



Mi Universidad

Neurofibromatosis Tipo1

Casandra Solis Pinto

Parcial 4

Genetica Humana

QFB. Hugo Najera Mijangos

Medicina Humana

Tercer Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 18 de Noviembre del 2024.

Índice

Introducción.....	Pag.3-4
Clinica.....	Pag.5-6
Diagnostico de laboratorio.....	Pag.7
Tratamiento.....	Pag.8
Cariotipo.....	Pag.9
Articulo cientifico.....	Pag.10-15

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una afección genética que causa cambios en la pigmentación de la piel y tumores en el tejido nervioso. Los cambios en la piel incluyen manchas sin relieve de color marrón claro y pecas en las axilas y en la ingle. Los tumores pueden desarrollarse en cualquier lugar del sistema nervioso, incluidos el cerebro, la médula espinal y los nervios.

La neurofibromatosis tipo 1 es poco frecuente. Aproximadamente 1 de cada 2500 personas tiene neurofibromatosis tipo 1.

Los tumores no suelen ser cancerosos, es decir que son tumores benignos. Sin embargo, a veces pueden volverse cancerosos. Los síntomas suelen ser leves, pero pueden surgir complicaciones, como problemas de aprendizaje, afecciones cardíacas y vasculares, pérdida de la visión y dolor.

La neurofibromatosis tipo 1 es causada por cambios (mutaciones) en el gen NF1.

El gen NF1 es un gen supresor de tumores, lo que significa que tiene instrucciones para fabricar una proteína que evita que se formen tumores porque impide que las células crezcan y se dividan demasiado rápido o de una manera incontrolada. Las mutaciones en el gen NF1 resultan en una proteína anormal que no funciona bien, por lo que hay más riesgos (predisposición) de que se formen diferentes tipos de tumores.

Los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas (un cromosoma de cada par viene de la madre y otro del padre) y en cada cromosoma hay muchos genes, que tienen la información genética. Hay dos copias de cada gen, una copia viene de la madre y otra copia viene del padre.

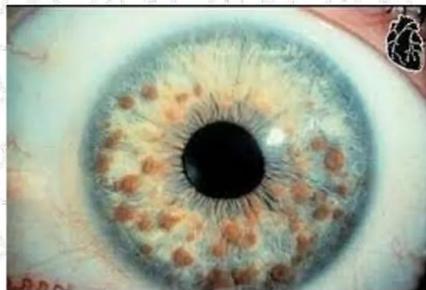
Las personas con neurofibromatosis tipo 1 tienen una copia mutada del gen NF1 en cada célula del cuerpo, y por lo tanto, tienen más riesgos (están predispuestas genéticamente) a desarrollar los tumores asociados con la enfermedad. Sin embargo, para que se forme un tumor, se deben alterar las dos copias del gen NF1. La mutación en la segunda copia del gen NF1 se considera una mutación somática porque se produce durante la vida de una persona y no se hereda. Casi todos los que nacen con una mutación NF1 adquieren una

segunda mutación en muchas células y desarrollan los tumores característicos de la neurofibromatosis tipo 1.

La NF1 es una enfermedad genética. Si cualquiera de los padres padece NF1, cada uno de sus hijos tiene un 50% de probabilidades de tener la enfermedad.

La NF1 también aparece en familias sin antecedentes previos de la afección. En estos casos, es causada por un cambio nuevo en un gen (mutación) en el espermatozoide o en el óvulo.

Algunas personas afectadas tienen muchas señales y síntomas severos, y otras casi no tienen nada (la enfermedad tiene penetrancia variable, lo que significa que aunque se tenga la mutación, la enfermedad se manifiesta de forma diferente entre los pacientes).



Clinica

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) suele diagnosticarse durante la niñez. Los síntomas se detectan en el momento del nacimiento o poco después, y casi siempre antes de los 10 años. Suelen ser leves o moderados, pero pueden variar de una persona a otra.

