

### Importancia del seguimiento de la evolución natural de las enfermedades raras. A propósito de un caso de neurofibromatosis 1.

*Importance of monitoring rare diseases evolution. A case report of neurofibromatosis 1.*

*Sr. Editor*

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad de herencia autosómica dominante que se caracteriza, entre otras posibles manifestaciones, por el riesgo de crecimiento de tumores nerviosos y otras anomalías como alteraciones cutáneas y deformidades óseas que aparecen durante la edad pediátrica<sup>1,2</sup> y cuyas complicaciones son infrecuentes en la edad adulta. Es habitual que muchas patologías controladas en neuropediatría como la neurofibromatosis no tengan seguimiento posterior, en detrimento del mejor conocimiento de la evolución natural de las enfermedades y del adecuado seguimiento de los pacientes y sus familiares.

Se presenta un paciente de 35 años afecto de NF1, no controlado desde los 20 años, que consulta porque su hijo de 5 meses presenta manchas café con leche.

Padre e hijo presentan múltiples manchas café con leche; el padre además presenta neurofibromas subcutáneos en espalda y mamila izquierda, sin haber presentado hasta ahora otros síntomas. El estudio genético, no realizado al padre hasta entonces, identifica en padre e hijo la mutación C.499\_502delTGTT en el exón 5 del gen NF1.

La última resonancia magnética realizada al padre en 2012, primera tras el alta de neuropediatría, muestra cambios respecto a las RM realizadas durante el control en neuropediatría, última en 1993 (*Figura 1*). En la última resonancia magnética realizada (*Figura 2*) se objetiva la desaparición de un glioma de nervio óptico izquierdo y disminución de tamaño de una lesión redondeada en núcleo pálido y cápsula interna izquierdos, ambas lesiones nunca sintomáticas.

Durante todo este tiempo el paciente no ha tenido un seguimiento periódico de su síndrome y no había recibido por ello asesoramiento ni consejo genético.

Los tumores más frecuentes del sistema nervioso central en pacientes afectados de NF1 lo constituyen los gliomas de bajo grado, siendo el glioma óptico el más frecuente, con una prevalencia del 15-25%.<sup>3</sup> Se clasifican en astrocitomas pilocíticos (Grado I) y astrocitomas difusos o pilomixoides (Grado II).

La clínica se basa en la localización; en el caso del glioma del nervio óptico las alteraciones visuales como estrabismo, disminución de agudeza visual y alteración de la función pupilar entre otros, constituyen los síntomas más frecuentes.<sup>3,4</sup>

En los gliomas cerebrales predomina la clínica de hipertensión intracraneal con cefalea, vómitos y crisis convulsivas.

En casos sintomáticos se valora la quimioterapia con carboplatino y vincristina en los gliomas de nervio óptico y la cirugía en gliomas cerebrales, combinada en algunos casos con quimioterapia.<sup>3,4</sup>

Sin embargo, con frecuencia el paciente permanece asintomático y estos tumores a partir de los 6-7 años de edad<sup>5</sup> pueden tener un lento crecimiento e incluso presentar regresión espontánea, tal y como sucedió en nuestro caso. Es por ello que en pacientes asintomáticos se debe tener una actitud expectante con frecuentes controles de neuroimagen.

Se destaca la importancia del control de por vida de la patología crónica, especialmente en enfermedades raras. Es necesario establecer adecuadas estrategias de transferencia y posterior seguimiento de pacientes de neuropediatría a los servicios de adultos. Es de una enorme responsabilidad la adecuada información y vigilancia de los riesgos asociados, así como del asesoramiento genético y opciones de diagnóstico prenatal. El seguimiento a largo plazo y la adecuada comunicación entre especialistas de niños y de adultos son herramientas de primer orden para el mejor manejo de nuestros pacientes que así se pueden beneficiar de los continuos avances técnicos, científicos y sociales, y para el conocimiento de la evolución natural de las enfermedades. ■

*Dra. Silvia B. Sánchez Marco<sup>a</sup>,*

*Dr. Francisco J. López Pisón<sup>a</sup>, Dra. Ruth Fernando Martínez<sup>a</sup> y Dra. Cristina Fuertes Rodrigo<sup>b</sup>.*

*a. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.*

*b. Servicio de Pediatría. Fundación Hospital Calahorra. Calahorra. La Rioja.*

**Correspondencia:** Silvia B. Sánchez Marco: [ssanchezmarco@gmail.com](mailto:ssanchezmarco@gmail.com)

### Referencias

- Sahin M. Neurofibromatosis tipo 1. En: Kliegman RM, Stanton BF et al. Nelson Tratado de Pediatría. 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. Págs.2121-3.
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1:

- a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13(8):834-43.
3. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:30-41.
  4. Liu GT, Katowitz JA, Rorke-Adams LB, et al. Optic pathway gliomas: neoplasms, not hamartomas. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(5):646-50.
  5. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, et al. Neurofibromatosis tipo 1 y gliomas de vías ópticas. Una serie de 80 pacientes. *Rev Neurol* 2008;46(9):530-6.

