





# **NEUROFIBROMATOSIS**

**Dr. IGNACIO PASCUAL-CASTROVIEJO**

**ESCUELA LIBRE EDITORIAL  
FUNDACIÓN ONCE  
MADRID  
2001**

Tanto el Autor como la Editorial renuncian expresamente a cualquier posible beneficio derivado de la edición de esta obra a favor de la Asociación Española de Neurofibromatosis.

Con la colaboración de:



Edita:



[www.aeef.com](http://www.aeef.com)

Asociación Española de Neurofibromatosis  
Tno. 91 726 48 23

© 2001, Ignacio Pascual-Castroviejo

Edita: Fundación ONCE

Realización: Galenas

ISBN: 84-88816-73-1

Depósito Legal: M-37182-2001

Impresión: Gráfica Monterreina, S.A.

Cabo de Gata, 1-3. Área Empresarial Andalucía. Sector 2. 28230 Pinto (Madrid)

Ninguna parte de esta obra incluido el diseño de la cubierta puede ser reproducido, transmitido en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin obtener el permiso por escrito del editor.



el mayor deseo de conseguir, finalmente, lo mejor para los pacientes. A todos ellos les expreso mi mayor agradecimiento.

La Fundación ONCE, como ya es usual en ella, contribuye con gran generosidad a cualquier acción filantrópica y la edición de este libro lo es. Por ello, merece el agradecimiento de cuantos están involucrados en una mejor atención a los sujetos con NF. Finalmente, quiero agradecerle al Centro Especial de Empleo Galenas el esfuerzo enorme que ha tenido que desarrollar para conseguir el diseño e impresión de este libro en un tiempo inverosímil y, además, hacerlo con tan alta calidad tipográfica.

*Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo*  
*El editor*

Mayo del 2001

## **Contribuyen como autores**

Dr. Santiago Amaya Alarcón  
Jefe del Servicio de Ortopedia Infantil  
Hospital Universitario “S. Ramón y Cajal”  
Madrid

Dra. Elisabet Ars  
Grupo de Investigación  
de las Neurofibromatosis  
Centro de Genética Médica y Molecular  
Hospital “Duran y Reynals”  
Barcelona

Dr. Miguel Burgueño García  
Servicio de Cirugía Maxilofacial  
Hospital Universitario “La Paz”  
Madrid

Dr. Xavier Estivill  
Grupo de Investigación  
de las Neurofibromatosis  
Centro de Genética Médica y Molecular  
Hospital “Duran y Reynals”  
Barcelona

Dra. María Concepción Hernández-Chico  
Unidad de Genética Molecular  
Hospital Universitario “S. Ramón y Cajal”  
Madrid

Dra. Conxi Lázaro  
Grupo de Investigación  
de las Neurofibromatosis  
Centro de Genética Médica y Molecular  
Hospital “Duran y Reynals”  
Barcelona

Dr. Juan Carlos López Gutierrez  
Unidad de Cirugía Plástica Pediátrica  
Hospital Universitario “La Paz”  
Madrid

Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo  
Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica  
Hospital Universitario “La Paz”  
Madrid

Dr. Samuel-Ignacio Pascual Pascual  
Jefe de la Unidad Neuromuscular  
Servicio de Neurología Pediátrica  
Hospital Universitario “La Paz”  
Madrid

Dr. Adolfo Pou Serradell  
Jefe del Servicio de Neurología  
Hospital Universitario “del Mar”  
Barcelona

Dra. Silvina Rafia  
Servicio de Neurología Pediátrica  
Hospital Universitario “La Paz”  
Madrid

Dra. Goretti Robayna Torres  
Dermatóloga  
Madrid

Dr. Francisco Javier Sánchez Pérez-Grueso  
Unidad de Escoliosis  
Hospital Universitario “La Paz”  
Madrid

Dr. Eduard Serra  
Grupo de Investigación  
de las Neurofibromatosis  
Centro de Genética Médica y Molecular  
Hospital “Duran y Reynals”  
Barcelona

Dra. M<sup>a</sup> Carmen Valero  
Departamento de Bioquímica  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma  
Madrid



*A los pacientes con neurofibromatosis de los que aprendimos casi todo sobre ellas y a los que deseamos prestar nuestro mejor servicio con la publicación de este libro.*

*Los autores*







CAPÍTULO 14	249
BASES MOLECULARES	
DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1	249
Genética de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)	249
El gen NF1	251
Organización del gen NF1	252
Estructura de exones e intrones	252
Región promotora y 3'UTR	254
Pseudogenes	254
Procesamiento del mRNA NF1	255
Splicing alternativo del pre-mRNA NF1	256
Editing del mRNA NF1	257
Espectro mutacional germinal	258
Relación entre genotipo y fenotipo	261
Mutaciones somáticas en el gen NF1	264
La Neurofibromina	266
Función	269
CAPÍTULO 15	295
BASES MOLECULARES DE LA	
NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (NF2)	295
El diagnóstico de la NF2	295
Incidencia, prevalencia y tasa de mutación de la NF2	297
La identificación del gen NF2	298
Análisis mutacional del gen NF2.	300
El fenómeno del mosaicismo en la NF2	303
La función de la proteína merlina (schwannomina).	304
CAPÍTULO 16	313
MODELOS EXPERIMENTALES E	
INVESTIGACIÓN EN NEUROFIBROMATOSIS	313
Modelos experimentales.	314
CAPÍTULO 17	323
EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO	
DE LAS NEUROFIBROMATOSIS	323
Estudios de ligamiento genético	
(estudios genéticos indirectos).	323
Identificación de la mutación causante	
de la enfermedad (consejo genético directo).	326
La realización del estudio genético y	
la información derivada del mismo.	328
El consejo genético.	331
ÍNDICE ALFABÉTICO	333

## CAPÍTULO 1

# INTRODUCCIÓN E HISTORIA. EPIDEMIOLOGÍA: PREVALENCIA

**Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo**

### Conceptos básicos

Neurofibromatosis (NF) es el término con el que se conoce a este trastorno neurocutáneo, el más frecuente de los de afectación melánica de la piel que, a finales de la década de los 90, se dividió en dos entidades diferentes desde los puntos de vista genético y patológico. Una es la neurofibromatosis de von Recklinghausen, también llamada neurofibromatosis periférica o neurofibromatosis tipo 1 (NF1), que se transmite por vía autosómica dominante a través del cromosoma 17q11.2.

La otra neurofibromatosis, a la que se llama central, y que también es conocida como neurofibromatosis tipo 2 (NF2), al igual que la NF1, tiene carácter hereditario con transmisión autosómica dominante a través del cromosoma 22.

En la actualidad, ambas entidades quedan encuadradas en el capítulo de “trastornos neurocutáneos” (es verdad que las alteraciones cutáneas en la NF2 suelen ser mínimas) y va pasando al olvido –excepto por quienes no están muy introducidos en el tema- el término de facomatosis, concepto creado por van der Hoeve (1933)(1), que doce años antes, en 1921, había encontrado lesiones retinianas en los sujetos con esclerosis tuberosa de Bourneville(2) y entre 1921 y 1933 fue describiendo hallazgos similares, pero no iguales, en las enfermedades de von Recklinghausen y de von Hippel-Lindau(2,3). Por tanto, el término facomatosis, meramente morfológico y descriptivo, referido en un principio a los ojos(1-3) y después extendido como concepto general tumoral a otros órganos de naturaleza histológica muy diversa –durante muchos años las tres facomatosis admitidas eran las anteriormente mencionadas, von Recklinghausen (ahora NF1), Bourneville (después más conocida con el nombre actual de esclerosis tuberosa), y enfermedad de von Hippel-Lindau- es un concepto ya extinto y ni siquiera se menciona en algunos de los libros más actuales sobre el tema.

La razón por la que la NF1 o enfermedad de von Recklinghausen recibe el nombre de neurofibromatosis periférica es por el gran predominio de su patología en el sistema nervioso periférico, bajo diversos tipos de afectación, aunque, en verdad, esta entidad puede ser considerada como una de las enfermedades sistémicas cuya patología alcanza a más órganos, siendo muy pocas o tal vez ninguna estructura corporal las que escapan a su localización en un porcentaje mayor o menor de casos.

La NF2 recibe el nombre de neurofibromatosis central porque su patología fundamental se encuentra en los nervios estatoacústicos (schwannoma del VIII nervio craneal) y en los espacios intracraneales y espinales, con predominio de meningiomas y astrocitomas.

La frecuencia en la presentación de ambos trastornos es muy distinta ya que, mientras la NF1 se observa con una prevalencia de 1: 3000 a 4000 sujetos nacidos, la NF2 se presenta en 1: 40.000 nacidos.

Se puede decir que la NF1, aún siendo un trastorno con patología predominantemente neurológica, puede observarse en ocasiones por médicos de cualquier especialidad, preferentemente cirujanos, mientras que la NF2 es un trastorno que raras veces es visto por especialistas que no sean neurólogos o neurocirujanos.

Los avances experimentados en los últimos años en el estudio de estas enfermedades en el campo de la genética molecular, hace que los nuevos conocimientos sobre estos dos trastornos vengán predominantemente por esta vía y, aunque de momento su repercusión positiva se deja sentir primordialmente en las facetas diagnóstica y de asesoramiento preventivo, es de esperar que en un futuro no muy lejano se recojan también las repercusiones de los hallazgos genéticos en el campo terapéutico.

## Historia

La NF1 recibe el nombre de enfermedad de von Recklinghausen debido a que este autor publicaba una monografía en 1882(4) en la que hacía una excelente descripción de las lesiones cutáneas y del sistema nervioso periférico, relacionando ambas y refiriendo que el trastorno era familiar y no adquirido. Naturalmente, como ocurre con la mayor parte de la patología humana, el cuadro ya había sido mencionado anteriormente en diversos escritos desde los primeros siglos de esta era y especialmente desde comienzos del siglo XIII(5). El primer caso que aparece ilustrado en la literatura quizás sea el de





padecía la enfermedad de von Recklinghausen fue el cirujano Frederick Treves, que encontró al “hombre elefante” como una rareza guardada en la trastienda de un verdulero del que lo tomó para tenerlo internado durante tres años en el hospital London de Whitechapel, publicándolo como un caso de deformidad congénita (24), relatando de nuevo su historia en otra publicación que hizo casi cuarenta años más tarde que la anterior (25) y treinta años después del fallecimiento de Joseph Merrick, con quien no parece se identificó tanto afectivamente ya que se refería a él como John y no como Joseph, que era su nombre, y tampoco relacionó su cuadro con la NF. El primero que sugirió que el “hombre elefante” podría tener NF fue el dermatólogo inglés Weber (26), si bien Joseph Merrick no tenía manchas café con leche. El antropólogo Asley Montagu (27) y la película de David Lynch mostraron el factor humano del “hombre elefante”, pero no entraron, lógicamente, en la naturaleza patológica de este personaje, al igual que ocurre con otras publicaciones analíticas posteriores (28, 29). El hecho de que “el hombre elefante” no tuviera manchas café con leche y que las deformidades sectoriales externas y las alteraciones óseas subyacentes, muy bien visibles en las ilustraciones del libro de Riccardi (15), fueran muy parecidas al síndrome de Proteus, que acababa de ser descrito, sugirió a los genetistas Tibles y Cohen (1986) (30), que “el hombre elefante” presentaba síndrome de Proteus y no NF1.

## Epidemiología: Prevalencia

Los primeros estudios epidemiológicos publicados (Crowe et al, 1956) (14) señalaban una prevalencia de sujetos que padecían neurofibromatosis (entonces no existía todavía la diferenciación entre los tipos 1 y 2) que oscilaba -como cifra estimativa con tendencia a ser prudentes- entre 3 y 4 sujetos de 10.000 nacidos. A partir del final de los ochenta y principio de los noventa, tras la inequívoca diferenciación de los tipos 1 y 2 como entidades con características clínicas, radiológicas, patológicas y genéticas diferentes, comenzaron a publicarse trabajos epidemiológicos separados de ambos trastornos. En estos primeros trabajos se señalaban prevalencias que oscilaban aproximadamente entre 1 por cada 7.000 en el norte de Italia (31), 1 por cada 6.000 en una región de Ontario (Canadá) (32), 1 por cada 4.500 en el este de Gales (33), 1 por cada 3.000 en el norte de Finlandia (34), 1 por cada 2.000 en una zona de Nueva Zelanda (35), y 1 por cada 1.000 habitantes en Israel(36). Tal vez por esta discordancia en los números se redondea la cifra en alrededor de 1 por cada 3.000 sujetos (37).

Se ha visto que la NF1 se presenta con frecuencia similar en todas las razas. Sin embargo, hay algunas complicaciones asociadas a la NF1 que aparecen preferentemente en etnias determinadas, como ocurre con los tumores carcinoides, que se desarrollan preferentemente en la raza negra (38), mientras que el glioma de quiasma se observa con mucha menor frecuencia en la raza negra que en la blanca y en los hispanoamericanos (39).

El riesgo de padecer neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) viene determinado no sólo de su carácter hereditario por vía autosómica dominante, sobre la que se pueden tomar medidas preventivas como es la de evitar tener hijos o el estudio intrauterino intentando detectar el padecimiento de la enfermedad por el feto, si bien todavía con poca seguridad sobre los resultados de la investigación al día de hoy, sino también de la frecuencia de las mutaciones “de novo”, que se dan en una alto porcentaje de casos, estimado en aproximadamente el 50%, cuya base originaria de la alteración genética permanece todavía desconocida. Por ello su aparición es imprevisible, impidiendo el tomar algún tipo de medida preventiva, ya que las posibilidades de que el trastorno aparezca en otro hermano son muy remotas en esta forma. En algunos estudios se ha encontrado una edad paterna más alta en los casos de NF1 debidos a nuevas mutaciones que en el resto de la población (40,41), pero este hecho no ha sido confirmado por la mayoría de los autores (31-33,42).

La penetrancia de las mutaciones patogénicas de la NF1 en el adulto es completa o se aproxima a ello. Las manifestaciones de la NF1 van aumentando con la edad, no siendo evidenciables algunas de ellas durante los primeros años de vida, por lo que no sirven los criterios dados en la reunión de expertos y publicados en 1988(23) para el diagnóstico en niños portadores de mutaciones de la NF1 (43,44). El diagnóstico puede hacerse casi con certeza a los 8 años de edad en casi todos los afectados y con certeza del 100% en los sujetos de 20 años en adelante (37,44).

Más del 80% de las nuevas mutaciones de la NF1 son de origen paterno(42,45). Sin embargo hay un 5% de deleciones submicroscópicas que son más de origen materno que paterno (46).

La prevalencia de la NF1 parece estancada, aunque es de prever que en los años venideros no encontraremos fácilmente familias con 3 ó 4 hijos de un padre con NF1 y, por tanto, portador de la enfermedad, ya que los afectados van tomando conciencia del problema y se preocupan por evitarlo, los médicos conocen mejor la enfermedad y se preocupan por una información cada vez más adecuada y científica.

Pese a que la muerte de un cierto porcentaje de sujetos ocurre antes que en la población normal, ello sólo atañe en relación con un reducido número de patologías, especialmente asociadas a tumores malignos, pero la mayoría de las veces éstos se presentan en la edad adulta, cuando ya se han tenido los hijos y se ha dado por finalizada la reproducción en la pareja (47,48).

La NF1 es, a gran distancia, el más frecuente de los trastornos neurocutáneos discrómicos (49,50), y se había creído hasta recientemente que era también el más frecuente de todos los trastornos neurocutáneos. Sin embargo, la inclusión como trastorno de origen vascular (de la familia de los síndromes de Sturge-Weber, Klippel-Trenaunay, etc.) del síndrome que conjuga hemangiomas cutáneos de diversa naturaleza (planos, capilares, cavernosos) con gran variedad de alteraciones estructurales vasculares intra y extracraneales, cerebelosas, cerebrales, cardíacas, medulares, torácicas, abdominales, lumbosacras, etc. (51), hacen de este cuadro una enfermedad sistémica equiparable a la NF1 y, además, constituye una entidad mucho más frecuente que ésta (51).

## **Seguimiento de la NF1**

La NF1 es un trastorno del que se pueden esperar sorpresas a lo largo de toda la vida en forma de patología que aparece, pero que rara vez desaparece, y que se debe estar preparado continuamente ante la posibilidad de su presentación. Por ello, un paciente con NF1 no puede dejar de ser controlado médicamente nunca. Se estima que todo sujeto que presente NF1 debe pasar revisión médica por expertos en esta enfermedad al menos una o dos veces por año (52).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Hoeve J. Les phacomatoses de Bourneville, de Recklinghausen et de von Hippel-Lindau. *J Belg Neurol Psychiatr* 1933; 33: 752.
2. Van de Hoeve J. Augengeschwilste bei der tuberösen Hirnsklerose (Bourneville) und verwandten Krankheiten. *Albrecht Graefes Arch Ophthalmol* 1921; 105: 880.
3. Van der Hoeve J. Eye symptoms in phacomatoses. *Trans Ophthal Soc UK* 1933; 52: 380.
4. Von Recklinghausen FD. Über die Multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu Multiplen Neuomen. *Festschrift für Rudolf Virchow*. Berlin. August Hirschwald 1882: 1-138.
5. Mulvihill JJ. Introduction and history. En: Rubenstein AE, Korf BR. *Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health-care Professionals*. New York. Thieme Medical Publishers 1990: 2-12.
6. Von Tilesius WG. *Historia Pathologica Singularis Cutis Turpitudinis J. Godofredi Rheinhardi Viri 50 Annorum*. Leipzig. SL Crusius 1793.
7. Virchow R. Über einem Fall von Vielfachen Neuomen (Faserkerngeschwulsten) mit ausgezeichneter localer Recidivfahikeit. *Virchows Arch [A]* 1857; 12:144.
8. Powell PP. Schematic presentation of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1): an aid for patient and family. *Neurofibromatosis* 1988; 1: 164-5.
9. Adrian C. Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen. *Beitr Klin Chir* 1901; 31: 1-98.
10. Verocay J. Zur Kenntnis der Neurofibrome. *Beitr Pathol Anat* 1910; 48: 1-68.
11. Hosoi K. Multiple neurofibromatosis (von Recklinghusen disease) with special reference to malignant transformation. *Arch Surg* 1931; 22: 258-81.
12. Lisch K. Über Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknötchen bei Neurofibromatose (Recklinghausen). *Z Augenheilkd* 1937; 93: 137-43.
13. Davis FA. Primary tumors of the optic nerve (a phenomenon of von Recklinghausen's disease). *Arch Ophthalmol* 1954; 23: 735-821 y 957-1022.

14. Crowe FW, Schull WJ, Neil JW. A clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield. Charles C Thomas 1956.
15. Riccardi VM, Mulvihill JJ. (Edit). Advances in Neurology, Vol 29: Neurofibromatosis (von Recklinghausen Disease). Genetics, Cell Biology, and Biochemistry, New York. Raven Press 1981: 1-282.
16. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305: 1617-27.
17. Riccardi VM. The multiple forms of neurofibromatosis. Pediatr Rev 1982; 3: 292-8.
18. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Clinical heterogeneity. Curr Probl Cancer 1982; 7 (2): 1-34.
19. Riccardi VM (Editor-in-Chief). Neurofibromatosis. Basel. Karger. 1988; 1: 1-64.
20. Barker D, Wright E, Nguyen K et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentric region of chromosome 17. Science 1987; 236: 1100-2.
21. Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ et al. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. Science 1987; 236: 317-9.
22. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature 1987; 329: 246-8.
23. National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988. Neurofibromatosis: Conference statement. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.
24. Treves F. A case of congenital deformity. Trans Pathol Soc London 1885; 36: 494-8.
25. Treves F. The Elephant Man and other reminiscences. London. Cassell 1923.
26. Weber FP. Cutaneous pigmentations as an incomplete form of Recklinghausen's disease, with remarks on the classification of incomplete and anomalous forms of Recklinghausen's disease. Br J Dermatol 1909; 21: 49-53.
27. Montague A. The Elephant Man. A study in human dignity. London. EP Dutton 1979.







Aunque no ha pasado mucho tiempo desde que se sentaron estos criterios, las técnicas diagnósticas, sin embargo, avanzaron mucho y se ha podido comprobar que tal vez otros criterios debieran admitirse para el diagnóstico de la NF1. El primero que está llamando a la puerta para ser considerado como el octavo criterio es la presencia de zonas cerebrales de hiperseñal en T2 cuando se realiza estudio por resonancia magnética (RM). Se ha visto que un porcentaje alto, que oscila entre el 50% y el 70% de los casos (2-6), aunque incluso se han dado cifras más altas, presenta zonas de hiperseñal en T2 en diversas partes cerebrales, especialmente en tálamos y ganglios de la base, tronco cerebral y cerebelo. Hay quien ha encontrado estas zonas de hiperseñal hasta en un 57% de los casos, incluidos dos pacientes con gliomas de vías ópticas, que no tenían manchas café con leche ni otros criterios de NF1 y, por tanto, no reuniendo los dos criterios para el diagnóstico del trastorno, reclamando esta alteración neurorradiológica como un criterio adicional a los siete previamente aceptados (7).

Por otra parte, hay alteraciones de la NF1 que no están totalmente desarrolladas en el 100% de los casos hasta los 20 años, aunque lo están casi con seguridad a partir de los 8 años (8,9). Ello ocurre con los nódulos de Lisch.

Otro tanto puede decirse de los datos aportados por el estudio coriorretiniano por angiografía enriquecida con verde-indocianina (no por fluoresceína ya que el epitelio retiniano pigmentado con melanina bloquea la visibilidad a la luz). La verde-indocianina combinada con luz infrarroja y utilizando oftalmoscopio laser con scanner, permite observar la existencia de anomalías coroideas en el 100% de los casos con NF1 cuyas edades van desde la infancia hasta la vejez según publicaciones recientes (10). Naturalmente, estos dos estudios requieren medios técnicos sofisticados, que no están al alcance de todos los centros, y también su elevado coste hace que el conseguir ambos estudios no sea tarea fácil.

Aunque el descubrimiento de la mutación genética en el cromosoma 17q11.2 y la identificación de la proteína involucrada en la producción de la enfermedad, la neurofibromina (11-13), fue un paso decisivo para la identificación de la enfermedad y su diferenciación de la NF2, el sustrato fundamental del diagnóstico sigue estando todavía en las alteraciones clínicas. Hay autores que, pese a los nuevos hallazgos en el conocimiento de la NF1 sugeridos después de 1988, no creen necesario haya que cambiarlos ni introducir ninguno de los nuevos hechos (14).



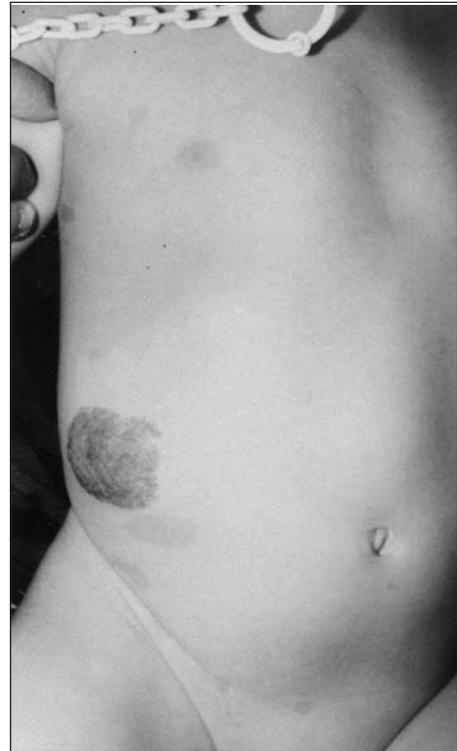
**Fig. 2-1.** Dos hermanos de 13 y 11 años con manchas café con leche de diverso tamaño en la espalda.

Hay que señalar, sin embargo, que no todos los criterios clínicos mencionados son fáciles de identificar. Los nódulos de Lisch son escasísimos en los diez primeros años de vida y su desarrollo suele tener lugar a partir de entonces. Por otra parte, su observación requiere el estudio por lámpara de hendidura y, por tanto, de la participación de oftalmólogos especializados con este tipo de lesiones, que no disponen siempre del tiempo suficiente para la exploración, teniendo en cuenta que muchos de los niños con NF1 presentan síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA) (15), y su colaboración durante la edad infantil y preadolescente suele ser escasa. El estudio con verde-indocianina es incluso más complicado de realizar y mucho más caro y todavía está al alcance de pocos (10). No obstante, puede abrir puertas en un futuro próximo para el diagnóstico precoz de la NF1, al menos mientras la genética molecular no proporcione resultados a más corto plazo, más baratos y con un mayor porcentaje de fiabilidad.

