

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

E Guillén Navarro¹, MJ Ballesta Martínez¹, E Galán Gómez²

¹Unidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

²Consulta de Genética. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil-Hospital Perpetuo Socorro. Facultad de Medicina. UEX. Badajoz.

Guillén Navarro E, Ballesta Martínez MJ, Galán Gómez E. Protocolo de seguimiento de la neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:44-50.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), denominada previamente enfermedad de Von Recklinghausen, es una enfermedad genética, progresiva y multisistémica, con afectación predominante de la piel y el sistema nervioso.

PREVALENCIA

La NF1 afecta a uno de cada 3.000 individuos aproximadamente y se considera una de las enfermedades genéticas dominantes más frecuentes.

CRITERIOS CLÍNICOS

El instituto Nacional de la Salud de EE.UU. (NIH), definió en 1987, los criterios diagnósticos de NF1. El diagnóstico se basa en la valoración clínica y precisa 2 o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más manchas “café con leche”, iguales o mayores de 5 mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes.

2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme.
3. Presencia de pecas en axilas o ingles.
4. Glioma del nervio óptico.
5. Dos 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.

Los criterios diagnósticos del NIH han demostrado ser muy válidos en el diagnóstico de NF1 en adultos. En la infancia, sin embargo, hay que considerar lo siguiente:

- Sólo el 50% de los niños con NF1 y sin historia familiar positiva de la enfermedad cumplen los criterios de diagnóstico al año de vida, dado que muchas manifestaciones van apareciendo con la edad.

- Los niños que han heredado la enfermedad de un progenitor afectado, sí suelen diagnosticarse en el primer año de vida, ya que sólo precisan un signo adicional al de la historia familiar positiva. El signo adicional más frecuente son las manchas café con leche.
- Un diagnóstico definitivo de NF1 con los criterios del NIH puede hacerse en la mayoría de los niños en torno a los 4 años de vida y en el 95% de los casos a los 11 años.

Generalmente los niños suelen presentar *manchas café con leche* como manifestación inicial, a veces al nacimiento, y tienden a aumentar en número y tamaño a lo largo de la infancia, siendo el signo más frecuente en NF1. Las *pecas en pliegues* (75% de los afectados) suelen aparecer entre los 3-5 años de vida. Los *neurofibromas plexiformes* están presentes en el 25% de los individuos con NF1, son congénitos generalmente y en estadios precoces pueden pasar despercebidos al manifestarse como aumento del tejido blando o zona de hiperpigmentación solamente. Los *neurofibromas dérmicos* suelen aparecer en el periodo prepuberal y están presentes en casi to-

dos los pacientes adultos. La *displasia tibial y del ala del esfenoides*, cuando aparecen, suelen ser congénitas. Los *nódulos de Lisch*, solo los tienen el 30 % de los niños menores de 6 años y la mayoría de los pacientes mayores de 20 años; generalmente se desarrollan en la etapa precoz de la adolescencia. Los *gliomas del nervio óptico* se dan hasta en un 15% de los niños con NF1 y predominantemente antes de los 6 años. Un tercio de los mismos son sintomáticos y sólo un 5% ocasionan problemas graves del tipo de pérdida visual, proptosis grave y/o hidrocefalia. Existe una gran variabilidad clínica entre los pacientes incluso dentro de la misma familia.

COMPLICACIONES

El 50% de individuos con NF1 presentan una forma leve. Un tercio desarrollan complicaciones graves de la NF1 relacionadas con la afectación directa de los diversos órganos por neurofibromas plexiformes y con un riesgo aumentado de malignización. Además la NF1 se asocia frecuentemente a megacefalia, estatura corta y cambios neurológicos y vasculares no relacionados con los neurofibromas y cuya

Tabla 1. Complicaciones de la neurofibromatosis.

