

## **Neurofibromatosis tipo 1. Revision bibliográfica. Neurofibromatosis type 1. A bibliographical review.**

Maily del Río Ysla(1), Ivelin Valle Yáñez(1), Martha Amador Díaz(1)

### **Resumen**

La Neurofibromatosis es una entidad clínica que se clasifica dentro del grupo de las Facomatosis, es una enfermedad dominante autosomal caracterizada por el crecimiento desordenado de tejidos finos ectodérmicos que producen lesiones cutáneas características y malformaciones o tumores del sistema nervioso se divide en NF 1 y NF 2, La neurofibromatosis 1 se considera una enfermedad multisistémica progresiva, hereditaria, rara, con una elevada tasa de mutaciones espontáneas y manifestaciones clínicas muy variadas e impredecibles afectando principalmente el sistema nervioso y la piel, esta es la más común de todas las neurofibromatosis lo que indica una alta incidencia dentro de las enfermedades hereditarias, afectando por igual a hombres y mujeres.

**Palabras clave:** Neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de VON RECHLINGHAUSEN.

1. Especialista de 1er Grado en Dermatología

### **Introduccion**

La Neurofibromatosis es una entidad clínica que se clasifica dentro del grupo de las Facomatosis, es una enfermedad dominante autosomal caracterizada por el crecimiento desordenado de tejidos finos ectodérmicos (1) que producen lesiones cutáneas características y malformaciones o tumores del sistema nervioso (2), o sea son afecciones derivadas de un mal desarrollo genéticamente condicionado por una alteración de una parte del embrión (ectodérmo) que origina el sistema nervioso y la piel (3).

El término de Neurofibromatosis se utiliza de una manera general hasta la década de los 80 del pasado siglo, para describir dos enfermedades genéticas diferentes (4). Es exactamente en 1987 cuando Barker, Seizinger y Rouleaw identifican los genes transmisores de cada enfermedad. En la actualidad se sabe que existen dos formas principales de Neurofibromatosis : La NF1 (antes conocida como Neurofibromatosis Periférica o enfermedad de Von Recklinghausen) y la NF2 (antes conocida como Neurofibromatosis acústica bilateral, Neurofibromatosis central o schwannoma vestibular). La gravedad de los síntomas puede variar enormemente (5,6).

La Neurofibromatosis tipo 1 fue descrita por primera vez, en 1793, por Von Tilesius, posteriormente en 1892 Fredrich Daniel Von Recklinghausen Patólogo Alemán describe esta Neurofibromatosis en varios miembros de una misma familia determinándose su carácter hereditario.

Se considera una enfermedad multisistémica, progresiva, hereditaria, rara, con una elevada tasa de mutaciones espontáneas y manifestaciones clínicas muy variadas e impredecibles, afectando principalmente el sistema nervioso y la piel y está caracterizado por el desarrollo de tumores en la vaina de mielina de los nervios (7,8,9).

### **Etiopatogénia**

La alteración genética de la enfermedad es una anomalía en un gen en el cromosoma 17, localizado específicamente en el brazo largo del cromosoma 17 (17 q 11.2). Este gen codifica la Neurofibromina, proteína que se cree que actúa como un supresor tumoral en condiciones normales, regulando otra proteína celular que estimula el crecimiento y proliferación celular (4,5,9).

Los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas y reciben una serie de 23 cromosomas de cada uno de los padres. Los cromosomas llevan genes que determinan las características de las personas tales como sexo, estatura, color de los ojos, así como rasgos familiares distintivos. Los genes producen proteínas que controlan el desarrollo y la salud de una persona. Si un gen heredado es defectuoso o un gen se torna defectuoso espontáneamente antes del nacimiento, puede resultar un trastorno genético. Las Neurofibromatosis son heredadas como trastornos dominantes, lo que significa que, si cualquiera de los padres tiene un gen defectuoso, cada niño nacido de dicho padre tiene 50% de

probabilidades de heredar el gen defectuoso. Los científicos avanzan en la teoría de que los defectos en el gen pueden reducir o inhibir la producción normal de su proteína y permitir el crecimiento irregular de células que pueden concluir en la aparición de un tumor (10).

Las mutaciones NF1 son muy heterogéneas a nivel molecular. La mayoría de los pacientes presentan mutaciones puntuales distribuidas a lo largo de toda la región codificante del gen NF1, siendo las mutaciones que interfieren en el correcto splicing las más frecuentes. Se han descrito casos de recurrencia para algunas de estas mutaciones aunque de forma individual ninguna está presente en más de un 3% de los pacientes con la enfermedad.