Por otra parte, hay signos en los ancestros (manchas café con leche, neurofibromas subcutáneos, lesiones óseas, algunos tipos de tumores) que van a ser valorados también como criterios diagnósticos y no siempre es posible detectarlos pronto. Existen, además, casos que pueden ser considerados como



Algunas veces se pueden percibir desde el nacimiento, pero lo más habitual es que su presencia sea detectada a lo largo de las primeras semanas o meses. En un principio son de color poco oscuro, pero se van pigmentando más a medida que pasa el tiempo, al igual que también aumenta paulatinamente su número. Su tamaño es variable y van desde un moteado fino y numeroso que puede aparecer desde un principio por todo el cuerpo, mezclado con manchas de mayor superficie y de tamaños y formas muy heterogéneos. Estas manchas café con leche pueden localizarse en cualquier parte de la piel corporal (fig. 2-1) excepto en las palmas de las manos y las plantas de los pies. En el



**Fig. 2-3.** Manchas café con leche y angioma cavernoso cutáneo en abdomen de una niña con NF1 y síndrome de Pascual-Castroviejo II.

cuero cabelludo pueden encontrarse, pero menos frecuentemente que en la piel de otras zonas. Manchas marrón oscuro, pequeñas, numerosas y de tamaño uniforme, que presentan aspecto de pecas, pueden aparecer desde el comienzo de la segunda década en ángulos axilares e inguinales, que aumentan en densidad y en color a medida que pasa el tiempo (fig. 2-2). Posteriormente, aparece el mismo tipo de manchas, con mayor densidad en toda la zona torácica, espalda, cuello, cara y a veces por todo el cuerpo. Hay





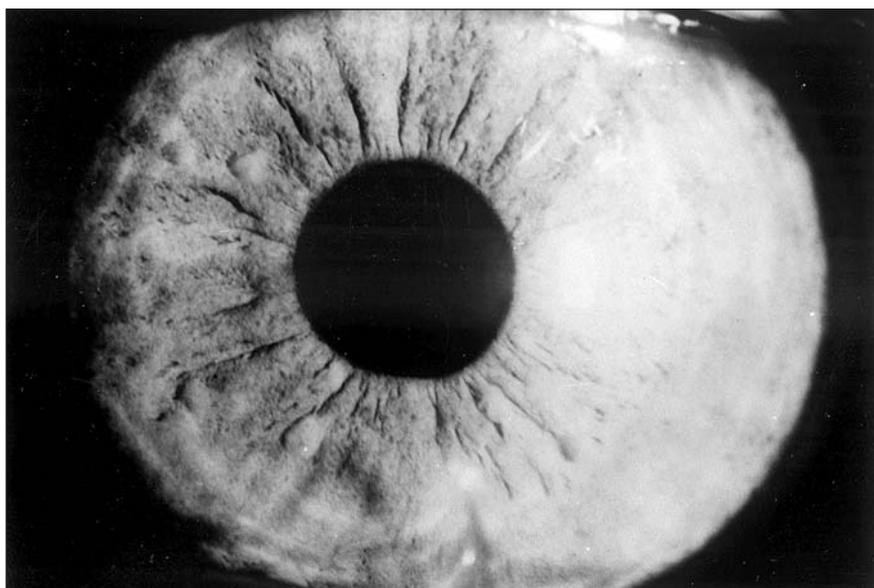


Fig. 2-6. Nódulos de Lisch de diverso tamaño en el iris (amabilidad del Prof. J Murube).

hecho ha sido observado tanto experimentalmente como en aplicación clínica humana en sujetos con NF1, considerando, por ello, que los análogos de la vitamina D3 –tanto en aplicación tópica como sistémica- pueden disminuir la pigmentación de las manchas café con leche e impedir el desarrollo de neurofibromas en pacientes con NF1 (22). Estos estudios, aunque preliminares, abren una puerta a la esperanza de un remedio eficaz para estos trastornos cutáneos tan importantes, si bien la eficacia parece que no alcanza a manchas de una gran pigmentación.

### **Alteraciones oculares**

Los ojos están entre las estructuras más determinantes para el diagnóstico de la NF1, especialmente durante los primeros años de la vida. La patología que los afecta puede ser extrínseca y/o intrínseca. Los procesos que alteran al ojo desde fuera del globo ocular son principalmente los neurofibromas de párpado y/o de órbita, las displasias craneofaciales y los tumores del nervio óptico. La patología intrínseca del ojo la constituyen los nódulos de Lisch y las anomalías coroideas. Naturalmente, la patología visual más importante en la NF1 la constituyen los tumores de vías ópticas, que se presentan en los primeros años de la vida y que se exponen con amplitud en el capítulo de tumores, al igual que la afectación derivada de la oclusión del ojo por los



oftalmoscopio laser con scanner ha permitido observar anomalías corioideas en el 100% de los casos con NF1 cuyas edades van desde la infancia hasta la vejez (27). Las anomalías consisten en manchas brillantes de muy diferentes tamaños y densidad. Se piensa que los neurofibromas corioideos, o nódulos corioideos, tienen naturaleza refractaria ya que los cuerpos ovoides corresponden a células de Schwann con proliferación neoplásica organizadas en anillos concéntricos rodeando un axón (30). Este material refractario probablemente bloquea la fluorescencia desde los vasos corioideos subyacentes y da lugar a la aparición de las zonas con apariencia hipofluorescente. La verde-indocianina se extravasa en el estroma corioideo y probablemente en las regiones corioideas por lo que las zonas hipofluorescentes pueden no ser visibles en fases tardías de la angiografía con este contraste (27).

**TABLA 2-1. NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1**

Fenotipo correspondiente a delección genética completa
Formas de NF1 alternativas (casos con hechos incompletos o atípicos)
- NF mixta
- NF localizada
. NF segmentaria
. NF gastrointestinal
. NF espinal familiar
. Manchas café con leche familiares
- Formas relacionadas con la NF1
. NF/ Síndrome de Noonan
. Síndrome de Watson

**Heterogeneidad de la NF1: Formas atípicas de NF**

Riccardi (1982) (31) observaba la heterogeneidad de la NF1 y proponía una clasificación en la que se incluían siete tipos diferentes. Posteriormente, otros autores proponían nuevas formas, ninguna de ellas unánimemente aceptadas hasta el momento, ya que siguen siendo válidos los conceptos vertidos en la conferencia de consenso sobre neurofibromatosis publicada en 1988 (1). Posteriormente se han propuesto otras clasificaciones en las que se intenta compaginar las alteraciones clínicas con los nuevos avances en la genética molecular (32,33). La variabilidad de las alteraciones clínicas no sólo está



Fig. 2-7. NF1 segmentaria. Gran mancha café con leche que se extiende por zona glútea y muslo derechos.

entre sujetos de diferente origen sino incluso entre los de la misma familia. Manejando los principales parámetros clínicos de la enfermedad –aspecto externo general, morfología facial, talla, lesiones cutáneas, otros tipos de lesiones de cualquier localización, ubicación generalizada o segmentaria de la patología y malignización- y las características de las mutaciones genéticas, hay autores que reconocen otros varios fenotipos clínicos (33) (Tabla 2-1).

Los diversos fenotipos clínicos pueden deberse al alto pleiotropismo del gen que, dependiendo de su tipo de mutación, se va a manifestar clínicamente afectando a determinadas estructuras o sistemas (33,34). Hay que tener en cuenta que el gen de la NF1, localizado en el cromosoma 17q11.2, es de una amplitud superior a 300 kilobases (kb) de DNA genómico. Este gen codifica un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de 11-13 kb con al menos 59-60 exones (11-13,34-38). La neurofibromina es la proteína codificada por el gen de la NF1, que contiene 2818 aminoácidos, con una masa molecular de alre-





Los casos descritos son todavía muy pocos y se ha observado en algunos de ellos traslocación entre los cromosomas 12 y 14 (53). Existen dudas sobre la existencia o no de mutaciones en el locus de la NF1.

**NF espinal familiar:** Es comentada en: Tumores espinales (capítulo 8).

**Neurofibromatosis - Síndrome de Noonan:** El fenotipo del síndrome de Noonan, un cuadro dismórfico complejo que afecta a diferentes estructuras corporales, a la inteligencia y a la morfología externa, con cierto parecido al síndrome de Turner (cromosomas sexuales X0), ha sido relacionado con la NF1 (58). Los signos clínicos más característicos del síndrome de Noonan son: retraso mental moderado, hipertelorismo, criptorquidia, ptosis palpebral, cuello corto, orejas de implantación baja, estatura corta, malformaciones cardíacas (entre las que son las más frecuentes la estenosis pulmonar y, en menor grado, la anomalía de Ebstein, conducto arterioso, etc); también se observan a veces cabello rizado, exoftalmos, curvatura antimongoloide de los ojos, aumento de la separación de los dientes, mamilas supernumerarias, pecho excavado, hernia inguinal y algunas otras anomalías. Casi siempre se encuentran en uno de los padres alguno de los signos presentes en los sujetos afectados. En la mayoría de los casos de síndrome de Noonan no se observa signo alguno de NF. Los casos de síndrome de Noonan con signos de NF pueden mostrar alteraciones cromosómicas, algunas veces afectando a un brazo largo del cromosoma 12 (59). La asociación de síndrome de Noonan y NF se ha encontrado tanto en casos familiares (60-63) como en casos esporádicos. La variedad sintomatológica es muy amplia, pudiéndose encontrar en la misma familia sujetos con síndrome de Noonan con y sin asociación a NF1 (62).

Se han descrito algunas familias de dudoso parecido con la morfología del síndrome de Noonan y con sólo algunos hechos de la NF1, pero sin cumplir con los criterios requeridos para catalogarse como NF1 (59,60). En las familias referidas en estos dos trabajos existían alteraciones que afectaban a alguna zona del gen de la NF1. En una se encontró duplicación, doble 42-bp en el exón 28 del gen de la NF1 (59) y, en la otra, una delección 3 bp en el exón 17 del gen de la NF1. En ambos casos se incumplen los criterios de diagnóstico de la NF1 existentes hasta el momento, y, además, las mutaciones del gen de la NF1 son distintas a las de la forma clásica de este trastorno. Al igual que ocurre con el resto de variedades de NF expuestas anteriormente, también en

el síndrome de Noonan-NF se sugiere que el gen que lo origina es un alelo del locus genético de la NF1 (33), ya que se considera que no hay otra correlación genotípica-fenotípica correspondiente a la NF1 que aquella en que existe delección del gen entero (64). Su individualidad como entidad patológica es un interrogante que se plantea con frecuencia.

**Síndrome de Watson:** En muchos puntos se confunde con el síndrome de Noonan ya que presenta parecidas características, tales como talla y cuello cortos, cardiopatía congénita (estenosis de la arteria pulmonar, además de las manchas café con leche y una inteligencia baja). El cuadro fue descrito por Watson en 1967 (65), y tiene carácter hereditario con transmisión autosómica dominante, con un fenotipo menos variable de lo que se observa habitualmente en la NF1. Los sujetos afectados de síndrome de Watson pueden presentar también nódulos de Lisch, neurofibromas cutáneos y zonas de hiperseñal intracraneal en el estudio de RM en T2 (66,67). Su relación con la NF1, por tanto, es indudable e incluso hay descrito un paciente con una delección de 80 kb del gen de la NF1 (68), lo cual parece indicar que el síndrome de Watson se corresponde con una variante alélica de la NF1.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
2. Goldstein SM, Curlless RG, Post JD, Quencer RM. A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. *Arch Neurol* 1989; 46: 1222-4.
3. Duffner PK, Cohen ME, Seidel G, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989; 39: 373-8.
4. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol* 1993; 8:395-402.
5. Di Paolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high signal intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195: 721-4.





33. 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 (Sem Med Genet)* 1999; 89: 7-13.
34. Upadhyaya M, Cooper DN. The mutation spectrum in neurofibromatosis type 1 and its underlying mechanism. En: Upadhyaya M, Cooper DN (ed): *Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype*. Oxford. BIOS Scientific Publisher 1998: 65-8.
35. Barker D, Wright E, Nguyen K et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987; 236: 1100-2.
36. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LG et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell* 1987; 49: 589-94.
37. Gutman DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9914-8.
38. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 1996; 33: 2-17.
39. Haber D, Harlow E. Tumour suppressor genes: evolving definitions in the genome age. *Nature Genet* 1997; 16: 320-2.
40. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 597-601.
41. De Clue JE, Papageorge AG, Fletcher JA. Abnormal regulation of mammalian p21 ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 1992; 69: 265-73.
42. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA et al. Aberrant regulation of ras protein in malignant tumor cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 1992; 365: 713-5.
43. Kayes LM, Burke W, Riccardi VM et al. Deletion spanning the neurofibromatosis 1 gene: Identification and phenotype of five patients. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 424-36.
44. Wu BI, Austin MA, Schneider GH et al. Deletion of the entire NF1 gene detected by FISH: Four deletion patients associated with severe manifestations. *Am J Med Genet* 1995; 59: 528-35.

45. Leppig KA, Viskochil DH, Neil S et al. The detection of contiguous gene deletions at the neurofibromatosis 1 locus with fluorescence in situ hybridisation. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72: 95-8.
46. Wu BL, Schneider GH, Korf BR. Deletion of the entire NF1 gene causing distinct manifestations in a family. *Am J Med Genet* 1997; 69: 98-101.
47. Hager CM, Cohen PR, Tschien JA. Segmental neurofibromatosis: case reports and review. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 864-9.
48. Moss C, Green SH. What is segmental neurofibromatosis?. *Br J Dermatol* 1994; 130: 106-10.
49. Boltshauser E, Stocker H, Mächler M. Neurofibromatosis type 1 in a child of a parent with segmental neurofibromatosis (NF-5). *Neurofibromatosis* 1989; 2: 244-5.
50. Colman SD, Rasmussen SA, Ho VT et al. Somatic mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1 gene. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 484-90.
51. Abeliovich D, Gelman-Kohan Z, Silverstein S et al. Familial café-au-lait spots: a variant of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 1995; 32: 985-6.
52. Wu BL, Boles RG, Yaari H et al. Somatic mosaicism for deletion of the entire NF1 gene identified by FISH. *Hum Genet* 1997; 99: 209-13.
53. Lazaro C, Gaona A, Lynch M et al. Molecular characterization of the breakpoints of a 12-kb deletion in the NF1 gene in a family showing germline mosaicism. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1044-9.
54. Brunner HG, Hulsebos T, Steiljen PM et al. Exclusion of the neurofibromatosis 1 locus in a family with inherited café-au-lait spots. *Am J Med Genet* 1993; 46: 472-4.
55. Charrow J, Listernick R, Ward K. Autosomal dominant multiple café-au-lait spots and neurofibromatosis-1: evidence of non-linkage. *Am J Med Genet* 1993; 45: 606-8.
56. Heimann R, Verhest A, Verschraegen J et al. Hereditary intestinal neurofibromatosis. I. A distinctive genetic disease. *Neurofibromatosis* 1988; 1: 26-32.
57. Verhest A, Heimann R, Verschraegen J et al. Hereditary intestinal neurofibromatosis. II. Translocation between chromosomes 12 and 14. *Neurofibromatosis* 1988; 1: 33-6.
58. Allanson JE, Hall JG, Van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985; 21: 457-62.



59. Brady AF, Jamieson CR, van der Burgt I et al. Further delineation of the critical region for Noonan syndrome on the long arm of chromosome 12. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 336-7.
60. Tassabehji M, Strachan T, Sharland M, et al. Tandem duplication within a neurofibromatosis type 1 (NF1) gene exon in a family with features of Watson syndrome and Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 90-5.
61. Quattrin T, Mc Pherson E, Putnam E. Vertical transmission of the neurofibromatosis/Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1987; 26: 645-9.
62. Colley A, Donnai D, Evans DGR. Neurofibromatosis/Noonan phenotype: a variable feature of type 1 neurofibromatosis. *Clin Genet* 1996; 49: 59-64.
63. Stern HJ, Saal HM, Lee JS et al. Clinical variability of type 1 neurofibromatosis: Is there a neurofibromatosis-Noonan syndrome? *J Med Genet* 1992; 29: 184-7.
64. Carey JC, Stevenson DA, Ota M et al. Is there a NF/Noonan síndrome? II. Documentation of the clinical and molecular aspects of an important family. *Proc Greenwood Genet Center* 1998; 17: 52-3.
65. Watson GH. Pulmonary stenosis, café-au-lait spots, and dull intelligence. *Arch Dis Childh* 1967; 42: 303-7.
66. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis?. *J Med Genet* 1991; 28: 752-6.
67. Leao M, Ribeiro da Silva ML. Evidence of central nervous system involvement in Watson síndrome. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 252-4.
68. Upadhyaya M, Shen M, Cherrysen A et al. Analysis of mutations at the neurofibromatosis (NF1) locus. *Hum Med Genet* 1992; 1: 735-40.



pacientes para conseguir hacer las cosas bien. Además, tenemos la ventaja de que los sujetos con NF1 raras veces cursan con patología aguda. Casi siempre presentan complicaciones asociadas de carácter crónico, con patología que, por lo general, es lentamente progresiva o estabilizada –en algunos casos podemos observarla en clara fase de regresión (ej: algunos gliomas de vías ópticas)-. Ello nos proporciona la ventaja de no tener motivos para la precipitación en el diagnóstico y, lo que es más importante, en el tratamiento. Hay muchos más casos de yatrogenia quirúrgica, radioterapéutica y secundaria a la quimioterapia de los que se publican y, ello, no sólo se observaban hace 30 años cuando empezábamos a conocer científicamente la neurofibromatosis (NF) –sin haberse hecho todavía la diferenciación entre NF1 y NF2- sino que todavía siguen existiendo porque hay un considerable número de médicos cuya actualización sobre el tema se realiza con lentitud y/o no consultan con colegas especializados en esta patología y, a veces de forma temeraria, asumen por su cuenta, pero con riesgo para el paciente, decisiones terapéuticas –cirugía, radioterapia o quimioterapia- que en algunos tipos de patología no sólo no benefician, sino que pueden perjudicar mucho, con secuelas yatrogénicas irreversibles, como queda expresado en otra parte de este libro.

## Historia clínica

En la edad infantil, el motivo de consulta más frecuente es la presencia de manchas café con leche en la piel y, en un 50% de los casos, el sumarse éstas al hecho de que alguno de sus padres y, en ocasiones, también alguno de sus hermanos, las presentan (fig. 3-1). Tras estas alteraciones, se consulta por exoftalmos de un ojo, hiperactividad, asimetría de alguna estructura corporal



**Fig. 3-1.** Abuela, hijas y nietos (tres generaciones) con NF1 mostrando manchas café con leche y/o neurofibromas cutáneos.





primeros años de la vida y que se exponen con amplitud en otro capítulo, al igual que la afectación derivada de la oclusión del ojo por los neurofibromas plexiformes de párpado y de órbita así como del exoftalmos y las consecuencias visuales y estéticas provocadas por las displasias craneofaciales.

## Imagen

Todas las pruebas de imagen pueden estar indicadas y aquellas que vayamos a solicitar van a depender fundamentalmente de la patología que hayamos observado por la historia clínica y por la exploración física. Por ello, se puede decir sin temor a equivocarnos que, en la NF1, se observarán patologías asociadas o complicaciones en las que habrá de utilizarse todas las técnicas de imagen existentes en el mercado –dependerá de cada caso– en sus formas más elementales o enriqueciéndolas con todos los suplementos y añadidos para mejorar la calidad de la imagen en la patología que presenta el paciente. Ello quiere decir que vamos a solicitar estudios de radiología simple, ecografía, tomografía computarizada (TC), en su forma normal o enriquecida con contraste; angiografía convencional, resonancia magnética (RM) con Teslas cortos y con Teslas largos, sin o con contraste, RM-angiográfica, RM-espectroscópica, y algunos isótopos radiactivos.

En casos con predominio de afectación ósea (ej: pseudoartrosis, escoliosis, displasia maxilofacial con afectación de las alas del esfenoides) pueden ser las placas radiológicas simples las que nos proporcionen datos más útiles con vistas a la terapia que se vaya a aplicar. La RM puede ayudarnos a ver las estructuras que muestran afectación, tales como la médula espinal, raíces nerviosas (fig. 3-2), nervios periféricos, nervios craneales, parénquima cerebral y cerebeloso, espacios viscerales con los interespacios que los separan. Asimismo, nos va a proporcionar un dato adicional al diagnóstico de la NF1, que se suma a los 7 criterios clásicos (7), como es la presencia de zonas de hiperseñal en T2 en algunas estructuras encefálicas, como los ganglios basales (fig. 3-3), el tronco cerebral y el cerebelo (8-9), hecho que puede constatarse entre el 60% y el 80% de los casos, siendo más frecuente en niños que en adultos. Estas imágenes, cuyo carácter lesivo no es seguro, ya que no se asocian a problemas neurológicos, ha conducido a muchos autores a sugerir naturaleza heterotópica, hamartomatosa, o correspondiente a alteraciones de la mielina (10-14). Estudios longitudinales con RM en algunos pacientes han mostrado disminución de tamaño en algunos casos (15). Dado que comenta-





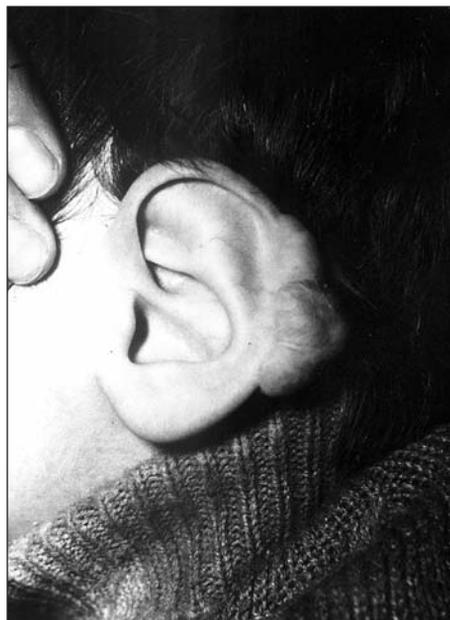


Fig. 3-4. Neurofibroma en borde posterior de la oreja.

sobrepasan los 20 años. Cuando los pacientes proceden de centros en los que existe poca experiencia en el estudio oftalmológico, o bien se trata de series constituidas por niños, la presencia de nódulos de Lisch es mucho menor e incluso no se cita la prevalencia.

La alteración más frecuente en los sujetos con NF1 son las manchas café con leche. Se describen en porcentajes tan altos como el 100% de los casos (16), aunque en la mayoría de las series la prevalencia referida pasa por una escala que va del 78% (17) a más del 95% (20), pasando por el 84% (19) y el 89% (5). Las pecas axilares pueden verse en el 65-84% de las personas adultas (20), pero comienzan a manifestarse como una localización preferencial desde edades muy tempranas.

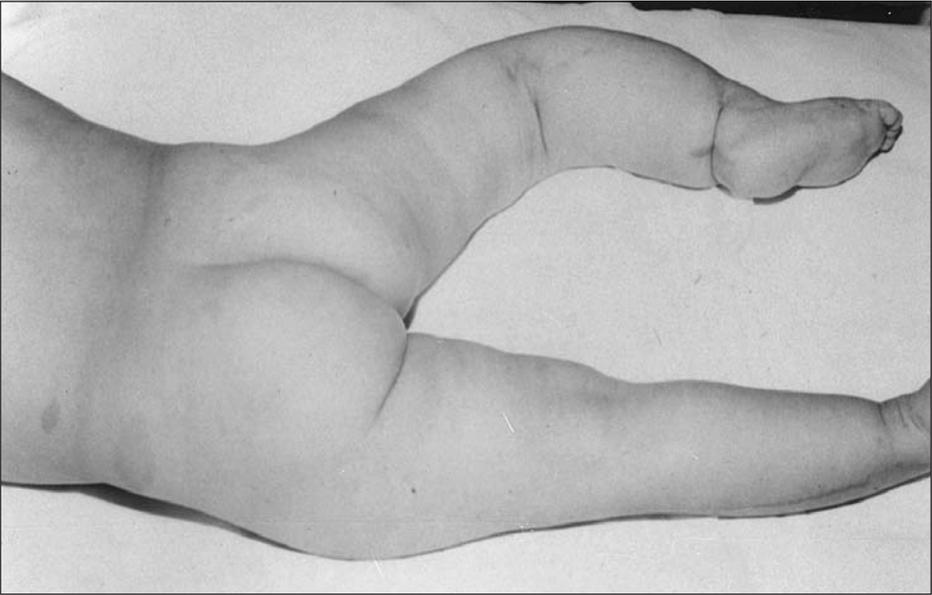
La segunda alteración más frecuente es la presencia de neurofibromas subcutáneos de tipo aislado, también llamados solitarios, granulares o discretos. Su presencia puede hacerse patente en cualquier parte del cuerpo (fig. 3-4) y es muy alta a partir de la pubertad y especialmente en la edad adulta, pudiendo objetivarse el aumento de su número y tamaño a medida que pasa el tiempo, triplicándose en la segunda década la cifra que se veía en la primera y doblando el número durante la tercera década respecto a los que aparecieran en la segunda, para objetivarse su presencia en mayor o menor número en el 95% de los casos a partir de los 30 años de vida (20). El principal proble-











**Fig. 3-8.** Niña con NF1 y pseudoartrosis afectando al miembro inferior derecho que muestra importantes alteraciones de morfología y de tamaño.

de atención con hiperactividad (SDAHA) (25) y, aunque es verdad que en ellos predomina el déficit de atención sobre la hiperactividad y especialmente sobre la impulsividad, no es menos cierto que estos sujetos se mueven más que los niños sin NF1. Además, los test de evaluación de la motricidad fina han puesto en evidencia que estos niños son menos hábiles y mantienen un peor equilibrio y una peor coordinación motora que lo correspondiente a la normalidad para su edad cronológica (26).