Sistema	Complicaciones (Frecuencia %)
Sistema Nervioso Central	Trastornos de aprendizaje (30-60%), CI < 70 (4-8%), epilepsia (6-7%), estenosis acueducto (1,5%), otros: déficits neurológicos secundarios a tumores, compresión medular
Sistema Nervioso periférico	Tumores malignos nervios periféricos (2-5%)
Cutáneo	Cosméticos, prurito
Cardiovascular	Hipertensión (estenosis arteria renal: 2%)
Gastrointestinal	Sangrado u obstrucción debido a neurofibromas, estreñimiento
Endocrino	Talla corta, trastorno neuroendocrino debido a tumores hipotalámicos, pubertad anormal, feocromocitoma (2%)
Ortopédico	Escoliosis (10%), arqueamiento huesos largos y/o pseudoartrosis (2%), quistes óseos, fibromas, hipercrecimiento óseo, osteoporosis
Visión	Malformaciones orbitales, glioma óptico (15%)

etiología no está del todo aclarada. Las principales complicaciones quedan referidas en la **tabla 1**.

riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos, pero el grado de afectación es imposible de predecir, incluso en la misma familia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El 10% de la población presenta una o dos manchas café con leche. El diagnóstico diferencial de NF1 incluye otras formas de neurofibromatosis, enfermedades con manchas café con leche, enfermedades con otras lesiones pigmentarias o con crecimiento anormal, que se describen en la **tabla 2**.

El 50% de los casos de NF1 se originan por mutaciones *de novo*. En un niño con NF1 y sin antecedentes familiares positivos de enfermedad, es necesario examinar a los padres en busca de manifestaciones cutáneas o nódulos de Lisch. A veces, puede identificarse en un progenitor una forma de NF1 segmentaria o en mosaico, que ocasiona escasa sintomatología pero que aumenta el riesgo de tener otro hijo afectado por la enfermedad. En ausencia de signos clínicos de NF1, el riesgo de los padres de tener otro hijo con la enfermedad será muy bajo, presumiblemente <1%. Se han descrito casos excepcionales de recurrencia en padres fenotípicamente normales atribuidos a mosaicismo

GENÉTICA

La NF1 tiene una herencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Un individuo afectado tiene un

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de NF1.

<p>Otras formas de neurofibromatosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • NF1 en mosaico o segmentaria • Síndrome de Watson • Múltiples manchas café con leche aisladas autosómico dominante • Neurofibromatosis 2 • Schwannomatosis 2
<p>Otras enfermedades con manchas café con leche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de McCune-Albright • Síndromes con alteraciones en la reparación del ADN • Homocigosidad para uno de los genes que originan Cáncer de colon hereditario no polipósico
<p>Enfermedades con alteraciones de la pigmentación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Leopard • Síndrome de Noonan • Melanosis neurocutánea • Síndrome de Peutz-Jeghers • Piebaldismo
<p>Síndromes de hipercrecimiento localizado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber • Síndrome de Proteus
<p>Enfermedades que causan tumores confundidos con neurofibromas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipomatosis • Síndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba • Fibromatosis • Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B

germinal, imposible de descartar, que confiere un riesgo global de recurrencia <5%.

El gen de la NF1 se localiza en el cromosoma 17, en la banda q11. 2. El gen es grande (350 Kb y 60 exones) y codifica una proteína, la neurofibromina, que parece controlar la proliferación celular, actuando como un supresor tumoral. Se han descrito más de 500 mutaciones diferentes en el gen NF1, siendo la mayoría únicas en cada familia. Pueden ser de muchos tipos, pero más del 80% ocasionan una proteína truncada. La combinación de diversas técnicas moleculares per-

mite identificar hasta el 95% de mutaciones del gen NF1. El estudio molecular no está indicado de rutina para el diagnóstico salvo en casos seleccionados. Es imprescindible, sin embargo, para plantear el diagnóstico prenatal y/o preimplantacional de la enfermedad.

Sólo se han descrito dos claras correlaciones genotipo-fenotipo:

1. La delección completa del gen NF1 se asocia a neurofibromas numerosos y precoces, mayor frecuencia de anomalías cogni-

Tabla 3a. Recomendaciones para el seguimiento de niños con neurofibromatosis I.

