

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1: DIAGNÓSTICO, MANEJO NEONATAL Y PEDIÁTRICO

Dra. Sabrina Patti^a

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética, progresiva y multisistémica, descrita en 1882 por Von Recklinghausen, patólogo alemán quien reconoció que los tumores observados en la piel tenían su origen en el tejido fibroso que rodeaba a los nervios, lo que originó el nombre de neurofibroma.

La NF1 afecta a 1 de 2.500 a 3.500 recién nacidos.⁴⁻⁶ Sus principales manifestaciones son cutáneas, oftalmológicas, neurológicas y esqueléticas y genera en el paciente un riesgo aumentado para desarrollar tumores.

Si bien se considera que todos los pacientes afectados manifiestan la enfermedad antes de la adultez, la presentación clínica es muy variable, incluso dentro de una misma familia.¹⁻³

Etiología

La enfermedad de Von Recklinghausen es causada por una mutación del gen NF1 ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2) y que codifica una proteína llamada *neurofibromina*.

El gen NF1 tendría una función supresora de tumores y su inactivación estaría implicada en la proliferación tumoral.⁷⁻⁸

En el 50% de los casos se trataría de mutaciones de novo y su forma de *herencia* es autosómica dominante.

Manifestaciones clínicas

1. Manchas café con leche (Figuras 1 y 2)

Están presentes al nacimiento en el 95% de los casos y suelen aumentar en diámetro y cantidad con la edad.⁹ Son máculas planas de forma irregu-

lar, bordes netos y color marrón claro uniforme. La intensidad del color depende del tipo de piel del individuo. El tamaño es muy variable, desde 0,5 cm hasta más de 50 cm de diámetro. Pueden aparecer en cualquier lugar de la piel pero rara vez se encuentran en cuero cabelludo, cejas, palmas, plantas y pene.

Figura 1. Manchas café con leche



Figura 2. Manchas café con leche



a. Residente de Genética Médica, Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Argentina. Rotante del Sector Genética Médica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina

Las *efélides* son manchas café con leche pequeñas de 1 a 4 mm de diámetro que generalmente aparecen durante la infancia y más frecuentemente se encuentran agrupadas en zonas no expuestas al sol como axilas o pliegue inguinal (signo de Crowe).

2. Neurofibromas (Figura 3)

Generalmente aparecen después de la primera década y van aumentando en número y tamaño. De acuerdo a su localización y grado de infiltración se los clasifica en tres tipos: cutáneos, subcutáneos o plexiformes.

Cutáneos: se encuentran en la dermis y forman una pápula adherida a la piel. Su localización más frecuente es el tronco y la cara y su tamaño varía de milímetros a varios centímetros, pueden ser pediculados o sésiles y su número también varía desde pocos a miles en un individuo.¹⁰

Subcutáneos: se encuentran en tejido adiposo, son nódulos firmes de tamaño variable que suelen disponerse a lo largo del trayecto de un nervio como "cuentas de rosario". No se presentan antes de la adolescencia.⁴

Plexiformes: A diferencia de los demás neurofibromas, pueden estar presentes al nacimiento, aparecer en forma temprana o permanecer silentes durante años. Pueden afectar cualquier parte del cuerpo pero se encuentran con mayor frecuencia en región craneofacial, cervical y miembros. Son tumores voluminosos del tejido subcutáneo y tienen la capacidad de infiltrar tejidos adyacentes. Suelen comprometer piel, fascia, músculo, a veces vísceras y erosionar estructuras óseas. Por lo general se detectan por una asimetría al examen físico o dolores inexplicables.

Figura 3. Neurofibromas cutáneos múltiples



3. Gliomas ópticos

Son astrocitomas pilocíticos que se expanden en forma difusa en el nervio óptico o infiltran el espacio subaracnoideo. Ocurren en aproximadamente un 15% de los pacientes con NF1, en los primeros 4 años de vida, generalmente en forma bilateral y rara vez producen síntomas. Este comportamiento benigno difiere del de los gliomas ópticos no asociados a NF1.¹¹⁻¹³ Ocasionales síntomas son: disminución de la agudeza visual, estrabismo, proptosis y pubertad precoz, por afectación del quiasma óptico. Hasta el momento no existe consenso acerca de la indicación de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral en un niño asintomático.

4. Nódulos de Lisch

Son hamartomas pigmentados del iris que no afectan la visión ni dan síntomas clínicos.¹³⁻¹⁴ Se observan en niños mayores de 10 años y se identifican mediante lámpara de hendidura.

5. Lesiones óseas:

Escoliosis: afecta hasta el 20% de los pacientes y suele presentarse en la adolescencia temprana.

Displasia del ala del esfenoideas: es casi siempre unilateral y suele ser un hallazgo incidental en una imagen cerebral. Por lo general no tiene implicancias clínicas, a veces puede progresar y comprometer los huesos de la órbita.