No parece que el nivel intelectual tienda a modificarse con el tiempo (27) pese a que den la impresión de



**Fig. 3-9.** Pseudoartrosis con lesión de tibia y peroné en tercio inferior.





que evolucionan a mejor. Puede darse en los sujetos con NF1 el mismo fenómeno que con los de SDAH. Ambos maduran y asumen mayor responsabilidad y muestran mayor capacidad para todas las actividades con el tiempo.

Hemihipertrofia de alguna estructura corporal –excluida la displasia esfenoidal- la hemos encontrado en el 6% de los sujetos con NF1 (18), pero la mayoría de las series refieren el trastorno en porcentajes más altos, como el 13% (28), pudiendo ser la prevalencia real más alta en caso de examinar detalladamente a los pacientes.

Aunque el trastorno se ha observado preferentemente afectando a la cara, hecho descrito por otros autores como asimetría facial en el 8% de los casos (5), constituyendo una forma localizada de patología asociada a la NF1, también puede verse hipertrofia de una extremidad o de las dos y del hemitronco del mismo lado en algunos casos, aunque en menor proporción que en otros trastornos neurocutáneos, tales como el nevus hipocrómico de Ito, en el que la hemihipertrofia localizada o generalizada puede encontrarse hasta en el 16% de los casos (23). Las asimetrías faciales pueden alcanzar grados de deformidad muy importantes y, en algunos casos, hasta monstruosos. Casi siempre van asociadas a neurofibroma subyacente que afecta a todas o a algunas de las ramas sensitivas del trigémino. La asociación de esta alteración facial a hipertrofia verdadera –no hemimegalencefalia- del hemicerebro homolateral (fig. 3-10) es un hallazgo sumamente raro, que nosotros sólo lo hemos observado en algunos casos de nuestra serie y no lo vimos nunca descrito en la literatura, no estando relacionado con ningún tipo de déficit motor ni psíquico. Ocasionalmente hemos visto la hemihipertrofia en zonas sumamente raras como la lengua (fig. 3-11).

Existen una serie de anomalías que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, aunque ocurren más frecuentemente en la cara, que no constituyen alteraciones propias de la NF1, pero que se salen de la configuración normal de estas estructuras. Ellas son descritas en la mayor parte de las series de NF1 referidas tanto a niños como a adultos (28,30-32). Entre estas anomalías se incluyen macrocefalia, microcefalia, manos y/o pies grandes, facies tosca, filtro ancho, nariz ancha, ptosis palpebral uni o bilateral, hipertelorismo, puente nasal aplanado, etc. El hipertelorismo es una de las más frecuentes de estas anomalías, que ha sido observada hasta en un 24% de los sujetos con NF1 (33).

Otras alteraciones asociadas con mucha menor frecuencia a la NF1 son las crisis epilépticas, presentes entre un 3% y un 6% de los casos (34-37), puber-





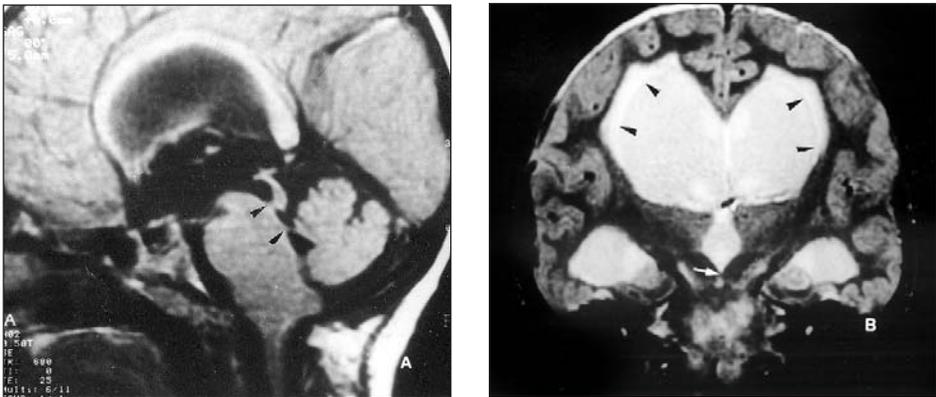








que se va obstruyendo el acueducto, estos pacientes pueden ir sufriendo alteraciones neurológicas, tales como ataxia, crisis epilépticas u otros problemas, hasta llegar a una descompensación neurológica que ocurre en la edad adulta en algunos casos (16). Verdaderamente aleccionador, por la lentitud en su evolución, es el caso descrito por Sajid y Copple (1968) (17) concerniente a un adulto con NF1 e impresión basilar que comenzó a mostrar dificultades para la marcha a los 18 años de edad, y que a los 25 años comenzó a quejarse de pérdida de visión y depresión, con fallo gradual de memoria, siendo diagnosticado a los 39 años de edad cuando ya no le era posible andar y tenía que ir en silla de ruedas. Debido a ese deterioro psicomotor progresivo, que incluía demenciación progresiva, pérdida de visión, dificultades para la marcha y atrofia óptica bilateral, se pensó que padecía un trastorno degenerativo de la sustancia blanca. Su hermano, de 27 años de edad, comenzó a presentar algunos síntomas de hipertensión intracraneal desde los primeros años de vida. Aunque en aquellos años se achacó a la impresión basilar la estenosis del acueducto que se le encontró al paciente, el hecho de presentar lesiones



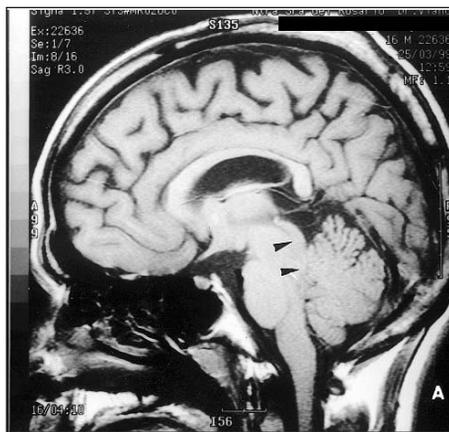
**Fig. 4 -1, A y B.** Estudio por RM en una niña de 12 años con NF1 que mostraba hidrocefalia severa por obstrucción progresiva del acueducto de Silvio.

**A.-** Corte sagital en T1 mostrando gran dilatación del III ventrículo con estiramiento del cuerpo caloso y obstrucción total del acueducto en el trecho comprendido entre el ano del III ventrículo y la parte superior del IV ventrículo (cabezas de flechas).

**B.-** Corte coronal en T2 mostrando la gran dilatación de todas las porciones de los ventrículos laterales y del III ventrículo con obstrucción total del acueducto (flecha blanca). Existe edema intersticial en las porciones parenquimatosas de sustancia blanca que rodean a los ventrículos laterales (puntas de flechas negras).

hiperpigmentadas en la piel hace pensar en que, dada la presencia de hidrocefalia con estenosis del acueducto en ambos hermanos, existiera relación entre la obstrucción acueductal y la NF1. La mayor serie referida sobre la obstrucción del acueducto asociada a NF1 es la de Pou Serradell (18), que describía 11 casos, de los cuales 7 tenían edades inferiores a 14 años. Otras series más cortas o casos aislados también han sido referidas en la literatura, mayormente en adultos (19,20).

Nosotros hemos observado obstrucción del acueducto de Silvio con 3 años de intervalo (8 y 11 años respectivamente) en dos hermanas gemelas



**Fig. 4 - 2,** La RM en corte sagital (A) muestra la obstrucción del acueducto de Silvio (puntas de flechas) y en corte axial (B) la existencia de un tumor benigno y bien delimitado que circunda al acueducto de Silvio y lo obstruye (punta de flecha).

univitelinas con glioma de nervio óptico “en espejo” (21), lo cual indica la predisposición genética a padecer la obstrucción del acueducto como había sido demostrado previamente (17). La presencia de una obstrucción acueductal en un período determinado de la vida no ofrece duda en estos casos, ya que en años anteriores habían sido exploradas neurorradiológicamente por neumocefalografía y sus respectivos acueductos de Silvio eran perfectamente permeables al aire, y el tamaño ventricular era normal. Los signos de hipertensión intracraneal aparecieron en ambas de forma subaguda, pero con diferencia cronológica de tres años. Una falleció coincidiendo con la obstrucción del shunt de drenaje del LCR sin acudir con prontitud al hospital, y la otra sigue viviendo con un buen estado de salud, con un nivel intelectual normal-bajo y haciendo vida normal, estando ya su edad por encima de los 30 años.

La sintomatología de la estenosis del acueducto de Silvio en la NF1 es la misma que en los casos sin NF1, pero la instauración es mucho más solapada hasta llegar a los signos de hipertensión intracraneal. También el tratamiento es el mismo una vez hecho el diagnóstico y comprobado el carácter progresivo del cuadro. Consiste en la aplicación de una válvula de drenaje, del LCR cuyo funcionamiento habrá que estar continuamente vigilando, ya que el paciente puede tolerar la hidrocefalia durante un tiempo relativamente largo antes de ser tratado con el drenaje, pero se va a descompensar probablemente en algunas horas cuando, tras la aplicación del shunt, éste se obstruye.

Pese a que se considera la dilatación ventricular un hecho bastante común en la NF1, que se puede observar en el 32 a 45% de los casos sin relacionarlo con la obstrucción progresiva del acueducto (22), nosotros consideramos que, cuando se objetiva una dilatación ventricular supratentorial (ventrículos laterales y tercer ventrículo) (fig 4-1) se hace necesaria la práctica de un estricto y cronológico control clínico e incluso de imagen en estos pacientes para no vernos sorprendidos por hechos irreversibles.

Aunque sabemos que muchas de las obstrucciones del acueducto en la NF1 no son primarias, sino que están producidas por tumores benignos de stirpe gliomatosa y originados en el propio acueducto (23,24), éstos tienen un crecimiento lentísimo, apenas producen otra sintomatología que la propia de la hidrocefalia y su tratamiento va a ser el mismo de ésta, la aplicación de una válvula de drenaje. La RM pone en evidencia tanto la obstrucción del acueducto, muy bien visible en proyección sagital, como el tumor bien circunscrito que provoca dicha obstrucción y que se ve mejor en los cortes axiales (fig 4-2).

Pese a que se estima que la incidencia de la obstrucción del acueducto está en torno al 1-2,5% (25,26), en nuestra serie, la prevalencia está alrededor del 5%, contando sólo los casos en que el diagnóstico se hace por debajo de los 16 años.

La causa más frecuente de la obstrucción del acueducto es la gliosis periacueductal, siendo los gliomas de las paredes del acueducto sólo el tercio de las anteriores (27). Además se observan formaciones del septum, tortuosidades del acueducto y otras alteraciones patológicas, aparte los tumores, y gliosis (28).

Aunque parece evidente la participación del gen de la NF1, quizá referido a una faceta específica del mismo, todavía no se conoce el mecanismo de su etiopatogenia. Un importante número de casos asocian la obstrucción del

acuoducto y el glioma de vías ópticas, pero también tenemos otros casos en los que la obstrucción del acuoducto no se asocia a ninguna patología concreta o lo hace con otros tipos de las múltiples complicaciones asociadas con la NF1.

Lo que es indiscutible es la necesidad del seguimiento de todos los pacientes con NF1 mediante controles periódicos en los que una de las patologías posibles a detectar en cada uno de estos controles es la hidrocefalia por obstrucción del acuoducto. Cuando se diagnostica ésta, la aplicación del shunt debe ser inmediata y la vigilancia de su funcionamiento no debe descuidarse nunca.

## Epilepsia

La frecuencia en la presentación de crisis epilépticas de cualquier tipo en la NF1 no puede compararse a la que se observa en otros trastornos neurocutáneos tales como la esclerosis tuberosa (ET), en la que ronda el 84% de los casos (29) y a la hipomelanosis de Ito, en la que está alrededor del 50% (30). En la NF1 se describen unas frecuencias que oscilan entre el 4% y el 6% (31-34). Los estudios en los que se publican estas cifras se basan generalmente en revisiones de varios cientos de casos con NF1. Entre las prevalencias más bajas están el 4.2% entre 499 casos de NF1 de Kulkantrakorn y Geller (31), para situarse en el 5% la observada por Riccardi (32) y en el 6% la referida por Korf et al (33).

Nosotros recogimos el 5% entre 301 casos infantiles (34). Las crisis pueden ser de todo tipo –generalizadas tonicoclónicas o ausencia picnoléptica, parciales simples y parciales complejas- siendo muy infrecuentes los espasmos infantiles, aunque hay descripciones que se refieren a un número pequeño de casos, tales como la de Riccardi y Eichner con 4 (35), la de Kurokawa et al con 3 (36) y la de Fois et al con 2 (37), refiriéndose diferente evolución en estas series.

Dada la localización profunda de las zonas de hiperseñal que aparecen en la RM en T2, estas alteraciones de imagen no parecen tener ninguna influencia en la presentación de las crisis. En nuestra serie, descartamos incluir un 2% de casos que presentaron crisis febriles asociadas a la NF1 y que habrían elevado la cifra de prevalencia al 7%. Es de destacar que, entre el 5% de casos de nuestra serie, el 2% correspondía a crisis epilépticas asociadas con patología de los hemisferios cerebrales asociada o no habitualmente a la NF1, tales como hamartoma, granuloma eosinófilo, astrocitoma, hidrocefalia por obstrucción progresiva del acuoducto y ceroidolipofuscinosis tipo II, quedando reducida la prevalencia de crisis primarias al 3%.

La respuesta a la medicación antiepiléptica en las crisis primarias y a la cirugía asociada a la medicación farmacológica en la patología orgánica no degenerativa fue excelente en todos los casos.

Puede considerarse, por tanto, que las crisis epilépticas no corresponden a patología que pudiera entorpecer la evolución de los sujetos con NF1 en cualquier sentido.

## Trastornos endocrinológicos

### Generalidades

Los dos trastornos endocrinológicos más frecuentes entre los sujetos con NF1 son: 1. Estatura corta. 2. Alteraciones en la esfera genital, especialmente pubertad precoz.

**Talla corta.-** Es un hecho bien conocido la disminución global de la talla de los sujetos con NF1 respecto a la población normal desde que Crowe et al escribieron el primer tratado de la era moderna sobre neurofibromatosis(38). Estudios de grandes series de niños de edades entre 6 y 15 años con NF1, pero sin lesión suprasellar, han mostrado que el 44.5% tienen talla en percentiles por debajo del 25% y un 27% por debajo del 10% (39). En otras series también amplias, limitadas a población blanca en USA, se ha encontrado que el 13% de los sujetos con NF1 presentaban talla corta y el 24% aumento del perímetro cefálico, no diferenciándose apreciablemente de lo observado en otras razas (40). La talla baja sigue manifestándose en la edad adulta en la que sólo el 50% de los sujetos llega a alcanzar una talla estandar. Parece que su etiología no radica en defectos endocrinológicos que pudieran afectar al eje hipotálamo -hipofisario ni al tiroides –todos los tests analíticos son normales- sino que tienen un origen hereditario. Tanto los padres con NF1 como los hijos a los que han transmitido la enfermedad son de talla baja (41), que resulta más reducida de una generación a la siguiente. La disminución de la talla es más acusada cuando es heredada la NF1 que cuando el sujeto es el primero en padecer la enfermedad en la familia y si el transmisor de la NF1 es el padre que cuando es la madre, y también cuando se padece patología intracraneal (41). Parece evidente que la talla de los pacientes es tanto más corta cuanto más joven es el sujeto a la hora de presentar la pubertad precoz, continuando durante la edad adulta la desproporción de estatura respecto a las



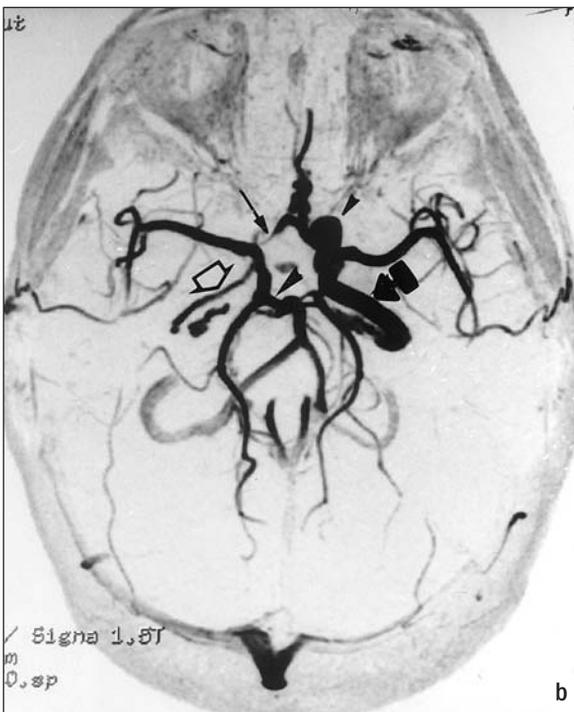
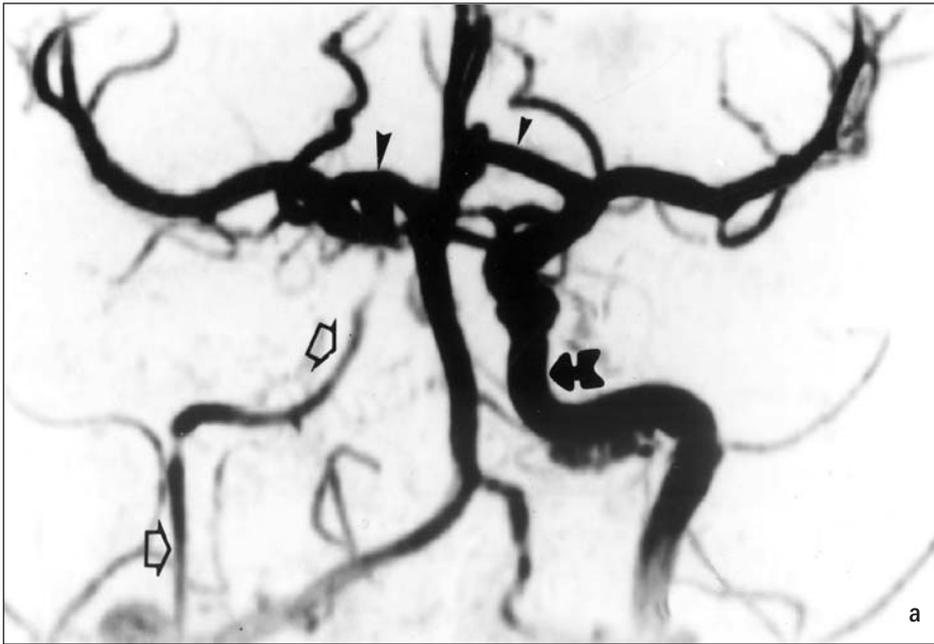
**Fig. 4 - 3.** Niño de 12 años con NF1 mostrando pubertad precoz. También presentaba asimetría facial (mayor desarrollo del lado derecho) y glioma de un nervio óptico y del quiasma así como estenosis del acueducto.

personas sin NF1 (41). Un hecho bastante común asociado a la talla corta es también el bajo desarrollo ponderal. Los niños son no solamente cortos de estatura sino también delgados, especialmente los que presentan tumoración en vías ópticas, aunque ésta sea benigna -como ocurre casi siempre- y no tenga tendencia a aumentar de tamaño ni cause alteraciones en la producción hormonal hipotálamo-hipofisaria. No queda aclarada, por tanto, la etiología de la baja estatura (39,42,43), y no puede afirmarse ni negarse la existencia de un trastorno endocrinológico en el trasfondo del problema. En alguna serie se ha referido disminución de la cifra de hormona del crecimiento en el 2.5% de los sujetos con NF1, algunos de estos casos también van asociados a gliomas de vías ópticas (44).

**Pubertad Precoz.-** Es una alteración que se presenta con más frecuencia que la que se ve reflejada en la literatura. Aunque la pubertad precoz no sea la causa de la talla baja en la mayoría de los sujetos con NF1, ya que serían los factores genéticos los principales determinantes (41), no puede negarse tajantemente que no exista la posibilidad de estar relacionados ambos trastornos en algunos casos y que la acción de una pubertad precoz sobre el cartílago de crecimiento óseo no pueda limitar en alguna medida el ritmo de crecimiento de los huesos largos. Se refiere pubertad precoz entre el 2.5% y el 6% de los sujetos con NF1 (41,44-46). Se han descrito series en las que la pubertad precoz se apreciaba sólo en mujeres (47) y otras en las que se encontraba sólo en varones (48). Se han descrito variaciones de muy diverso sentido en la presentación de la pubertad precoz entre mujeres y varones. Así, se ha referido 8 veces más frecuente en mujeres que en varones (49), o bien doble en mujeres que en varones con tumor de vías ópticas (50), o doble en varones que en mujeres (46).

En nuestra serie, la pubertad precoz la vemos en proporción muy superior en mujeres y no podemos decir que vaya asociada a una complicación específica de la NF1, ya que la hemos encontrado asociada a gliomas de vías ópticas (fig 4-3), a tumor de tronco cerebral, a obstrucción progresiva del acueducto de Silvio con hidrocefalia secundaria, a pseudoartrosis de huesos largos, a neurofibromas subcutáneos y, en muchos casos, a ninguna de estas patologías. No obstante, dentro de estas complicaciones asociadas a la NF1, los tumores de vías ópticas y/o hipotálamo, son los que se ven acompañando a la pubertad precoz con mayor frecuencia. En la serie de North (48), los tres casos con pubertad precoz presentaban también tumor hipotalámico. En la de Listernick et al (51), el 30% de los casos con pubertad precoz estaban asociados con tumores de vías ópticas. En otras series no se encuentra tumor alguno (42). En algunas ocasiones, por el contrario, se pueden ver casos con retraso en la pubertad (41,52). Estas alteraciones se marcan mucho más tras la cirugía y especialmente tras la radioterapia, combinándose en estos casos todas las alteraciones de fallo hipotalámico (talla corta, falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, serias alteraciones del desarrollo y función de los caracteres sexuales primarios y poca vitalidad (21,53).

Estos trastornos endocrinológicos se manifiestan desde muy pronto y deben ser controlados por un endocrinólogo. En algunas ocasiones se precisará tratamiento hormonal con liberalizadores de hormona luteinizante o con hormona de crecimiento (42), atendiendo a la alteración y grado de la misma que presente el paciente.

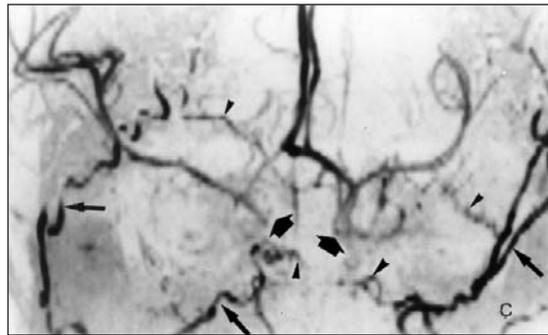
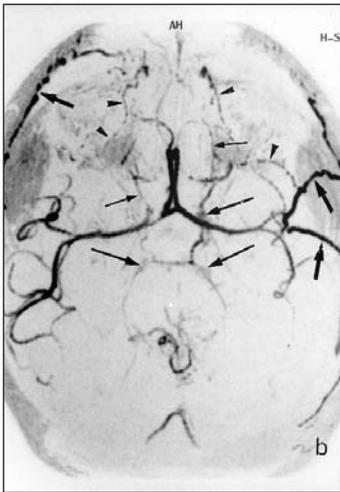


**Fig. 4 - 4, a y b.** Resonancia magnética angiográfica en planos coronal (a) y axial (b) mostrando hipoplasia muy severa de la arteria carótida interna derecha (flechas huecas), gran hipertrofia de la arteria carótida izquierda (flecha sólida gruesa) y de la arteria cerebral anterior izquierda (punta de flecha pequeña) de la que salen ambas arterias cerebrales anteriores, ausencia de arteria cerebral anterior derecha (flecha) y llenado del sistema vascular del hemisferio cerebral derecho -arteria cerebral posterior y media- a través de la arteria comunicante posterior muy engrosada (punta de flecha grande) que sale de la arteria basilar.