	Prenatal	RN	Infancia 1 mes - 1 año				
			2 m	4 m	6 m	9 m	12 m
Diagnóstico							
Análisis de ADN	X ²						
Revisión del fenotipo	X ³	X					
Consejo genético	X ³	X					
Opciones reproductivas para los padres							
Adopción/terminación	X						
Plan reproductivo futuro		X					X
Guía anticipatoria							
Apoyo familiar	X	X	X	X	X	X	X
Grupos de apoyo	X	X	X				X
Planificación a largo plazo	X	X					X
Cuestiones sexuales/reproductivas							
Evaluación médica y tratamiento⁵							
Crecimiento*		0	0	0	0	0	0
Tensión arterial		0	0	0	0	0	0
Examen de la piel		0	0	0	0	0	0
Examen óseo/escoliosis		0	0	0	0	0	0
Examen neurológico		0	0	0	0	0	0
Screening de visión		S/0	S/0	S/0	S/0	S/0	S/0 ⁶
Screening auditivo		S	S	S	S	S	S/0 ⁶
Maduración sexual							
Examen diagnóstico por la imagen⁵							
Evaluación psicológica							
Desarrollo y comportamiento		S/0	S/0	S/0	S/0	S/0	S/0
Adaptación psicológica y social							S
Relaciones intrafamiliares		S			S		S
Significado de los símbolos: X : debe realizarse; S : sugerido por la historia; 0 : objetivado por exploración o métodos complementarios; 1 : visitas cada 6 meses; 2 : ver texto; 3 : al momento del diagnóstico; 4 : una vez en este periodo; 5 : indicado por nuevas anomalías y/o nuevos signos; 6 : enviar al especialista. *Hay tablas específicas de crecimiento ¹⁰ .							
<i>Modificado de American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Neurofibromatosis⁸.</i>							

tivas, anomalías estructurales cerebrales, hipercrecimiento y rasgos dismórficos.

de áreas a lo largo de su vida, entre las que se incluye:

2. La delección de 3pb del exón 17 se relaciona con anomalías pigmentarias en ausencia de neurofibromas.

1. Valoración de la piel para observar las lesiones nuevas. Descartar la existencia de neurofibromas plexiformes que puede indicar la existencia de infiltrado subyacente.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano de las complicaciones mejora el pronóstico de las mismas. En la supervisión médica de un paciente con NF1, se necesita la valoración periódica de una serie

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.

Tabla 3b. Recomendaciones para el seguimiento de niños con neurofibromatosis I.

	Infancia temprana 1-4 años					Infancia tardía 5-13 años anual ¹	Adolescencia 13-21 años anual ¹
	15 m	18 m	24 m	3 a ¹	4 a ¹		
Diagnóstico							
Análisis de ADN ²							
Consejo genético							X ⁴
Opciones reproductivas para los padres							
Plan reproductivo futuro			X			X ⁴	
Guía anticipatoria							
Apoyo familiar	X	X	X	X	X	X	X
Grupos de apoyo						X ⁴	X ⁴
Planificación a largo plazo						X ⁴	X ⁴
Cuestiones sexuales/reproductivas						X ⁴	X
Evaluación Médica y Tratamiento³							
Crecimiento*	0	0	0	0	0	0	0
Tensión arterial	0	0	0	0	0	0	0
Examen de la piel	0	0	0	0	0	0	0
Examen óseo/escoliosis	0	0	0	0	0	0	0
Examen neurológico	0	0	0	0	0	0	0
Screening de visión	0	0	S/0 ⁶	S/0 ⁶	S/0 ⁶	S/0 ⁶	S/0 ⁶
Screening auditivo	S	S	S	S	S/0 ⁶	S/0	S/0
Maduración sexual						0	0
Examen diagnóstico por la imagen⁵							
Evaluación psicológica							
Desarrollo y comportamiento	S/0	S/0	S/0	S/0	S/06	S/0	S/0
Programa preescolar			S	S			
Situación escolar						S/0	S/0
Adaptación psicológica y social	S	S	S	S	S	S	S
Relaciones intrafamiliares	S	S	S	S	S	S	S
Significado de los símbolos: X : debe realizarse; S : sugerido por la historia; 0 : objetivado por exploración o métodos complementarios; 1 : visitas cada 6 meses; 2 : ver texto; 3 : al momento del diagnóstico; 4 : una vez en este periodo; 5 : indicado por nuevas anomalías y/o nuevos signos; 6 : enviar al especialista. *Hay tablas específicas de crecimiento ³⁰ .							
<i>Modificado de American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Neurofibromatosis⁸.</i>							