Los síntomas incluyen los siguientes:

- **Manchas de color café con leche**, que son manchas cutáneas sin relieve de color marrón claro. Es común que muchas personas tengan estas manchas inofensivas. Sin embargo, tener más de seis manchas de color café con leche es un indicador de neurofibromatosis tipo 1. Por lo general, están presentes en el momento del nacimiento o aparecen durante los primeros años de vida. Después de la niñez, las manchas dejan de aparecer.

- **Pecas en la zona de las axilas o la ingle**. Por lo general, las pecas aparecen entre los 3 y 5 años. Las pecas son más pequeñas que las manchas de color café con leche y suelen aparecer agrupadas en pliegues cutáneos.

- **Nódulos de Lisch**, que son bultos diminutos en el iris del ojo. Estos nódulos no se pueden ver fácilmente y no afectan la visión.

- **Neurofibromas**, que son bultos blandos del tamaño de un guisante en la piel o debajo de esta. Estos tumores benignos, por lo general, aparecen en la piel o debajo de esta, pero también pueden aparecer dentro del cuerpo. Un neurofibroma plexiforme es un tumor que afecta a muchos nervios. Los neurofibromas plexiformes pueden causar desfiguración cuando se encuentran en el rostro. La cantidad de neurofibromas puede aumentar a medida que envejeces.

- **Cambios en los huesos** Los cambios en el desarrollo de los huesos y la baja densidad mineral ósea pueden ocasionar que los huesos se formen de manera irregular. Las personas con neurofibromatosis tipo 1 pueden tener escoliosis, que es la desviación de la columna vertebral, o la parte inferior de la pierna arqueada.

- **Glioma de la vía óptica**, que es un tumor en el nervio que conecta el ojo con el cerebro. Este tumor suele aparecer a la edad de 3 años. El tumor. raramente aparece en la infancia tardía y en los adolescentes, y casi nunca en los adultos.

- **Problemas de aprendizaje**. Es común que los niños con neurofibromatosis tipo 1 tengan algunos problemas de aprendizaje. Suele haber un problema de aprendizaje específico, como dificultad con la lectura o las matemáticas. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el retraso del habla también son comunes.

- **Tamaño de la cabeza superior al promedio**. El tamaño de la cabeza de los niños con neurofibromatosis tipo 1 suele ser superior al promedio debido al mayor volumen cerebral.

- **Baja estatura**. Por lo general, los niños con neurofibromatosis tipo 1 tienen una estatura inferior al promedio.

En algunos casos se suele presentar:

- Convulsiones.
- Trastornos del espectro autista.
- Presión arterial alta.



Diagnostico de Laboratorio

1. Criterios Clínicos de Diagnóstico

- Seis o más manchas de café con leche (que midan más de 5 mm de diámetro en niños y más de 15 mm en adolescentes y adultos)
 - Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme (un neurofibroma que involucra muchos nervios)
 - Presencia de pecas en la axila y / o la ingle
 - Glioma óptico
 - Dos o más nódulos de Lisch
 - Anomalías de los huesos, incluyendo displasia esfenoidal (ausencia de hueso alrededor del ojo) o pseudartrosis tibial (cicatrización incompleta de una fractura en el antebrazo)
 - Un padre, un hermano o un (a) hijo (a) que tiene el diagnóstico de NF1.2.
- Diagnóstico Genético

2. Diagnostico Genético:

- **Análisis molecular:** Aunque el diagnóstico se basa en criterios clínicos, la confirmación genética de la mutación en el gen NF1 (ubicado en el cromosoma 17q11.2) puede ser útil, especialmente en casos atípicos o cuando el diagnóstico es incierto. La mayoría de los pacientes con NF1 tienen una mutación en este gen. El análisis genético puede realizarse mediante:
 - **Secuenciación del gen NF1:** Identificación de mutaciones puntuales, inserciones o deleciones.
 - Prueba de detección de grandes deleciones del gen NF1, que pueden no ser detectadas por secuenciación convencional.

Tratamiento

El tratamiento de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) se basa en las señales y los síntomas presentes en cada persona. Actualmente no hay forma de prevenir o detener el crecimiento de los tumores asociados con NF1.

Los neurofibromas situados en la piel o justo debajo de la piel que son desfigurantes, o que molestan mucho, se pueden retirar con una operación.

