

# NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

*Enrique Galán Gómez*

Se conocen al menos 2 tipos de Neurofibromatosis. La *Neurofibromatosis tipo 1* (NF-1), denominada previamente como *Neurofibromatosis generalizada* o *enfermedad de Von Recklinghausen*, y la *Neurofibromatosis tipo 2* (NF-2), conocida en un principio como *neurofibromatosis acústica bilateral*. En este protocolo solo nos referiremos a la NF-1.

La NF-1 es una enfermedad progresiva multisistémica de herencia autosómica dominante que tiene una expresividad muy variable.

## PREVALENCIA

La enfermedad afecta a uno de cada 3000 individuos y se presenta en uno de cada 200 pacientes con retraso mental. Casi el 50 % de los casos representan neomutaciones.

## GENÉTICA

La NF-1 tiene una herencia autosómica dominante con penetrancia completa. Por ello un individuo afecto tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos. El riesgo de desarrollar la NF-1 mediante una neomutación en un individuo está en relación con la edad paterna avanzada. Por este motivo más del 90 % de las mutaciones esporádicas proceden de alelos heredados del padre.

El gen de la NF-1 se localiza en el cromosoma 17, en la banda q11.2. El gen es

muy grande, contiene más de 300 Kb de ADN. Este gen codifica una proteína, la neurofibromina, que se cree que actúa como un supresor tumoral en condiciones normales regulando otra proteína celular que estimula el crecimiento y proliferación celular. Debido al tamaño del gen, hay muchas mutaciones diferentes que pueden dar lugar a fenotipos clínicos muy variables.

## CLÍNICA

El Instituto Nacional de la Salud de EE UU, definió en 1987, los criterios de la NF-1. Para el diagnóstico de neurofibromatosis, un paciente debe tener al menos 2 de los siguientes 7 criterios:

1. 6 ó más manchas "café con leche", iguales o mayores de 5 mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes.
2. 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme.
3. Presencia de pecas en axilas o ingles.
4. Glioma del nervio óptico.
5. 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
6. Lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.
7. Un familiar de primer grado afecto (padre, hermano o hijo) de acuerdo con los criterios previos.

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico. En ocasiones es difícil, sobre todo en los casos de niños sin antecedentes familiares. Generalmente los niños suelen presentar manchas café con leche como manifestación principal. Los neurofibromas suelen aparecer después de la pubertad. Algunos pacientes presentan arqueamiento tibial debido a una pseudoartrosis tibial. Los nódulos de Lisch, solo los presentan el 30 % de los niños menores de 6 años y la mayoría de los pacientes mayores de 20 años.

De todas formas lo que sí debemos recordar es que existe una expresividad muy variable, que da lugar a una gran variabilidad clínica entre los pacientes incluso dentro de la misma familia.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones de la NF-1 se deben a afectación directa de los diversos sistemas por los neurofibromas, a un riesgo incrementado de malignización (la mayoría son fibrosarcomas, pero también otros tumores malignos, inclusive leucemias) y a una serie de asociaciones mal comprendidas tales como retraso mental, estatura corta, cambios neurológicos y vasculares no relacionados con los neurofibromas. Las principales complicaciones quedan referidas en la tabla I.

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la NF-1 es primariamente clínico. Se basa en los criterios clínicos

TABLA I  
COMPLICACIONES DE LA NEUROFIBROMATOSIS

Sistema	Complicaciones
Sistema Nervioso Central	Trastornos de aprendizaje, macrocefalia, convulsiones, déficits neurológicos secundarios a tumores, compresión medular
Sistema Nervioso periférico	Neuropatía, Tumores de nervios periféricos
Cutáneos	Cosméticos, prurito
Cardiovascular	Hipertensión
Gastrointestinal	Sangrado u obstrucción debido a neurofibromas, estreñimiento
Endocrino	Talla corta, trastorno neuroendocrino debido a Tumores hipotalámicos, pubertad anormal, feocromocitoma
Ortopédico	Displasia de alas del esfenoides, escoliosis, arqueamiento congénito o pseudoartrosis, quistes óseos, hipercrecimiento óseo
Visión	Malformaciones orbitales, glioma óptico

definido previamente. A veces es muy difícil el diagnóstico y por eso es importante la valoración cuidadosa de la piel con lámpara de Wood, valoración oftalmológica y estudio de los familiares cercanos.

