

Abordaje clínico de variantes fenotípicas en neurofibromatosis de tipo 1

Clinical approach of phenotype variants in neurofibromatosis type 1

Dora Lucía Vallejo, Jairo Enrique López

Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. Colombia.

Resumen

La neurofibromatosis de tipo 1 es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, de afectación multisistémica y gran variabilidad fenotípica, causada por una mutación del gen *NF1* localizada en el cromosoma 17 q11.2 que afecta la codificación de la neurofibromina.

La prevalencia mundial se estima en 1 de cada 4.000 a 5.000 individuos. En Colombia se desconoce su prevalencia. Los criterios diagnósticos establecidos por los *National Institutes of Health* incrementaron la sensibilidad diagnóstica para pacientes con neurofibromatosis de tipo 1, quienes presentan manifestaciones clínicas cutáneas y extracutáneas, para las cuales se propone una clasificación en siete grupos, según el sistema u órgano afectado, y en tres tipos de variantes clínicas: tumores, alteraciones esqueléticas y alteraciones oftalmológicas. Se describe la disponibilidad de pruebas diagnósticas y asesoría genética.

PALABRAS CLAVE: neurofibromatosis 1, neurofibromina, mutación, agenesia, diagnóstico y consejería genética

Summary

Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant disorder, with multisystemic affection and high phenotypic variation, caused by *NF1* mutation in the locus 17 q11.2 that codes for neurofibromin.

The estimated prevalence of people affected by this disorder is 1 in 4,000 to 5,000 individuals; in Colombia it is still unknown. The clinical criteria established by the National Institutes of Health increased its diagnosis sensitivity in patients with neurofibromatosis type 1, which presents clinical manifestations -- cutaneous and non-cutaneous-- suggesting a classification in seven groups, depending on the affected organ or system, and three clinical variants: tumors, skeletal anomalies and ophthalmological disorders. We also describe available diagnostics tests and genetic counseling.

KEY WORDS: Neurofibromatosis 1, neurofibromin, mutation, agenesia, diagnosis and genetic counseling.

Correspondencia:

Dora Lucía Vallejo

Email: dora.vallejo@correo.uis.edu.co

Recibido: 4 de agosto de 2011.

Aceptado: 10 de diciembre de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La neurofibromatosis de tipo 1 (OMIM #162200, NF-1) es una enfermedad genética de herencia autosómica domi-

nante con penetrancia completa, caracterizada por un patrón de afectación multisistémico y gran variabilidad fenotípica¹, lo que inicialmente fue un obstáculo para establecer la relación directa entre una mutación puntual

Criterios diagnósticos de Neurofibromatosis tipo 1, el paciente debe tener 2 o más de los siguientes:

1. 6 o más manchas café con leche
 - >1.5 cm en postpuberales
 - >0.5 cm en prepúberales
2. 2 o más neurofibromas de cualquier tipo 1 o más neurofibromas plexiformes
3. Efélides axilares o inguinales
4. Gliomas ópticos
5. 2 o más nódulos de Lish
6. Lesión ósea distintiva
 - Displasia del hueso esfenoides
 - Displasia o adelgazamiento de la corteza de huesos largos
7. Pariente en primer grado con NF-1

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de Neurofibromatosis tipo 1.

y una afectación clínica determinada. En 1990, mediante técnicas de clonación posicional, se comprobó que esta enfermedad era causada por una mutación en el gen *NF1* localizada en el cromosoma 17, que codifica una proteína denominada neurofibromina²⁻⁵, relacionada con la proliferación anormal de células de la cresta neural.

La prevalencia estimada oscila entre 1 en 4.000 a 5.000 individuos⁶; en Colombia, actualmente se desconoce su prevalencia. Desde 1988, los *National Institutes of Health* (NIH) determinaron siete criterios diagnósticos (**CUADRO 1**)^{7,8}. En el abordaje clínico de los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1, cobra importancia el avance en la identificación de las características clínicas acordes con los criterios diagnósticos previamente mencionados, la semiología clínica, la información obtenida de la historia clínica, de la exploración física y de los estudios complementarios (radiológicos, oftalmológicos, psicológicos y genéticos). Lo anterior permite un enfoque integral en el manejo, posibilitando anticipadamente establecer estrategias de prevención en la aparición de enfermedades asociadas, así como identificar las múltiples localizaciones de lesiones que podrían aparecer por grupos etarios y, finalmente, contribuir al mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes^{9,10}.

Se consultaron las bases de datos de Pubmed, OMIM, ProQuest y Sciencedirect. Posteriormente, seleccio-

nados los artículos de revisión y de reporte de casos, se excluyeron los artículos en los cuales el diagnóstico era dudoso o no concluyente. En la recolección y síntesis de los datos, se utilizó un formato de creación propia que constaba de variables de análisis, como base de datos, año de publicación, conceptos generales y conclusiones.