### Manejo de crisis asmática en niños cardiopatas ¿Tenemos para saber qué hacer?

Es habitual manejar niños con crisis asmática en cualquier servicio de urgencias pediátricas del mundo, modulando la respuesta inflamatoria con el uso de corticoides, administrando oxígeno suplementario de acuerdo a la necesidad y usando beta dos agonistas de rescate para broncodilatación. Además, en muchas oportunidades es necesario administrar líquidos endovenosos y mantener monitorizado al paciente. Con esta conducta generalmente se logra revertir el proceso fisiopatológico en su fase más aguda, continuando manejo en casa. Por su acción farmacológica en particular, sabemos que los fármacos con efecto beta dos agonistas generan taquicardia por su estimulación cronotrópica, lo que conlleva a mayor esfuerzo cardiaco, aumentando por ello su consumo de oxígeno y energía de manera importante.

Sin embargo un corazón sano puede soportar sin ningún apuro las exigencias derivadas por la administración de fármacos beta dos agonistas, por ello sin duda ante los excelentes resultados seguirán siendo parte de estos protocolos.

En niños asmáticos a quienes se les haya practicado distintos tipos de cirugías cardiacas de variadas complejidades y que por ello estén medicados para soportar farmacológicamente los objetivos terapéuticos, se convierte en una situación compleja su manejo en caso de ingresar al servicio de urgencias en crisis, más si esta es moderada o severa. El efecto sobre las variables hemodinámicas que ejercen los beta dos agonistas son incuestionables, por ello se medita con mucho detenimiento su uso en pacientes cardiopatas, por el temor expreso de descompensarlo hemodinámicamente y agravar con ello su condición clínica.

Las diferentes cardiopatías, congénitas o adquiridas, presentan características hemodinámicas particulares, las cuales a su vez

pueden variar en relación con su historia natural, o cuando son corregidas quirúrgicamente. En algunas en particular seguramente el uso de cualquier medicamento que incida sobre ellas, no solo impactaría sobre la función cardiaca, también podría hacerlo sobre la pulmonar, de la misma forma sobre el gasto cardiaco, el retorno venoso entre otros.

En dirección a esas consideraciones llama la atención debido a que luego de realizar una revisión bibliográfica, se concluye que no hay un trabajo o protocolo específico para manejo de estos cuadros clínicos, exponiendo los pacientes a recibir una terapéutica inadecuada.

Con la fuerte esperanza de lograr con estas líneas evidenciar estudios, protocolos u opiniones de expertos que aclaren el accionar médico en estas circunstancias, recibimos la atención a la presente con todo el entusiasmo y le hacemos depositarios de nuestro infinito agradecimiento.

Dr. Ulfran Castro Salas  
Dra. Andrea Carolina Zarate Vergara  
Dra. Irina Suley Tirado Perez  
Universidad de Santander - Colombia

### Referencias

- Frouchtman R, Ciscar A, Plandi F. Asma bronquial y cardiopatías congénitas. *Rev Clin Esp* 1959;73(1):14-21.
- Bode-Thomas F, Hyacinth I, Yilgwan C. Co-existence of Ventricular Septal Defect and Bronchial Asthma in Two Nigerian Children. *Clin Med Insights Case Rep* 2010;3:5-8.

### Se requieren evaluaciones diagnósticas integrales en el caso de los pacientes con síndrome de Pearson

*Sr. Editor*

Hemos leído con interés el artículo de Martínez de Zabarte Fernández y col. acerca de dos pacientes pediátricos con síndrome de Pearson junto con pancitopenia en ambos casos e insuficiencia pancreática en uno.<sup>1</sup> Al respecto, quisiéramos hacer los siguientes comentarios y expresar nuestras dudas.

Si bien la delección de ADN mitocondrial (ADNmt) que provoca el síndrome de Pearson suele ser esporádica, existe la posibilidad de que las delecciones de ADNmt se transfieran por vía materna, según informaron Shanske y col. ¿Alguna de las dos madres tenían características fenotípicas de trastorno mitocondrial indicativas de enfermedad mitocondrial? ¿Se realizaron análisis de detección de delecciones de ADNmt a ambas madres?

