



Universidad del sureste
Campus Comitán
Licenciatura en Medicina Humana

Ensayo

Cristel alcalá ochoa
8“B”

Biología molecular
Dr. Carlos Omar pineda Gutiérrez

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), denominada previamente como Neurofibromatosis generalizada o enfermedad de Von Recklinghausen, y la Neurofibromatosis tipo 2 (NF-2), conocida en un principio como neurofibromatosis acústica bilateral.

En este protocolo solo nos referiremos a la NF-1 La NF-1 es una enfermedad progresiva multisistémica de herencia autosómica dominante que tiene una expresividad muy variable.

La NF-1 tiene una herencia autosómico dominante con penetrancia completa, en el cromosoma 17, en la banda q11.2, Por ello un individuo afecto tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos; El riesgo de desarrollar la NF-1 mediante una neomutación en un individuo está en relación con la edad paterna avanzada. Por este motivo mas del 90 % de las mutaciones esporádicas proceden de alelos heredados del padre.

. La NF1 suele diagnosticarse tempranamente, durante el primer año de vida, por la presencia de hallazgos típicos en piel (máculas o manchas “café con leche” y pecas axilares o inguinales), displasia de la tibia y la presencia de neurofibromas cutáneos. Por otro lado, la NF2 suele pasar inadvertida hasta la edad adulta, cuando comienzan a manifestarse los síntomas asociados a la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales (acúfenos, hipoacusia y ataxia).

NEUROFIBROMATOSIS

La NF1 pertenece al grupo de “enfermedades raras” por tener una prevalencia menor de 1/3000 pacientes. Tiene una incidencia de 1 cada 3000 nacimientos y afecta por igual a todas las razas. Constituye el síndrome neurocutáneo más frecuente.

La NF2 también es considerada dentro del grupo de enfermedades raras. Presenta una incidencia de 1/33 000 nacimientos y una prevalencia de 1/60 000. Tampoco se ha detectado predilección por raza o etnia.

Fisiopatología molecular

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia completa. Sin embargo, hasta en el 50% de los casos se asocia a mutaciones de novo.

Las mutaciones se producen en el gen NF1, ubicado en el cromosoma 17q11.2, que codifica para una proteína denominada neurofibromina, involucrada en la regulación de distintas cadenas de señalización responsables de la proliferación y diferenciación celular.

Es una proteína que pertenece a la familia de proteínas activadoras de GTP-asa, Su función se relaciona con la supresión tumoral, ya que actúa regulando (inhibiendo) el oncogén Ras. En pacientes con NF1 existen deleciones o mutaciones de la neurofibromina que provocan un aumento de los niveles de Ras activado y del crecimiento celular (responsable de la generación de tumores, tanto benignos como malignos; así como también determina la presencia de anomalías fenotípicas y alteraciones en los procesos de aprendizaje y memoria).

La neurofibromatosis tipo 1 es causada por mutaciones de la línea germinal del gen supresor de tumores NF1, que generalmente resultan en una disminución de los niveles intracelulares de proteína neurofibromina, lo que lleva a un aumento de la señalización en cascada de Ras a sus efectores posteriores. Múltiples vías clave están involucradas en el desarrollo de tumores en la NF1, incluyendo Ras/proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y Akt/diana de rapamicina en mamíferos (mTOR). Curiosamente, estudios recientes demuestran que muchos otros

síndromes del desarrollo (además de la NF1) comparten características fenotípicas resultantes de mutaciones de la línea germinal en genes responsables de los componentes de la vía Ras/MAPK.

La NF2, al igual que la NF1, reconoce una herencia autosómica dominante y en el 50% de los pacientes las mutaciones se producen de novo (mutaciones esporádicas). El gen afectado se denomina NF2 y está localizado en el cromosoma 22. Codifica una proteína de membrana denominada merlina, también conocida como schwannomina, que actúa como supresora tumoral.

El desarrollo de schwannomas y otros tumores requiere la inactivación de ambos alelos NF2, ya que los tumores solo se desarrollan en células que han perdido la función de su alelo NF2 normal. Las personas con NF2 pueden heredar un alelo NF2 anormal de un padre. Alternativamente, una mutación de novo puede tener lugar después de la fertilización, dando como resultado una expresión en mosaico de dos líneas celulares. Las pruebas moleculares identificarán una anomalía en NF2 en más del 93% de las familias con múltiples miembros afectados con NF2.

Fisiopatología patológica

La neurofibromina 1 es una molécula de 327 kD que se expresa en varios tipos celulares, pero principalmente en neuronas, células gliales, células de Schwann y melanocitos. Los neurofibromas se desarrollan a partir de la vaina nerviosa y están formados por células de Schwann, fibroblastos, células del perineurio y mastocitos.

La neurofibromina 1 pertenece a la familia de GAPasas (GTPase-activating proteins) y tiene la función de inactivar la GTP-ras al convertirla en GDP-ras y, por lo tanto, servir como reguladora de señales para la proliferación y diferenciación celular. Se ha encontrado que la NF1 regula positivamente los niveles de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico), el cual también es un regulador de la proliferación y la diferenciación celular. La pérdida de función de esta proteína anula la regulación y da lugar a la proliferación celular incontrolada.