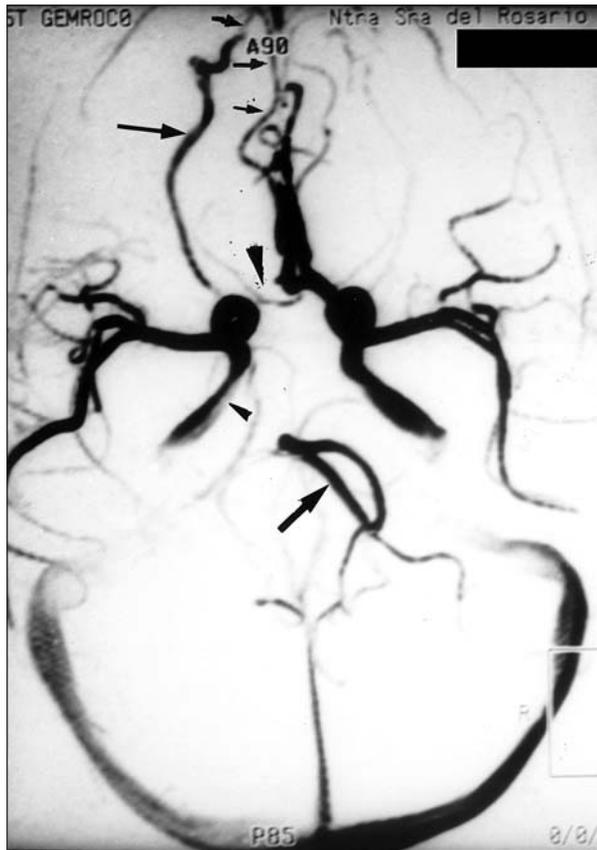
## Anormalidades vasculares

### Generalidades

El sistema cardiovascular aparece afectado en un porcentaje relativamente bajo de sujetos con NF1, siendo referido en el 9% de los casos en una de las primeras series en las que se buscó, que data del año 1970 (54). La asociación de trastornos vasculares con la NF1 fue descrita por primera vez en 1945 (55). Generalmente, la afectación vascular ha sido referida en relación con hipertensión arterial por estenosis de las arterias renales (56). Pese a que las alteraciones vasculares se detectan pocas veces en el estudio clínico, las comprobaciones anatómicas en material de autopsia de sujetos con NF1 han puesto en evidencia hallazgos de vasculopatía, habiendo series de pacientes autopsiados en las que un gran porcentaje de casos mostraban un mayor o menor grado de lesión vascular (57). Estos autores referían cuatro tipos de cambios histológicos en relación con la afectación de cada una de las capas arteriales o de las tres a la vez. La posterior práctica rutinaria de angiografía convencional cerebral y renal ha permitido ver malformaciones y oclusiones arteriales en cualquier estructura. Desde la primera descripción de Hilal et al (58) con demostración de la obstrucción de arterias cerebrales por angiografía convencional, se han referido anomalías de carótidas y/o de vertebrales en varias ocasiones (59-65), correspondiendo un gran número de casos a imágenes de moyamoya, fenómeno vascular poco conocido en aquellas épocas y, por ello, sin ser mencionado en muchos de aquellos trabajos. Tomsick et al (63) describían 14 casos de todas las edades con oclusión de arterias cerebrales, de los cuales 9 correspondían a imágenes de moyamoya. Sabota et al (64) revisaban la alteraciones vasculares en 43 casos de la literatura asociados a NF1, pudiendo sacar algunas conclusiones, expresadas en una clasificación de los cambios vasculares en tres grupos: a) Lesiones oclusivas asociadas con el fenómeno de moyamoya. b) Cambios aislados de tipo aneurismático. c) Cambios de tipo aneurismático junto con otros estenóticos. El fenómeno moyamoya fue observado en el 70% con una edad significativamente menor (promedio de 14 años) que en los otros grupos (promedio de más de 40 años). La asimetría de las ramas vasculares en el círculo de Willis fue observado por angiografía convencional (65), pero se objetiva mucho mejor, con la visualización de todas las arterias cerebrales, intra y extracraneales, al mismo tiempo, utilizando la resonancia magnética angiográfica (RMA) (66), pudiendo constatar el papel compensador que muestra la arteria hipertrofiada (mega arteria) (fig 4-4).



**Fig. 4 - 5, a, b, y c.** Niña con NF1 e imágenes de RM angiográfica (RMA) de síndrome de moyamoya. A los 4 meses presentó hemiparesia derecha brusca. El estudio de RMA a esta edad mostraba imágenes de moyamoya. El estudio se repitió cuando la niña tenía un año y el resultado queda reflejado en las imágenes de los cortes sagital (a), axial (b) y coronal (c) en los que se aprecia la ausencia de carótidas internas y el comienzo de la visualización de las arterias intracraneales en zonas por encima del sifón carotídeo (flecha corta y muy gruesa en a y c), pobreza vascular intracraneal con gran cantidad de circulación colateral centripeta a través de gruesas ramas de la carótida externa (flechas gruesas de mediana longitud en a, b, y c) que transportan sangre hacia las arterias intracraneales a través de finas arterias (puntas de flechas en a, b, y c), que también rellenan a unas finas arterias oftálmicas (flechas pequeñas y delgadas en b). El polígono de Willis aparece muy delgado, al igual que las arterias cerebrales posteriores y todo el sistema vertebro-basilar. En el trayecto más proximal de los sistemas de las arterias cerebrales posteriores se observan manchas vasculares que constituyen el inicio de las arterias neoformadas (flechas delgadas y largas en b) que aumentarán con el tiempo hacia una tupida red arterial (fenómeno de moyamoya)



**Fig. 4 - 6.** Resonancia magnética angiográfica en proyección axial en un niño con NF1 y con un voluminoso astrocitoma grado I de la zona quiasmática y de las proyecciones de las vías visuales intracerebrales. Se observa el estrechamiento de la arteria carótida interna izquierda a su entrada a la cavidad intracraneal (punta de flecha pequeña) presionada desde su cara medial por el tumor, la enorme desviación de la arteria basilar hacia la derecha (flecha gruesa), la ausencia de arteria cerebral anterior izquierda (punta de flecha grande) en la salida de ambas arterias cerebrales anteriores desde el sistema carotídeo derecho y presencia de una arteria oftálmica izquierda muy gruesa (flecha delgada) que va a pasar a la cavidad intracraneal y va a conectar con la arteria cerebral anterior izquierda, más delgada que la derecha a la que va a transvasar su sangre por vía centrípeta (flechas pequeñas y cortas).

Las alteraciones clínicas provocadas por la patología vascular se corresponden con las propias de un cuadro encefálico agudo cuando hay hemorragia, es decir, cefalea brusca, fiebre, meningismo, trastornos motores, convulsiones, y trastornos de conciencia que incluso pueden llegar al coma. Dado el alto porcentaje de sujetos en los que la NF1 se asocia al fenómeno moyamoya, el cuadro de hemorragia aracnoidea puede ser frecuente en el adulto. En el niño

es mucho más usual observar trastornos propios de un déficit vascular crónico -cefalea ligera, retraso en la evolución psicomotriz con hemiparesia, retraso en el lenguaje y crisis- que los signos de hemorragia ya mencionados. Este cuadro vascular asociado a síndrome de moyamoya en sujetos con NF1 es más frecuente en mujeres que en varones. Nosotros lo hemos encontrado en niñas de pocos meses de edad en algunos casos (fig 4-5).

Hay muchos casos en los que la obstrucción de las arterias carótidas y/o vertebrales, e incluso de los senos cavernosos, pueden verse comprimidos por tumores extensos que afectan al quiasma y al hipotálamo (67) (fig 4-6), pero las lesiones vasculares en la NF1 son básicamente primarias (68), habiéndose encontrado casos con proliferación de la capa íntima y fragmentación de la capa elástica, que conducirían a alteraciones de tipo estenótico y aneurismático respectivamente. En los últimos años hay trabajos de investigación que hacen sugerir la influencia que pueden tener las isoformas de la neurofibromina sobre los vasos sanguíneos (69,70).

### **Afectación vascular cardíaca y del sistema arterial periférico**

Se han encontrado malformaciones cardíacas en el 1.6% de los sujetos con NF1, sugiriéndose que la prevalencia es alta respecto al total de la población (71). No obstante, hay autores que señalan que al menos 5% de sujetos con NF1, comprendidas todas las edades, presentan lesiones arteriales de tipo intrínseco o extrínseco en vasos de mediano o de gran tamaño (72). La afectación vascular cardíaca se describe muy raras veces y alcanza fundamentalmente a las arterias coronarias. Se refieren obstrucciones coronarias muy infrecuentemente en la edad adulta, y casi siempre es en estudios postinfarto (73-75). La descripción de casos con patología vascular cardíaca en la infancia todavía es más rara. Ruggieri et al (77) describían un joven de 16 años con diversas dismorfias externas y tumor maligno del sistema nervioso periférico, con NF1 por delección “de novo” que desarrolló un cuadro sugestivo de infarto de miocardio que mostraba múltiples aneurismas en una arteria coronaria. Además de las alteraciones de los vasos cardíacos, los sujetos con NF1 pueden presentar alteraciones de las válvulas, especialmente prolapso de la mitral u otras malformaciones congénitas, si bien pasan muchas veces sin dar sintomatología clínica a lo largo de la vida. Asimismo, se describe cardiomiopatía hipertrófica en la que ésta predomina en el ventrículo izquierdo (78) asociada a la NF1 en algunas familias (79), aunque no es una patología exce-

sivamente frecuente. No obstante, la asociación entre hipertrofia muscular y la NF1 parece tener su base genética basada en la observación de que isoformas de neurofibromina específicas del músculo aparecen expresadas en el corazón, lo cual es consistente con la probabilidad de que mutaciones de NF1 pueden causar miopatía en ocasiones (80).

En realidad, la NF1 puede comportarse como una vasculopatía sistémica con afectación de cualquier parte del árbol vascular del organismo, desde el tronco aórtico a pequeñas arterias, e incluso también venas, en lesiones de diverso tipo que se pueden ir sucediendo en varias estructuras del cuerpo (81). Sin embargo, estas lesiones se ven con mayor frecuencia en las arterias renales, la aorta, las mesentéricas y las cerebrales. Las lesiones venosas parecen menos comunes o, en todo caso, se refieren menos. El espectro clínico es muy amplio, como corresponde a tantas posibilidades de patología vascular, y va a depender de los vasos obstruidos, sean éstos los mesentéricos (82), carotídeos (58-62), vertebrales (83,84), coronarios (71,77) o renales (56,68,85-88).

La asociación de estenosis de la arteria renal a coartación de aorta en los tramos abdominal y/o torácico se da en un amplio número de casos (68,85-87).

En una revisión de la literatura hecha por Schurch (86), la presencia de coartación ocurría en casi un tercio de los casos con estenosis vasculares y en un 75% de éstos existía a la vez estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal.

Watson describió un síndrome en el que se asociaban manchas café con leche y nivel intelectual bajo con estenosis pulmonar, que afectaba fundamentalmente a la válvula (89), que se sugiere por algunos pueda representar una subvariedad de NF1 (90,91). En el estudio sobre 2250 casos de NF1 de Friedman y Birch (71), los autores encontraron 15 casos con estenosis pulmonar, que excluyeron del estudio, siendo 12 de ellos de sexo masculino.

Además de las arterias comentadas, la estenosis puede encontrarse en cualquiera otra zona del organismo.

La angioplastia ha sido aplicada en el tratamiento de las estenosis arteriales, pero existe gran tendencia a la recurrencia al cabo de un tiempo (92).

El feocromocitoma puede asociarse con alguna frecuencia a la NF1 y debe buscarse en cualquier sujeto con este cuadro que presente hipertensión arterial. Esta patología es comentada en el capítulo de tumores.

## Embarazo

Hay muy poca información sobre el papel del embarazo en las mujeres con NF1. Las series son cortas y la patología referida es escasa y relacionada casi siempre con casos aislados. Hay referencias aisladas en la literatura algo antigua en la que se relaciona la aparición de este trastorno neurocutáneo con la pregnancy, lo que, naturalmente, no es cierto. También hay otras referencias en las que se señalaba el aumento de las alteraciones cutáneas durante el embarazo y su mejoría tras el parto, recomendándose la terminación temprana de la gestación por aborto.

Hay trabajos, en cambio, con estudios mejor realizados en series algo más numerosas, en los que no ha podido apreciarse ningún incremento en la incidencia de complicaciones respecto al resto de la población (93). Se han descrito casos aislados de partos prematuros, disminución del crecimiento fetal, oligohidramnios, abortos, etc pero sin sobrepasar la incidencia de estos trastornos en la población normal. Tal vez un estado de pre-eclampsia sea la única alteración que se describe con alguna mayor frecuencia (94,95). En un estudio sobre 105 mujeres con NF1 que quedaron embarazadas se observó crecimiento de nuevos neurofibromas subcutáneos en el 60% y aumento del tamaño de los ya existentes en el 52%, lo que representaba la presencia de alguna alteración en el 80% de los casos (96).

También se ha observado que los fetos de las madres con NF1 tienen mayores problemas para el crecimiento intrauterino y un promedio menor de semanas gestacionales al llegar el parto que los hijos de madres sin NF1(97), así como dificultades de las madres con NF1 a la hora del alumbramiento, hecho que se ha achacado a diversas causas, tales como aumento del tamaño de la cabeza, hipotonía y mala presentación del niño (98), presencia de neurofibromas en la cavidad pélvica, desviación de la pelvis por la escoliosis. Pese a ello, el porcentaje de cesáreas en las mujeres con NF1 no supera al de la media de la población (96).

El embarazo ha sido asociado con hemorragias por ruptura de arterias en diversas partes del cuerpo en mujeres con NF1, habiéndose descrito ruptura de arteria braquial (99) y de arteria pancreáticooduodenal(100), esta última asociada a feocromocitoma, que también se refiere en relación con trombosis de la arteria renal (101).

La NF1 también se ha visto asociada con accesos de hipertensión arterial en cualquier fase de la gestación o tras ella (102,103).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pou Serradell A. Evolución natural de las facomatosis en la edad adulta. *Rev Neurol* 1996; 24: 1085-127.
2. Fernandez-Jaén A, Calleja-Perez B, Pascual-Castroviejo I. Siringomielia, malformación de Chiari y escoliosis en un paciente con neurofibromatosis tipo 1. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 522-4.
3. Evans DGR, Huson SM, Donnai D et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992; 29: 841-6.
4. Miles J, Pennybacker J, Sheldon P. Intrathoracic meningocele. Its development and association with neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32: 99-110.
5. Mellion BT, George RE, Fischer DK et al. Anterior sacral meningocele and tuberculous spondylitis of the sacrum in a patient with neurofibromatosis. Case report and review of the literature. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 299-308.
6. Sickles EA, Winestock D. Bilateral intrathoracic meningocele. *J Can Assoc Radiol* 1977; 28: 79-81.
7. Nakasu Y, Minouchi K, Hatsuda N, et al. Thoracic meningocele in neurofibromatosis: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 1062-4.
8. Weinreb JC, Arger PH, Grossman R, Samuel L. Case report. CT metrizamide myelography in multiple bilateral intrathoracic meningoceles. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 324-6.
9. Burk DL, Brunberg JA, Kanal E et al. Spinal and paraspinal neurofibromatosis: surface coil MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1987; 162: 797-801.
10. Abe T, Kojima K, Nishimura H et al. A case of intrathoracic meningocele accompanied by Recklinghausen's disease. Cardiac gated CINE MRI. *Neuroradiology* 1990; 32: 53.
11. Erkulvrawatr S, Gammal TE, Hawkins J et al. Intrathoracic meningoceles and neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1979; 36: 557-9.
12. Chee CP. Lateral thoracic meningocele associated with neurofibromatosis: total excision by posterolateral extradural approach. *Spine* 1989; 14: 129-31.

13. Pennybacker J. Stenosis of the aqueduct of Sylvius. *Proc R Soc Med* 1940; 33: 507-12.
14. Russell DS. Gliosis of the aqueduct. En: *Observations on the Pathology of Hydrocephalus*. MRC Spec Rept Ser 1949; 265: 41-50.
15. Horwich A, Riccardi VM, Francke U. Aqueductal stenosis leading to hydrocephalus- An unusual manifestation of neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1983; 14: 577-81.
16. Radhakrishnan K, Kak VK, Sridharan R, Chopra JS. Adult aqueductal stenosis with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Surgical Neurology* 1981; 16: 262-5.
17. Sajid MH, Coppole PJ. Familial aqueductal stenosis and basilar impression. *Neurology* 1968; 18: 260-2.
18. Pou Serradell A. Hidrocefalia no tumoral y neurofibromatosis. *Rev Neurol* 1983; 11: 231-55.
19. Lapras C, Bret P, Tomasi M et al. Les stenoses de l'aqueduct de Sylvius. *Neurochirurgie* 1980; 26 (suppl): 1-152.
20. Gardeur D, Palmieri A, Mashaly R. Cranial computed tomography in the phakomatoses. *Neuroradiology* 1983; 25: 293-304.
21. Pascual-Castroviejo I, Verdú A, Román M et al. Optic glioma with progressive occlusion of the aqueduct of Sylvius in monozygotic twins with neurofibromatosis. *Brain Dev* 1988; 10: 24-9.
22. Patronas NJ, Zekowicz M, Levin K. Ventricular dilatation in neurofibromatosis. *J Comp Assist Tomogr* 1982; 6: 598-600.
23. Hosoda K, Kanazawa Y, Tanaka J et al. Neurofibromatosis presenting with aqueductal stenosis due to a tumor of the aqueduct: Case report. *Neurosurgery* 1986; 19: 1035-7.
24. Raffel C, Hudgins R, Edwards MSB. Symptomatic hydrocephalus: Initial findings in brainstem gliomas not detected on computed tomographic scans. *Pediatrics* 1988; 82: 733-7.
25. Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in South East Wales. *Brain* 1988; 111: 1355-81.
26. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurology* 1993; 8: 395-402.
27. Pou Serradell A, Ugarte-Elola AC. Hydrocephalus in neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 218-26.

28. Spadaro A, Ambrosio D, Moraci A, Albanese V. Nontumoral aqueductal stenosis in children affected by von Recklinghausen's disease. *Surg Neurol* 1986; 26: 487-95.
29. Rodriguez Gomez M. Natural history of cerebral tuberous esclerosis. In: Rodriguez Gomez M, Sampson JR, Whittmore VH, ed. *Tuberous Sclerosis Complex*. New York. Oxford University Press 1999: 29-46.
30. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bermejo A et al. Hypomelanism of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev* 1998; 20: 36-43.
31. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 347-50.
32. Riccardi VM. Nervous System. In: Riccardi VM, ed. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis*, 2nd ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press 1992: 63-85.
33. Korf BR, Carrazana E, Holmes GL. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. *Epilepsia* 1993; 34: 616-20.
34. Pascual-Castroviejo I, Lopez-Martin V, Martinez-Bermejo A, Pascual-Pascual SI. Prevalencia de la epilepsia en las neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol* 2000; 30: 392-3.
35. Riccardi VM, Eichner JE. *Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis*. John Hopkins University Press. Baltimore 1988: 76-88.
36. Kurokawa T, Fukuyama Y, Nagahide G, Ohtahara S et al. West syndrome and Lennox Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics* 1980; 65: 81-8.
37. Fois A, Tiné A, Pavone L. Infantile spasms in patients with neurofibromatosis type 1. *Child's Nerv Syst* 1994; 10: 176-9.
38. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. *A Clinical, Pathological, and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis*. Springfield, Ill. Charles C Thomas 1956: 1-181.
39. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Slopis JK. Growth hormone deficiency in children with neurofibromatosis type 1 without suprasellar lesions. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 355-8.
40. Szudek J, Birch P, Friedman JM, the National Neurofibromatosis Foundation International Database Participans. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2000; 37: 933-8.
41. Carmi D, Shohat M, Meztker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *Pediatrics* 1999; 103: 1257-62.

42. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *New Engl J Neurol* 1981; 305: 1617-27.
43. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian Clinic. *J Child Neurol* 1993; 8: 395-402.
44. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LCMG, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 1997; 100: 667-70.
45. Saxena KM. Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. Review. *Am J Dis Child* 1970; 120: 265-271.
46. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1994; 125: 63-6.
47. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
48. North K. Neurofibromatosis type 1 in childhood. London. McKeith. *International Review of Child Neurology Series* 1997: 36.
49. Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology: A Clinical Guide*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc, 1990: 349.
50. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
51. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children. The effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 1995; 127: 718-22.
52. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1728 patients. *Am J Med Genet* 1997; 70: 138-43.
53. Pascual-Castroviejo I. Síndromes neurocutáneos discromicos. *Dermatología* 2000; 13: 195-225.
54. Finman NL, Yakovac WC: Neurofibromatosis in childhood. *J Pediatrics* 1970; 76: 339-46.
55. Reubi F. Neurofibromatosis et lésions vasculaires. *Schweiz Med Wochenschr* 1945; 75: 463-5.
56. Kurien A, John PR, Mildford DV. Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 454-5.
57. Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology* 1974; 25: 510-9.

58. Hilal SK, Solamon GE, Gold AP, Carter S. Primary cerebral arterial occlusive disease in children. Part II. Neurocutaneous syndromes in children. *Radiology* 1971; 99: 87-93.
59. Vannucci RC, Solamon GE, Dock MD. Cerebral arterial occlusion in headaches in neurofibromatosis. *Am J Dis child* 1974; 127: 422-6.
60. Klatte EC, Franken EA, Smith JA. The radiographic spectrum of neurofibromatosis. *Sem Roentgenol* 1976; 11: 17-33.
61. Taboada D, Alonso A, Moreno J, Muro D, Mulas F. Occlusion of the cerebral arteries in Recklinghausen's disease. *Neuroradiology* 1979; 18: 281-4.
62. Levisohn PM, Mikhael MA, Rothman SM. Cerebrovascular changes in neurofibromatosis. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 789-93.
63. Tomsick TA, Lukin RR, Chambers AA, Benton C. Neurofibromatosis and intracranial arterial occlusive disease. *Neuroradiology* 1976; 11: 229-34.
64. Sobata E, Ohkuma H, Suzuki S. Cerebrovascular disorders associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. *Neurosurgery* 1988; 22: 544-9.
65. Vuia O, Alexianu M, Gabor S. Hypoplasia and obstruction of the circle of Willis in a case of atypical cerebral hemorrhage and its relationship to Nishimoto's disease. *Neurology* 1970; 20: 361-7.
66. Barcik U, Quijano-Roy S, Caballero-Martín MA, Viaño J, Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis tipo 1 asociada a hipoplasia de carótida interna. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 687-9.
67. Pascual-Castroviejo I, Martínez-Bermejo A, López-Martín V, Roche C, Pascual-Pascual SI. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1 (NF1). Presentation of 31 cases. *Neurologia* 1994; 9: 173-7.
68. Greene JF, Fitzwater JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. *Am J Clin Pathol* 1974; 62: 481-7.
69. Norton KK, Xu J, Gutmann DH. Expression of the neurofibromatosis 1 gene product, neurofibramin, in blood vessels, endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiol Dis* 1995; 2: 13-21.
70. Stocker KM, Baizer L, Coston T, Sherman L, Ciment G. Regulated expression of neurofibramin in migrating neuronal crest cells of avian embryos. *J Neurobiol* 1995; 27: 535-52.