Genética molecular en la neurofibromatosis de tipo 1

Aproximadamente, la mitad de todos los casos de neurofibromatosis de tipo 1 se diagnostican sin antecedentes familiares conocidos, por lo tanto, corresponden a casos de *novo* o esporádicos¹¹; la tasa de mutación del gen *NF1* oscila entre $1-2 \times 10^{-4}$ por gameto, lo que significa que por generación es 10 veces superior a la media. Estos datos están correlacionados con la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas, que hacen del asesoramiento y las determinaciones del pronóstico, una tarea difícil. Cerca del 80 % de estas mutaciones son de origen paterno, pero las deleciones de todo el gen (5 a 10 % de todas las mutaciones) son principalmente de origen materno^{12,13}.

El gen *NF1* fue reconocido por primera vez en 1990 y fue aislado por clonación posicional; el *locus* responsable de la mutación fue localizado en la posición 17q11.2^{6,11-12,14}, se expande a través de unas 335 kb de ADN genómico y codifica un ARN mensajero de 11 a 13 kb que se encuentra constituido por 60 exones, aproximadamente. El triplete de nucleótidos que se expresa para el codón de terminación de la traducción, se encuentra en el exón 49, su extremo 5' se encuentra en una isla CpG y la zona 3' del gen no traducida (3' UTR) abarca unas 3,5 kb: Este gen se transcribe en sentido del centrómero al telómero y tiene el marco de lectura abierta de 8.454 nucleótidos. Los exones del gen *NF1* tienen tamaños que oscilan entre 100 y 200 kb; los más grandes son los exones 16 y 48 que contienen, aproximadamente, 440 kb cada uno, y los más cortos son los exones 9, 30 y 47 que cuentan con 50 kb, aproximadamente¹⁵.

El gen *NF1* contiene dos grandes intrones, 1 y 27b; el primero contiene 100 kb, aproximadamente, y el segundo abarca 40 kb. Tiene tres genes que han sido secuenciados y codificados (*EVI2a*, *EVI2b* y *OMPG*). De estos tres genes, los dos primeros representan los genes humanos homólogos a los genes del ratón. El gen *OMPG* codifica para la proteína mielinizante de oligodendrocitos y también se refiere que puede actuar como un gen supresor de tumores; en el intrón 37 se encuentra el pseudogen *AK3* (*Adenylate Kinase Isozyme 3*), el cual se transcribe en la misma orientación que *NF1*, no con-

tiene intrones, tiene una cola de poli(A) y mantiene el marco de lectura abierta; de este pseudogen aún no se conocen mutaciones^{6,11,14-15}.

El producto proteico del gen *NF1* es una proteína citoplásmica que contiene 2.818 aminoácidos de longitud¹². Se encuentra en la cara citoplásmica de la membrana celular, actúa en la traducción reguladora de señales y funciona como un supresor de tumores o un regulador negativo de crecimiento; en éste, la neurofibromina normalmente limita el crecimiento celular, y su ausencia o la reducción de su expresión aumenta el crecimiento celular¹⁶.

El análisis de las secuencias previstas de neurofibromina reveló que, en condiciones normales, la actividad bioquímica establecida de esta proteína es estimular la actividad intrínseca de la guanosina de trifosfato (GTPasa)¹⁵. Un daño en este nivel produce una alteración en esta enzima y, como consecuencia, trae una activación continua del p21 RAS. La RAS activada actúa en la vía de la proteína activada cinasa mitógeno (MAP-kinasa) y recluta la proteína citosólica RAF-1. De esta manera, estas sustancias activadas se dirigen a la producción y fosforilación de los factores de transcripción nuclear FOS y JUN. Estos factores favorecen esta cascada de señalización y sintetizan factores de crecimiento adicionales, más receptores de los mismos y proteínas que controlan, de forma directa, el comienzo de la división celular, y por ende, favorecen la mitogénesis¹⁷.

Historia clínica

La neurofibromatosis de tipo 1, comparada con otras enfermedades, es preponderantemente crónica, y esto representa una ventaja porque las manifestaciones aparecen progresivamente¹⁸. Entre los motivos de consulta más frecuentes se destacan las manchas “café con leche” en piel, las cuales pueden estar presentes en uno o varios miembros de una misma familia. Entre otros motivos de consulta menos frecuentes se encuentran el exoftalmos de un ojo, la asimetría de alguna estructura corporal o las alteraciones del desarrollo psicomotor y el retraso ponderal.