- 4) Evaluación oftalmológica anual.
- 5) Valoración de anomalías esqueléticas, tales como escoliosis, acuñamiento vertebral y anomalías de los miembros.
- 6) Si aparece alguna complicación o alguna lesión cutánea avanza con rapidez, debe ser valorado por el especialista apropiado.
- 7) Informar de los recursos existentes en la comunidad (clínicas especializadas, asociaciones, etc). En nuestro país contamos con dos asociaciones de Neurofibromatosis, una tiene su sede en Madrid (C/ Reina, 7 28004 • Tfno. 913 610 042 y Fax: 915 325 047) y otra en Barcelona (C/ Bilbao, 93-95, 5º 1ª 08005. Tfno: 932 384 545 y Fax: 933 074 664). Es muy útil el portal de enfermedades raras ORPHANET en español para mantener actualizada esta información (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>).

Las revisiones periódicas recomendadas quedan reflejadas en la **tabla 3a,b**.

En relación a la visita prenatal es importante recordar que cuando un progenitor tiene NF1, solo es posible el diagnóstico prenatal mediante el estudio de ADN fetal, a través de biopsia de vellosidad corial o amniocentesis, cuando la mutación familiar está identificada.

Es igualmente necesario retomar esta información en el periodo de la adolescencia, donde de nuevo se realizará consejo genético, se informará sobre las opciones reproductivas y posibilidad de diagnóstico prenatal y/o preimplantacional y se discutirá los efectos de un embarazo en la mujer con NF1 (con aparición y aumento de los neurofibromas).

Con respecto a las exploraciones aconsejadas en las evaluaciones postnatales: actualmente no se recomienda de forma rutinaria la imagen de tórax y abdomen y la RM cerebral salvo en el caso de sintomatología sugestiva de complicaciones o por la identificación de una delección completa del gen NF1 que se asocia con frecuencia a anomalías cerebrales estructurales.

No existe tratamiento específico de la enfermedad, sólo sintomático de las complicaciones, por ello es fundamental su detección precoz.

CONCLUSIONES

La NF1 es una enfermedad neurocutánea compleja que precisa supervisión periódica, preferiblemente a través de equipos multidisciplinares. Este protocolo pretende ser una guía para ayudar al pediatra en el diagnóstico y seguimiento de los niños con NF1.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis. 1988;1(3): 172-8.
2. Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood Curr Probl Pediatr. 1987;17(8):445-97.

3. Huson SM. Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. *Arch Dis Child.* 1989;64(5):745-9.
4. Listernick R, Charrow J. Neurofibromatosis type I in childhood. *J Pediatr.* 1990;116(6):845-53.
5. 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: 717-9.
6. Riccardi VM. Type 1 Neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Prob Pediatr.* 1992;22: 66-106.
7. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Wills-haw H, Evans DG et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44:81-8.
8. Hersh JH, and the Committee on Genetics. Health Supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121:633-42.
9. Listernick R, Charrow J. Knowledge without truth: screening for complications of neurofibromatosis type I in childhood. *Am J Med Genet.* 2004;127:221-3.
10. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type I growth charts. *Am J Med Genet.* 1999;87(4): 317-23.
11. Weissman A, Jakobi P, Zaidise I, Drugan A. Neurofibromatosis and pregnancy: un update. *J Reprod Med.* 1993;38(11):890-6.
12. Ferner RE. Neurofibromatosis I. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:131-8.
13. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):2-7.
14. Fiedman JM. Genereviews: neurofibromatosis 1.(www.genetests.org).