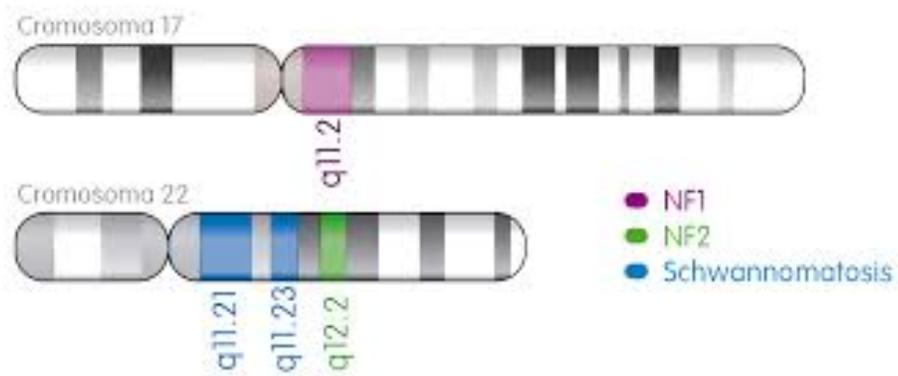
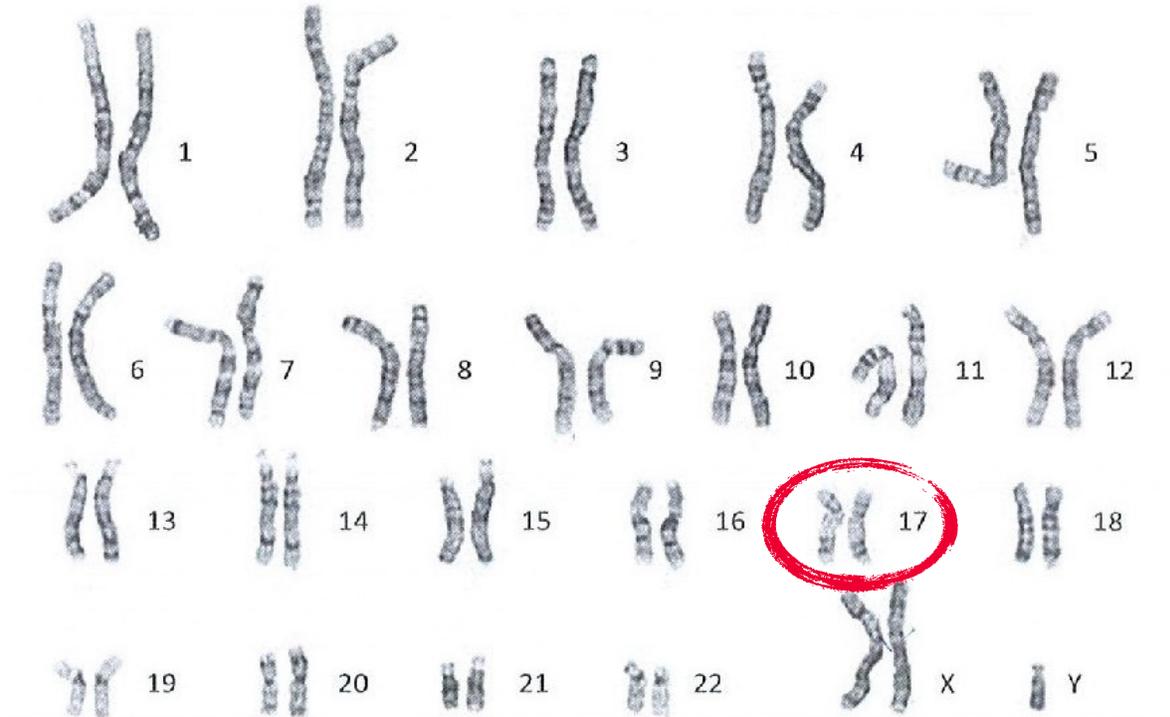
Los tumores malignos (cancerosos) de la vaina del nervio periférico se tratan con una operación para retirarlos completamente (cuando es posible), aunque en algunos casos puede necesitarse también de quimioterapia. La radioterapia no se recomienda porque puede aumentar el riesgo de que los tumores se hagan malignos.