Displasia de huesos largos (predominantemente tibia): lesión característica pero rara, suele ser congénita, produciendo incurvación, con tendencia a fracturas y pseudoartrosis durante la infancia; su patogenia es poco clara.¹¹

6. Baja talla

Alrededor del 18% de los niños con NF1 presenta una talla menor al percentilo 3.¹⁴

Se desconoce su patogenia.

7. Dificultades de aprendizaje

Ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes con NF1. Estas dificultades incluyen déficit de atención, hiperactividad y retraso mental.

Manifestaciones menos frecuentes

8. Pubertad precoz

Se asocia a gliomas del óptico con compromiso del hipotálamo. Ante la presencia de signos como la aparición de vello pubiano o desarrollo mamario, se debe solicitar una RMN para descartar un tumor.

9. Hipertensión arterial

Se presenta en el 6% de los casos, generalmente es esencial pero puede asociarse a estenosis de la arteria renal o a feocromocitoma.

10. Cardiopatías congénitas

Si bien es poco frecuente, se han observado estenosis de válvula pulmonar y coartación de aorta.

11. Tendencia aumentada para el desarrollo de tumores

El riesgo es de entre un 3 y un 5% de los pacientes con NF1 y los más frecuentes son neurofibrosarcomas, linfomas, leucemia mieloide crónica, rabdomiosarcoma y feocromocitoma. Algunos estudios sugieren un riesgo entre un 10 y un 13% para desarrollar tumor maligno de la vaina de nervios periféricos,¹⁶ más frecuentemente en casos con neurofibromas de tipo plexiforme.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de NF1 se requiere de **2 o más** de los siguientes criterios, definidos en 1987 por el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. (NIH)¹⁷ (Tabla 1):

Tabla 1: Criterios diagnósticos

- Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm en prepúberes o mayores de 15 mm después de la pubertad.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno o más neurofibromas plexiformes.
- Pecas en axilas o en región inguinal.
- Tumor en la vía óptica.
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
- Una lesión ósea distintiva: displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la corteza de huesos largos.
- Un familiar de primer grado afectado (padre, hermano o hijo).

Rara vez se cumplen los criterios diagnósticos al nacimiento, pero se espera que el individuo afectado los manifestará antes de los 20 años, por lo cual se remarca la importancia del seguimiento clínico pediátrico, ante la sospecha de esta enfermedad.

En la *Tabla 2* se muestran las manifestaciones clínicas más frecuentes según edad.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular es innecesario si el paciente cumple con los criterios diagnósticos, pero podría ser de gran utilidad para el diagnóstico prenatal o preimplantatorio, en casos con antecedentes familiares, siempre y cuando se conozca la mutación en la familia.

Puede realizarse por estudio de ligamiento o secuenciación directa del gen mediante diferentes técnicas (RT-PCR, MLPA, FISH). Se han identificado más de 500 mutaciones diferentes, incluyendo mutaciones stop, supresiones, inserciones, cambio de aminoácidos, etc. La detección es compleja debido al gran tamaño del gen y la variedad de las posibles mutaciones; sin embargo éstas se encuentran en más del 95% de los casos.¹⁸⁻¹⁹

Seguimiento según edad

La detección temprana y el tratamiento precoz de las complicaciones sintomáticas son de suma importancia, indicándose los siguientes exámenes en forma periódica:

1. Evaluación dermatológica: valoración de lesiones cutáneas nuevas, en especial detección temprana de aquéllas que pudieran tener capacidad infiltrante.

Tabla 2: Manifestaciones según la edad

Recién nacido

- Manchas café con leche (frecuente).
- Displasia del ala del esfenoides o huesos largos (raro).
- Neurofibroma plexiforme (raro).

Infancia (de 1 a 8 años)

- Efélides.
- Gliomas del nervio óptico.
- Escoliosis.
- Pubertad precoz.
- Trastornos del aprendizaje.

Adolescencia

- Neurofibromas cutáneos y/o plexiformes.
- Nódulos de Lisch.
- Escoliosis.

Adulthood

- Neurofibromas cutáneos y/o plexiformes.
- Neoplasias.
- Hipertensión arterial.

2. Evaluación oftalmológica completa anual: fondo de ojo, campimetría, agudeza visual y visión de colores hasta los 10 años de edad y posterior seguimiento con campimetría y agudeza visual.
3. Examen clínico periódico: velocidad de crecimiento, talla y aparición de signos de pubertad precoz, en cuyo caso realizar derivación a especialista en crecimiento y desarrollo.
4. Descartar escoliosis y de alteraciones óseas.
5. Monitoreo de la presión arterial.
6. Evaluación cardiológica.
7. Evaluación neurológica: focalizando en trastornos del aprendizaje y retardo mental.
8. Evaluación y asesoramiento genético.
9. Evaluación de los familiares de primer grado por dermatología y oftalmología.

Realización de RMN en casos de síntomas visuales, neurológicos o signos de pubertad precoz.