#### Epidemiología

La Neurofibromatosis 1 es la más común de todas las neurofibromatosis (aproximadamente un 95% de todas las neurofibromatosis son NF1, se dice que afecta 1 de cada 3000 personas. Lo que indica una alta incidencia dentro de las enfermedades hereditarias (11).

Ocurre igualmente en hombres y mujeres, así como en todos los grupos raciales o étnicos. En otras palabras, hay 2 millones de personas afectadas con NF1 en el mundo y un médico de familia puede esperar encontrarse con una media de dos o tres casos a lo largo de toda su vida profesional (11).

Se estima que en España hay unos 13 mil afectados, Gran Bretaña 20 mil y en los EEUU uno de cada 4 mil bebés puede presentar dicha patología (5-12-13).

Otros autores como Huson y Hughes coinciden en que en la NF1 es una de las enfermedades más comunes que afecta 1/4000 a 1/3000 individuos con una distribución homogénea por todo el mundo y estiman que la incidencia es de 1/2500 (14).

#### Cuadro Clínico

La NF1 es una enfermedad muy variable y no hay dos personas afectadas de la misma manera, incluso de la misma familia, existen signos mayores y menores a tener en cuenta.

#### Mayores

- Manchas de café con leche : Se producen por aumento de la melanina y suelen aparecer durante el primer año de vida.

Normalmente tienen seis o más, un mayor o menor número de manchas, no guarda relación con la gravedad de la enfermedad, estas son de color marrón claro, miden más de 5 milímetros de diámetro en los pacientes menores de edad de pubertad o mayores de 15 milímetros de diámetro en los adultos.

- Neurofibromas dérmicos : son nódulos pequeños en la piel que pueden variar en tamaño, color y forma. Suelen comenzar en la adolescencia y aumentar en número el resto de la vida. Suelen picar y no ser dolorosos, puede afectar a cualquier nervio del cuerpo o tejido nervioso bajo la piel.

- Nódulo de Lisch : son pequeñas masas en el iris del ojo que aparecen en la niñez no visibles a simple vista. En la edad adulta pueden ser visibles a simple vista y no afectan la visión, su presencia es patognomónica de la NF1.

#### Menores

Se da en un porcentaje importante de los afectados.

- Corta estatura: no hay anomalía que lo explique.

- Cabeza más grande: no se le conoce la causa y no tienen relación con problemas neurológicos.

- Pecas o efélides en la región axilar o inguinal (signo de Crowe) (9,10,14).

#### Complicaciones

Aproximadamente una tercera parte de las personas afectadas desarrollarán una o más complicaciones durante su vida. No se pueden predecir.

- Neurofibromas plexiformes: generalmente más grandes que los dérmicos y más definidos aparecen en cualquier parte del cuerpo, pueden estar presentes en el nacimiento o aparecer durante la infancia temprana.

- Cáncer: la relación es pequeña. Los dos tipos más frecuentes son los tumores embrionarios y los neurosarcomas (tumores de los nervios de carácter maligno).

- Dificultades del aprendizaje: problemas al aprender a leer o escribir. El problema tiende a disminuir con la edad y con el adecuado apoyo.

#### Problemas Ortopédicos

- Escoliosis: curvatura anormal de la columna vertebral. Se da en un 6% aproximadamente de los afectados. Las más severas son las que aparecen en los primeros años de vida. La afectación es muy

variable de una persona a otra: puede haber grandes desviaciones de la columna con poco dolor y lo contrario.

- Curvatura congénita de la tibia o peroné: huesos curvados, más finos de lo normal que se fracturan con facilidad y la fractura no llega a consolidarse. También recibe el nombre de pseudoartrosis.

Tumores en el sistema nervioso

Complicación poco frecuente y generalmente son benignos.

- Glioma óptico: suele aparecer en la niñez y hay deterioro de la visión o protusión del globo ocular.

- Neurofibromas de la médula espinal: presionan las raíces de los nervios y provocan dolor, debilidad o contracción. Son poco frecuentes.

Hipertensión Arterial

Epilepsia (9)

Criterios Diagnósticos

La conferencia consenso del Nacional Institute of Health en Bethesda USA definió en 1988 siete criterios principales para el diagnóstico de la NF1, aún vigentes en la actualidad. La NF1 se diagnostica cuando dos de estos signos están presentes en el mismo individuo.

Un paciente de 1er grado afectado (padre, madre, hijos).

Como mínimo seis manchas cafés con leche > de 1.5cm en la pubertad y >0,5cm en individuos prepuberales.

Pigmentación difusa o en efélides (pecas) en la región axilar o inguinal (signo de Crowe)

Como mínimo dos neurofibromas de cualquier tipo o como mínimo un neurofibroma plexiforme.

Glioma de nervio óptico.

Como mínimo dos nódulos de Lisch (hamartoma del iris).

