

Neurofibromatosis tipo 1: reporte de caso y revisión de la literatura

Neurofibromatosis type 1: case report and literature review

María Fernanda Carballar Jerez  ¹ *.

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética de tipo autosómica dominante con penetrancia completa, que afecta a múltiples sistemas y resulta de una mutación del gen NF-1 que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17, actualmente con una incidencia a nivel mundial de 1 de cada 3,000 nacidos vivos, siendo una causa importante de alteraciones dermatológicas, oftalmologías y con crecimientos tumorales. En el presente artículo se presenta el caso de una paciente femenina de 26 años con neurofibromatosis tipo 1 de presentación clínica tardía, con aparente mutación de *novó* acompañado de crecimientos tumorales, ya que el riesgo de tumoraciones es significativamente mayor que en la población general, debido a la mutación presente en esta enfermedad, por lo que la supervivencia de estos pacientes se estima que es 8 años menor que la población general.

Acorde a las estadísticas de nuestro país, es una enfermedad genética común, afectando diversos sistemas del cuerpo humano, en primer lugar las manifestaciones cutáneas, seguida de alteraciones visuales y crecimientos tumorales; es de suma importancia reconocer la neurofibromatosis tipo 1 para evitar el subdiagnóstico, debido a la gran variedad de presentaciones clínicas no reconocidas y a que la mayoría de estos paciente se diagnostican en la infancia, sin embargo, existe un notable porcentaje que se diagnostican hasta la edad adulta.

En todos los pacientes con sospecha clínica de neurofibromatosis, se debe realizar escrutinio y aplicar los criterios diagnósticos ya establecidos para esta enfermedad genética.

Palabras Clave: Genética; autosómica dominante; neurofibromas; glioma; signo de Crowe; nódulos de Lisch.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is a genetic disease of the autosomal dominant type with complete penetrance, which affects multiple systems and results from a mutation of the gene that is, currently with a worldwide incidence of, being an important cause of dermatological, ophthalmologies manifestations and with tumor growths. This article, presents a bibliographic review on the case of a 26-year-old female patient with neurofibromatosis type 1 of late clinical presentation, with apparent *novó* mutation as well as the presence of tumor growths, since the risk of tumors is significantly higher than in the general population, due to the mutation present in this disease and because of this, the prognosis and survival of these patients is calculated at 8 years less than the general population.

Due to statistics in our country it is a common genetic disease, affecting several systems of the human body, first of all skin manifestations, followed by visual disturbances and tumor growths; it is extremely important to recognize neurofibromatosis type 1, since it contributes to a better quality of life in patients, and on many occasions there is even an underdiagnosis due to the great variety of unrecognized clinical presentations and the fact that most of these patients are diagnosed in childhood, however, there is a notable percentage of these that are diagnosed until adulthood and have repercussions on their life expectancy.

In all patients with clinical suspicion of neurofibromatosis, screening should be carried out and the diagnostic criteria already established for this genetic disease should be applied.

Keywords: Genetics; autosomal dominant; neurofibroma; glioma; Cowe's sign; iris Lisch nodules.

1. Medicina Interna, Hospital General Regional No. 72 "Lic. Vicente Santos Guajardo", Instituto Mexicano del Seguro Social. Estado de México, México.

* Autora de Correspondencia: fernanda.carballar.jerez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas son amplias a nivel mundial, con diversos factores y tipos de mutaciones, por lo que tienen un amplio espectro clínico. Una de estas enfermedades genéticas es la neurofibromatosis tipo 1, una enfermedad genética heterogénea autosómica dominante con un cuadro clínico sumamente amplio y característico, así como con afección a diversos sistemas y aparatos del cuerpo humano, principalmente la piel, sistema nervioso y a nivel ocular. Esta gran diversidad de síntomas y características clínicas se debe a una mutación que afecta principalmente a una proteína que actúa como gen supresor de tumor¹. De manera general, los pacientes con este tipo de mutación debutan con síntomas durante la infancia y la mayoría de los crecimientos tumorales suelen ser de características benignas. Los pacientes suelen presentar principalmente manifestaciones cutáneas y oftalmológicas, por lo que el diagnóstico se realiza principalmente con criterios clínicos; no obstante, las pruebas confirmatorias genéticas se pueden llegar a realizar si existe alguna duda diagnóstica. El manejo se basa principalmente en el tratamiento de los síntomas².