71. Friedman JM, Birch PH, and the NNFF International Database Participants. Cardiovascular malformations in NF1 (abstract). *Am J Hum Genet* 1997; 61: A98.
72. Riccardi VM. Neurofibromatosis. In: Rodriguez Gomez M, ed. *Neurocutaneous Diseases. A practical approach*. Stoneham. Butterworths 1987: 11-29.
73. Halper J, Factor SM. Coronary lesions in neurofibromatosis associated with vasospasms and myocardial infarction. *Am Heart J* 1984; 108: 420-2.
74. Kandarpa K, Stoll JF, Reiss C, Ritherford JD, Cohn LM. A case of neurofibromatosis associated with a coronary artery aneurysm and myocardial infarction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1988; 11: 143-5.
75. Daly MP, Rubinstein MN. A case of neurofibromatosis associated with a coronary artery aneurysm and myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1992; 15: 616-8.
76. Fuchi T, Ishimoto N, Kajinami T et al. A 23-year-old patient with neurofibromatosis associated with acute myocardial infarction, vasospasm and a coronary artery ectasis. *Int Med* 1997; 36: 618-23.
77. Ruggieri M, Dárrigo G, Abate M, Distéfano A, Upadhyaya M. Múltiple coronary artery aneurysms in a child with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 477-80.
78. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350: 127-33.
79. Fitzpatrick AP, Emanuel RW. Familial neurofibromatosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart* 1988; 60: 247-61.
80. Gutmann DH, Geist RT, Rose K, Wright DE. Expression of two new isoforms of the neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibramin, in muscle tissues. *Dev Dyn* 1995; 202: 302-11.
81. Lehrnebecher T, Gassel AM, Rauh V et al. Neurofibromatosis presenting a severe systemic vasculopathy. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 107-9.
82. Brunner H, Stacher G, Bankl H, Grabner G. Chronic mesenteric arterial insufficiency caused by vascular neurofibromatosis. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 442-7.
83. Detwiler K, Godersky JC, Gentry L. Pseudoaneurysm of the extracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 1987; 67: 935-9.
84. Negoro M, Nakaya T, Terashima K, Sugita K. Extracranial vertebral artery aneurysm with neurofibromatosis. *Neuroradiology* 1990; 31: 533-6.

85. Rowen M, Dorsey TJ, Kegel SM, Ostermiller WE. Thoracic coarctation associated with neurofibromatosis. *Am J Dis Child* 1975; 129: 113-5.
86. Schurch W, Messerli FH, Genest J et al. Arterial hypertension and neurofibromatosis: renal artery stenosis and coarctation of abdominal aorta. *Can J Med Ass J* 1975; 113: 879-85.
87. Tenschert W, Holdener EE, Haertel MM, Senn H, Vetter W. Secondary hypertension and neurofibromatosis: bilateral renal artery stenosis and coarctation of the abdominal aorta. *Klinische Wochenschrift* 1985; 63: 593-6.
88. Finley JL, Dabbs BJ. Renal vascular smooth muscle proliferation in neurofibromatosis. *Hum Pathol* 1988; 19: 107-10.
89. Leao M, Ribeiro da Silva ML. Evidence of central nervous system involvement in Watson síndrome. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 252-4.
90. Watson GH. Pulmonary stenosis, café au lait spots, and dull intelligence. *Arch Dis Child* 1967; 42: 303-7.
91. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis?. *J Med Genet* 1991; 28: 752-6.
92. Mallmann R, Roth FJ. Treatment of neurofibromatosis associated renal artery stenosis with hypertension by percutaneous transluminal angioplasty. *Clin Exp Hypertens* 1986; 8: 893-9.
93. Jarvis GJ, Crompton AC. Neurofibromatosis and pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 844-6.
94. Edwards JN, Foz M, Davey DA. Neurofibromatosis and severe hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 528-31.
95. Sherman SJ, Schwartz DB. Eclampsia complicating a pregnancy with neurofibromatosis: A case report. *J Repro Med* 1992; 37: 469-72.
96. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996; 66: 7-10.
97. Segal D, Holchberg G, Sapir O et al. Neurofibromatosis in pregnancy. Maternal and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 59-61.
98. Brill CB. Neurofibromatosis: Clinical overview. *Clin Orthop* 1989; 245: 10-15.
99. Tidwell C, Copas P. Brachial artery rupture complicating a pregnancy with neurofibromatosis: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 832-4.
100. Serleth HJ, Cogbill TH, Gundersen SB. Ruptured pancreaticoduodenal artery aneurysms and pheochromocytoma in a pregnant patient with neurofibromatosis. *Surgery* 1998; 124: 100-2.



101. Lam J, Enriquez R, Cruzat C. Pheochromocytoma and von Recklinghausen neurofibromatosis: postpartum crisis and renal artery trombosis. *Rev Med Chil* 1998; 126: 1367-71.
102. Pilmore HL, Nagara MP, Walker RJ. Neurofibromatosis and renovascular hypertension presenting in early pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 187-9.
103. Hagymasi L, Toth M, Szucs N, Rigo J Jr. Neurofibromatosis type 1 with pregnancy-associated renovascular hypertension and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obst Gynecol* 1998; 179: 272-4.

## CAPÍTULO 5

# DISPLASIA CONGÉNITA DE LA TIBIA Y OTRAS ALTERACIONES ÓSEAS EN LA NF I

**Dr. Santiago Amaya Alarcón**

Algunas incurvaciones de la tibia y del peroné en el niño, pueden evolucionar hacia una fractura y posterior pseudoartrosis (1, 2, 3). Se le denominó a este cuadro pseudoartrosis congénita ya que, en cierta medida, parece ser innato el defecto que la produce. Pero el término “Pseudoartrosis congénita” puede suponer un concepto equivoco, por lo que hoy se prefiere la denominación de Displasia congénita de la tibia (DCT), ya descrita por Hatzoecher en 1708 (1, 4, 5).

### Definición

Se trata de incurvaciones congénitas o que se establecen en las primeras semanas de la vida y que afectan a una o a las dos piernas (5,6). Su localización ósea se dispone entre el tercio medio y el inferior. Estas incurvaciones pueden desarrollar, espontáneamente o también tras tratamientos cruentos e incruentos, una pseudoartrosis de la tibia que incluye además, ocasionalmente, el peroné. La pseudoartrosis no suele estar presente al nacimiento (por ello no es verdaderamente congénita) si no que ocurre en la 1ª década de la vida (6). La mayoría de las veces, la pseudoartrosis no existe mas que potencialmente en el neonato, que presenta, eso sí, una incurvación a nivel de la pierna, la cual puede abocar a una pseudoartrosis, semanas, meses incluso años más tarde tras una fractura patológica, traumática o tras una osteotomía como intento de corrección de la deformidad (6, 7, 8)

### Etiología

La incidencia de las incurvaciones de las piernas se sitúa en 1/10000 nacidos. No todas las incurvaciones tibiales son sinónimas de pseudoartrosis. En general, las angulaciones posteriores y en valgo se mejoran espontáneamente con el crecimiento. Las incurvaciones anteriores y en varo son las que tienden

a la fractura y a la pseudoartrosis (1, 2, 3, 6, 9). La displasia congénita de tibia es rara y ocurre en 1 por cada 140.000 niños nacidos vivos. La etiología es desconocida. La EPOS (Sociedad Europea de Ortopedia Pediátrica) ha realizado un estudio multicéntrico reuniendo 340 casos de 13 países, con una incidencia del 58,8% en varones y del 41,2% en mujeres (9). No existen diferencias en cuanto al lado. Junto a casos esporádicos se observan otros de aparición familiar. Algunas grandes series describen la presencia de síntomas de neurofibromatosis en un 50% de los casos, incluyendo lesiones cutáneas y óseas (en la serie de la EPOS había síntomas de neurofibromatosis en un 54,7%). Sin embargo su incidencia alcanza solo el 1% - 2% en pacientes con Neurofibromatosis tipo I (NF-1). La deformidad se puede presentar antes que las otras manifestaciones comunes, como son las manchas de café con leche en la piel (1, 2, 9, 10-14).

Normalmente la displasia de la tibia es evidente dentro del primer año de la vida y su aparición en forma de una fractura no es infrecuente que ocurra entre los 2 - 3 años.

Otras causas etiológicas que se consideran son:

- **Trastorno circunscrito de la osificación.**
- **Anomalías de la diferenciación ósea.**

Ambas en relación con posibles trastornos de la vascularización durante la fase embrionaria

- **Alteración local del colágeno.**

Para Matzen la persistencia del colágeno Tipo III frente a una disminución del colágeno Tipo I, sería la causa de la incurvación patológica de la tibia. El colágeno Tipo III, presente en el periodo embrionario y fetal, se sustituye en los primeros meses de la vida por colágeno Tipo I y ya no se puede encontrar más en el tejido óseo. Debido a su especial estructura molecular, sólo el colágeno Tipo I adquiere la capacidad de aposición de las sales cálcicas (3, 6, 8, 15, 17).

Se pudo crear una pseudoartrosis experimental haciendo una constricción circunferencial en la pata del conejo en crecimiento (1, 9, 18), concluyendo en que un fenómeno de constricción pasiva con trastornos de la irrigación sanguínea puede contribuir al desarrollo de la DCT como elemento patogénico. La eliminación de la banda de constricción mejoraría las posibilidades de curación, lo cual tiene implicaciones para su tratamiento en los niños.

La localización mas habitual es el tercio medio-distal de la tibia, pero en el 30% de los casos, la localización de las lesiones cambia en el transcurso de

la enfermedad. La afectación suele ser monolateral, aunque hay descritos casos bilaterales (2%)( 2, 3, 17).

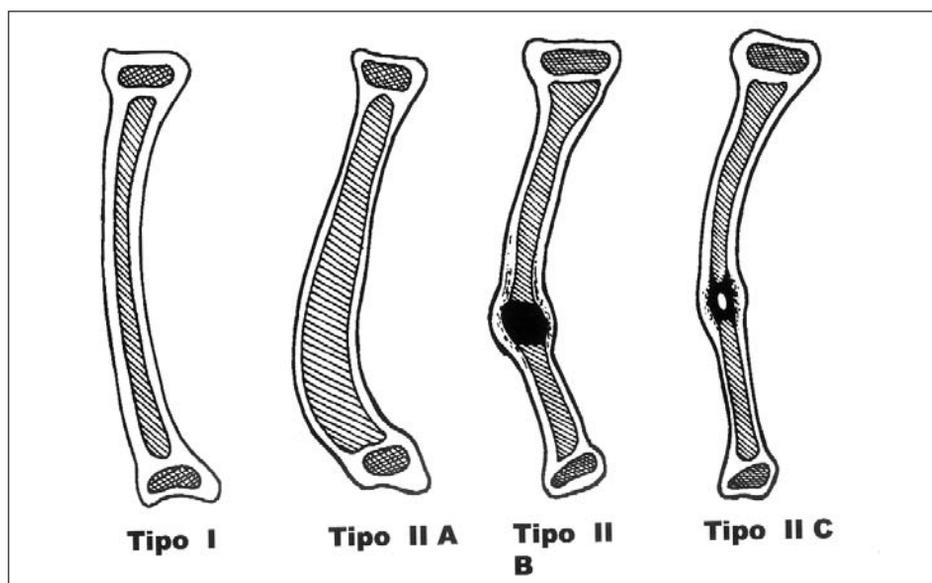
## Anatomía patológica

La anatomía patológica de 192 casos en la serie multicéntrica de la EPOS mostró: hallazgos inespecíficos en el 45,3%, en el 15,6 % una estructura similar a la displasia fibrosa y en el 39% se encontró evidencia de neurofibromatosis (6, 12, 13, 18, 19). Sin embargo, otros autores no encuentran neurofibromas en la zona de la incurvación o de la pseudoartrosis (6, 17, 19).

El análisis histopatológico del tejido de resección de la pseudoartrosis, realizado en nuestros propios casos, mostró siempre un tejido blanquecino duro, fibroso, rodeado de lobulillos grasos y con inclusiones espiculares óseas. Se trata de un tejido conjuntivo denso con zonas colagenizadas que rodean áreas de tejido óseo y pequeñas espículas, en ocasiones con reacción "granulomatosa" acompañante constituida por células gigantes de cuerpo irregular y escasa cantidad de linfocitos. Son auténticas bandas gruesas de tejido fibroso denso, muy poco vascularizado, que se interponen entre los extremos óseos impidiendo su unión y constituyendo un verdadero foco de pseudoartrosis. Todo el tejido conjuntivo fibrosado muestra una marcada colagenización en cuyo seno se observan células fusiformes y presencia de elementos gigantes multinucleados de tipo osteoblástico con restos de trabéculas óseas en su interior. En ningún caso de los 24 analizados se constató la presencia de neurofibromas en el foco de pseudoartrosis.

## Clínica

Existe una incurvación en varo más o menos intensa con antecurvación a nivel del tercio medio-distal de la pierna. A este nivel el hueso está adelgazado, esclerótico y es muy frágil, de forma que se puede producir una fractura espontánea de la tibia o de ambos huesos de la pierna ya intraútero, perinatal o en los primeros años de la vida por la sollicitación funcional, por microtraumatismos o por prácticas terapéuticas desafortunadas. Se especula con que toda incurvación de la tibia pudiese representar un estadio previo a la pseudoartrosis, pero en los casos de afectación leve se observa solamente cierta deformación transitoria en varo (3, 20), mientras que en afectaciones más intensas, la tibia aparece permanentemente adelgazada y deformada en



**Fig. 5-1**

reloj de arena (6, 15, 21). El peroné con frecuencia se muestra incurvado, si bien su vértice suele situarse más distal que el de la tibia (22). Es característico de la afección, una vez producida la fractura, la ausencia de consolidación por medio de la formación de un callo fracturario. Por ello, casi sistemáticamente las fracturas espontáneas en niños menores de 4 años, con incurvación tibial y que no muestran un callo óseo adecuado con un tratamiento ortodoxo, suelen evolucionar a una pseudoartrosis y harán sospechar la existencia de una DCT (1-4, 6, 10, 16). La rigidez de la articulación del tobillo ocurre con gran frecuencia, debido a la necesidad de una inmovilización rígida durante el tratamiento (4, 7, 10, 11, 23). La marcha y la fuerza muscular en pacientes con DCT, incluso “curada”, están alterados. Para algunos autores la aparición precoz seguida de tratamiento quirúrgico temprano, que exige con frecuencia la fijación del tobillo, conduce a una marcha deficiente, comparable incluso con la de los amputados (24).

El dolor tras la fractura inicial es similar a cualquier otra fractura. Posteriormente persiste dolor a la carga en el foco de fractura y la impotencia funcional es total. La deformidad con angulación de vértice anterior en antecurvación es lo habitual, así como su aumento progresivo con el consiguiente acortamiento de las estructuras miotendinosas posteriores de la pierna y del tobillo (3, 4, 6, 10, 13, 16, 19).

Dado que existe la posibilidad de no consolidación o pseudoartrosis después de las osteotomías correctoras, se evitará el tratamiento quirúrgico de cualquier deformidad angular existente en la pierna del niño, siempre que el miembro no se haya fracturado y pueda protegerse con una ortesis adecuada (16, 18).

Es casi constante la aparición de acortamiento de la pierna afecta, lo cual aún complica más el tratamiento de la afección (25, 26). El acortamiento de este segmento del miembro inferior puede ocurrir tanto por la atrofia de desuso como por el deficiente crecimiento potencial de la fisis tibial distal. Existe en la DCT una especial facilidad para la infección a nivel del foco de pseudoartrosis, explicable por la pobre vascularización de esta zona alterada (8, 10, 14, 16, 17, 23, 26).

Se han descrito consolidaciones espontáneas de pseudoartrosis congénitas de la tibia, en especial tras amputaciones de la pierna (Syme), pero siempre en edades por encima de los 12 años (27).



**Fig. 5-2.** Aspecto radiográfico de los tipos atrófico e hipertrófico que puede presentar la pseudoartrosis en la displasia congénita de la tibia. Se aprecia la lesión del peroné y la desviación en valgo del tobillo.

## Clasificación (Tabla 5-1)

Se han propuesto varias clasificaciones, atendiendo a la morfología lesional, pero de limitado valor pronóstico por los cambios que surgen durante la enfermedad (2, 9, 11, 12, 17, 18). El factor más determinante es el momento en que aparece la fractura. La aparición de la fractura después de los 4 años supone un comportamiento de la pseudoartrosis más benigno (con sólo 1,5 operaciones de media para su consolidación), mientras que la aparición más temprana comporta una evolución más rebelde (precisando 4,2 operaciones de media para la curación, según estudios estadísticos amplios) (7, 10, 13, 19, 26). En la revisión de la literatura de los últimos diez años, se constata que el 95% de los casos que requirieron amputación como tratamiento pertenecían a la categoría de DCT de aparición antes de los 4 años (18, 26, 28, 29).

En la práctica, hay dos tipos básicos de pseudoartrosis congénita de tibia:

Tabla 5-1

### **Tipos básicos de Displasia Congénita de Tibia**

#### **No displásico (Tipo I)**

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.

#### **Displásico (Tipo II)**

**Subtipo IIA** Incurvación anterolateral con trastorno de la tubulización de la cavidad medular

**Subtipo IIB** Incurvación anterolateral con alteración quística prefactoraria 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”.

Esta última se subdivide, a su vez, en tres grupos, según que sólo existan trastornos de la tubulización, que se acompañen de la presencia de quistes, o de la grave atrofia de los extremos de los segmentos óseos de la pseudoartrosis (9, 11-14).

El peroné puede estar angulado y/o pseudartrosico, conjuntamente con la tibia o de forma independiente. La mayoría de los pacientes con DCT y deformidad angular tienen una deformidad en valgo del tobillo. El valgo es causado por una deficiencia en el contrafuerte lateral peroneal debido o a una fractura y/o a una pseudoartrosis en la parte más distal del peroné o a una inclinación de la fisis distal de la tibia (22) (Fig. 5-2).

Apoyándose en criterios clínicos y radiológicos, Boyd (17) diferencia seis tipos de Pseudoartrosis Congénita de Tibia:

**I** - La pseudoartrosis ocurre en una tibia con angulación anterior y defecto óseo presentes al nacimiento. Pueden presentar otras malformaciones.

**II** - La pseudoartrosis se produce en una tibia con angulación anterior y estrechamiento en reloj de arena de la medular, ya presentes al nacer. La fractura espontánea, o tras mínimo trauma, suele ocurrir antes de los 2 años. Se denomina "Tibia de alto riesgo". Es el tipo más frecuente, se suele asociar con neurofibromatosis y mantiene el peor pronóstico. Las fracturas, frecuentes durante el crecimiento, disminuyen o cesan con la maduración esquelética, tendiendo entonces a la curación.

**III** - La pseudoartrosis se desarrolla a nivel de quiste congénito. La incurvación puede anteceder o suceder a la fractura. Cursa con escasa tendencia a la recidiva y con buenos resultados tras el tratamiento quirúrgico.

**IV** - La pseudoartrosis se origina en un segmento esclerótico de localización clásica, pero sin estrechamiento de la tibia, y con el canal medular parcial o totalmente obliterado. La pseudoartrosis se ve precedida por una fractura de estrés o sobrecarga y suele ocurrir después de los 4 años. El pronóstico es bueno.

**V** - La pseudoartrosis de tibia ocurre con un peroné displásico.

Puede establecerse una pseudoartrosis de la tibia, del peroné o, lo más frecuentemente, de ambos huesos. Su comportamiento es similar al del Tipo II.

**VI** - La pseudoartrosis se establece en una tibia afectada de un neurofibroma o de un schwannoma. Este tipo es muy raro.

El pronóstico en general es muy malo, si bien depende de la agresividad lesional así como del tratamiento de la lesión intraósea.

## Pronóstico

Si la pseudoartrosis no está presente en el momento del nacimiento, se desarrollan fracturas espontáneas de la tibia y, generalmente, también del peroné en el curso de los primeros años de la vida, con motivo de una sobrecarga estática funcional o de pequeños traumatismos en una tibia incurvada, que cura en forma de una pseudoartrosis apretada. Como consecuencia de la falta de sollicitación mecánica, la pierna se atrofia. Debido a la atrofia ósea por las fracturas y por la pseudoartrosis, se instaura un importante acortamiento de la pierna (25), con contracturas de los músculos del pie, flexores o extensores, que dan lugar a la formación de un pie equino y más raramente talo. Entonces, en algunos casos, la incurvación de la pierna puede ser tan intensa que el dorso del pie llegue a contactar con la misma (10, 16, 24, 26).

El manejo de la DCT asociada con NFI puede ser frustrante, con frecuentes y severas complicaciones. Las fracturas y refracturas tras diferentes tratamientos son habituales y, a menudo, tanto más frecuentes cuando mayor es la deformidad angular residual. El tratamiento quirúrgico de la DCT realizado sin los adecuados criterios biomecánicos no parece tener particularmente un gran éxito (4, 7, 13, 14, 24, 26, 29).

El incremento de la incurvación no puede evitarse por medio de medidas profilácticas de redresión e inmovilización (escayolas, ortesis); a lo sumo sería retrasable. Sin embargo, la colocación de una ortesis de protección adecuada permite realizar una vida prácticamente normal, retrasa la evolución de la deformidad, mejora la atrofia ósea, evita operaciones tempranas mal indicadas y permite abordar quirúrgicamente la pseudoartrosis en mejores condiciones y en una edad mucho más favorable para su curación (1, 2, 6, 10, 30).

Por esta razón, para muchos autores, los resultados del tratamiento protector prefractura con ortesis son más alentadores que los propios tratamientos quirúrgicos.

## Diagnóstico diferencial

Este cuadro unilateral congénito con pierna en varo y antecurvatur, anormal fracturabilidad y formación de pseudoartrosis ha de ser diferenciado de otras incurvaciones de la pierna, como las que surgen en el raquitismo, en la sífilis congénita (descartable por medio de la serología), en la osteogénesis imperfecta, en otras displasias óseas o en la misma tibia vara constitucional, no patológica, de los primeros meses. Las formas quísticas han de ser diferenciadas de las displasias fibrosas, quistes óseos y otros tumores óseos (1, 4, 6, 11).



**Fig. 5-3.** Aspecto morfológico de una DCT varias veces operada y tras haber sufrido una severa infección. La ortesis le procura una capacidad de carga indolora y le permite realizar una vida de relación normal hasta que se pueda conseguir la consolidación con tratamiento quirúrgico en el momento más favorable y con el procedimiento más eficaz y definitivo. El tratamiento conservador temporal y el programa protector ahorra muchas intervenciones quirúrgicas y muchos fracasos.

## Tratamiento

Mientras no se haya producido una fractura espontánea en la DCT, la meta terapéutica es evitar con medios ortopédicos la aparición de una fractura y, con ello, la formación de una pseudoartrosis osteodisplásica de la pierna.

Los lactantes con DCT han de ser protegidos de inmediato con un vendaje escayolado o plástico. Las redresiones o intentos correctores están proscritos y la corrección quirúrgica de la tibia incurvada está contraindicada.

Al iniciar la marcha, el niño lo hará con un aparato bitutor provisto, en caso necesario y según la gravedad de la displasia, de un apoyo isquiático de descarga.

Férulas nocturnas de material ligero completan el programa protector ortopédico (Fig.5-3).

En las fracturas espontáneas de la tibia en niños pequeños ha de mantenerse en primer lugar el tratamiento conservador con escayolas u ortesis, ya que las posibilidades de éxito de un tratamiento quirúrgico aumentan con la edad.

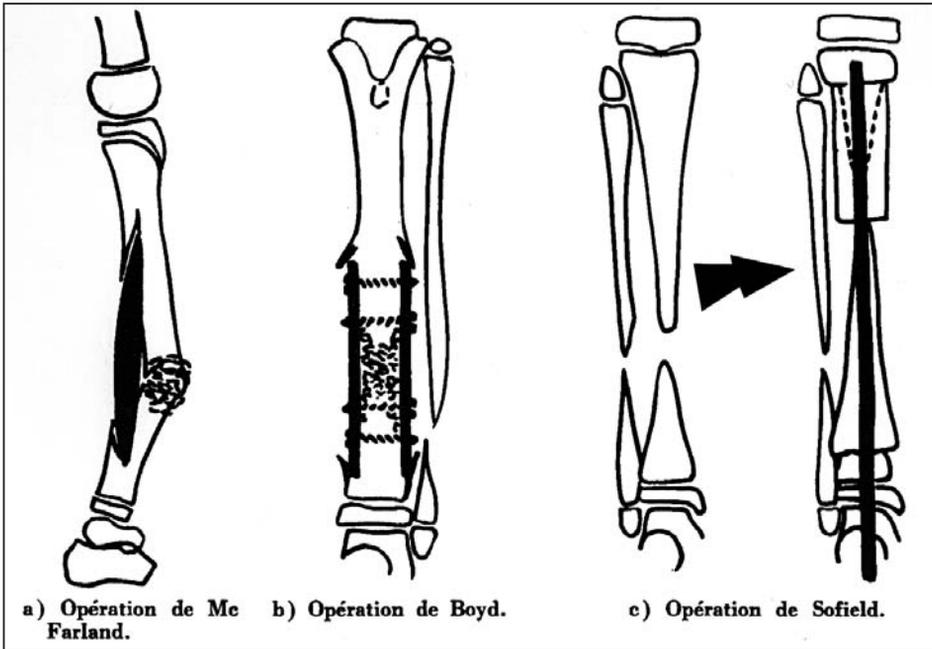


Fig. 5-4. Esquema de procedimientos quirúrgicos empleados en el tratamiento quirúrgico de la DOT con resultados no siempre satisfactorios.