Una lesión ósea característica: pseudoartrosis (especialmente de la tibia), displasia de esfenoides estrechamiento del cortex de los huesos largos.

En el adulto el diagnóstico de la NF1 es generalmente fácil, mediante un examen físico. Pero en el niño las máculas cafés con leche pueden ser única manifestación durante mucho tiempo y en ausencia de historia familiar de la enfermedad, el diagnóstico a veces puede quedar pendiente de confirmación. La sintomatología evoluciona con la edad y la penetrancia de la enfermedad casi es completa a la edad de 5 años (14).

Existen dos tipos de diagnóstico molecular.

Diagnóstico indirecto: estudia la transmisión de los cromosomas de padres a hijos y determina que cromosoma de cada progenitor ha heredado el hijo. Este tipo de estudio está limitado a los casos familiares, es decir al 50% de los casos de neurofibromatosis, porque es necesario la presencia de al menos dos familiares aplicados.

Diagnóstico directo: estudia el gen responsable de la enfermedad, implica la búsqueda y detección de la mutación responsable de la enfermedad en un individuo particular, por ello este tipo de estudio se puede aplicar en el análisis de todos los casos familiares y esporádicos (13).

Tratamiento

Hasta el momento, no hay tratamiento médico ni quirúrgico específico para curar la Neurofibromatosis, ni prevenir sus complicaciones, la actuación médica se limita a la detección temprana de las complicaciones: cirugía para los neurofibromas, actuaciones si hay dificultades del aprendizaje.

Los pacientes deben ser tratados por un equipo interdisciplinario integrado por:

Pediatría.

Neurólogo.

Neurocirujano.

Ortopédico.

Oftalmólogos.

Equipo de rehabilitación (9,15).

## Abstract

Neurofibromatosis is a clinical entity that is classified within the group of facomatosis. It is an illness autosomal dominant characterized by irregular growth of ectodermic thin tissue that produce characteristics cutaneous injuries and malformations or tumors of the nervous system. It is divided in

NF1 and NF2 .Neurofibromatosis 1 is considered a progressive multisystemic illness,hereditary,unusual, with a high rate of spontaneous mutations and different and unpredictable clinical presentation that mainly affects the nervous system and the skin .It is the most common of all neurofibromatosis what indicates a high incidence within hereditary illness that affects men and women as well.

### Referencias bibliograficas

1. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simón RP. Neurología Clínica. 3ra ed. Barcelona: Appleton y Lange; 1996.
2. Layzer RB. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. En: Bennet E. Tratado de medicina interna. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas;1998. p. 2368-2376.
3. De la Osa JA. Neurofibromatosis [serie en Internet]. 2004 [citado 12 de julio de 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.acnefi.org>
4. Neurofibromatosis tipo I [serie en Internet] 2005 [citado 12 de julio del 2005]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.acnefi.org>
5. Neurofibromatosis [serie en Internet] 2005 [citado 12 de agosto del 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en : <http://www.nacer.sano.Arq/centro/9398-9979.asp>
6. Neurofibromatosis [serie en Internet] 2005 [citado 12 de julio del 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en:<http://www.nacer.sano.arq/centro/9388-9979.asp>
7. Neurofibromatosis de tipo 1 [serie en Internet] [ 2005[citado 29 de agosto 2005];[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.iro.es/index.php>
8. López Pison J, Cuadrado M, Baldosa Aguar MC, Muñoz Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña Segura JL. Neurofibromatosis en niños. Rev. Neurol 2003; 37(9): 1-15.
9. Neurofibromatosis [serie en Internet] 2005 [citado 12 de agosto del 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/>.
10. Las neurofibromatosis [serie en Internet] 2005 [citado 12 de agosto del 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/>
11. La neurofibromatosis [serie en Internet] 2005 [citado 21 de septiembre del 2005]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://www.acenf.com/la\\_neurofibromatosis.htm](http://www.acenf.com/la_neurofibromatosis.htm)
12. Neurofibromatosis tipo 2 [serie en Internet] 2005 [citado 21 de septiembre del 2005]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ctf.org/pdf/espa%o1/folletos/nftip2.pdf>
13. Cajal R, Pérez J, Guerra L, Hdez C, Muñoz P, Valero C. Las Neurofibromatosis [serie en Internet] 2005 [citado 21 de septiembre del 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.acenf.com/proyectoinve.htm>
14. Pinson S. Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen. [serie en Internet] 2002 [citado 21 de septiembre del 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en <http://www.nf.org/nf1gene/>
15. Los Síndromes neurocutaneos [serie en Internet] 2004 [citado 21 de septiembre del 2005]; [aprox. 2 p.]. Disponible en <http://www.aahs.org/fhr/speds/neuro/content>.

### Anexos