Al ser una entidad genética frecuente, se presenta el caso de una paciente con neurofibromatosis tipo 1, esto con el objetivo de ilustrar de forma académica el debut, proceso diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

CASO

Mujer de 26 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, sin antecedentes crónicos degenerativos, quien ingresa al servicio de urgencias por presentar un cuadro de 4 meses de evolución caracterizado por dolor del miembro pélvico izquierdo, que iniciaba en zona interglútea y progresaba de manera descendente, de tipo urente y ardoroso, con una clasificación de 9 puntos de 10 en la escala visual análoga del dolor, además de parestesias generalizadas que fluctuaban a lo largo del día, mejoraba al reposo y empeoraba a la deambulación. Persistió con el dolor progresando hasta imposibilitar la deambulación.

Una vez en el servicio de medicina interna, la exploración física destacó la presencia de dermatosis conformada por maculas hiperocrómicas efeloides generalizadas, en cantidad mayor a 200 con predominio en tórax (**Figura 1A**), abdomen, espalda, extremidades superiores, axilares (**Figura 2A**) y pliegues inguinales, con un diámetro de 1-4mm en promedio; una mancha hiperocrómica de bordes irregulares en abdomen en hipocondrio derecho de 2 cm de diámetro; mancha hiperocrómica de bordes irregulares de forma ovoidea en región lumbar izquierda de 1.5 cm de diámetro. Tumoración pedunculada en espalda de 3 cm de diámetro (**Figura 2B**); nódulo firme en zona cervical izquierda posterior (**Figura 1B**). En región de mano izquierda con tumoración que condicionaba disminución de la movilidad. Resto de la exploración sin alteración; posteriormente se tomaron paraclínicos con todos los parámetros en intervalos de normalidad.

Debido a la persistencia del dolor en región lumbar se realizó tomografía de columna lumbar que reportó una lesión neofomatosa retroperitoneal de 95x94x2mm que involucraba psoas del lado izquierdo e infiltraba al cuerpo vertebral L4, condicionando lisis de su

pared lateral del lado izquierdo y adenopatías mesentéricas (**Figura 3**). Se inició abordaje de una probable neurofibromatosis tomando biopsia de lesión en mano izquierda, reportando: nódulo de tejido fibroadiposo de 2x1x0.3 cm con superficie lisa amarilla, al corte con superficie lobulada blanda homogénea y otra lesión que midió 6x6x3cm con superficie lisa amarilla, que al corte, presentó superficie lobular blanca homogénea dando como impresión diagnóstica neurofibroma plexiforme y neurofibroma difuso, respectivamente (**Figura 4**).

Se decidió manejo para el dolor causado por los síntomas compresivos secundarios a la lesión tumoral a nivel medular, debido a que en la actualidad no existe tratamiento curativo para esta enfermedad, por lo que se valoró con el servicio de cirugía de esta unidad la resolución quirúrgica; sin embargo, la paciente no fue candidata al mismo. Actualmente, con el manejo sintomático en seguimiento por clínica del dolor, logrando control adecuado y una calidad de vida aceptable, llevando seguimiento de los crecimientos tumorales.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética descrita por primera ocasión por Von Recklinghausen en 1884³. Actualmente es catalogada como el síndrome neuro-cutáneo más frecuente debido a una prevalencia a nivel mundial de 1 por cada 3,000 personas, con una herencia de tipo autosómica dominante con penetrancia completa, es decir, se tiene un 50% de probabilidad de transmitir esta enfermedad a los hijos de los afectados; sin embargo en los últimos años se estima que aproximadamente en el 50% de los pacientes con esta enfermedad, dichas mutaciones se presentarán de *nova*, es decir, no existen antecedentes familiares de este síndrome⁵. Así mismo, se han estudiado los diversos factores de riesgo que predisponen a estas mutaciones de *nova*, identificándose como uno de los principales, la edad paterna avanzada, ya que aproximadamente el 90% de las mutaciones esporádicas son heredadas del padre⁴.