Establecida la pseudoartrosis, el tratamiento quirúrgico está indicado a partir de los 3-4 años (aunque algunos autores lo permiten ya a los 18 meses de edad).

Dentro de las posibilidades quirúrgicas merece la pena considerar:

#### A) Injertos óseos

1) La operación de Mc Farland o injerto en puente. No se aborda el foco de pseudoartrosis, ni se intenta corrección alguna. Simplemente se encastra un injerto en puente entre los dos fragmentos de la tibia a distancia del foco de pseudoartrosis. Se ha utilizado antiguamente, pero hoy en día está abandonado, debido a que, con frecuencia, se reabsorbe también este injerto sin llegar a producirse el puente deseado y, en los casos en que se produce, las fracturas y refracturas del mismo son muy frecuentes (15) (Fig. 5-4).

2) La técnica de Boyd del doble injerto cortical en sandwich con relleno de esponjosa autóloga tras resección del tejido fibroso hamartomatoso que envuelve la pseudoartrosis. La resección del tejido alterado que rodea la pseudoartrosis se considera en la actualidad imprescindible para obtener la consolidación, especialmente en las pseudoartrosis atroficas o tipo II de Boyd (17,29,30) (Fig. 5-5).

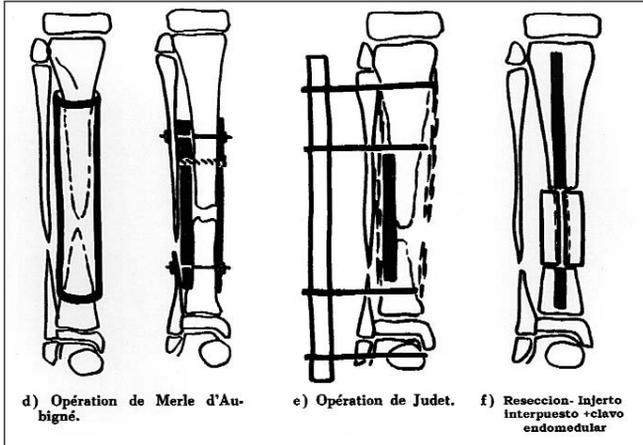


Fig. 5-5. Esquema de procedimientos quirúrgicos que consiguieron mejores resultados. La resección del foco de pseudoartrosis con interposición de injerto óseo y osteosíntesis intramedular (f) constituye uno de los procedimientos de elección.

3) La utilización de injertos vascularizados es un procedimiento que ofrece grandes posibilidades. Se puede utilizar el peroné contralateral libre vascularizado (31-35), el peroné ipsilateral (36) manteniendo su vascularización, como propone Coleman, el peroné ipsilateral aprovechando la irrigación retrógrada del mismo, el injerto libre vascularizado de cresta ilíaca, útil especialmente en el adulto y el de costilla, si bien éste se ha abandonado por su poca utilidad desde el punto de vista mecánico (31,33).

El injerto se obtiene extraperiostícticamente y se dispone en el sitio de la pseudoartrosis. Los vasos son entonces anastomosados a aquéllos que normalmente irrigan la tibia. Es necesario estabilizar el segmento injertado. Es muy importante fijar o fusionar el peroné distal a la tibia en la pierna donante para prevenir la migración proximal del peroné y el valgo del tobillo sano (Fig. 5-6).

La consolidación con los injertos vascularizados es más rápida (4-6 meses) y se consigue en un alto porcentaje de casos. Sin embargo, este proce-

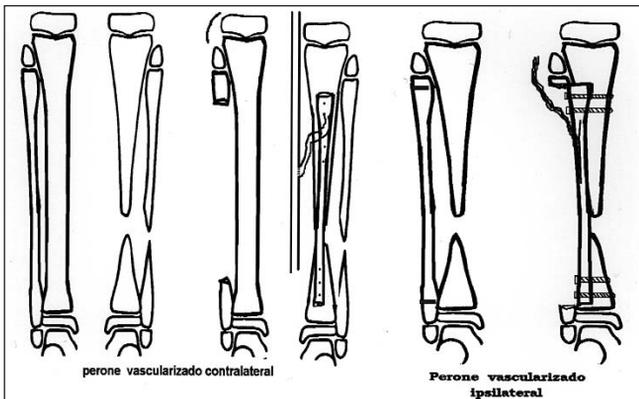


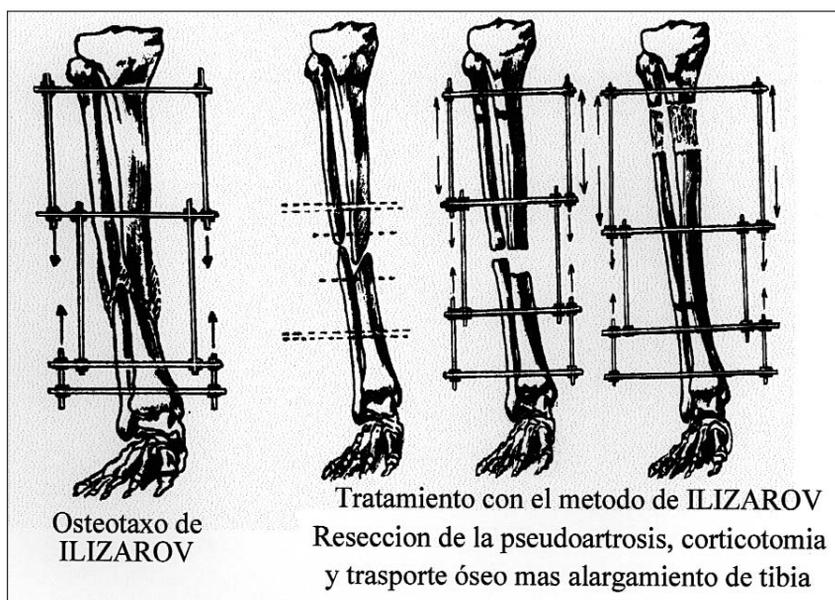
Fig. 5-6. Esquema de la utilización de injertos vascularizados del peroné contralateral e ipsilateral, especialmente indicados en las pseudoartrosis atróficas con defecto óseo importante.

dimiento no está exento de complicaciones. La más importante es la alta tasa de refracturas, que en algunas series alcanza hasta el 40%. Otros problemas asociados con los injertos vascularizados incluyen el fracaso de la consolidación, la refractura con pseudoartrosis adicional, la deformidad angular progresiva, el fracaso para lograr la longitud normal del miembro, la inestabilidad del tobillo en valgo y el posible déficit creado en el miembro donante (28,29,30,34,36).

Deformidades en antecurvación de la pierna y en valgo del tobillo así como disimetrías considerables, están presentes prácticamente en casi todos los casos en que se utiliza esta técnica (7, 28, 29).

El procedimiento de Coleman consigue una tasa de consolidaciones cercana al 100% y el injerto se engrosa y se desarrolla bien en los años sucesivos.

Es una técnica que preserva la pierna sana y no requiere actos quirúrgicos de gran duración como precisan los injertos libres contralaterales de peroné (36). Por ello, parece una técnica superior a las demás, si bien exige un peroné ipsilateral en buenas condiciones. La resección de la zona de pseudoartrosis y la fijación adicional con fijador externo mejoran los resultados y acortan el tiempo de evolución, consiguiéndose consolidaciones que, según algunos autores, permitiría al año la deambulación sin ortesis protectora.



**Fig. 5-7.** Procedimiento de ILIZAROV con osteotaxos circulares para el tratamiento de la pseudoartrosis y también simultáneamente de la disimetría.

Generalmente se ha utilizado este método en situaciones críticas y en pseudoartrosis ya polioperadas. No obstante, sería aconsejable realizar el injerto de peroné vascularizado como primera opción de tratamiento de las DCT cuando existen defectos tíbiales de mas de 3 cm, con acortamientos de mas de 5 centímetros y en las pseudoartrosis atroficas a partir de los 4 años (35,36).

Posteriormente hemos de tener mucho cuidado ya que las refracturas en los injertos vascularizados de peroné exhiben una mayor dificultad para conseguir su consolidación y, con frecuencia, requieren otras técnicas adicionales con aporte de injertos de esponjosa autóloga (37).

### **B) Síntesis intramedular**

4) La operación de Sofield dispone los fragmentos de la tibia invertidos de sentido tras ser seccionados a nivel metafisario y mantenidos con una síntesis intramedular (6, 30).

5) El entubamiento de los extremos de la pseudoartrosis y el injerto intertibioperoneo a lo Merle d'Aubigne (2).

6) La Resección segmentaria ósea y del tejido peripseudartrósico seguido de fijación interna con osteosíntesis intramedular y aporte biológico de injerto autólogo de esponjosa alrededor de la resección constituye uno de los procedimientos de elección (10, 29, 30, 38). La consolidación se consigue en el 85-90% de los casos en un tiempo medio de 6 meses y ofrece a largo plazo los mejores resultados. Según Joseph y Mathew tiene, además, como ventaja el evitar las refracturas, presentes en otros métodos (39). Los acortamientos residuales del miembro pueden ser tratados tras la madurez ósea (25). Constituye, hoy por hoy, la opción terapéutica más segura y con menos riesgo quirúrgico, especialmente a partir de los 5-6 años, en cualquier tipo de pseudoartrosis. La técnica no es excesivamente compleja, pero exige gran cuidado para la colocación de la osteosíntesis intramedular con un grosor y una longitud adecuados.

### **C) Fijación externa**

7) La decorticación y fijación con osteotaxo como popularizó J. Judet.

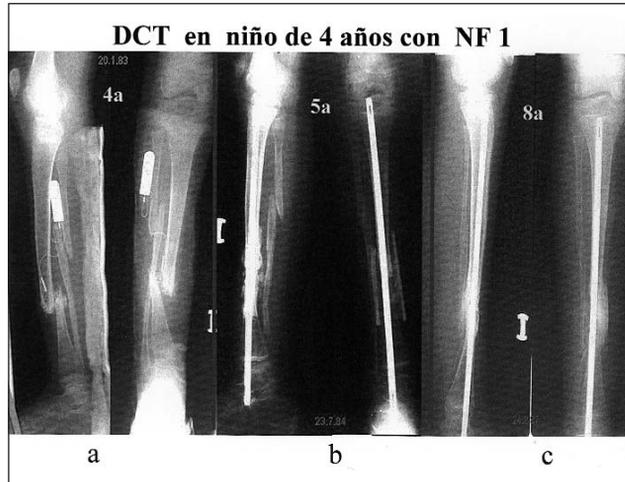
8) La histiogénesis por compresión y distracción del hueso y de los tejidos blandos que se obtiene por el método de Ilizarov proporciona muchas ventajas teóricas en el tratamiento de la DCT y de sus problemas asociados (40-46).

Este método le permite al cirujano ocuparse de la disimetría del miembro, de la deformidad angular, de la falta de unión del peroné, de la migración proximal del peroné, del valgo del tobillo y de las contracturas del pie.



**Fig. 5-8.** Imágen radiográfica de una pseudoartrosis hipertrófica en la que fracasó la técnica de Boyd tratada y consolidada con un osteotaxo de ILIZAROV. Simultáneamente se realizó distracción tras osteotomía metafisaria superior corrigiéndose también la disimetría existente de 5 cm.

**Fig. 5-9.** Pseudoartrosis atrófica tras 8 intervenciones quirúrgicas. Tratamiento con electroestimulación ineficaz. Tobillo prácticamente rígido en aceptable posición. Resolución definitiva con resección de la pseudoartrosis, interposición de abundantes injertos de hueso autólogo y osteosíntesis intramedular estable. Inicialmente, y para mayor estabilidad, el clavo abarca hasta el calcáneo.



La técnica abarca varios métodos para tratar la pseudoartrosis e incluye reducción abierta, resección del foco y acortamiento, compresión/distracción, transporte del hueso e invaginación de un extremo del hueso afectado en el otro (40, 43, 45) (Fig. 5-7).

El método de Ilizarov produce una elevada tasa de unión inicial; sin embargo, la proporción de refracturas es sumamente alta. Con la utilización del principio de compresión-distracción por medio del osteotaxo circular de Ilizarov, la tasa de consolidaciones con un periodo de tratamiento entre 8 y 12 meses alcanza, sin resección de la zona alterada de pseudoartrosis, el 50%, pero a los 4 años sólo persisten el 40%. Este procedimiento realizado antes de

los 2 años de edad tiene aún peores resultados con menos del 40% de consolidaciones y con un 25% de refracturas en los siguientes 4 años. Otra desventaja del método de Ilizarov tiene que ver con la situación externa del osteotaxo, que es peor tolerado por los pacientes pediátricos. Las múltiples complicaciones con este procedimiento incluyen rigideces articulares, necrosis del cartílago, lesiones quísticas del hueso, contracturas del tobillo en dorsiflexión con deformidad tipo calcaneovalgo, infección de los clavos, aflojamiento o rotura de los mismos, lesión de algún nervio y posible aparición de síndromes compartimentales (42, 46).

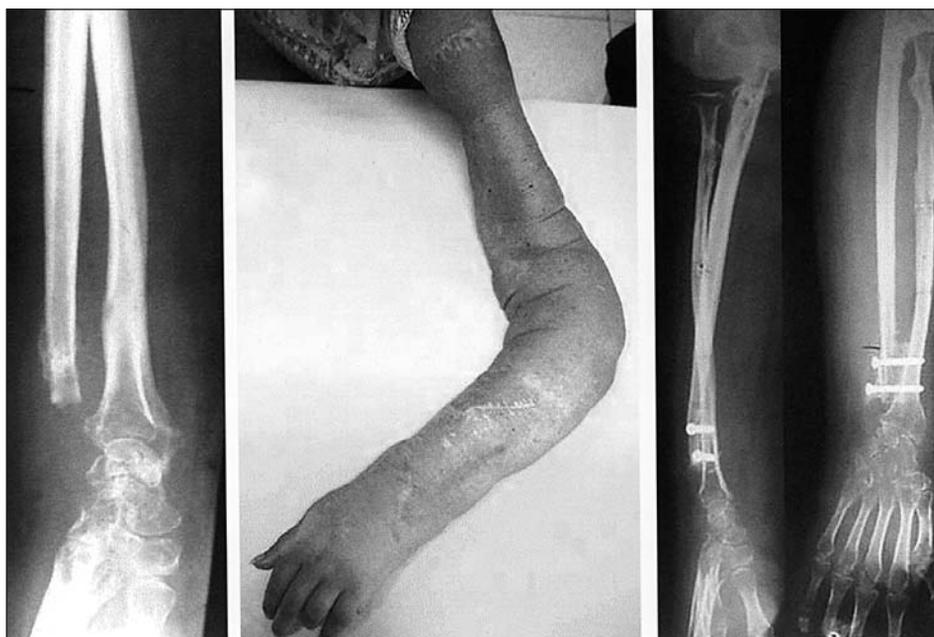
Grill recientemente propone la realización de una resección generosa en bloque de la pseudoartrosis hasta tejido óseo sano en ambos segmentos óseos de la tibia, incluyendo el tejido perióstico patológico, acortar la tibia y comprimir ambos extremos a nivel de la resección, seguido a continuación de una corticotomía proximal y/o distal con el consiguiente transporte óseo (29, 43). Esta sistemática consigue una tasa cercana al 100% de consolidaciones por encima de los 6 años e incluso del 60% en menores de 2 años, ya que es un proceder que trata tanto el problema mecánico como el biológico. Su mejor indicación serían las pseudoartrosis normotróficas o hipertróficas (Apoil II) de más de 5 años de edad, teniendo en cuenta que también se puede tratar en el mismo momento la disimetría y las angulaciones existentes (45). Como mayor inconveniente tiene la alta tasa de refracturas que aparecen después de la consolidación. (Fig. 5-8).

#### **D) Campos electromagnéticos**

9) Hemos de considerar la ayuda que prestan los campos magnéticos para estimular la osificación y, por tanto, utilizables como complemento de cualquiera de los métodos quirúrgicos que se elijan. Las pseudoartrosis no atróficas de los tipos radiográficos I y II, esto es, con una diástasis menor de 5mm, consolidan, según Basset, con la aplicación de estos campos electromagnéticos pulsátiles (PEMP) en un 70%. Las de tipo III con diástasis mayor de 5mm sólo consolidan en un 20%. También las refracturas se benefician de la aplicación de estas corrientes junto con la inmovilización. La efectividad de este tratamiento de forma única continúa siendo muy polémica (47, 48) (Fig. 5-9).

#### **D) Resección**

10) Finalmente, la amputación es un método que, en situaciones especiales, puede ser la única solución racional para terminar con un problema que se ha hecho insoportable para el paciente, como es el caso de las pseudoartrosis



**Fig. 5-10.** Afectación neurofibromatosa del miembro superior con hipertrofia segmentaria, lesiones óseas, quísticas y proliferación subperióstica. Secuelas importantes de varias operaciones de cirugía plástica que se saldaron con luxación del cúbito y exteriorización del mismo tras lesionar la piel y parálisis radial. Se precisó una sinóstitosis radiocubital con injerto intercalar para estabilizar la muñeca.

atróficas polioperadas, infectadas y totalmente inestables. En tales condiciones, la amputación puede ser requerida por el propio enfermo para finalizar su sufrimiento y permitirle una vida normal con su prótesis en breve tiempo (4, 6, 16, 27, 30).

### Protección a largo plazo

Con independencia del procedimiento empleado para el tratamiento, es aconsejable utilizar alguna forma de protección con ortesis en todos los pacientes hasta alcanzar la madurez esquelética, debido a una marcada propensión para las refracturas y repetición de la pseudoartrosis, especialmente en los procedimientos que no utilizan ningún tutor intramedular (3, 6, 10, 11).

Una calidad de vida deficiente, resultado de numerosas operaciones infructuosas, hace de la protección ortésica continuada una alternativa razonable (16).

## Pseudoartrosis de otra localización

Pseudoartrosis de otros huesos (3, 4, 6, 10, 49) incluso del peroné, del cúbito, del pubis en la pelvis y de la clavícula, no son tan frecuentes como la pseudoartrosis de tibia. La reparación de la pseudoartrosis del peroné es absolutamente necesaria cuando está afectado. No obstante, los problemas para lograr la consolidación son similares. Afortunadamente, salvo el peroné, la mayoría de estos huesos no son de carga y la pseudoartrosis es más fácil de tratar. Sin embargo hay una tendencia importante a los retardos de consolidación tras el tratamiento de la pseudoartrosis. De forma similar a la tibia, la pseudoartrosis se puede desarrollar espontáneamente tras una fractura o después de una osteotomía del hueso afecto. El tratamiento y sus complicaciones asociadas son similares a los de la pseudoartrosis de la tibia.

## Trastornos del crecimiento óseo

La disimetría es una complicación que muchas veces necesitará tratamiento tras conseguir la consolidación de la pseudoartrosis y, generalmente, tras alcanzar la madurez esquelética. Actualmente, las disimetrías se corrigen con pleno éxito por medio de las técnicas adecuadas. Lo mismo cabe decir de las posibles deformaciones y trastornos angulares de la pierna, así como de las deformidades y malposiciones residuales del pie (4, 6, 25).

Además, se producen en la NF1 otros tres desórdenes del crecimiento óseo: la hipertrofia segmentaria, las lesiones quísticas y el crecimiento y proliferación ósea subperióstica. (Fig. 5-10)

El crecimiento excesivo de una extremidad por hipertrofia segmentaria (50, 51) no es una complicación rara en la NF1 y puede relacionarse con las alteraciones de los tejidos blandos, como son la hemangiomatosis, la linfangiomatosis con elefantiasis y los neurofibromas plexiformes arrosariados. Las zonas de crecimiento excesivo en el hueso y en los tejidos blandos son normalmente unilaterales y afectan las extremidades o la cabeza y el cuello. A nivel óseo se aprecia de forma característica un alargamiento con irregularidades onduladas y engrosamiento de las corticales.

En la NF1 también se ven macrodactilias con agrandamiento desproporcionado de los dedos del pie o de la mano. El tratamiento ha de ser sumamente individualizado. Se recomienda la combinación de epifisiodesis, adelgazamiento de las estructuras engrosadas y la resección del neurofibroma, si es identificable. En el tratamiento de estas alteraciones tendremos en cuenta no sólo los motivos estéti-

cos y funcionales, sino también la circunstancia de que la incidencia de neoplasia asociada con hipertrofia segmentaria es más alta que la de otras lesiones.

Las resecciones para adelgazar los tejidos blandos y las osteotomías de restricción del hueso no siempre producen la mejora cosmética esperada. Las epifisiodesis tempranas del hueso afecto y el alargamiento de la pierna en el lado contralateral normal han logrado menos éxitos que los deseados.

El crecimiento neurosegmentario excesivo es una condición en la que la hipertrofia del miembro es debido a la displasia del nervio más que a la afectación primaria del hueso. La hipertrofia selectiva de las raíces o troncos del plexo braquial o lumbosacro causa un aumento del perímetro y de la longitud del miembro. Desgraciadamente, el nervio es el tumor y el tumor es el propio nervio por lo que la resección del nervio hipertrofiado causa una lesión neurológica con pérdida funcional que incluso puede terminar en la amputación.

Las lesiones quísticas del hueso pueden ser el resultado de tumores extrínsecos así como también de tumores intraóseos similares a los que se ven en la columna vertebral (52). Las lesiones intraóseas son a menudo multiquísticas y pueden semejar un fibroma intraóseo, un neurofibroma o la manifestación de una displasia



**Fig. 5-11.** Ejemplo de tratamiento quirúrgico desafortunado por mala realización técnica y por elección de una edad inapropiada. Grave pseudoartrosis atrófica infectada con deformidad en antecurvación de la pierna, dolor, inestabilidad y rigidez del tobillo. Indicado ahora tratamiento con protección ortésica hasta la curación de la infección y posteriormente puede optarse por el método de Ilizarov o la osteosíntesis intramedular con extensión hasta el calcáneo.

fibrosa del hueso. Las lesiones características de la NFI son radiológicamente similares al fibroma no osificante y pueden verse en el fémur distal y en la tibia proximal. Las biopsias de estas lesiones raramente muestran evidencia de neurofibroma y normalmente revelan sólo variantes del tejido fibroso.

La proliferación ósea subperiosteal es una de las manifestaciones proteiformes de la NFI (53, 54). Se considera que la mayoría de los casos es producto de mínimas fracturas trabeculares con hematoma subperióstico que se osifica.

La aparición del hematoma subperióstico puede identificarse precozmente por medio de la exploración isotópica con tecnecio. Es típica la presencia del “signo de la rosquilla” (Un margen periférico de actividad aumentada que rodea un centro relativamente fotopénico en la imagen tardía). Esta señal también puede surgir debido a la necrosis central y a la hiperemia circundante por un tumor o un absceso. Concretamente, en la NFI, “el signo de la rosquilla” está producido por acumulación del radionucléido en las áreas de microcalcificación que tienen lugar en la periferia del hematoma subperióstico y rodeando el centro organizado no osificado.

El periostio en la NFI está menos adherido al hueso, lo que lo predispone a la hemorragia perióstica. Como resultado, puede ocurrir una extensa hemorragia subperióstica en el hueso que subyace en una hipertrofia elefantoide de los tejidos blandos de la extremidad.

La neurofibromatosis tipo 1 plantea importantes problemas en el aparato locomotor, tanto en el tronco como en las extremidades. El tratamiento de las alteraciones hipertróficas de los tejidos blandos y de los huesos es difícil y no siempre seguido de los resultados cosméticos esperados.

En cuanto a la DCT es importante la elección del método terapéutico en consonancia con las exigencias de cada caso, conscientes de las complicaciones que pueden surgir con cualquier procedimiento (Fig.5-11), incluso con los, en principio, más seguros e inocuos (55). Así, por ejemplo, cuando el fragmento distal de la tibia es muy pequeño y el peroné está afectado, el enclavado intramedular hasta el calcáneo es el método más seguro (38).