La mayoría de los gliomas ópticos asociados con NF1 no causan ningún síntoma y por lo tanto, no requieren tratamiento; sin embargo, los gliomas ópticos que afectan la visión pueden ser tratados con cirugía y / o quimioterapia. La cirugía también puede recomendarse para corregir algunas de las malformaciones óseas asociadas con la NF1 (como la escoliosis).



Cariotipo

NF1 es un gen supresor de tumores ubicado en el brazo largo del cromosoma 17, en la región pericentromérica en la posición 11.2 (17q11.2).



Neurofibromatosis tipo 1 revelada por complicaciones oftalmológicas: un informe de un caso en Ouagadougú, Burkina Faso

Abstracto

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad neurocutánea multisistémica hereditaria que predispone al desarrollo de tumores. Las complicaciones cutáneas y oftalmológicas graves, aunque raras, pueden ocurrir a lo largo de la vida. Además, en los niños, la falta de conciencia de los primeros síntomas puede retrasar el diagnóstico. Reportamos el caso de A.T. de 8 años, ingresado por exoftalmosis y deformidad facial que se remonta a la edad de 2 años. El diagnóstico de neurofibromatosis se sospechó en presencia de manchas de piel marrón claro esparcidas por todo el cuerpo y nódulos subcutáneos. El examen oftalmológico reveló exoftalmosis bilateral, neurofibromas de párpados, blefaroptosis, nódulos de Lisch, edema corneal y atrofia óptica. La tomografía computarizada de la cabeza aclaró la naturaleza y el alcance de las lesiones oftalmológicas. El tratamiento fue sintomático. La neurofibromatosis rara vez se informa en niños en nuestro entorno; probablemente esté poco diagnosticada. Los médicos deben pensar en este diagnóstico en presencia de ciertos síntomas específicos y hacer una evaluación clínica.

Cita:

Yonaba, C., Djibo, A., Zoungrana, C., Kalmogho, A., Diallo, O., Tapsoba, P., Méda, N. y Kam, L. (2015) Neurofibromatosis tipo 1 revelada por complicaciones oftalmológicas: un informe de un caso en Ouagadougú, Burkina Faso. *Open Journal of Pediatrics*, **5**, 290-295. doi:10.4236/ojped.2015.54044.

1. Introducción

La neurofibromatosis (NF) incluye dos enfermedades autosómicas dominantes: neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen y neurofibromatosis tipo 2 [1] [2]. El NF1 es el más común, con una incidencia de aproximadamente un caso por cada 3500 nacimientos [1] [3] [4] en todo el mundo. Es una enfermedad autosómica dominante genética, mientras que las mutaciones de novo afectan al 50% de los pacientes [3]. La mutación de los genes NF1 se encuentra en la región pericéntrico del cromosoma 17 [2] [3]. En nuestro contexto, la rareza del diagnóstico probablemente se deba a la ignorancia de los signos clínicos de NF1 en los niños y al retraso en buscar atención.

Los signos clínicos de NF1 son muy diversos y aumentan en número y tamaño a medida que el individuo envejece. Las manchas de café con leche (CLS), visibles al nacer, suelen ser los primeros síntomas. En cuanto a las complicaciones oculares, pueden aparecer en cualquier parte del ojo y a

cualquier edad [5]. En la mayoría de los casos, los síntomas de NF1 son leves, y los niños viven una vida normal. Sin embargo, en algunos casos, NF1 puede causar problemas cosméticos y psicológicos. A menudo se recomienda la cirugía para extirpar los tumores.

Reportamos un caso de neurofibromatosis tipo 1 en una niña de 8 años revelado por complicaciones oculares en el departamento pediátrico del Hospital Universitario Yalgado Ouédraogo en Ouagadougou, Burkina Faso. Se obtuvo el consentimiento informado de la familia del paciente para informar de este caso.

2. Observación

La niña de ocho años fue ingresada en nuestro departamento por blefaroptosis de párpados y deformidad facial. El inicio de los síntomas se remonta a la edad de dos años con hinchazón gradual de las mejillas y protrusión de los ojos. Esto ha llevado a una serie de consultas en su región de origen.