Las deleciones de ADNmt suelen ser de tipo heteroplásmico, con una combinación de mitocondrias con ADNmt de tipo salvaje y mitocondrias con ADNmt mutante. ¿Cuáles eran los índices de heteroplasmia en ambos pacientes? ¿Se observó variación entre los diferentes tejidos, por ejemplo, folículos pilosos, células epiteliales yugales, fibroblastos, linfocitos, células epiteliales vesicales o músculos?

Las deleciones de ADNmt en el síndrome de Pearson pueden estar asociadas con duplicaciones parciales del ADNmt. ¿Se analizó el ADNmt de ambos pacientes para detectar duplicaciones parciales?

El síndrome de médula ósea/páncreas de Pearson es una enfermedad mitocondrial multisistémica caracterizada por disfunción de médula ósea e insuficiencia pancreática. Los pacientes que sobreviven a la disfunción de médula ósea grave durante la infancia desarrollan síndrome de Kearns-Sayre o síndrome de Leigh más adelante.<sup>2</sup> ¿Se realizó un seguimiento de los pacientes presentados en el artículo? ¿Desarrollaron enfermedad mitocondrial multisistémica con rasgos de síndrome de Kearns-Sayre o síndrome de Leigh?

La pancreatitis aséptica es una manifestación frecuente en las enfermedades mitocondriales<sup>3</sup> que puede estar acompañada de dolor abdominal intenso, aumento de la amilasa y la lipasa y reducción de las enzimas pancreáticas exocrinas sin que se observen alteraciones morfológicas del páncreas. ¿Alguno de los dos pacientes tuvo aumento de la amilasa o la lipasa? El paciente 1 no tenía insuficiencia pancreática.<sup>1</sup> ¿Se realizó un estudio prospectivo para determinar si este paciente tenía anomalías gastrointestinales?

Los pacientes con síndrome de Pearson también pueden tener retraso del crecimiento o aciduria orgánica con concentraciones bajas de citrulina y arginina a pesar de tener concentraciones bajas de amoníaco, lo que indica deficiencia de ornitina-transcarbamilasa.<sup>2</sup> ¿Se observó una señal de que alguno de los dos pacientes tuviera estas anomalías?

Los pacientes con una única deleción del ADNmt también pueden tener hipoglucemia, baja estatura, hipoacusia neurosensorial, retinitis pigmentosa y dismotilidad gastrointestinal.<sup>4</sup> ¿Alguno de los dos pacientes presentó estas características?

Los pacientes con síndrome de Pearson pueden desarrollar disfunción del endotelio corneal que deriva en edema corneal, además de otras alteraciones oftalmológicas. ¿Se realizaron estudios oftalmológicos en alguno de los dos pacientes para determinar si tenían disfunción del endotelio corneal o retinitis pigmentosa?

La conversión del síndrome de Pearson en una enfermedad multisistémica con hipotonía, ataxia y temblores podría ocurrir incluso un año después del nacimiento, por lo que es necesario realizar un seguimiento regular de estos pacientes para detectar la evolución del fenotipo.<sup>5</sup> ¿Se observó una señal de conversión temprana en enfermedad multisistémica en alguno de estos dos pacientes?

En general, el informe sobre estos dos casos interesantes podría beneficiarse a partir de investigaciones futuras relativas a los probandos iniciales y sus madres. Es necesario descartar la herencia materna para brindar asesoramiento genético adecuado a ambas madres. Se justifica realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para determinar si sobreviven de manera espontánea y las manifestaciones fenotípicas que presentan tras sobrevivir la etapa inicial de la enfermedad.

Josef Finsterer, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>,  
Sinda Zarrouk-Mahjoub, Ph.D.<sup>b</sup>

a. Krankenanstalt Rudolfstiftung, Viena, Austria.

b. Universidad El Manar de Túnez y Plataforma de Genómica, Instituto Pasteur de Túnez, Túnez.

Correspondencia: fipaps@yahoo.de

## Referencias

1. Martínez de Zabarte Fernández JM, Rodríguez-Vigil Iturrate C, Martínez Faci C, et al. Anemia arregenerativa en el lactante: 2 casos de síndrome de Pearson. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(1):e24-7.
2. Crippa BL, Leon E, Calhoun A, et al. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A(3):621-8.
3. Finsterer J. Pancreatitis as a manifestation of mitochondrial disorder. *Am J Med Genet A* 2007;143A(6):632-3.
4. Liu HM, Tsai LP, Chien YH, et al. A novel 3670-base pair mitochondrial DNA deletion resulting in multi-systemic manifestations in a child. *Pediatr Neonatol* 2012;53(4):264-8.
5. Lee HF, Lee HJ, Chi CS, et al. The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(4):208-14.