En la consulta, el interrogatorio debe enfocarse en definir el comienzo de los síntomas, la evolución a través del tiempo, los tratamientos anteriores y actuales y la aparición de otros síntomas asociados, hasta el estado actual. Igualmente, es necesario hacer especial énfasis en estructurar un árbol genealógico completo. Esta herramienta ilustrará si el caso es esporádico o sigue un patrón de herencia autosómica dominante, en la que un individuo afectado con neurofibromatosis de tipo 1, puede transmitir la mutación a 50 % de sus descendientes⁶.

No obstante, las características fenotípicas de dichos

individuos pueden ser distintas, desde la presentación de neurofibromas plexiformes hasta una displasia ósea de tipo pseudoartrosis de tibia, debido a que la neurofibromatosis de tipo 1 se caracteriza por una expresividad variable tanto a nivel intrafamiliar como entre familiares, dependiente de factores como la edad, siendo apenas manifiesta a los 8 años de edad y cumpliendo todos los criterios hacia los 20 años¹⁹. Inclusive, se ha descrito la variabilidad fenotípica en el individuo, en el caso del crecimiento diferencial de tumores y de la intensidad de la pigmentación en las máculas “café con leche” sin que esto se encuentre relacionado con la exposición a la radiación solar.

Dado que no se ha identificado una mutación somática en los queratocitos, fibroblastos ni melanocitos de la manchas “café con leche”, podría sugerirse que el melanocito es la célula involucrada en procesos tumorigénicos. La hipótesis propone que el mecanismo de “dos golpes” que explica la formación y el crecimiento tumoral del neurofibroma, el cual involucra principalmente a la célula de Schwann, en el que un individuo portador de la mutación en el gen *NF1* se encuentra predispuesto a un tipo específico de neoplasia, hereda un alelo normal y un alelo mutado del gen supresor tumoral. Es más probable que se desarrolle un tumor en ese individuo, ya que todas las células son sensibles a la aparición de una mutación en el alelo normal, ocasionando la pérdida de la función de la neurofibromina. Por el contrario, en un individuo sano se requiere que los dos alelos muten, somáticamente, durante la vida del individuo. Los eventos moleculares causales propuestos de la pérdida de heterocigocidad son: defectos en la reparación de un daño en gen no mutado, segregación alterada, metilación inadecuada y recombinación mitótica²⁰⁻²².

Exploración física

En la neurofibromatosis de tipo 1, un factor importante en la relación genotipo-fenotipo es la naturaleza pleiotrópica de la enfermedad, fenómeno por el cual un solo gen es responsable de caracteres distintos y cuya base patogénica aún no está esclarecida²³, pero en la que sí están descritos los sistemas afectados primordialmente. Esto permite clasificar las manifestaciones en dos grandes grupos: cutáneas y no cutáneas, conservando el orden mental durante la exploración física²⁴. Se comienza con una inspección cutánea minuciosa, en busca de lesiones cutáneas.

En la historia clínica se consigna la descripción de las lesiones según tamaño, localización, color, sensación de abultamiento a la palpación o presencia de ulceraciones concomitantes, prurito o dolor asociado y com-

promiso de la funcionalidad de la extremidad. Estas descripciones contribuyen a establecer los diagnósticos diferenciales probables, que cursen con una lesión cutánea con características similares.

Entre las lesiones de la neurofibromatosis de tipo 1 se presentan lesiones clásicas de máculas hipercrómicas, de tipo manchas “café con leche”, que se describen como de bordes bien delimitados y apariencia homogénea²⁵, de color blanquecino, y que se pueden extender a toda la superficie del cuerpo. Si en la pre-pubertad se presentan seis o más manchas de un tamaño superior a los 5 mm o de 15 mm en después de la pubertad, se considera un criterio clínico incluyente²⁶. (FIGURAS 1 A 4). Además, otro hallazgo poco documentado y menos frecuente, es la hiperpigmentación generalizada que involucra áreas del cuerpo afectadas por neurofibromatosis segmentaria²⁷, así como otro tipo de lesiones cutáneas que en algunas ocasiones se asocian a la neurofibromatosis de tipo 1, como son los xantogranulomas cutáneos, localizados en la cabeza durante los primeros meses de vida, que se resuelven espontáneamente, sin complicaciones posteriores²⁸.

Los neurofibromas cutáneos se consideran la principal causa de morbilidad en estos pacientes por el número, tamaño y visibilidad del tumor; se asientan en la cavidad oral²⁹, y afectan con mayor frecuencia la lengua, aunque también se pueden encontrar sobre el reborde alveolar, las amígdalas, la mucosa bucal y la pared lateral de la faringe, con afectación de la funcionalidad de la zona involucrada por el daño del par craneal correspondiente³⁰.