El gen identificado en esta patología, se conoce como NF-1 el cual se localiza en la banda 11.2 del brazo largo del cromosoma 17, este gen ha sido decodificado y contiene más de 300 kb; es importante debido a que transcribe una proteína conocida como neurofibromina, la cual actúa como supresor tumoral en las cadenas de señalización que son responsables de proliferación y diferenciación en el oncogén Ras, activando a su vez el crecimiento celular, generación, proliferación y crecimiento de tumores benignos y malignos. Es por esto que el cuadro clínico es sumamente diverso, ya que puede afectar prácticamente todos los órganos y sistemas, sin embargo, tiene predilección por algunos órganos como el sistema nervioso, piel, ojos y hueso, pudiendo desarrollar tumores en la mayoría de estos tejidos⁵.

Entre las principales manifestaciones clínicas, podemos englobar las manifestaciones cutáneas caracterizadas principalmente por maculas conocidas como "café con leche", presentes en el 95% de los pacientes con esta enfermedad, la cual es una dermatosis caracterizada por máculas planas hiperpigmentadas de aproximadamente 1 a 3 cm de diámetro; otra manifestación son las pecas axilares (conocido como síndrome de Crowe) e inguinales que son parecidas a las lesiones de tipo café con leche pero tienen mayor predominio en las zonas de roce, estas manifestaciones cutáneas son las más características e incluso se encuentran dentro de los criterios diagnósticos establecidos,

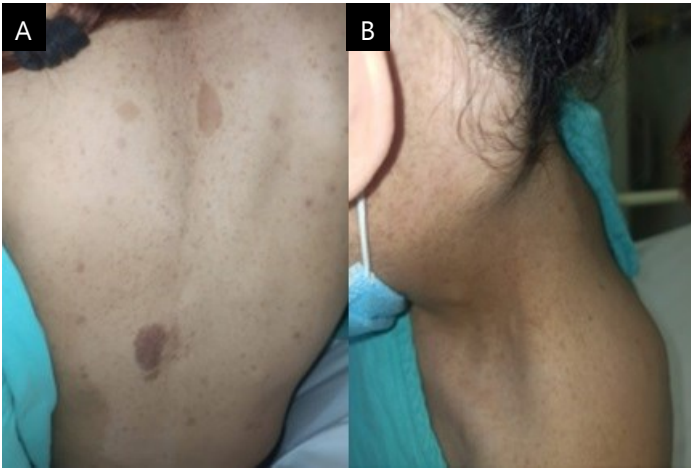


Figura 1. Manchas efeloides generalizadas en tórax posterior (A); presencia de nódulo firme en región posterior del cuello (B).

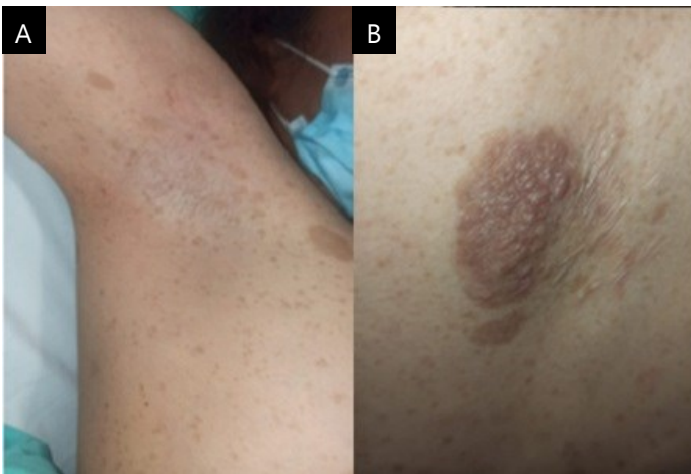


Figura 2. Signo de Crowe: presencia de pecas en axila (A). Tumoración pedunculada en espalda de 3 cm de diámetro (B).

sin embargo, existen otras lesiones como son los nevos anémicos, caracterizados por máculas hipopigmentadas, las cuales pueden ser difíciles de diagnosticar a simple vista, sin embargo al frotar la piel se evidencian con mayor claridad con predominio en la región preesternal, también se pueden encontrar los xantogranulomas juveniles que al progresar la enfermedad suelen desaparecer espontáneamente, los tumores glomícos caracterizados por lesiones vasculares con localización en región subungueal y dolorosas a la presión^{6,7}.