En octubre de 2012, con la creciente protuberancia ocular y la blefaroptosis de los párpados, los padres consultaron para su investigación.

La niña tenía antecedentes de tumor en el párpado superior derecho desde que nació. No se sabía que tuviera ninguna otra enfermedad aparte de las anomalías actuales. Ella es la segunda de una familia de cuatro hermanos. Su crecimiento (peso y altura) y desarrollo psicomotor fueron normales. El examen clínico de los padres y hermanos biológicos fue no notable: sin manchas en el cuerpo, sin deformidades. La familia no tenía antecedentes de enfermedades similares y no había consanguinidad entre los padres.

Examen del jefe señaló:

- Hinchazón bilateral del párpado que consiste en entumecimiento sensible con blefaroptosis más pronunciada en el ojo derecho. ([Figura 1](#))
- Exoftalmosis bilateral ([Figura 1](#))
- Hipertrofia de la cara hemi derecha y asimetría facial
- Inflación de la parótida multinodular bilateral, compresión de los canales auditivos

El examen de la piel mostró:

- Manchas de color marrón claro (manchas de café con leche), numerosas, esparcidas por todo el cuerpo, diámetro > 5 mm ([Figura 2](#)).
- Pequeñas pecas hiperpigmentadas (pecas axilares) de aproximadamente 2 a 3 mm de diámetro.
- Tumores ubicados en la espalda, algunos de ellos eran solo palpables, mientras que otros parecían levantar la piel por encima (neurofibromas subcutáneos) como se muestra en la [Figura 3](#)
- Un tumor sesil suave de unos 3 cm de diámetro con hipertrichosis (neurofibroma plexiforme), ubicado en la espalda,

- El examen oftalmológico dio detalles de las lesiones oculares:
- Neurofibromas plexiformes bilaterales de los párpados superiores
 - Nódulos de Lisch (Figura 4)



Figura 1. Neurofibroma con hipertricosis en la espalda.

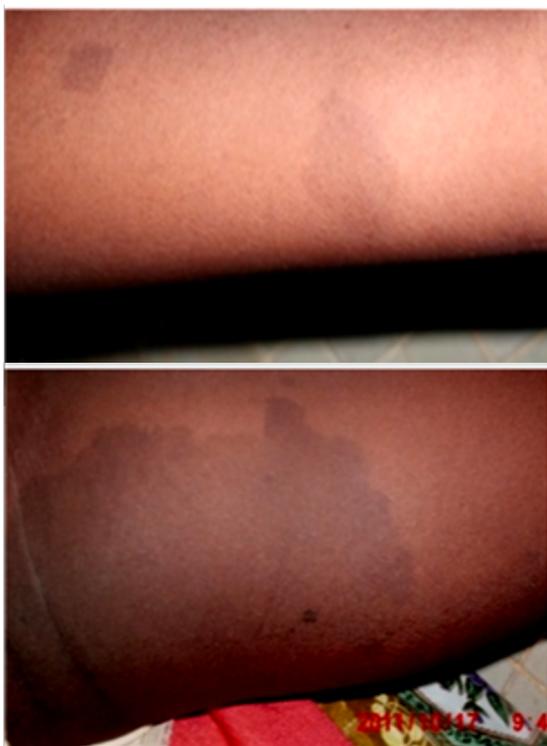


Figura 2. Manchas de color café con leche (manchas de café con leche). (a) Brazo izquierdo; (b) muslo izquierdo.



Figura 3. Inflamación de la parótida + blefaroptosis + exoftalmosis del ojo derecho.