También existen máculas rojo-azuladas y máculas pseudoatróficas, las cuales son variantes de los neurofibromas cutáneos, descritas como suaves a la palpación, mal delimitadas y de aparición primaria en el tronco. Los neurofibromas plexiformes se diferencian de los cutáneos en que los primeros son congénitos, hiperpigmentados y asociados a hipertrichosis, por lo cual se confunden, usualmente, con el nevo melanocítico; el rápido crecimiento tumoral se extiende a lo largo del nervio periférico y afecta la funcionalidad y causa dolor persistente sobre el área²⁶. La detección temprana de la pérdida de fuerza en una lesión típica y la afectación de diferentes órganos por deformación o compresión, como en el caso de neurofibromas gigantes de cuello que pueden llegar a comprimir estructuras vasculares, tráquea y esófago³¹, podrían representar la diferencia entre la discapacidad y una recuperación óptima.

En la neurofibromatosis de tipo 1 se ha propuesto clasificar las manifestaciones extracutáneas en siete grupos, según el sistema u órgano afectado, y en tres tipos de variantes clínicas según las manifestaciones asociadas.



FIGURA 1. Mancha “café con leche” de 2 x 3,5 cm en la región lateral del muslo del miembro inferior izquierdo.



FIGURA 2. Mancha “café con leche” de 6 x 4 cm en la porción proximal de la cara externa del miembro superior derecho en un paciente de siete años de edad.

Dentro de la clasificación histopatológica la descripción de tumoraciones, ya sea cutáneas o subcutáneas, en las raíces de los nervios espinales o de los nervios craneales se conocen como neurofibromas y neurilemmomas respectivamente³².

A nivel craneal, es básica la exploración oftalmológica, la cual consiste en evaluar aspectos de párpado y



FIGURA 3. Incontables efélides en la región axilar.



FIGURA 4. Mancha “café con leche” en el límite entre el mesogastrio y el flanco izquierdo

ojo, puesto que la enfermedad podría afectar de manera extrínseca, como en el caso de un neurofibroma del párpado, o intrínseca, en la que se podrían detectar alteraciones como enoftalmos o exoftalmos, movimientos anormales del ojo y pérdida de la visión, los cuales son signos asociados al tumor del nervio óptico³³⁻³⁴; por esta razón, se requiere practicar fundoscopia en todos los casos.

En la exploración cérico-torácica se detectan lesiones descritas como masas de consistencia blanda, pero con estructura granulosa en su interior, en forma de “saco de gusanos”, lesión correspondiente a la variedad intraneural patognomónica de la neurofibromatosis de tipo 1, denominada neurofibroma plexiforme³⁵.

Se encuentran las anomalías esqueléticas, entre las cuales puede haber defectos del desarrollo maxilar con mala oclusión dentaria, defectos en la formación orbito-palpebral con ausencia parcial o completa del ala del esfenoides, o afectación de los senos paranasales manifiesta como obstrucción nasal, inflamación facial y proptosis³⁶.

La afectación del sistema óseo se enmarca dentro de las alteraciones más frecuentemente asociadas a la neurofibromatosis de tipo 1, como la displasia congénita de tibia y peroné, la cual se presenta en 1 de cada 140.000 recién nacidos, aproximadamente³⁷. Se caracteriza por curvaturas ubicadas en el tercio medio e inferior de estos huesos; pueden presentarse de forma congénita o instaurarse en las primeras semanas de vida, en una o en las dos extremidades inferiores; estas curvaturas óseas pueden evolucionar de forma espontánea o tras el tratamiento hacia algunas variedades de pseudoartrosis de tibia y peroné. La expresión “pseudoartrosis congénita de tibia” no se debe utilizar, como lo describen al-

gunas referencias bibliográficas, debido a que no se encuentra presente en el momento del nacimiento. Por tal razón, debe hacerse un seguimiento a los pacientes que presenten alteraciones óseas de forma congénita y, además, alteraciones de otros sistemas, especialmente del tejido tegumentario. En los pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis de tipo 1, la incidencia de displasia congénita de tibia sólo alcanza el 1 o 2 %; la deformidad se puede detectar antes que otras alteraciones como las manchas “café con leche”³⁸. En lo reportado en la literatura científica, el peroné puede estar angulado o pseudoartrosico, conjuntamente con la tibia o de forma independiente, pero nunca antes se había encontrado agenesia de peroné bilateral en un paciente neurofibromatosis de tipo 1³⁹ (**FIGURA 5 Y 6**).

Las curvaturas que se encuentran en las regiones posteriores y en valgo se mejoran de forma espontánea durante el crecimiento, mientras que las anteriores y en varo tienden a fracturarse y a generar pseudoartrosis.