Otro órgano afectado frecuentemente es el ojo; principalmente con nódulos de Lisch, los cuales son hamartomas del iris, siendo esta manifestación uno de los hallazgos clínicos más característicos y específicos; así como también el glioma del nervio óptico que afecta aproximadamente un 15% de los pacientes con esta enfermedad, esta tumoración principalmente compuesta por astrocitomas pilocíticos, que suele tener evolución benigna y asintomáticos⁸. Por lo que la revisión oftalmológica es primordial en el abordaje de esta enfermedad.

Otro de los criterios clínicos son las tumoraciones benignas como los neurofibromas, son tumores provenientes de la vaina de nervios periféricos, afectando cualquier nervio del cuerpo, sin embargo, afectan principalmente la piel y nervios superficiales. Los neurofibromas cutáneos con lesiones blandas y pediculadas se ubican frecuentemente en el tronco, estas tumoraciones no suelen malignizarse. Otro tipo de tumoraciones son los neurofibromas plexiformes presentes aproximadamente en el 50% de los pacientes, con una localización más profunda y con alto riesgo de extensión y compresión de órganos adyacentes, siendo mortal si se encuentran en vía aérea o medula espinal.

Para el diagnóstico de esta enfermedad se emplean criterios clínicos, los cuales fueron descritos por primera vez en 1987, propuestos inicialmente por los National Institutes of Health (NIH) que consisten en 7 *items* y para poder diagnosticarlo el paciente debe tener al menos 2 de los siguientes⁹:

- 6 o más manchas, de tipo café con leche, con un diámetro de 15 mm.
- 2 o más neurofibromas de cualquier tipo o 1 plexiforme.
- Pecas en axila o infle.
- Glioma de nervio óptico.

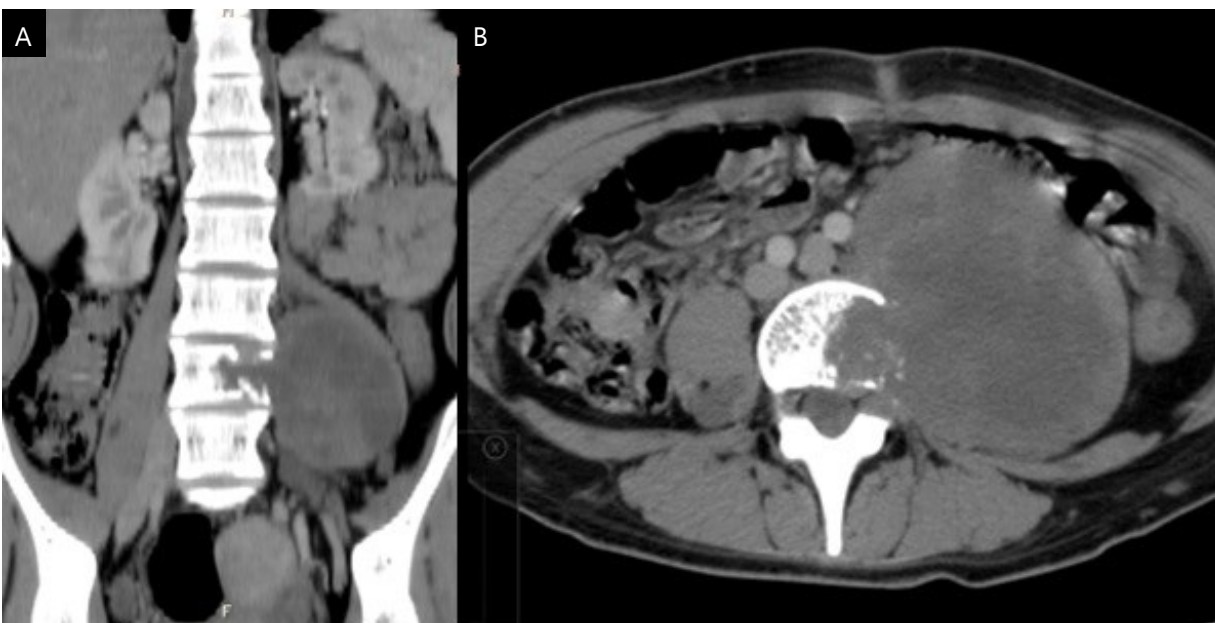
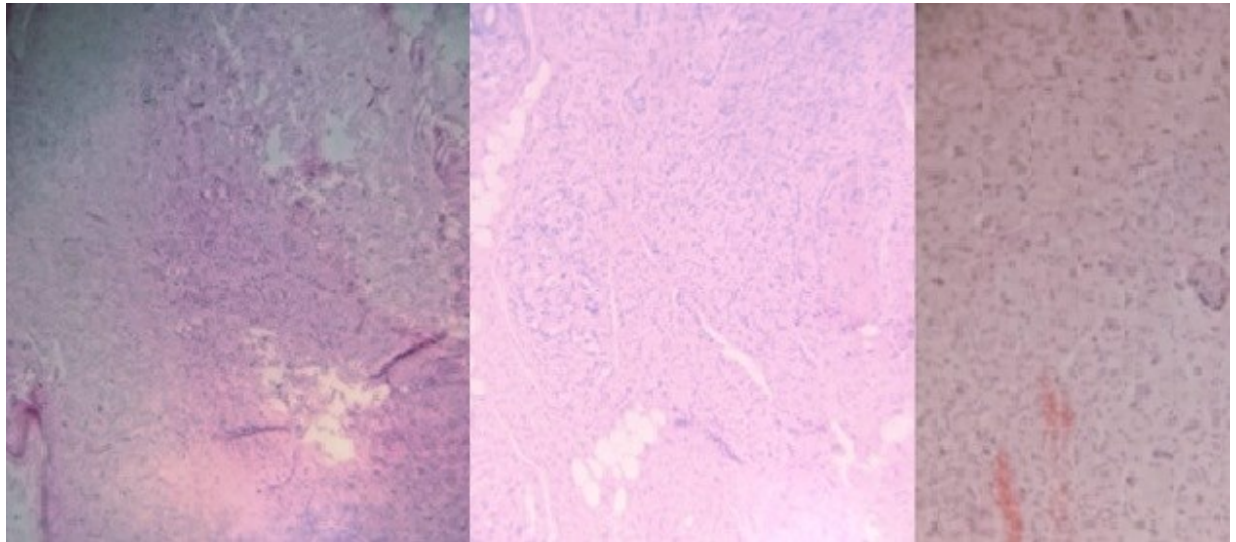