Tanto las células de Schwann en los neurofibromas como los melanocitos en las manchas café con leche presentan mutaciones en el gen NF1, aunque en los

melanocitos esto ocurre inicialmente solo en un alelo. Lo anterior podría sugerir otros mecanismos para la proliferación de los melanocitos.⁵⁻⁶ Hasta ahora se han identificado más de 500 mutaciones distintas del gen NF1, y la mayoría son únicas para cada familia.

Este gen tiene una de las tasas más altas de mutaciones espontáneas en todo el genoma humano: alrededor de 1 en 10 000. Éstas incluyen: mutaciones stop, sustituciones de aminoácidos, deleciones (de par de bases, exones, o todo el gen), inserciones, cambios intrónicos que afectan el acoplamiento “splicing”, y reacomodos cromosómicos.

La neurofibromatosis tipo 1 ocurre también en forma de mosaico, lo cual explica el tipo por segmentos de las neurofibromatosis. No se sabe con certeza en qué momento se desarrollan las mutaciones adquiridas, pero es crucial para el desarrollo de las manifestaciones clínicas. La inactivación del gen NF1 en etapas de cresta neural y en etapa de células de Schwann maduras no produce tumores; para que se produzcan, la mutación del gen NF1 debería ocurrir en algún punto intermedio.

En la actualidad solamente se han encontrado dos correlaciones de tipo genotipo-fenotipo. La primera es la deleción completa del gen NF1. Ésta causa la aparición de gran cantidad de neurofibromas desde temprana edad, así como anomalías cognitivas, sobre-crecimiento somático, manos y pies grandes, y dismorfia facial.³ La segunda es una deleción de 3 par de bases en el exón 17, que causa alteraciones pigmentarias típicas de la NF1, pero sin el desarrollo de tumores.

Clínica

NF1 Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son la manifestación más característica y precoz para la sospecha diagnóstica.

- Manchas de color café con leche (MCL): presentes al nacimiento, aumentan hasta la adolescencia. Muestran bordes regulares, superficie lisa y sin pelo, suelen aclararse con la edad y no malignizan.

- Efélides (pecas axilares e inguinales): son pequeñas MCL que se asientan en los pliegues. Aparecen después de las MCL, a partir de los 3 años de edad, y están presentes en el 90% de los pacientes en la edad adulta.
- Xantogranuloma juvenil: pápulas o nódulos de color rosado o rojizo que evolucionan a anaranjado, de hasta 2 cm de diámetro, que aparecen en cabeza, cuello y tronco.
- Nevus anémico: Área pálida de 3 a 6 cm, con bordes irregulares, que aparece en el tronco que se evidencia por el halo periférico de vasodilatación consecuencia del calor o estrés.
- Hiperpigmentación melánica difusa: se hace evidente con la edad en áreas de roce cutáneo continuado con agentes externos y puede englobar y camuflar las MCL.
- Prurito cutáneo: es habitual que los pacientes con NF1 refieran prurito cutáneo que empeora con las duchas con agua excesivamente caliente o fría. Puede mejorar con antihistamínicos y gabapentina.

Manifestaciones oftalmológicas

- Nódulos de Lisch: son hamartomas melanocíticos iridianos de 1-2 mm de diámetro que aparecen a partir de los 3 años de edad y aumentan progresivamente en número, llegando a estar presentes en el 90% de los casos.

Manifestaciones neurológicas del sistema nervioso periférico

Los neurofibromas son tumores benignos, que se generan en la vaina de los nervios y se clasifican en cutáneos, subcutáneos y plexiformes. A diferencia de la NF2, en la que se desarrollan schwannomas que desplazan las fibras del nervio, los neurofibromas engloban las fibras nerviosas, dando lugar a síntomas neurológicos o déficit tras su extirpación

- Glioma de vías ópticas GNO: histológicamente son gliomas de muy bajo grado (astrocitomas pilocíticos) que se presentan en el 4-25% de los pacientes, según las series, y que aparecen generalmente antes de los 6 años

- Lesiones hiperintensas cerebrales: también conocidas como FASI (focal areas of signal intensity), son alteraciones de señal detectadas en RMN cerebral en sustancia blanca cerebral, cerebelo, troncoencéfalo y ganglios basales, hasta el 85% en tálamo, sin traducción clínica.

NF2

En el caso de la NF2, las manifestaciones clínicas suelen expresarse entre los 18 y 24 años, aunque el diagnóstico se puede realizar en cualquier etapa de la vida. Como regla general, a los 30 años la mayoría de los pacientes ha desarrollado schwannomas vestibulares bilaterales. Además de la localización vestibular, los pacientes con NF2 desarrollan schwannomas en otros nervios (periféricos y craneales), así como meningiomas y más raramente ependimomas y astrocitomas.

- catarata subcapsular posterior y puede ser el primer signo de NF2.