Es muy importante no olvidar que la tasa de éxitos en el tratamiento quirúrgico se incrementa sobremanera con la edad, de forma que después de la pubertad, es muy difícil que no se obtenga la consolidación de la pseudoartrosis en una DCT. Teniendo en cuenta estos principios, es posible que podamos ahorrar a los pacientes muchas agresiones inútiles y muchos sufrimientos antes de conseguir un miembro con una forma y una función normales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Amaya Alarcón S. Pseudoartrosis congénita de la tibia. En “APUNTES de ORTOPEDIA INFANTIL” 2ª Edición. Julio de Pablos y Pedro González Herranz (eds) Madrid ERGON 2000: 327-34
2. Carlouz H. Pseudarthroses et courbures congenitales de jambe. Conférences d'enseignement S.O. F.C. O. T. Expansion Scientifique Française, Paris 1973:167-85
3. Bernbeck R, Dahxnen, C. En: Kinderorthopädie 2ª Ed. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1976.
4. Lindemanr K. Die angeborenen Deformitäten des Unterschenkels. En: Handbuch der Orthopädie. (ed): Hohmann-Hackenbroch. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961:741-75
5. Rathgeb JM, Ramsey PL, Cowe I HR. Congenital Kyphoscoliosis of the Tibia. Clin Orthop and Relat Res 1974; 101:178-89.
6. Tachdjian MO. Pediatrics Orthopaedics. 2ª ed Philadelphia VB. Saunders 1990; 1289-94
7. Traub JA, O'Connor W, Masso PD. Congenital pseudarthrosis of the tibia: a retrospective review. J Pediatr Orthop 1999; 19: 735-8.
8. Paterson Denis. Congenital Pseudarthrosis of the Tibia. Clin Orthop Relat Res 1989; 247: 44 – 53.
9. Hefti F, Bollini C, Dungal P. Congenital pseudarthrosis of the tibia: history, etiology, classification, and epidemiologic data. J Pediatr Orthop B 2000;9:11-5
10. Crawford A H, Schorry E K. Neurofibromatosis in Children: The role of the orthopaedist. J. Am. Acad Orthop Surg 1999;7:217-230
11. Crawford AH. Neurofibromatosis in children. Acta Orthop Scand Suppl 1986; 218:1-60
12. Crawford AH. Neurofibromatosis. In Drennan JC (ed): The Child's Foot and Ankle. New York. Raven Press: 1992; 439-59
13. Listernjck R, Charrow J. Neurofibromatosis type 1 in childhood. J Pediatr 1990; 116:845-53.
14. NIH Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. Neurofibromatosis 1988; 1:172-8.
15. McFarland B. Pseudarthrosis of the tibia in childhood. J Bone Joint Surg Br 1951 ;33:36-46.

16. Jager M, Wirth CJ. Praxis der Orthopädie 2<sup>a</sup> edition. Geor Thieme Verlag. Stuttgart-New York 1992:724-31
17. Boyd HB. Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia. Clin Orthop 1982; 166: 5-13.
18. Lehman WB, Atar D, Feldman DS. Congenital pseudarthrosis of the tibia. J Pediatr Orthop B 2000;9: 103-7.
19. Ippolito E, Corsi A, Grill F. Pathology of bone lesions associated with congenital pseudarthrosis of the leg. J Pediatr Orthop B 2000;9:3-10.
20. Tuncay IC, Johnston CE II, Birch JG. Spontaneous resolution of congenital anterolateral bowing of the tibia. J Pediatr Orthop 1994; 14:599-602.
21. Milgram JW. "Nonunion and pseudarthrosis of fracture healing" en Radiologic and Histologic Pathology of Nontumorous. Diseases of Bones and Joints. Volume 1, Chapter 20. Lea Fabiger Northbrook Publishing Company 1992.
22. Keret D, Bollini C, Dungal P. The fibula in congenital pseudoarthrosis of the tibia:the EPOS multicenter study. European Paediatric Orthopaedic Society. J Pediatr Orthop B 2000;9: 69-74.
23. Jacobsen FS, Crawford AH. Complications in neurofibromatosis. In Epps CH Jr, Bowen JR (eds): Complications in Pediatric Orthopaedic Surgery. Philadelphia JB Lippincott 1995: 649-83.
24. Karol LA, Haideri NF, Halliday SE. Gait analysis and muscle strength in children with congenital pseudarthrosis of the tibia:the effect of treatment. J Pediatr Orthop 1998;18: 381-6.
25. Fixsen JA. Major congenital shortening of the lower limb and congenital pseudarthrosis of the tibia. J Pediatr Orthop B 1995;4: 142-4.
26. Tudisco C, Bollini C, Dungal P. Functional results at the end of skeletal growth in 30 patients affected by congenital pseudoarthrosis of the tibia. J Pediatr Orthop B 2000;9: 94-102.
27. Jacobsen ST, Crawford AH, Millar EM. The Syme amputation in patients with congenital pseudarthrosis of the tibia. J Bone Joint Surg Am 1983;65:533-7.
28. Lammens J, Truyen J, Bauduin G. The treatment of congenital tibial pseudarthrosis. Der Orthopäde 2000;29:54-7.
29. Grill F, Bollini C, Dungal P. Treatment approaches for congenital pseudarthrosis of tibia: results of the EPOS multicenter study. Eur Paediatr Orthopaed Soc. J Pediatr Orthop B 2000;9: 75-89.

30. Canal T and Beaty M. Operative pediatric Orthopaedics. Boston. Mostby 1991.
31. Gilbert A, Brockman R. Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term follow up of 29 cases treated by microvascular bone transfer. Clin Orthop 1995;314: 37-44
32. Gordon L, Weulker N, Jergesen H. Vascularized fibular grafting for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. Orthopedics 1986;9:825-31.
33. Kanaya F, Tsai TM, Harkess J. Vascularized bone grafts for congenital pseudarthrosis of the tibia. Microsurgery 1996;17:459-69.
34. Romanus B, Bollini C, Dungal P. Free vascular fibular transfer in congenital pseudoarthrosis of the tibia: results of the EPOS multicenter study European Paediatric Orthopaedic Society. J Pediatr Orthop B 2000;9: 90-3.
35. Weiland AJ, Weiss ARC, Moore JR. Vascularized fibular grafts in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. J Bone Joint Surg Am 1990;72:654-62.
36. Coleman SS, Coleman DA. Congenital pseudarthrosis of the tibia: Treatment by transfer of the ipsilateral fibula with vascular pedicle. J Pediatr Orthop 1994;14:156-60.
37. Lampe R, Schonecker C, Heirnkens B. Treatment of congenital tibial pseudarthrosis using a free vascularized fibula transfer and plate osteosynthesis. Case report. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1996;134:541-5.
38. Anderson DJ, Schoenecker PL, Sheridan JJ. Use of an intramedullary rod for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. J Bone Joint Surg Am 1992;74:161-8.
39. Joseph B, Mathew C. Management of congenital pseudarthrosis of the tibia by excision of the pseudarthrosis, only grafting, and intramedullary nailing. J Pediatr Orthop B 2000;9: 16-23.
40. Boero S, Catagni M, Donzelli Oetale. Congenital pseudarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis I :Treatment with Ilizarov's device. J Pediatr Orthop 1997;17:675-84.
41. Damsin JP, Ghanem I, Carliz H. Contribution of Ilizarov's equipment in the treatment of congenital pseudarthrosis of the lower limb. Rev Chir Orthop 1996;82: 34-41.
42. Ghanem I, Damsin JP, Carliz H. Ilizarov technique in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. J Pediatr Orthop 1997;17:685-90.

43. Grill F. Treatment of congenital pseudarthrosis of tibia with the circular frame Technique. *J Pediatr Orthop B* 1996; 5 : 6-16.
44. Guidera KJ, Raney EM, Ganey T. Ilizarov treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 668-74.
45. Paley D, Catagni M, Argnani F. Treatment of congenital pseudoarthrosis of the tibia using the Ilizarov technique. *Clin Orthop* 1992;280: 81-93.
46. Velan CJ, Katz K, Hendel D. Failed treatment of congenital pseudoarthrosis of the tibia -a case of Ilizarov transportation of proximal tibia with arthrodesis to talus. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 34-43.
47. Kort JS, Schink MM, Bassett CAL. Congenital pseudarthrosis of the tibia: Treatment with pulsing electromagnetic fields .The international experience. *Clin Orthop* 1982; 165:124-7.
48. Traina CC. Congenital pseudarthrosis of the tibia treated with permanent electromagnetic fields. *Chir Organ Mov* 1995;80: 457.
49. Joseph KN, Bowen JR, MacEwen GD. Unusual orthopedic manifestations of neurofibromatosis. *Clin Orthop* 1992; 278:17-28.
50. Praharaj KC, Mohanta KD, Nanda BK. Congenital hemihypertrophy with neurofibromatosis. *Indian J Med Sci* 1969;23:146-150.
51. Turra S, Frizziero P, Cagnoni C. Macroductyly of the foot associated with plexiform neurofibroma of the medial plantar nerve. *J Pediatr Orthop* 1986;6:489-92.
52. Mandell GA, Dalinka MK, Coleman BG. Fibrous lesions in the lower extremities in Neurofibromatosis. *Am J Roentgenol* 1979;133:1135-8.
53. Mandell GA, Harcke HT. Subperiosteal hematoma: Another scintigraphic "doughnut." *Clin Nucl Med* 1986;11:35-7.
54. Yaghami I, Tafazoli M. Massive subperiosteal hemorrhage in neurofibromatosis. *Radiology* 1977; 122:439-41.
55. Rao SB, Crawford AH. Lateral plantar nerve entrapment following Rush rod fixation for congenital pseudarthrosis of the tibia. *Orthopedics* 1966;19:1043-6.



## CAPÍTULO 6

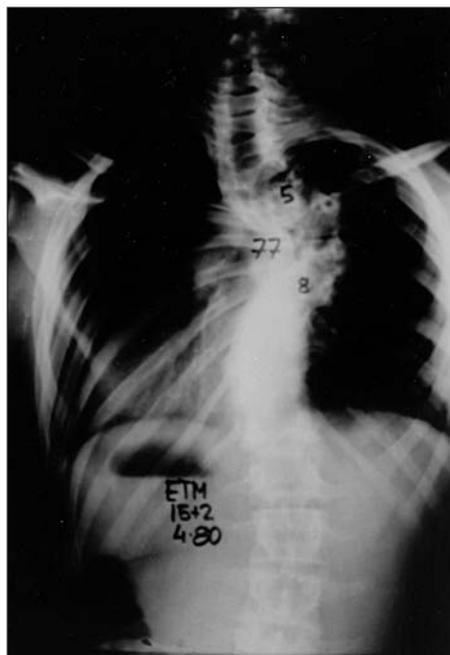
LA COLUMNA VERTEBRAL EN LA  
NEUROFIBROMATOSIS**Dr. Francisco Javier Sánchez Pérez-Grueso**

Las deformidades vertebrales sólo ocurren en la neurofibromatosis periférica o neurofibromatosis tipo 1 (NF 1). Gould(1) fue el primero en describir la asociación de neurofibromatosis y deformidades vertebrales.

Estas alteraciones vertebrales pueden ir acompañadas de trastornos distróficos óseos o, por el contrario, las vértebras pueden presentar una morfología normal.

Los trastornos distróficos pueden aparecer sólo en el hueso o estar asociados a anomalías en el interior del canal secundarias a alteraciones de la médula espinal o de la duramadre.

La incidencia real de deformidades vertebrales en la neurofibromatosis es desconocida ya que puede variar del 10% al 30% según los diferentes estudios publicados (2,3).



La escoliosis asociada a la neurofibromatosis, por lo general, se localiza en la columna torácica, suele presentar una curva pronunciada, de radio corto, que abarca a cuatro o seis vértebras y suele ser progresiva (Fig.6-1). Otras veces la deformidad se presenta en forma de cifoescoliosis con una giba muy llamativa con localización tanto en la columna torácica alta como en la baja. En este tipo de deformidad el riesgo de lesión neurológica por compresión medular es alto.

**Figura 6-1.** Escoliosis en NF1: curva de localización torácica, de radio corto, que afecta a pocos segmentos y que suele ser progresiva.

## Deformidades Cervicales

La deformidad más habitual en el cuello es la cifosis. Las alteraciones vertebrales en el cuello suelen pasar desapercibidas, por lo que se recomienda la realización de radiografías de la columna cervical siempre que se realice por primera vez la exploración de la columna vertebral en un paciente con neurofibromatosis periférica.

Si aparecen trastornos distróficos vertebrales, es necesario realizar las pruebas diagnósticas específicas para descartar patología de nervios o de médula espinal, así como inestabilidad vertebral que suponga amenaza a las estructuras nerviosas. Dado que lesiones importantes y deformidades graves pueden pasar desapercibidas, es necesario practicar radiografías de cuello antes de realizar una anestesia o colocar una tracción esquelética en estos enfermos (4).

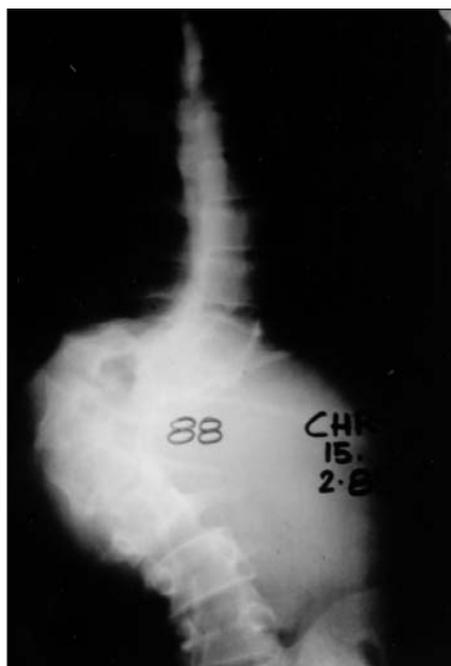
Se recomienda realizar una artrodesis vertebral siempre que exista una cifosis cervical grave acompañada de signos de inestabilidad. La cirugía será más o menos compleja dependiendo de la gravedad de la deformidad.

## Escoliosis

Existen muy pocos estudios sobre la historia natural de las deformidades vertebrales en la neurofibromatosis. Por lo general existe el acuerdo de que las curvas no distróficas progresan de una manera similar a las escoliosis idiopáticas, mientras que las curvas distróficas tienen una progresión más agresiva (5, 6).

La escoliosis torácica es el trastorno óseo más frecuente en la neurofibromatosis periférica. El origen de la deformidad es desconocido. Se han sugerido como posibles causas, osteomalacia vertebral, neurofibromas que erosionan e infiltran al hueso, trastornos endocrinológicos, o una displasia mesodérmica.

Existen dos tipos de escoliosis, dependiendo de la presencia o no de trastornos distróficos vertebrales. Seguramente la deformidad más grave en la neurofibromatosis es aquella en la que están presentes trastornos distróficos en cuerpos vertebrales, arcos posteriores y dentro del canal medular. Las repercusiones clínicas de estas deformidades suelen ser más frecuentes en la columna torácica, donde la relación diámetro del canal y diámetro de la médula espinal es más crítico.



**Figura 6-2.** Escoliosis de tipo distrófico con cuerpos vertebrales muy irregulares y de convexidad izquierda.

las que aparecían cambios distróficos a medida que los pacientes iban madurando (7).

El tratamiento recomendado en este tipo de curvas es el mismo que para la escoliosis idiopática. Los pacientes con curvas inferiores a los 20 grados sólo necesitarán vigilancia para descartar su progresión. Si ésta ocurriese, se iniciará tratamiento con corsé ortopédico para evitar mayor progresión. Si la curva pasara de los 40 grados y/o apareciesen cambios distróficos, sería necesaria la intervención quirúrgica, que consistiría en una artrodesis vertebral con instrumentación correctora. No olvidando que, a pesar de no existir trastornos distróficos, la incidencia de complicaciones -pseudoartrosis, pérdida de corrección- suele ser mayor en este tipo de curvas que en las idiopáticas.

### **Escoliosis distrófica.**

Este tipo de curva es la más fácilmente identificada con la neurofibromatosis.

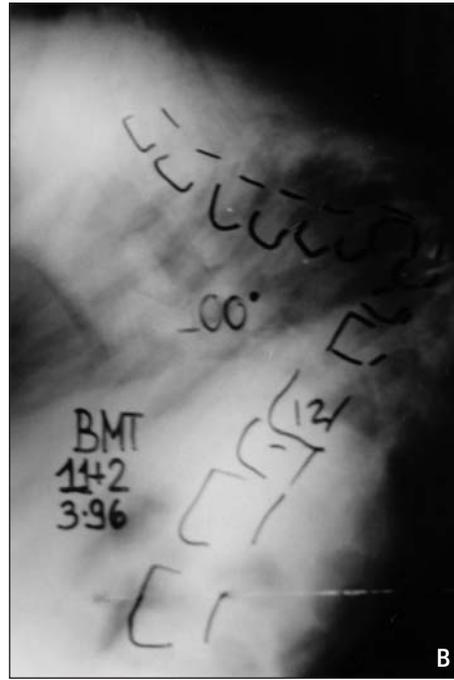
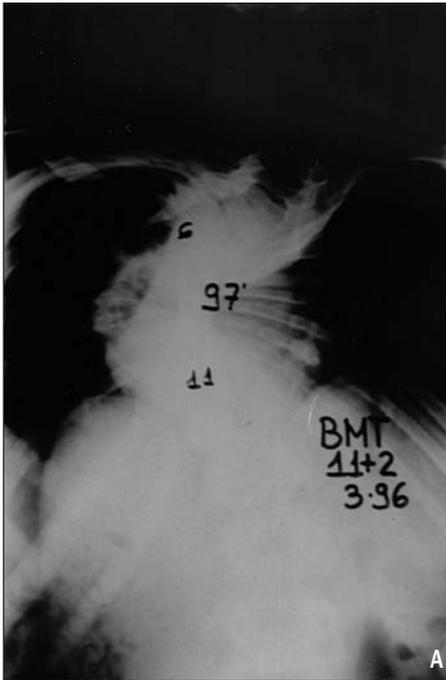
Suele ser una curva que afecta a pocas vértebras, de convexidad izquierda, donde la columna aparece muy curvada y con bien definidos cambios distróficos: abombamientos de los cuerpos vertebrales con bordes muy afilados,

### **Escoliosis no distrófica.**

Es el tipo de deformidad más frecuente en la neurofibromatosis y sus características clínicas y radiológicas son muy parecidas a las de la escoliosis idiopática.

Existe la posibilidad de cambio a lo largo del tiempo en curvas no distróficas a aparecer alteraciones distróficas.

Estas curvas, por lo general, suelen ser igual de progresivas que las idiopáticas y no es infrecuente la existencia de neurofibromas que pueden crecer y dar lugar a sintomatología por compresión de las diferentes estructuras nerviosas así como erosionar los cuerpos vertebrales. Se han encontrado curvas en



**Figuras 6-3 A, B, C.** Características radiológicas y clínicas de la cifoescoliosis en la NF1.

rotación vertebral muy pronunciada, ensanchamiento del canal medular y de los forámenes vertebrales, así como adelgazamiento costal y presencia de masas paravertebrales (Fig.6-2).

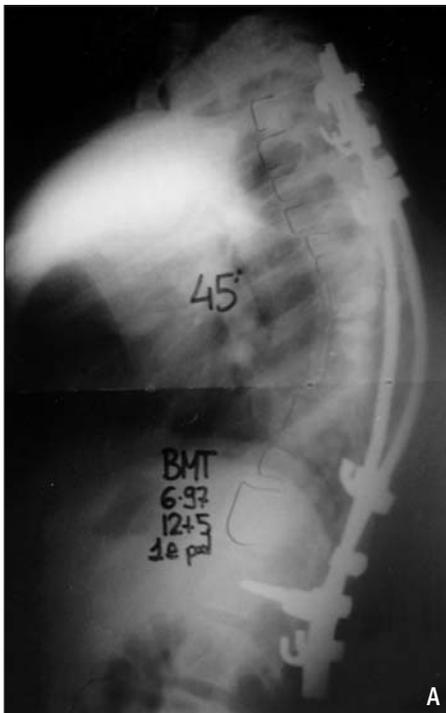
Existe una asociación muy frecuente entre curvas de convexidad izquierda y tumores de origen nervioso dentro del canal medular.

El ensanchamiento del canal medular puede ser debido a la presencia de un tumor en el interior del canal o a una ectasia dural, engrosamiento del saco tecal debido a un aumento de la presión hidrostática que produciría una deformidad expansiva y erosiva del canal medular y de los cuerpos vertebrales.

Gracias a este ensanchamiento del canal es posible la presencia de deformidades muy graves y muy distorsionadas, con total ausencia de sintomatología neurológica.

El tratamiento con corsés es absolutamente ineficaz y no evita la progresión de la deformidad. No existe justificación alguna a la observación pasiva de la progresión de la deformidad ya que este tipo de curvas tienen una gran tendencia a la progresión, incluso ya operadas (6). El tratamiento quirúrgico debe realizarse en curvas superiores a los 20 grados ya que la progresión puede ser tan maligna que evitarla debe ser el objetivo principal del tratamiento.

Este tipo de curvas necesitan un abordaje quirúrgico agresivo, abordando la columna, tanto por su parte anterior como posterior, intentando conseguir una masa de artrodesis muy sólida que evite la reaparición de la deformidad. Frecuentemente estos pacientes necesitan repetidas intervenciones para el control completo de la deformidad.



**Figuras 6-4 A, B.** Resultado radiológico y clínico tras la artrodesis anterior y posterior con instrumentación segmentaria realizada al paciente de la Fig. 6-3.

## Cifoescoliosis

Este tipo de deformidad frecuente en la neurofibromatosis supone la angulación aguda posterior de la espalda que predomina sobre la curva lateral que supone la escoliosis (8).

Las vértebras pueden estar tan deformadas y distorsionadas a nivel del ápex de la curva que puede resultar imposible su identificación en radiografías normales (Fig.6-3). La distrofia progresiva del cuerpo vertebral a nivel del ápex de la curva puede producir una subluxación lateral de los cuerpos vertebrales, adquiriendo la columna la forma de bayoneta (9).

Esta deformidad en cifosis representa una seria amenaza para la médula espinal pudiéndose producir una paraplejía.

Este tipo de deformidad debe ser tratado quirúrgicamente y de una manera agresiva, ya que lograr su control mediante una sólida artrodesis puede necesitar varias intervenciones (Fig.6-4). Por lo general, este tipo de deformidad debe ser corregida de forma progresiva con algún tipo de tracción que evite las correcciones bruscas que podrían acarrear una lesión medular irreversible.

Antes de iniciar el tratamiento corrector es obligatorio realizar las pruebas necesarias para descartar la existencia de lesiones dentro del canal medular, tales como pseudomeningoceles, ectasia dural y neurofibromas. El estiramiento de estas estructuras por la corrección, comprimiría a la médula espinal y produciría la paraplejía.

## Paraplejía

Siempre se ha asociado a las deformidades vertebrales en la neurofibromatosis una incidencia nada despreciable de paraplejía (10).

Es posible que la lesión medular esté relacionada con la existencia de tumores intracanales, inestabilidad estructural vertebral, ectasia dural, destrucción vertebral, neurofibromas, neurosarcomas, cifosis muy pronunciada, subluxación vertebral, luxación rotatoria vertebral, protrusión de la cabeza de la costilla en el interior del canal y finalmente la distrofia progresiva de las estructuras óseas de la columna vertebral.

Los tumores suelen ser la principal causa de paraplejía en los pacientes mayores. Por el contrario, las deformidades y las costillas penetrando en el canal son la causa principal de la lesión neurológica en los más jóvenes.

Con la llegada de los nuevos sistemas de instrumentación vertebrales que aplican fuerzas correctoras muy poderosas, el riesgo de lesión neurológica es alto por lo que su manejo exige un exquisito cuidado.

## Resumen

Siempre que existan lesiones distróficas en los cuerpos vertebrales, tales como abombamientos y erosiones, es obligado realizar las pruebas pertinentes para identificar lesiones dentro del canal medular.

Antes de intervenir quirúrgicamente una escoliosis o cifoescoliosis distrófica, se deben realizar TAC o RM.

Se debe valorar la columna cervical antes de instrumentar la columna torácica y lumbar.

