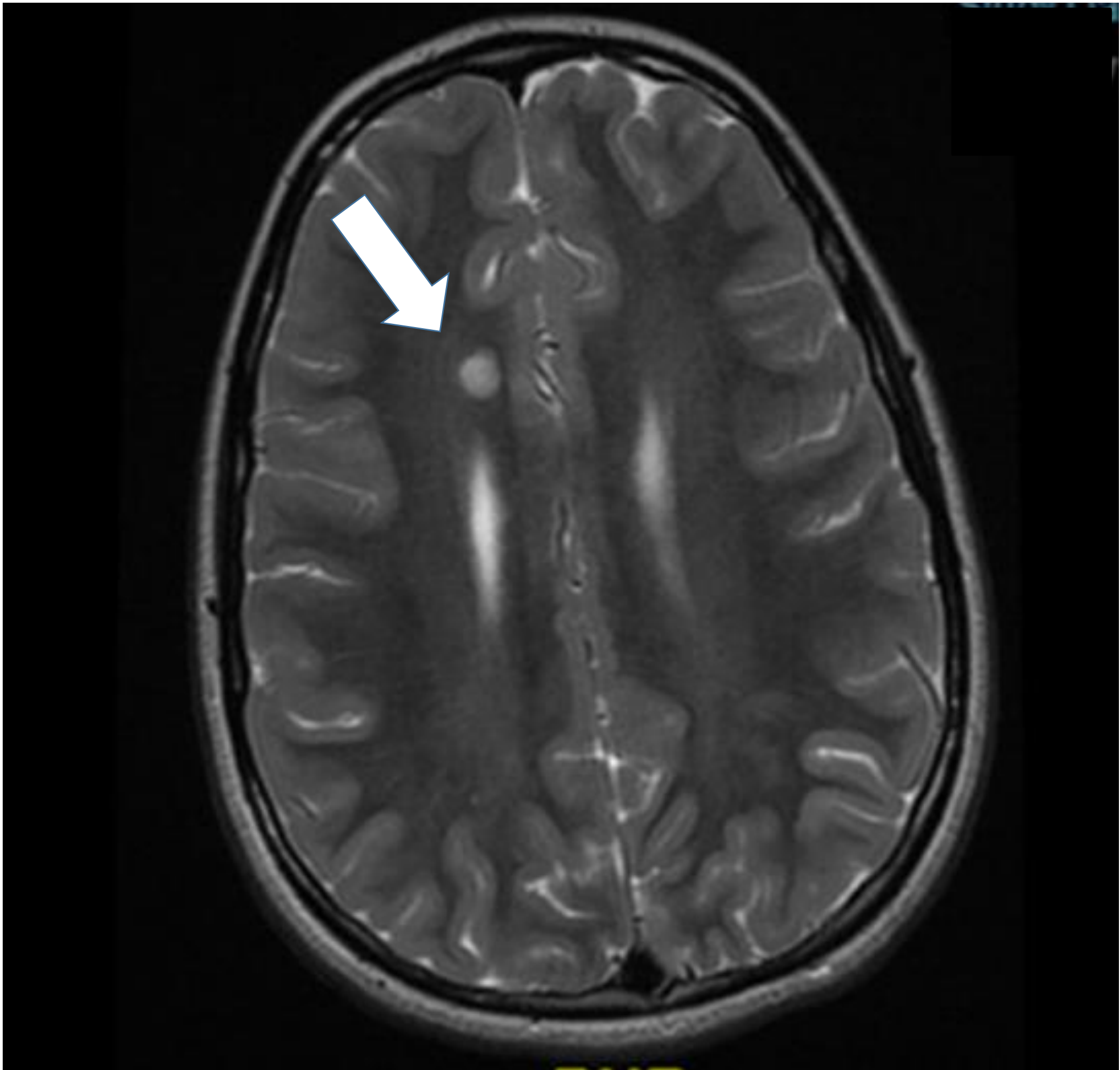
Radiografía de edad ósea de 12 años, para 8 años de edad cronológica.

RNM craneal: **focos hiperintensos en secuencias potenciadas en T2** en sustancia blanca, en región supra e infratentorial compatibles con lesiones de NF1.

Estudio genético (mediante secuenciación masiva): en el gen NF1 se detecta en heterocigosis cambio en la “donor splice site” en c.1260+2T (no descrita en la bibliografía).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

Inicia tratamiento con **análogos de la GnRh (triptorelina)** durante 2 años y 8 meses, con adecuada respuesta con disminución del tamaño de los testículos a 5 cc.