Diagnósticos diferenciales

- **Múltiples manchas café con leche aisladas:** Seis o más manchas café con leche, sin ninguna otra manifestación sistémica. Las lesiones suelen aparecer a partir de los dos años de edad, tienen un comportamiento benigno y pueden desaparecer con el tiempo. Se hereda en forma autosómica dominante.
- **Neurofibromatosis tipo 2:** Manchas café con leche, de aparición más tardía y en menor cantidad. Schwannomas vestibulares bilaterales, que se asocian a pérdida de la audición. La edad de inicio es de 18 a 24 años. Al igual que la NF1, tiene riesgo de desarrollar tumores a lo largo de los nervios. Etiología: mutación de un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 22.
- **LEOPARD:** Múltiples efélides, sordera, estenosis de la válvula pulmonar y trastornos leves del aprendizaje. Herencia autosómica dominante.
- **Proteus:** Crecimiento asimétrico y desproporcionado de diversos tejidos y partes corporales, hemihipertrofia y malformaciones vasculares. Presenta riesgo aumentado para el desarrollo de tumores. Su etiología es desconocida, posible mutación postcigótica.

Asesoramiento genético

La neurofibromatosis es una enfermedad genética que se hereda en forma autosómica dominante. En alrededor de la mitad de los pacientes la

enfermedad ocurre por una mutación de novo, en la otra, por herencia a partir de un progenitor afectado.

En los casos de una aparente mutación de novo se recomienda realizar un examen clínico completo de los padres del paciente, incluyendo evaluaciones dermatológica y oftalmológica exhaustivas.

En ausencia de signos sugestivos de NF1 en los padres, su riesgo de tener otro hijo afectado es bajo, aunque mayor que el de la población general, por la posibilidad de mosaicismo germinal.

Una persona afectada tiene una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos. No obstante, en caso de transmitirla, no puede predecirse la severidad de las manifestaciones, dado que la expresividad es muy variable, aun entre individuos de una misma familia.

Si se conoce el tipo de mutación presente en la familia, puede realizarse diagnóstico prenatal en parejas en riesgo de transmitir la enfermedad.

Conclusiones

Debe resaltarse que la mayoría de los pacientes con NF1 sólo presentará manifestaciones leves de la enfermedad. Menos de la mitad tendrá problemas médicos relacionados durante su vida y alrededor de un 20% tendrá manifestaciones serias.

Por otra parte, la variabilidad e impredecibilidad de las manifestaciones son frecuentes generadoras de angustia, realzando la importancia de un adecuado asesoramiento, seguimiento y tratamiento de eventuales complicaciones.

La NF1 es una enfermedad de afectación multisistémica que requiere de un seguimiento periódico mediante un equipo multidisciplinario; el manejo de los pacientes se centra en la detección temprana y el tratamiento precoz de las complicaciones, por lo cual el pediatra juega un rol fundamental, siendo la infancia el período en el cual más frecuentemente se realiza el diagnóstico.

Bibliografía

1. Friedman JM, Riccardi VM. Clinical epidemiological features. En: Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM (eds). Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Johns Hopkins University Press, Baltimore; 1999. p. 29-86.
2. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with Neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2007;44:81-88.
3. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf

- B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-133.
4. Friedman JM. Vascular and endocrine abnormalities. En: Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM (eds). *Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. Johns Hopkins University Press, Baltimore; 1999. Págs. 274-296.
 5. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000;151:33-40.
 6. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141:71-74.
 7. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. *Arch Neurol* 1998;55:778-780.
 8. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE, Mages R, Pivnick EK. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *Am J Neuroradiol* 2001;22:810-817.
 9. Reynolds RM, Browning GGP, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003;361:1552-1554.
 10. Riccardi VM. Type 1 Neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr* 1992;22:66-106.
 11. Aicardi J. Neurocutaneous diseases and syndromes. En: Aicardi J (ed). *Diseases of the nervous system in childhood*. London, 1998. Págs. 131-136.
 12. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: Clinical Manifestations and Diagnostic Criteria. *J Child Neurol* 2002;17:548-554.
 13. Rosser T, Packer R. Intracranial Neoplasms in children with Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002;17:630-634.
 14. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the NIH criteria for diagnosis NF1 in children. *Pediatrics* 2000;104:608-614.
 15. Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstem gliomas. *Neurology* 1996;46:1652-1660.
 16. Mautner VF, Friedrich RE, von Deimling A, Hagel C, Korf B, Knöfel MT, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type I: MRI supports the diagnosis of malignant plexiform neurofibroma. *Neuroradiology* 2003;45:618-625.
 17. NIH; National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Bethesda, Md, USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172-178.
 18. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandebroucke I, Van Roy N, Speleman F, Paepe AD. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15:541-555.
 19. Wimmer K, Yao S, Claes K, Kehrer-Sawatzki H, Tinschert S, De Raedt T, Legius E, Callens T, Beiglböck H, Maertens O, Messiaen L. Spectrum of single- and multiexon NF1 copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:265-76.

*Cuando no contamos con información, ignoramos qué pasa y hacia dónde vamos.
Los datos son importantes para redireccionar los recursos,
la investigación y los programas; sólo con la identificación de las brechas
se puede lograr un sistema más justo.*

Dra. Rosaly Correa-de-Araujo.
Oficina de Discapacidad del
Departamento de Salud
de los Estados Unidos