Figura 3. Imagen tomográfica: A) Corte coronal; B) Corte sagital de lesión neoformativa a nivel retroperitoneal que mide 95x94x2 mm que involucra psoas del lado izquierdo e infiltra al cuerpo vertebral L4, condicionando lisis de su pared lateral del lado izquierdo y adenopatías mesentéricas.

Figura 4. Cortes histopatológicos con tinción hematoxilina & eosina con fibras en forma de cuerda (ropey collagen), compatibles a neurofibromas plexiformes.



- 2 o más nódulos de Lisch.
- Lesión ósea: displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos.
- Familiar de primer grado afectado, (padre, hermano, hijo).

Estos criterios clínicos son bastante específicos y sensibles conforme avanza la edad de diagnóstico, debido a que solo el 45% de los pacientes pediátricos menores a un año cumplen dichos criterios. Actualmente la prueba genética solo se utiliza para confirmar el diagnóstico en caso de que haya duda, y para poder buscar dirigidamente el tipo de mutación^{10,11}.

Las guías recomiendan que una vez que se realice el diagnóstico, se debe realizar un seguimiento estrecho, con el fin de detectar a tiempo las probables complicaciones de la misma, sin embargo, no se recomienda utilizar estudios de screening, gabinete, ni de laboratorio en pacientes que estén asintomáticos debido a que actualmente no se cuenta con un tratamiento curativo, actualmente el manejo se basa principalmente en disminuir los síntomas y de las complicaciones asociadas al crecimiento tumoral. Debido a esto la expectativa de vida en estos pacientes es alrededor de 8 años menor que en la población general^{12,13}.