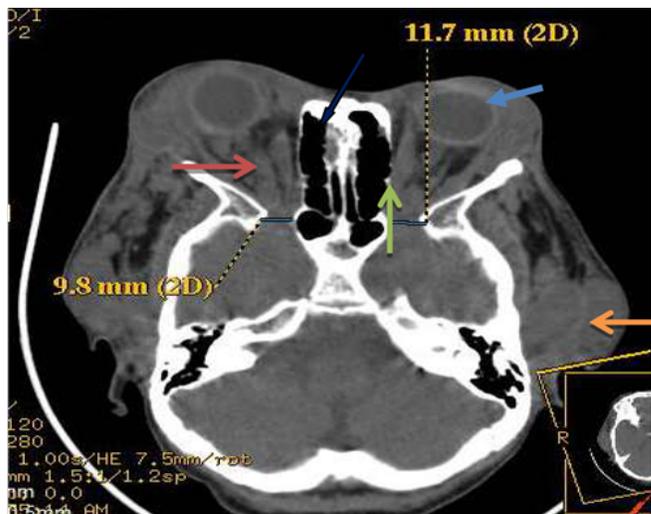
Figura 4. Lisch nodule.

- Un adelgazamiento de la esclerótica, edema corneal y atrofia óptica del ojo derecho. El ojo izquierdo estaba sano.
 - La presión intraocular del ojo derecho fue de 41 cm y del ojo izquierdo de 26 cm Hg (valor normal: 10 - 20 cm Hg). La agudeza visual fue de 4/10 en el ojo derecho y de 7/10 en el izquierdo.
- La tomografía computarizada (tomografía computarizada) del cráneo y el cerebro especificó la extensión de las lesiones ([Figura 5](#)):
- Calcificaciones parenquimales temporales izquierdas,
 - Una exoftalmosis bilateral de grado III,
 - Engrosamiento de las porciones iniciales de los nervios ópticos y los músculos oculares

El examen histológico de una biopsia de la masa de la parótida confirmó el diagnóstico de NF1. Mostró citoplasma de células fusiformes y, a veces, núcleo

piknotico ondulado con territorios mixoides o "bulbo de cebolla" compatibles con neurofibroma.

No se pudo realizar la biología molecular en busca de anomalías genéticas.



Espesor del párpado Espesor del nervio óptico Fisura orbital Espesor de la parótida

Figura 5. Tomografía computarizada (C.T) del cráneo y el cerebro.

El tratamiento fue sintomático que consistía en antibióticos, gotas para los ojos antisépticos y antiinflamatorias.

El curso de la enfermedad estuvo marcado por el aumento gradual de la blefaroptosis, de la hipertrofia facial y del tamaño del neurofibroma plexiforme en la espalda. Un año después, el paciente perdió la vista del ojo derecho.

3. Discusión

El diagnóstico de neurofibromatosis en una etapa muy tardía con complicaciones orbitales graves, en nuestro paciente, se debe a la falta de conciencia de los primeros síntomas de la enfermedad en los niños.

Las manchas de café con leche suelen ser los primeros síntomas de NF. A menudo son congénitos y rara vez aparecen después de los dos años [1] -[4] . Nuestro paciente tenía estas manchas desde que nació, ciertamente estaban poco diagnosticadas. Las manchas estaban dispersas por todo el cuerpo, de ahí la diferencia con otras manchas comunes en la piel de los bebés. La literatura precisa que son ubicuos en la neurofibromatosis [6].

Los neurofibromas rara vez aparecen en la primera infancia, excepto los neurofibromas plexiformes que a menudo son congénitos y todavía se pueden ver antes de los cinco años [3]. Los neurofibromas dérmicos o cutáneos aparecen solo durante el período de la pubertad y casi siempre se observan en adultos [2] [5]. No notamos ningún neurofibroma cutáneo en nuestro caso, esto se debe a la corta edad de nuestro paciente, que solo tenía 8 años.

Nuestro paciente tenía muchos neurofibromas subcutáneos dispersos en la cara hemi derecha responsables de la hipertrofia. Los neurofibromas plexiformes, en su forma importante llamada "tumor real", consisten en hinchazón suave de la piel y subcutánea con consistencia desigual. La piel superior a menudo es gruesa y puede ser el sitio de hipertrichosis y una hiperpigmentación marrón como en nuestro paciente. Predominan en el territorio del nervio trigémino (párpado y orbital) [2] [3].