Aunque el origen de esta entidad aún es desconocido, algunas hipótesis planteadas pretenden descifrar la frecuencia y variedad de su presentación, y esclarecer si el trastorno está circunscrito a la diferenciación ósea a nivel embriológico para considerarlo una alteración del desarrollo y la diferenciación ósea. Matzen, en 1995, relacionó esta alteración con la disminución del colágeno de tipo I y la persistencia del colágeno de tipo III en el tejido óseo de los huesos en el proceso de desarrollo. El colágeno de tipo III presente en el periodo embrionario y fetal, se sustituye por colágeno de tipo I durante los primeros meses de vida, y este último es el



FIGURA 5. Se observa acortamiento mesomélico de los miembros inferiores con curvatura anterior y presencia de hoyuelo en la prominencia tibial.

FIGURA 6. Miembros inferiores con displasia de tibia y agenesia bilateral de peroné

encargado de la fijación de las sales cálcicas para la formación del hueso⁴⁰.

El abordaje clínico de la displasia congénita de tibia comprende, como primer paso, una inspección cuidadosa de los miembros inferiores con el fin de caracterizar e identificar debidamente la displasia; esto se debe acompañar de imágenes radiológicas que permitan hacer el diagnóstico preciso de las alteraciones óseas que se presenten en cada una de las extremidades.

La presentación más frecuente es una curvatura en varo, con inflexión anterior en el tercio medio distal de la pierna, punto en el cual el hueso se encuentra adelgazado y muy frágil⁴¹; es frecuente que en este punto se generen fracturas de tibia, e incluso de peroné, de forma espontánea⁴² lo cual se asocia, en algunas ocasiones, a motivos de consulta como disminución progresiva de la fuerza⁴³, pérdida de la masa muscular, acortamiento del miembro afectado⁴⁴, incapacidad de movilidad y falta de desarrollo psicomotor.

La indicación quirúrgica se presenta exclusivamente cuando hay fracturas, ya sean posteriores al tratamiento, microtraumas o debilidad ósea, o fracturas generadas espontáneamente, debido a que existe la posibilidad de que no consoliden o se produzcan pseudoartrosis después de osteotomías correctoras⁴⁵.

Para clasificar clínicamente la displasia congénita de

tibia, existen múltiples esquemas basados en la morfología de la lesión, pero de limitado valor pronóstico por los cambios que ocurren durante la enfermedad⁴⁵⁻⁴⁶; el factor determinante para la clasificación es la presencia de fractura y, más importante aún, el momento en el cual se da la misma; una aparición de pseudoartrosis después de los cuatro años supone un comportamiento benigno, mientras que una aparición más temprana de fracturas sugiere una evolución tórpida^{37,47}. Los estudios recientes demuestran que cerca del 95 % de los pacientes que requirieron amputación como tratamiento para la displasia congénita de tibia, pertenecen al grupo de aparición temprana de fracturas⁴⁸.

En la actualidad, se presentan dos escalas según los criterios clínicos y radiológicos que presente la alteración. De forma práctica, se plantean dos tipos de displasia congénita de tibia, el tipo I (no displásico) y el tipo II (displásico); este último se divide, a su vez, en tres subcategorías según las características que presente. El abordaje y diagnóstico temprano de la displasia congénita de tibia hacen posible que se clasifique correctamente y que se haga un adecuado seguimiento de estos pacientes con el fin de intervenirlos oportunamente⁴⁹. (CUADRO 2)⁴².

Otras alteraciones importantes del tejido óseo en los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1, se presentan

TIPO I (No displásico)	Incurvación anterolateral con densidad ósea cortical aumentada. Esclerosis y borramiento del canal medular, normal en el resto de la tibia. Posibilidad de convertirse en Tipo Displásico tras fractura u osteotomía para corregir la angulación.
TIPO II (Displásico)	
Subtipo IIA	Incurvación anterolateral con trastorno de tubulización de la cavidad medular.
Subtipo IIB	Incurvación anterolateral con alteración quística prefracturaria o ensanchamiento del canal medular previo a la fractura.
Subtipo IIC	Franca pseudoartrosis y atrofia ósea con afilamiento de los extremos de ambos fragmentos de la tibia en forma de “piruli”

CUADRO 2. Tipos básicos de displasia congénita de tibia.

en la columna vertebral; este tipo de alteraciones se debe evaluar de forma cuidadosa por personal capacitado debido a que, en ocasiones, los cambios externos pueden no ser tan evidentes y pasar desapercibidos.