DISCUSIÓN

La NF1 se manifiesta clínicamente por **manchas café con leche** en la piel, visibles generalmente desde el nacimiento, pudiendo verse afectado el sistema nervioso central, el periférico, el esqueleto, el sistema endocrino y tejidos blandos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados clínicamente en la infancia, según los criterios de consenso del Instituto Nacional de Salud de EE.UU (Tabla1).

El fin de realizar el **estudio genético** es confirmar el diagnóstico clínico, debido a la superposición clínica con el síndrome de Legius. Un diagnóstico genético preciso facilita la detección y el seguimiento adecuados, las opciones reproductivas (pruebas prenatales y diagnóstico genético preimplantacional) y el acceso a estudios clínicos y posibles ensayos y tratamientos futuros.
La NF1 está causada por variantes patógenas dominantes de pérdida de función del gen supresor de tumores *NF1*, ubicado en el cromosoma 17q11.2, que codifica la neurofibromina, un regulador negativo de las proteínas RAS. Actualmente, hay casi 3700 probables variantes patógenas de *NF1* reportadas y al menos la mitad surgieron de novo.

Tabla 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (NF1)		Hallazgos en resonancia en pacientes con NF1	
Al menos, 2 de los siguientes criterios diagnósticos de NF1	Frecuencia en niños	- Malformaciones del sistema nervioso central (Malformación de Arnold Chiari tipo I, ectasias durales, mielomenigocelos e hidrocefalia) Lesiones cerebrovasculares: estenosis, aneurismas o Sd Moyamoya.	4-5%
- Al menos, 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes	99-100%	- Hiperseñales en secuencia T2 o UBOs (<i>unidentified bright object</i>)- áreas de vacuolización intramielínica (en tálamo cerebelo, tronco cerebral y sustancia blanca subcortical)	70-80%
- Presencia de moteado axilar e inguinal (efélides)	90%	- Glioma vía óptica	30%
- Dos o más nódulos de Lisch	40%	- Gliomas en otras localizaciones (cerebral, espinal)	3-8%
- Al menos, 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme	40%	- Tumores: neurofibrosarcomas, tumores disembrionoplásicos, neuroblastoma, etc	
- Glioma de vía óptica	30%		
- Lesión ósea sugerente de NF1: Displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis	<10%		
- Un familiar de primer grado con NF1 definida	30%		

Se ha descrito **una mayor incidencia de pubertad precoz central en niños con NF1** y otras alteraciones como el síndrome diencefálico, déficit de GH e hipersecreción de GH. Esto suele ser secundario a complicaciones secundarias a lesiones cerebrales como gliomas de las vía óptica, que involucran la vía hipotalámica y selar. Sin embargo, estos trastornos endocrinos también se han observado en niños sin evidencia de gliomas en la resonancia magnética.

El paciente del caso expuesto presenta **lesiones hiperintensas en la resonancia magnética en las secuencia T2** (definidas como objetos brillantes no identificados, UBO). Existen series que describen que **alrededor del 70-80% de los pacientes con NF1 presentan estas lesiones**. Probablemente representan áreas de proliferación glial displásica y mielinización retardada
Estas lesiones no se asocian a defectos neurológicos, no realzan tras la administración de contraste y no ejercen efecto de masa. Son comunes en niños pequeños con NF1 y tienden a desaparecer con el aumento de la edad. Parece poco probable que estas lesiones guarden relación con el desarrollo de pubertad precoz u otros trastornos endocrinos porque se localizan clásicamente fuera de las regiones selares y supraselares del cerebro.

La variedad clínica, los riesgos tumorales y la evolución impredecible imponen el seguimiento anual de los niños asintomáticos.

CONCLUSIONES

La relación entre neurofibromatosis y PPC, a pesar de ser la asociación endocrina más común, es poco frecuente y hay escasos casos en la literatura. El seguimiento en todos los niños con NF1 es crucial, con el objetivo de identificar precozmente signos sugestivos de alteraciones endocrinas secundarias. La neurofibromatosis es una patología que precisa seguimiento por un equipo multidisciplinar por la posible aparición de comorbilidades. No existe un tratamiento específico de la enfermedad, solo sintomático de sus posibles complicaciones, por lo que es importante su detección precoz. Deben de incluirse también en su seguimiento el asesoramiento genético y consulta de fertilidad, ya que estas mutaciones son tributarias de diagnóstico genético preimplantacional.