A nivel de laboratorio, debido al gran tamaño del gen y al número de mutaciones que se presentan, no tiene interés clínico el realizar diagnóstico directo del gen, sobre todo en los casos esporádicos. Solo en los casos familiares empleamos análisis de ligamiento que también puede ser utilizado para diagnóstico prenatal.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe plantearse con:

- 1) Neurofibromatosis tipo 2: neuromas acústicos, sordera, catarata posterior capsular, retinopatía pigmentaria, gliomas retinales, schwannomas
- 2) S de Proteus: hemangiomas, lipomas, linfangiomas, varicosidades, hemihipertrofia, macrodactilia, macrocefalia, lesiones giriformes del pie, etc
- 3) S de McCune-Albright: pigmentaciones irregulares de la piel, múltiples áreas de displasia fibrosa, pubertad precoz y otras anomalías endocrinas
- 4) Displasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN2B): neurinomas múltiples de mucosas, anomalías musculoesqueléticas, feocromocitomas, diversas manifestaciones endocrinológicas

## SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano de las complicaciones mejora el pronóstico de las mismas.

En la supervisión médica de un paciente con NF-1, se necesitan la valoración de

una serie de áreas y revisiones periódicas a lo largo de la vida del paciente. Estas son las siguientes:

- 1) Valoración de la piel para observar las lesiones nuevas. Descartar la existencia de neurofibromas plexiformes que puede indicar la existencia de infiltrado subyacente
- 2) Controlar la presión arterial. Se debe hacer por la incidencia de estenosis de arteria renal, estenosis aórtica, feocromocitoma, etc
- 3) Valoración del desarrollo psicomotor
- 4) Valoración de anomalías esqueléticas, tales como escoliosis, angulación vertebral y anomalías de los miembros
- 5) Si aparece alguna complicación o alguna lesión cutánea avanza con rapidez, debe ser valorada por el especialista

Las revisiones periódicas que deben hacerse quedan reflejadas en la tabla II.

En nuestro país contamos con la Asociación Española de Neurofibromatosis que tiene su sede en (C/ Reina, 7 • 28004 MADRID • Tfno. 91 726 48 23 y Fax: 91 532 50 47).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Riccardi VM. Type 1 Neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Prob Pediatr* 1992, 22:66-106
2. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992
3. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989, 143:717-719
4. Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987; 17:445-497
5. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis 1988;1:172-178

TABLA II

RECOMENDACIONES PARA LOS NIÑOS AFECTOS DE NEUROFIBROMATOSIS

	Infancia 1 mes – 1 año							Infancia temprana 1-5 años				Infancia tardía		Adolescencia
	RN	2m	4m	6m	9m	12m	15m	18m	24m	3a	4a	5-13 años anual	13-21 años anual	
Diagnóstico														
Análisis de ADN	*2													
Revisión del Fenotipo	*3												*4	
Consejo genético	*3													
Opciones reproductoras para los padres														
Adopción/terminación	*					*								
Plan reproductivo futuro							*							
Guía anticipatoria														
Soporte familiar	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Grupos de apoyo	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*4	
Planes a largo plazo	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*4	
Cuestiones sexuales/reproductivas													*	
Evaluación Médica y Tratamiento 5														
Crecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Presión arterial	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Examen de la piel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Examen óseo/escoliosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Examen neurológico	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Screening de visión	S/0	S/0	S/0	S/0	S/0	S/06	0	0	S/06	S/06	S/06	S/06	S/06	
Screening auditivo	S	S	S	S	S	S/06	S	S	S	S	S/0	S/0	S/0	
Maduración sexual													0	
Examen diagnóstico por la imagen 5														
Evaluación psicológica	S/0			S/0	S/0	S/0	S/0	S/0	S/0	S/06	S/0	S/0	S/0	
Desarrollo y comportamiento														
Programa preescolar														
Situación escolar														
Adaptación psicológica y social														
Relaciones intrafamiliares	S		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	

Significado de los símbolos: \*, debe realizarse; S:subjetivo, por la historia; 0: objetivo: comprobado por exploración o métodos complementarios; 1: en visitas cada 6 meses; 2: discutido; 3: al momento del diagnóstico; 4: una vez en este periodo; 5: necesario para nuevas anomalías y/o nuevos signos; 6: enviar al especialista

Modificado de American Academy of Pediatrics: *Health supervision for children with Neurofibromatosis*