La frecuencia de deformidades vertebrales asociadas a esta anomalía varía entre 10 y 30 %⁵⁰ y pueden estar acompañadas de trastornos distróficos óseos, los cuales, a su vez, pueden aparecer sólo en el hueso o estar asociados a anomalías en el canal medular o, por el contrario, las vértebras pueden presentar una morfología normal. Siempre que se practique por primera vez la exploración de la columna en el paciente, debe acompañarse de estudios complementarios de imágenes como radiografía⁵¹, tomografía computarizada⁶ o resonancia magnética⁵². Estos estudios permiten relacionar la clínica con los cambios en cada una de las regiones de la columna; por ejemplo, en la región cervical la deformidad más frecuente es la cifosis. Con la aparición de trastornos distróficos es necesario practicar pruebas diagnósticas específicas para descartar alteraciones de médula o de nervios, así como inestabilidad vertebral que implique una amenaza para las estructuras nerviosas⁵³.

La afectación oftalmológica se determina por la presencia de nódulos de Lish, nevos de coroides y glaucoma congénito. Los estudios de alteraciones asociadas a la neurofibromatosis complementan los siete grupos mencionados anteriormente. Se relacionan con el sistema cardiovascular, entre las cuales se menciona la hipertensión arterial⁵⁴ y la displasia vascular⁵⁵; en el sistema endocrino, se asocian con pubertad precoz⁵⁶ y feocromocitoma⁵⁷; también, pueden presentarse manifestaciones gastrointestinales y tumores del estroma⁵⁸, y asociarse con entidades malignas, como la leucemia mielomonocítica juvenil y el tumor maligno de nervio

periférico. La discapacidad cognitiva es un factor común en estos pacientes, pero aún no se considera como criterio diagnóstico de esta enfermedad⁵⁹.

Desde la perspectiva neuropsicológica, la asociación de esta enfermedad a problemas cognitivos y de comportamiento, es un tema en el que se está haciendo énfasis en los últimos años por su alta prevalencia. Entre 30 y 60% de los niños con neurofibromatosis de tipo 1 manifiestan dificultad en el aprendizaje escolar. Básicamente, existen tres problemas ya identificados:

- Nivel intelectual moderadamente disminuido respecto a la media sin el trastorno asociado.
- Alteración del comportamiento, el síndrome de déficit de atención con hiperactividad.
- Problemas dismórficos⁵⁹.

Los estudios muestran una diferencia de, al menos, 10 puntos en el coeficiente intelectual (CI) entre pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 y sus hermanos no afectados⁶⁰. El test de motricidad fina revela que los niños con esta alteración tienen peor coordinación motora y equilibrio, y son menos hábiles para su edad cronológica⁶¹.

En niños con neurofibromatosis de tipo 1 en quienes se identifican problemas en la adquisición del lenguaje o dificultad en la interacción social, se requiere apoyo psicológico, con el objeto de que resalten sus cualidades positivas, y también, se debe estimular la práctica de algún deporte que no requiera mucha habilidad motriz para mejorar su autoestima. En el adulto con neurofibromatosis de tipo 1 se afecta la capacidad cognitiva global y, en cuanto al comportamiento, se evidencia tendencia a la depresión debido a sentimientos de inferioridad desarrollados a partir de situaciones de discriminación y rechazo social.

Diagnóstico molecular y asesoría genética

Las mutaciones del gen *NF1* se encuentran en 85 a 95 % de los casos mediante técnicas de análisis molecular, incluido el dHPLC (*denaturing High-performance Liquid Chromatography*), la secuenciación directa, FISH, MLPA (*Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*) y el test de hibridización genómica comparativa. El diagnóstico prenatal es posible por medio de la extracción de una muestra de ADN del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas, aunque su utilidad pronóstica es bastante limitada debido a que no predice la gravedad con la que podrían presentarse las manifestaciones clínicas.

Un individuo afectado con neurofibromatosis de tipo 1 tiene el 50 % de probabilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia, comparado con 1 de cada 12 de probabilidad de presentar a lo largo de su vida un alto grado de morbilidad sentida y complicaciones graves⁸. Es imperativa la búsqueda de un pariente de primer grado con estigmas cutáneos o presencia de nódulos de Lish, los cuales están presentes desde los tres años en 90 a 95 %, aproximadamente. Algunos padres podrían tener la forma segmentaria o de mosaicos de la neurofibromatosis de tipo 1⁶²; en caso de que se manifiesten algunos signos de esta alteración, se incrementa el riesgo de que sus hijos sean afectados por la forma clásica de la neurofibromatosis de tipo 1, mientras que la ausencia de los signos disminuye el riesgo a menos del 1 %. El asesoramiento antes de la concepción debe considerarse una recomendación en todos los sujetos con neurofibromatosis de tipo 1.

Conclusiones

El conocimiento médico del abordaje clínico-semiológico de enfermedades neurocutáneas como la neurofibromatosis tipo 1, representa una ventaja para el paciente y el médico, puesto que es determinante para hacer el diagnóstico preciso y establecer un seguimiento con el objetivo de prevenir complicaciones asociadas y dar manejo a las manifestaciones ya presentes.