Hubo una importante implicación oftalmológica en nuestro paciente. Las manifestaciones oftalmológicas pueden ocurrir a una edad temprana o más tarde y los trastornos de los párpados son los más comunes en NF1 [5] [7]. El neuroma plexiforme es el trastorno clásico del párpado que generalmente es unilateral y afecta principalmente al párpado superior [5]. El neuroma plexiforme en nuestro paciente afecta a ambos párpados superiores y está marcado por una blefaroptosis distorsionada significativa, especialmente en el párpado derecho. La blefaroptosis es una manifestación oftalmológica común de la neurofibromatosis y está relacionada con un engrosamiento de los párpados debido a la presencia de los neurofibromas [7] [9].

La displasia del esfenoides es la causa más común de exoftalmosis en niños con agrandamiento de la órbita [10] [11]. También se habían descrito casos de exoftalmosis durante el meningoencefalocele debido a la destrucción del ala del esfenoides [11] [12].

Los nódulos de Lisch son hamartomas del iris que a veces se pueden ver a simple vista. Son patognomónicos de NF1 y forman parte de los criterios de diagnóstico [2] [3].

Una disminución de la agudeza visual generalmente afecta al ojo en el lado afectado de la cabeza, a veces asociada con otras anomalías como el deterioro del campo visual o el glaucoma [7] [9] [13] [14]. En nuestro paciente, la pérdida de agudeza visual se asoció con glaucoma bilateral y buftalmosis bilateral.

También se han descrito otras complicaciones oftalmológicas: adelgazamiento de la esclerótica, atrofia óptica [15]. Todos estos signos oftálmicos están probablemente relacionados con gliomas de las vías ópticas sintomáticas [15].

Las pruebas genéticas realizadas en el paciente y sus padres podrían haber demostrado si se trataba de una mutación de novo o de transmisión heredada [16] [17]. Estas pruebas no están disponibles en nuestro entorno de trabajo.

La cirugía es el tratamiento principal y debe tener en cuenta la imprevisibilidad de la enfermedad [8]. Este tratamiento aún no está disponible en Burkina Faso.

Al final, el curso de la enfermedad se caracteriza clásicamente por el deterioro de los síntomas durante la pubertad o durante un evento como el embarazo. A lo largo de la vida pueden ocurrir varios tumores [11]. Todavía es difícil predecir el pronóstico de esta enfermedad a largo plazo.

4. Conclusión

El diagnóstico clínico de NF1 suele ser fácil. En nuestro estudio, la ignorancia de los trabajadores de la salud sobre los primeros signos clínicos ciertamente explica el largo retraso del diagnóstico y las numerosas manifestaciones oftalmológicas observadas. El desarrollo imprevisible de NF1 justifica un diagnóstico temprano y un monitoreo regular a lo largo de la vida. Los métodos de diagnóstico molecular habrían determinado la etiología de esta condición y, por lo tanto, considerarían el asesoramiento genético. Este estudio destaca la necesidad de colaboración interdisciplinaria; sin duda, la cirugía podría haber mejorado la calidad de vida de nuestro paciente.

Bibliografias

01. MedlinePlus. (n.d.). *Neurofibromatosis tipo 1*. U.S. National Library of Medicine. Recuperado el 19 de noviembre de 2024, de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000847.htm>
02. National Institute of Health. (n.d.). *Neurofibromatosis tipo 1*. National Organization for Rare Disorders. Recuperado el 19 de noviembre de 2024, de <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12507/neurofibromatosis-tipo-1>
03. Mayo Clinic. (n.d.). *Neurofibromatosis tipo 1: Síntomas y causas*. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Recuperado el 19 de noviembre de 2024, de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/neurofibromatosis-type-1/symptoms-causes/syc-20350490>
04. KidsHealth. (n.d.). *Neurofibromatosis tipo 1*. Nemours. Recuperado el 19 de noviembre de 2024, de <https://kidshealth.org/es/parents/nf.html>
05. Pugachev, S., & Melikhov, D. (2016). Neurofibromatosis type 1: Etiology, pathogenesis, and clinical aspects. *Journal of Clinical and Experimental Research*, 8(1), 1-7. <https://doi.org/10.4236/jcerm.2016.81001>