Tipos

- Neurofibromas cutáneos: los más frecuentes, localizados en el tronco, son blandos, carnosos, sésiles o pedunculados, de hasta 2 cm como máximo, y se movilizan fácilmente por no estar adheridos a planos profundos.
- Neurofibromas subcutáneos: son nódulos gomosos y firmes a lo largo del trayecto de un nervio periférico, de localización más profunda que los anteriores, que no se movilizan con la piel suprayacente; son menos circunscritos y dolorosos a la presión.
- Neurofibromas plexiformes: se detectan en la mitad de los pacientes adultos con NF1 mediante resonancia magnética (RM) de cuerpo entero, aunque solo el 20% necesitarán intervención en la infancia

Diagnostico

El diagnóstico puede establecerse por los criterios clínicos propuestos por el NIH (National Institutes of Health) o por un estudio genético.



La prueba genética es útil para confirmar el diagnóstico en casos dudosos, para estudiar a familiares de primer grado de forma dirigida buscando la mutación identificada en el familiar afectado, y para el diagnóstico prenatal.

Los criterios del NIH han demostrado ser muy sensibles y específicos para el diagnóstico de la enfermedad en adultos; sin embargo, en niños pequeños, hay que tener en cuenta ciertas consideraciones (apenas el 45% de los niños menores de 1 año cumplen los criterios diagnósticos). Solo el 50% de los niños con NF1 que no presentan historia familiar positiva de la enfermedad cumplen los criterios diagnósticos al año de vida, ya que la mayoría de las manifestaciones clínicas van apareciendo con la edad.

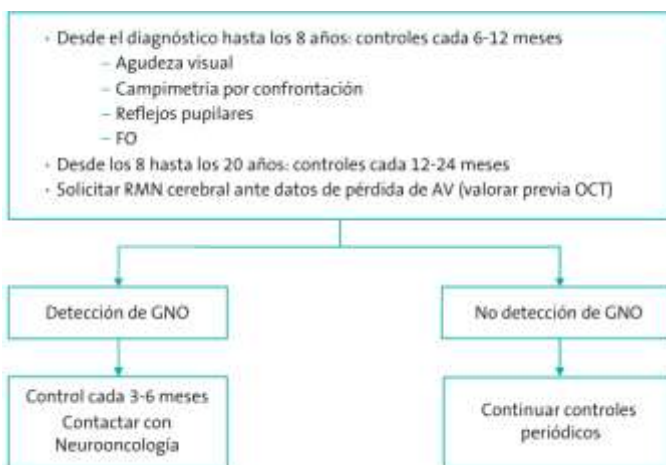
Así, el diagnóstico definitivo según los criterios del NIH puede hacerse en la mayoría de los niños aproximadamente a los 4 años de vida y en el 95% de los casos a los 11 años.

Diagnóstico por neuroimagen: Siempre que aparezca clínica visual o sintomatología neurológica aguda como aumento de perímetro craneal, cefalea o focalidad neurológica, se debe realizar un RM craneal y de órbitas.

Diagnóstico genético: El gen NF1, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, fue descrito en 1990 y comprende 62 exones que codifican la proteína neurofibromina, de amplia expresión en neuronas, células de Schwann, oligodendrocitos, hígado, colon

Tratamiento

Un seguimiento protocolizado asegura un mejor pronóstico a largo plazo y una mejor calidad de vida. Además, hay que informar a las familias y los pacientes sobre síntomas por los que deben buscar atención médica (disminución de agudeza visual, aumento del tamaño o dolor en un neurofibroma plexiforme).



Glioma de vías ópticas (GNO): generalmente no se tratan, salvo en los raros casos en los que causan sintomatología relevante como hidrocefalia, proptosis o pubertad precoz.

En estos casos puede encontrarse respuesta con quimioterapia (vincristina/ carboplatino). En la

actualidad, se encuentran en desarrollo nuevas terapias emergentes con dianas en vía RAS-MAPK e inmunomoduladoras.

Neurofibromas: los neurofibromas cutáneos no suelen requerir tratamiento. Se puede hacer tratamiento sintomático del prurito con antihistamínicos o gabapentina y tratamiento estético en los neurofibromas sésiles o pedunculados mediante exéresis, láser o electrodissección; plexiformes suelen tener indicación quirúrgica, aunque a veces es difícil la resección completa y es frecuente la aparición de secuelas por las dificultades técnicas de la propia cirugía al ser tumores profundos y en íntima relación con los tejidos próximos.

Pronóstico

Se estima que la expectativa de vida de los pacientes con NF1 es alrededor de 8 años menor que en la población general. La presencia de tumores malignos es la primera causa de esta disminución de la supervivencia.

REFERENCIAS

Neurofibromatosis Tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen): reporte de 2 casos en Julio Del 2011, de César Salas Alanís, Rafael de la Garza Ramos y Rodrigo Cepeda Valdés.

Hernández Muela S, Navío Anaya M, De la Osa Langreo A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A, et al. Neurofibromatosis tipo 1. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:341-352.

Neurofibromatosis tipos 1 y 2 María Florencia Correa y Natalia Inés Pasik Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina 2019