La elaboración de una historia clínica completa, utilizando herramientas como el árbol genealógico, ilustra eventos que podrían pasar desapercibidos.

El examen físico debe enfocarse en las áreas problema expuestas anteriormente, manteniendo un orden mental que permita cubrir todos los aspectos del individuo, incluyendo los psicológicos.

También, se considera esencial la correlación entre los mecanismos moleculares y la gran variabilidad fenotí-

pica, puesto que los resultados de las investigaciones clínicas buscan predecir el curso de la enfermedad.

Este artículo describe las herramientas básicas para los profesionales de la salud, con el fin de generar competencias sobre el abordaje que debe hacerse en un paciente con sospecha de neurofibromatosis de tipo 1, y consolida los argumentos para dar respuesta a las preguntas más frecuentes de los pacientes y sus familias.

Referencias

1. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:2-7.
2. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell.* 1990;62:193-201.
3. Yohay KH. The genetic and molecular pathogenesis of NF1 and NF2. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:21-6.
4. Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH, Cawthon R, Stevens J, Xu G, et al. Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics.* 1995;25:9-18.
5. Fang LJ, Simard MJ, Vidaud D, Assouline B, Lemieux B, Vidaud M, et al. A novel mutation in the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene promotes skipping of two exons by preventing exon definition. *J Mol Biol.* 2001;307:1261-70.
6. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:131-8.
7. North KN. Neurofibromatosis 1 in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5:231-42.
8. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44:81-8.
9. North KN. Clinical aspects of neurofibromatosis 1. *Eur J Paediatr Neurol.* 1998;2:223-31.
10. Sørensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med.* 1986;314:1010-5.
11. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 1999;89:1-6.
12. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123:124-33.
13. Zhu H, Hinman MN, Hasman RA, Mehta P, Lou H. Regulation of neuron-specific alternative splicing of neurofibromatosis type 1 pre-mRNA. *Mol Cell Biol.* 2008;28:1240-51.
14. Yang FC, Chen S, Robling AG, Yu X, Nebesio TD, Yan J, et al. Hyperactivation of p21ras and PI3K cooperate to alter murine and human neurofibromatosis type 1-haploinsufficient osteoclast functions. *J Clin Invest.* 2006;116:2880-91.
15. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33:2-17.
16. von Deimling A, Krone W, Menon AG. Neurofibromatosis type 1: Pathology, clinical features and molecular genetics. *Brain Pathol.* 1995;5:153-62.