En la actualidad no se cuenta con un tratamiento específico para el manejo de las complicaciones de esta enfermedad, sin embargo se ha demostrado que el diagnóstico temprano y el adecuado seguimiento mejora la supervivencia de estos pacientes, por lo que es de suma importancia hacer valoraciones periódicas de los tegumentos para valorar aparición de lesiones nuevas, controlar la presión arterial y valorar alteraciones esqueléticas, en cuanto exista algún tipo de complicación, caracterizada por la infiltración o crecimiento masivo de las lesiones tumorales. Cuando los pacientes no son candidatos a resección quirúrgica se puede considerar el manejo con selumetinib, el cual es un inhibidor de MEK, el cual ha logrado disminuir en un aproximado un 20% del crecimiento tumoral^{10,14}. Sin embargo, el objetivo principal de cualquier manejo será el tratamiento sintomático de las complicaciones previamente comentadas, encaminado a mejorar calidad de vida¹⁴.

En conclusión, el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1, actualmente se basa en criterios clínicos, y a pesar de que la mayoría de los pacientes se diagnostican en la edad pediátrica y con antecedentes de familiares afectados con el mismo cuadro clínico, existen

pacientes que no llevan un adecuado seguimiento y son diagnosticados en la edad adulta, por lo que es de suma importancia llevar un adecuado escrutinio genético en la población para poder identificar precozmente este tipo de enfermedad, así mismo cuando se presenta un cuadro clínico compatible al de la neurofibromatosis tipo 1, llevar un adecuado seguimiento del paciente para evitar las complicaciones de la misma como en el caso descrito y evitarlas para disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes, y así dar un adecuado manejo principalmente a las complicaciones y la sintomatología ejercida para mejorar la calidad de vida en los pacientes.

REFERENCIAS

1. Suárez R, Trasobares L, Medina S, García M. Neurofibromatosis. *Med Integral*. 2001; 38(2): 64-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-neurofibromatosis-13015324>
2. Adil A, Koritala T, Singh AK. Neurofibromatosis Type 1. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
3. Jiang C, McKay RM, Le LQ. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of the microenvironment. *Oncogene*. 2021; 40(39): 5781-7. DOI: [10.1038/s41388-021-01979-z](https://doi.org/10.1038/s41388-021-01979-z)
4. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(6): 1667-76. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.07.105](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.105)
5. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther*. 2021; 12: 55-66. DOI: [10.2147/AHMT.S303456](https://doi.org/10.2147/AHMT.S303456)
6. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, Santoro C, Piccolo V. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3): 463. DOI: [10.3390/cancers13030463](https://doi.org/10.3390/cancers13030463)
7. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, Roberti V, Laghi A, Moramarco A, Giustini S. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter*. 2020; 171(5): e371-e377. DOI: [10.7417/CT.2020.2242](https://doi.org/10.7417/CT.2020.2242)
8. Heyde C-E, Völker A, von der Höh NH, Glasmacher S, Koller H. Wirbelsäulendeformitäten bei Neurofibromatose Typ 1. *Orthopäde*. 2021; 50(8): 650-6. DOI: [10.1007/s00132-021-04130-8](https://doi.org/10.1007/s00132-021-04130-8)
9. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021; 23(8): 1506-13. DOI: [10.1038/s41436-021-01170-5](https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5)
10. Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets*. 2018; 22(5): 419-37. DOI: [10.1080/14728222.2018.1465931](https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1465931)
11. Ahlawat S, Blakeley JO, Langmead S, Belzberg AJ, Fayad LM. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1,

- neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. *Skeletal Radiol.* 2020; 49(2): 199-219. DOI: [10.1007/s00256-019-03290-1](https://doi.org/10.1007/s00256-019-03290-1)
12. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019; 103(6): 1035-54. DOI: [10.1016/j.mcna.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004)
 13. Dare AJ, Gupta AA, Thippavong S, Miettinen M, Gladdy RA. Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv.* 2020; 2(Suppl. 1): i124-i133. DOI: [10.1093/ncn/ndaa032](https://doi.org/10.1093/ncn/ndaa032)
 14. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol.* 2020; 139(4): 625-41. DOI: [10.1007/s00401-019-02002-2](https://doi.org/10.1007/s00401-019-02002-2)

FINANCIAMIENTO

La autora declaró que no se recibió apoyo financiero de personas físicas ni morales para la planeación, desarrollo y/o publicación de este trabajo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declaró que no tiene conflictos de interés.