17. Levy P, Bieche I, Leroy K, Parfait B, Wechsler J, Laurendeau I, *et al.* Molecular profiles of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: Identification of a gene expression signature of poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3763-71.
18. Mulvihill JJ. Neurofibromatosis. *Ann NY Acad Sci.* 1986;486:38-44.
19. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: A distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet.* 1988;42:284-9.
20. Boyd KP, Gao L, Feng R, Beasley M, Messiaen L, Korf BR, *et al.* Phenotypic variability among café-au-lait macules in neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:440-7.
21. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1971;68:820-3.
22. Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:135-41.
23. Carey JC, Viskochil DH. Neurofibromatosis type 1: A model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet.* 1999;89:7-13.
24. Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:625-30.
25. Diwakar G, Hornyak TJ. Cafe-au-lait patches and senile plaques: How APPT the connection? *J Invest Dermatol.* 2006;126:547-50.
26. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:1-14.
27. Ilyas AM, Nourissat G, Jupiter JB. Segmental neurofibromatosis of the hand and upper extremity: A case report. *J Hand Surg.* 2007;32:1538-42.
28. Raygada M, Arthur DC, Wayne AS, Rennert OM, Toretsky JA, Stratakis CA. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:173-5.
29. Orozco J, Besson A, Pulido M, Ruiz J, Linares E, Sáez MR. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) revisión y presentación de un caso clínico con manifestaciones bucofaciales. *Avances en Odontostomatología.* 2005;21:231-9.
30. Holt GR. ENT manifestations of von Recklinghausen's disease. *Laryngoscope.* 1978;88:1617-32.
31. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 1997;70:138-43.
32. Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, Huson SM, Kalamarides M, Mautner VF, *et al.* What's new in neurofibromatosis? *Am J Med Genet A.* 2010;152A:269-83.
33. Mumoli N, Cei M, Bartolomei C, Pirillo V. A patient with loss of vision in the right eye and neurofibromatosis type 1. *CMAJ.* 2009;180:203-6.
34. Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. *Adv Neurol.* 1981;29:33-56.
35. Topsakal C, Akdemir I, Tiftikci M, Ozercan I, Aydin Y. Malignant schwannoma of the sciatic nerve originating in a spinal plexiform neurofibroma associated with neurofibromatosis type 1 -case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001;41:551-5.
36. Friedrich RE, Mautner VF, Scheuer HA. Loss of heterozygosity in tumor cells of a recurrent mandibular giant cell granuloma in neurofibromatosis type 1. *Anticancer Res.* 2007;27:2079-83.
37. Hefti F, Bollini G, Dungal P, Fixsen J, Grill F, Ippolito E, *et al.* Congenital pseudarthrosis of the tibia: History, etiology, classification, and epidemiologic data. *J Pediatr Orthop B.* 2000;9:11-5.
38. Crawford A, Schorry E. Neurofibromatosis in children: The role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999;7:217-30.
39. Vallejo D, Lopéz J, Contreras G. Neurofibromatosis tipo 1, agenesia de peroné bilateral con acortamiento de tibia en forma triangular y mutación en el exón 24 p. K 1423E: reporte de caso y revisión de la literatura. *IATREIA.* 2010;23:s110.
40. McFarland B. Pseudarthrosis of the tibia in childhood. *J Bone Joint Surg Br.* 1951;33:36-46.
41. Cheema JI, Grissom LE, Harcke HT. Radiographic characteristics of lower-extremity bowing in children. *Radiographics.* 2003;23:871-80.
42. Tuncay IC, Johnston CE, 2nd, Birch JG. Spontaneous resolution of congenital anterolateral bowing of the tibia. *J Pediatr Orthop.* 1994;14:599-602.
43. Karol LA, Haideri NF, Halliday SE, Smitherman TB, Johnston CE, 2nd. Gait analysis and muscle strength in children with congenital pseudarthrosis of the tibia: The effect of treatment. *J Pediatr Orthop.* 1998;18:381-6.
44. Fixsen JA. Major congenital shortening of the lower limb and congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Pediatr Orthop B.* 1995;4:142-4.
45. Lehman WB, Abdelgawad AA, Sala DA. Congenital tibial dysplasia (congenital pseudoarthrosis of the tibia): An atypical variation. *J Pediatr Orthop B.* 2009;18:211-3.
46. Boyd HB. Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia. *Clin Orthop Relat Res.* 1982;166:5-13.
47. Traub JA, O'Connor W, Masso PD. Congenital pseudarthrosis of the tibia: A retrospective review. *J Pediatr Orthop.* 1999;19:735-8.
48. Grill F, Bollini G, Dungal P, Fixsen J, Hefti F, Ippolito E, *et al.* Treatment approaches for congenital pseudarthrosis of tibia: Results of the EPOS multicenter study. *J Pediatr Orthop B.* 2000;9:75-89.
49. Erni D, De Kerviler S, Hertel R, Slongo T. Vascularised fibula grafts for early tibia reconstruction in infants with congenital pseudarthrosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:1699-704.
50. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine.* 1992;17(Suppl.8):S244-8.
51. Pérez LM, Marrero LO, Rochè HE, Calzado R, González C. Diagnóstico clinicoimagenológico de la neurofibromatosis tipo 1. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología.* 2005;19 (1):47-50.
52. Mahnken AH, Staatz G, Hermanns B, Gunther RW, Weber M. Congenital pseudarthrosis of the tibia in pediatric patients: MR imaging. *Am J Roentgenol.* 2001;177:1025-9.
53. Lovell AT, Alexander R, Grundy EM. Silent, unstable, cervical spine injury in multiple neurofibromatosis. *Anaesthesia.* 1994;49:453-4.
54. Rocchietti M, De Palma C, L'Angiocola PD, Aliberti G. Neurofibromatosis type I and hypertension: A case report. *Recenti Prog Med.* 2008;99:602-5.

55. Prave F, Hach-Wunderle V, Hach W. Vascular manifestation of von Recklinghausen neurofibromatosis: Case report of venous dysplasia. *Vasa*. 2003;32:36-9.
 56. Virdis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, *et al*. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(Suppl.1):841-4.
 57. Zografos GN, Vasiliadis GK, Zagouri F, Aggeli C, Korkolis D, Vogiaci S, *et al*. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: Concepts and current trends. *World J Surg Oncol*. 2010;8:14.
 58. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: A pathologic and molecular study. *Mod Pathol*. 2005;18:475-84.
 59. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 2000;97:119-27.
 60. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65:1037-44.
 61. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, *et al*. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: Significance of MRI abnormalities. *Neurology*. 1994;44:878-83.
 62. Maertens O, De Schepper S, Vandesompele J, Brems H, Heyns I, Janssens S, *et al*. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet*. 2007;81:243-51.
-
-