La situación de mayor riesgo, tanto para el paciente como para el cirujano, es aquélla en la que se instrumenta y artrodesa una columna con lesiones en el interior del canal medular que han pasado desapercibidas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gould EP. The bone changes occurring in von Recklinghausen's disease. *Q J Med* 1918; 11:221-7.
2. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in Neurofibromatosis. *Spine* 1992; 17:S 244-8.
3. Holt JF 1977 Neurofibromatosis in children. Edward BD Neuhaser lecture. *Am J Radiol* 1978; 130: 615-39.
4. Lovell AT, Alexander R, Grundy EM. Silent, unstable cervical spinal injury in multiple neurofibromatosis. *Anaesthesia* 1994; 49: 453-4.
5. Calvert PT, Edgar MA, Webb PJ. Scoliosis in Neurofibromatosis. The natural history with and without operation. *J Bone and Joint Surg* 1989; 71-B: 246-51.
6. Winter RB, Moe JH, Bradford DS et al. Spine deformity in neurofibromatosis: a review of one hundred and two patients. *J Bone and Joint Surg* 1979; 61-A: 677-94.
7. Crawford AH, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop*: 1986; 6:72-88.
8. Winter RB, Lonstein JE, Anderson M. Neurofibromatosis hyperkyphosis: a review of 33 cases with hyperkyphosis of 80 degrees or greater. *J Spinal Disord* 1988; 1: 39-49.



9. Hsu LCS, Lee PC, Leong JCY. Dystrophic spinal deformities in neurofibromatosis, treated by anterior and posterior fusion. *J Bone and Joint Surg* 1984; 66-B: 495-9.
10. Curtis BH, Fisher RL, Butterfield WL, Saunders FP. Neurofibromatosis with paraplegia report of 8 cases. *J Bone and Joint Surg (Am)* 1969; 59-A: 843-61

## CAPÍTULO 7

# NEUROFIBROMATOSIS DE CABEZA Y CUELLO

**Dr. Miguel Burgueño García**

**Dra. Goretti Robayna Torres**

### Introducción

El término neurofibromatosis hace referencia a un espectro de desórdenes con afectación multiorgánica. La diversidad de manifestaciones cutáneas y extracutáneas ha llevado a que se propongan diversas clasificaciones, como la de Riccardi (1), que distingue 8 tipos diferentes. Las formas que comprometen cabeza y cuello actualmente están bien definidas genéticamente: una forma que afecta al nervio periférico, que es la NF de von Recklinghausen (VRH) o NF tipo 1, que representa el 85% de los casos y en la que el trastorno genético se localiza en el cromosoma 17 (2), y una forma que afecta al sistema nervioso central, que es la NF tipo 2, menos frecuente y definida por la presencia de neurinomas del acústico bilaterales (schwannomas vestibulares) y múltiples meningiomas, en la que el trastorno genético se localiza en el cromosoma 22 (3).

La NF-1 se transmite de modo autosómico dominante, con penetrancia variable, encontrando en un 50% de los casos afectación familiar. La incidencia encontrada por Crowe es de 1 caso por cada 2500 a 3000 nacimientos (4), con igual incidencia en ambos sexos (5).

La afectación se traduce en la aparición de lesiones pigmentadas, trastornos esqueléticos, manifestaciones neurológicas, trastornos orgánicos de distinta índole y la presencia de tumoraciones de origen nervioso. Si bien la cabeza y cuello son áreas en las que se localizan lesiones tumorales, entre un 25-35% de los casos, son poco frecuentes las afectaciones orbitopalpebrales. Jacobi encuentra tan sólo nueve casos con afectación orbitopalpebral en una serie de 149 pacientes afectados de NF-1 (6).

La afectación orbitaria, que es el contenido de este capítulo, se ha comunicado bajo diferente nomenclatura como: NF orbitopalpebral (7), NF de la base del cráneo (8), NF de la órbita (9), NF cráneo-orbitaria (10), NF órbito-

temporal (11), NF plexiforme de la órbita (12), entre otras. Esta localización puede aparecer como parte de la enfermedad de VRH o como una forma segmentaria o NF-V.

## Clínica

El cuadro clínico puede mostrar variaciones considerables, dominando la presencia de 4 tipos de alteraciones fundamentales:

**1.-Tumores** (cutáneas, subcutáneas, en raíces de nervios espinales o en nervios craneales), que histológicamente corresponden a neurilemmomas y neurofibromas. A nivel craneal el glioma óptico es el tumor más frecuente en la NF-1, pero existe predisposición a desarrollar otros tumores gliales.

Los neurofibromas son los tumores cutáneos característicos de la enfermedad. Derivan del nervio periférico y sus envolturas. Puede haber dos condiciones patológicas básicas: la proliferación difusa de fibras nerviosas y células de Schwann, y anomalías asociadas que son, directa o indirectamente, inducidas por esas proliferaciones (13). El 75% de los neurofibromas benignos aparecen antes de los 20 años y un 15 % más entre los 20 y los 30 años (5).

Se distinguen básicamente tres tipos: cutáneos, plexiformes y difusos. Un 5% de los neurofibromas asientan en la cavidad oral, afectando con mayor frecuencia la lengua (14-15), aunque pueden localizarse en otras zonas como reborde alveolar, amígdalas, mucosa bucal y pared lateral de faringe (16), con afectación de distintos pares craneales y su correspondiente sintomatología.

Las lesiones cervico-torácicas generalmente son neurofibromas plexiformes (Fig. 7-1 y 7-2), en forma de masas de consistencia blanda, pero con estructuras granulosas en su interior (consistencia en “saco de gusanos”). Este tipo de neurofibroma es una variedad intraneural prácticamente patognomónica de la NF-1. Aunque en su inicio parecen ser lesiones hiperplásicas o hamartomatosas, llegan a convertirse en auténticas neoplasias con capacidad de transformarse en neurofibrosarcomas (5). La localización más frecuente en el espacio parafaríngeo, donde tienen la salida del cráneo los últimos cuatro pares craneales, produciendo el síndrome del glomus yugular: disfagia, ronquera, hombro caído y atrofia lingual. La afectación del primer ganglio simpático cursa con un síndrome de Horner.

A nivel facial, donde la piel es delgada y laxa, se produce un descolgamiento con formación de pliegues redundantes, que afectan con mayor frecuencia a la región temporal, frontal y mejilla (Fig.7-3), alcanzando la hemiariz

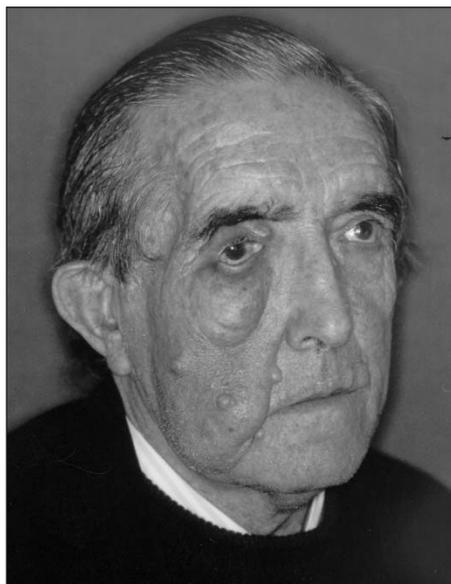


**Fig. 7-1.** Paciente con NF-1 y con afectación orbitopalpebral. Gran neurofibroma plexiforme también en tórax.



**Fig. 7-2.** La misma paciente que en la figura 1 vista lateralmente. Pueden apreciarse las cicatrices de intervenciones anteriores con gran afectación de ambos párpados que no han sido tratados.

correspondiente. La piel adquiere un tono amarillo-marrón y la palpación descubre la presencia de nódulos de consistencia variable. En la región temporal puede existir alopecia, así como descenso del pabellón auricular por descolgamiento del área. Algunos de estos pacientes presentan trastornos de la audición producidos por la compresión del neurofibroma sobre el conducto auditivo externo. Es frecuente que los párpados estén engrosados con menoscabo de su función hasta el punto de imposibilitar la apertura del párpado superior. El complejo palpebrocantal externo está deformado y desplazado hacia abajo, lo que produce una hendidura antimongoloide. El canto interno está también descendido respecto al lado sano de 3 a 6 mm. La ptosis suele estar presente a pesar del exoftalmos. La afectación ocular es habitual, con pérdida de visión en los casos más avanzados. La ausencia de movimientos oculares habla a favor de la afectación de la musculatura extraocular.



**Fig. 7-3.** Paciente con NF-1 grado I de Jackson, con descenso de canto externo y neurofibromas plexiformes en región temporal y mejilla.

**2.-Máculas pigmentadas:** manchas café con leche, nevus spilus, lentiginos, pecas axilares e inguinales.

**3.-Anomalías esqueléticas:** los huesos faciales pueden afectarse en la NF-I presentando asimetría, hipertrofia, atrofia, quistes óseos (17).

Los defectos del desarrollo maxilar o mandibular pueden acompañarse de maloclusión dentaria (Fig. 7-4).

En la forma orbitopalpebral es característica la ausencia parcial o completa del ala mayor del esfenoides, lo que resulta en un defecto de tamaño variable en la pared pósterolateral de la órbita. Este defecto óseo facilita el prolapso del lóbulo temporal hacia la órbita que, con el tiempo,

conduce a un exorbitismo pulsátil. Sin embargo, en algunos casos, si predomina el defecto orbitario lateral, el paciente puede presentar enoftalmos. La asociación de lesiones craneales del tipo del glioma del nervio óptico y quistes aracnoideos, contribuyen a la propulsión del ojo. La órbita afectada es de mayor tamaño, y en la radiología convencional presenta la característica forma de huevo, producida por la hipoplasia del hueso malar, y los rebordes orbitarios superior e inferior, así como el descenso del hueso orbitario.

La afectación de los senos paranasales es principalmente secundaria a la afectación de la órbita. Sin embargo, hay casos descritos de afectación primaria que cursan con obstrucción nasal, dolor, inflamación facial y proptosis.

**4.-Afectación oftalmológica:** nódulos de Lisch, nevus de coroides, glaucoma congénito (18).

## Estudio del diagnóstico

Existen unos criterios firmemente aceptados para el diagnóstico de neurofibromatosis.

Los neurofibromas aparecen poco a poco durante la infancia y la adolescencia. La localización en párpados determina una ptosis importante (cutis laxa

localizada o dermatolisis) y en lengua, una macroglosia casi siempre unilateral.

En más del 90% de los pacientes mayores de 5 ó 6 años hay manifestaciones oculares. El signo oftálmico clásico de la neurofibromatosis consiste en lesiones pigmentarias que aparecen en el iris denominadas nódulos de Lisch (18). Son hamartomas melanocitarios de naturaleza idéntica a las manchas café con leche.

Las alteraciones óseas son frecuentes y bastante características del proceso. La radiología convencional pone de manifiesto alteraciones existentes a nivel de la órbita como son la morfología en huevo, la hipoplasia del malar y arco cigomático, así como la ausencia del ala mayor del esfenoides.

La tomografía computarizada (TC) con cortes axiales y coronales es de gran ayuda. El agrandamiento de la órbita y el engrosamiento de párpados, tejidos blandos y músculos periorbitarios, son los hallazgos característicos de la enfermedad (6-19). Es frecuente la hipoplasia del etmoides y del seno maxilar, probablemente secundario al aumento de la órbita vecina. También se recoge en la literatura la displasia ósea a nivel del ala mayor del esfenoides, la elevación del ala menor y el agrandamiento de la fosa craneal media.

Otros signos radiológicos menos frecuentes son: aumento de densidad de la grasa intraconal con pequeñas formas lineales, realce nodular e irregular de la periferia del nervio óptico (engrosamiento de la esclera que se destaca con la administración de contraste intravenoso) (20).



Fig. 7-4. Radiografía panorámica de mandíbula que muestra la displasia ósea del lado izquierdo.

La TC tridimensional es extremadamente útil poniendo de manifiesto los defectos óseos, posición y tamaño del globo ocular, así como la situación del cerebro. Permite, por tanto, comparar los cambios de volumen respecto al lado sano para planificar la intervención quirúrgica (8) (Fig. 7-5)

La resonancia magnética (RM), muestra imágenes consistentes en masas de baja o intermedia intensidad en T1 e hiperintensa en T2. Es característica la captación homogénea después del contraste intravenoso (Fig. 7-6). La RM es superior a la TC en la evaluación de los gliomas ópticos (21).

Los neurofibromas que afectan a la mejilla son lesiones muy vascularizadas, por lo que debe efectuarse una angiografía y embolización, si procede, en las 48 horas previas a la intervención quirúrgica y no realizar ligadura de la carótida (22) .

El enfoque integral para la elaboración de un plan terapéutico ha de completarse con la exploración a cargo de un oftalmólogo para establecer la situación funcional del ojo, así como con la valoración de un neurocirujano en los casos en que sea preciso para el tratamiento un abordaje intracraneal (17,10).



**Fig. 7-5.** TC tridimensional. Se observa la clásica forma ovoide de la órbita afectada (flecha), así como la falta del ala mayor del esfenoides y la asimetría ósea facial como consecuencia de la dísplasia ósea del lado izquierdo.

## Tratamiento

No existe tratamiento para la neurofibromatosis. Los enfermos deben ser controlados de forma multidisciplinaria con un seguimiento periódico para detectar trastornos esqueléticos, o tumores susceptibles de extirpación quirúrgica, puesto que van a ser los que condicionen el pronóstico de la enfermedad

El curso de la neurofibromatosis es variable aunque progresivo, con peor pronóstico cuanto más precoz sea el comienzo, puesto que hay más tiempo para el desarrollo de síndromes compresivos a causa de los tumores o para que puedan transformarse en fibrosarcomas o schwannomas malignos (23), lo que sucede aproximadamente en el 10% de los

casos, sobre todo en los profundos y a partir de la cuarta o quinta década. El aumento rápido de tamaño, dolor, hemorragias o signos inflamatorios deben hacer sospechar dicha eventualidad. En estos casos el único tratamiento que existe es el quirúrgico.

La exéresis del neurofibroma puede realizarse en diferentes sesiones en aquellos de gran tamaño, sin que por ello cambie el pronóstico. La transformación maligna no guarda relación con el tratamiento quirúrgico (24).

Para una correcta exéresis de los tejidos blandos afectados es de vital importancia un abordaje adecuado que permita al cirujano el control, tanto de la lesión como de una posible hemorragia, dado que son tejidos de gran propensión al sangrado (25). En ocasiones el sangrado puede ser tan abundante e incontrolable que es preciso suturar una porción de músculo temporal sobre el punto sangrante y esperar uno o dos días con la herida abierta para continuar la intervención (11). Aunque es una circunstancia poco frecuente, cuando aparece es dramática y muy estresante para el paciente y el cirujano, por lo que es conveniente estar preparado.



**Fig. 7-6.** La RM con contraste, muestra la afectación de la órbita, de las fosas media y posterior con hipertrofia del tejido cerebral en lóbulo temporal y en hemisferio cerebeloso del lado del neurofibroma orbitofacial.

En el área de la mejilla es fundamental no lesionar el nervio facial. Si no está lesionado previamente, procederemos a la disección del tronco y sus ramas principales, frecuentemente en la disección aparecerán medialmente muchas fibras nerviosas que pueden ser sacrificadas puesto que son principalmente sensitivas.

Tras la resección de los tejidos blandos afectos, es posible que para el cierre del defecto sea preciso recurrir a un injerto libre vascularizado, circunstancia que hay que prever en la planificación del caso (22).

La exéresis de tumores intracraneales será realizada por el neurocirujano. En los abordajes craneofaciales es necesaria la participación del cirujano maxilofacial para facilitar la resección tumoral, y conseguir una reconstrucción lo más estética posible.

En el tratamiento de la neurofibromatosis orbitaria existen dos aspectos en los que no hay consenso (26):

1º Momento idóneo para realizar la intervención.

2º Radicalidad de dicha intervención. Esta radicalidad hace referencia fundamentalmente a la enucleación del globo ocular. A pesar de no tener visión es frecuente que el paciente o sus familiares se nieguen a la extirpación del globo ocular junto con la tumoración.

Aquellos que preconizan un tratamiento conservador se basan en que los episodios de crecimiento tumoral se producen mayormente durante el embarazo y en la pubertad, y no han observado crecimiento aparente tras la cirugía (7, 10). Por el contrario, los partidarios del tratamiento radical opinan que el crecimiento y la recurrencia son impredecibles y, por tanto, la exéresis radical disminuye la tasa de recidivas y la posibilidad de una malignización a dicho nivel. Hay que decir, sin embargo, que los tiempos de la enucleación ocular pasaron y actualmente raro es el caso en que debe realizarse.

Los objetivos del tratamiento son: la corrección del exoftalmos, nivelación del globo ocular, resección del exceso palpebral, cierre de la hernia cerebral, corrección de la ptosis palpebral, si existe, y exéresis de las tumoraciones con diferente radicalidad según el caso y el área afecta (8, 9, 22).

El tratamiento de la neurofibromatosis orbitopalpebral consiste en el cierre del defecto óseo (que permite la herniación del cerebro en la cavidad orbitaria), en la exéresis del tumor intraorbitario, que puede ser parcial o total, agrandamiento de la órbita para corregir el exoftalmos, injertos óseos para elevar el suelo orbitario, y reposición de ligamentos palpebrales. En el mismo acto se puede resear piel sobrante de párpado pero la ptosis, si existe, se corregirá en un segundo tiempo.

Jackson, cara a la protocolización del tratamiento, divide la neurofibromatosis en tres grupos (8):

**Grupo I:** Hay afectación de los tejidos blandos con mínima afectación esquelética y está conservada la función del ojo.

**Grupo II:** Afectación de los tejidos blandos y hueso, con visión conservada.

**Grupo III:** Existe afectación de hueso y partes blandas con pérdida de visión o del ojo.

La pauta de tratamiento que sugiere es:

**Grupo I:** A través de incisión palpebral se realiza la exéresis del componente orbitario, preservando músculos y nervios dentro de lo posible. Cuando la lesión es difusa no es posible la exéresis completa. No se debe realizar una exéresis total si ello compromete la función del ojo.

En la región temporal se realiza la exéresis según la distribución de la lesión, procurando respetar el ramo frontal del nervio facial. En caso de existir defectos óseos pueden ser injertados con calota.

Cuando el párpado es alargado verticalmente se identifica la aponeurosis del elevador y se acorta, según lo establecido, antes de la cirugía. No se debe realizar hipercorrección del párpado.

**Grupo II:** En este grupo el defecto óseo es considerable y debe ser reconstruido. Para la estrategia quirúrgica es de gran ayuda la TC tridimensional. Se realiza abordaje combinado palpebral para la exéresis de la porción anterior de la tumoración y abordaje coronal para llegar a la base de cráneo. Tras la disección de la duramadre se reduce la herniación del lóbulo temporal, quedando patente el defecto óseo que se cierra interponiendo un injerto óseo tomado de la calota. El injerto debe fijarse con tornillos de titanio, aunque algunos autores prefieren utilizar una malla de titanio dada la alta incidencia de reabsorción del injerto óseo con recidiva de la hernia cerebral (27).

Para la corrección del exorbitismo se realizan osteotomías, a través de la unión fronto-zigomática, arco zigomático, cuerpo del malar paralelo al suelo orbitario, por debajo del nervio infraorbitario, terminando con una osteotomía ascendente en la cara medial. La elevación del fragmento liberado deja un defecto óseo en el maxilar que debe ser injertado e inmovilizado con microplacas de titanio.

Los cantos palpebrales son fijados con sutura de alambre del calibre nº 18 al marco orbitario lateral, buscando cierta hipercorrección. El músculo tem-

poral es liberado y rotado anteriormente, para evitar que se produzca una depresión de la región temporal anterior. La fijación del músculo se consigue con sutura no reabsorbible a través de agujeros en el marco orbitario lateral.

**Grupo III:** Este grupo engloba los casos más complejos. El ojo no tiene visión y presenta un exoftalmo pulsátil. Los párpados están engrosados y son inmóviles. El hueso temporal puede estar expandido con múltiples áreas de erosión por la compresión del lóbulo temporal o quistes aracnoideos. El músculo temporal suele estar infiltrado por el neurofibroma. La TC y la RM son imprescindibles para valorar el defecto óseo de la base de cráneo, la extensión de las tumoraciones, forma de la órbita y así hacer una planificación precisa de la cirugía.

En este grupo el tratamiento quirúrgico depende de la afectación de los párpados, presencia o ausencia del globo ocular y la deformación ósea en la región temporal. Aunque la exenteración orbitaria resulta muy traumática para el paciente y sus familiares, facilita mucho la intervención y mejora los resultados. Si el paciente está de acuerdo con llevar una prótesis, se realiza una exéresis completa con todo el contenido orbitario. Al igual que en el grupo II, se cierra el defecto óseo del esfenoides con un injerto óseo de calota, que debe ser inmovilizado. La órbita será reducida con la osteotomía del marco orbitario.

Tras la exéresis de los bordes palpebrales se suturan el párpado superior con el inferior y se utilizan para tapizar el interior de la órbita. Es preciso empaquetar con gasas la cuenca orbitaria para evitar los espacios muertos y facilitar la adhesión de los párpados al hueso. La colocación de drenajes durante 2–3 días evitará la formación de hematomas.

Frente al tratamiento radical, otros autores preconizan un tratamiento más conservador. Para corregir el exoftalmos, Marchac (7) prefiere agrandar la órbita mediante una osteotomía del marco orbitario lateral y no extirpar el contenido orbitario que frecuentemente conlleva la lesión de músculos oculares. En el mismo acto realiza elevación del suelo orbitario con injertos de calota, reposición de ligamentos palpebrales, y resección del exceso de párpado superior. El abordaje intracraneal lo realiza a través de craneotomía frontal y del propio hueso frontal, toma un injerto de tabla interna para el cierre de la comunicación con fosa media.

Cada caso debe ser individualizado, ajustando el tratamiento según la situación de cada paciente y sus deseos o los de sus familiares.

Aunque los resultados del tratamiento quirúrgico son decepcionantes para el cirujano, suelen ser gratificantes para el paciente y sus familiares, consiguiendo, en muchos casos, que pacientes que llevan una vida de reclusión se adapten a una vida social normal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7:1-34.
2. Riccardi VM. Neurofibromatosis update. *Neurofibromatosis* 1989;2:284-91.
3. Riccardi VM. Molecular biology of the neurofibromatosis. *Sem Dermatol* 1993;12:266-73.
4. Crowe FW. Inheritance of neurofibromatosis. *JAMA* 1968;205:603.
5. Brasfield RD, Das Gupta TK. Von Recklinghausen's disease: a clinicopathological study. *Ann Surg* 1972;175:87-104.
6. Jacoby CG, Go RT, Beren RA. Cranial CT of neurofibromatosis. *Am J Radiol* 1980;135:553-7.
7. Marchac D. Intracranial enlargement of the orbital cavity and palpebral remodeling for orbitopalpebral neurofibromatosis. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:534-41.
8. Jackson I T. Neurofibromatosis of the skull base. *Clin Plast Surg* 1995; 22: 513-30.
9. Jackson I T, Laws E R, Martin R D. The surgical management of orbital neurofibromatosis. *Plast Reconstr Surg* 1983;71:751-8.
10. Poole MD. Experiences in the surgical treatment of cranio-orbital neurofibromatosis. *Br J Plast Surg* 1989;42: 155-62.
11. Jackson I T, Carbonnel A, Potparic Z et al. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;92: 1-11.
12. Krueger W, Weisberger E, Ballantyne AJ et al. Plexiform neurofibroma of the head and neck. *Am J Surg* 1979;138:517-20.
13. Griffith BH, McKinney P, Monroe CW et al. Von Recklinghausen's disease in children. *Plast Reconstr Surg* 1972;49:647-53.
14. Holt GR. E.N.T. Manifestations of Von Recklinghausen's Disease. *Laryngoscope* 1978;88:1617-32.

15. Freedus MS, Doyle PK. Multiple neurofibromatosis with oral manifestations. *J Oral Surg* 1975;33: 360-3.
16. Blankenship BT. Neurofibrosarcoma of the palate associated with neurofibromatosis- Primary or metastatic. *Oral Surg* 1966;22:139-47.
17. James PL, Treggiden R. Multiple neurofibromatosis associated with facial asymmetry. *J Oral Surg* 1975;33: 439-42.
18. Toonstra J, Dandrieu MR, Ippel PF et al. Are Lisch nodules an ocular marker of the neurofibromatosis gene in otherwise unaffected family members? *Dermatologica* 1987;174:232-6.
19. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Metzger RA et al. Computed tomography of orbital-facial neurofibromatosis. *Radiology* 1983;146: 113-6.
20. Reed D, Robertson WD, Rootman J et al. Plexiform neurofibromatosis of the orbit: CT evaluation. *Am J Neuroradiol* 1986;7: 259-63.
21. Brown EW, Riccardi VM, Mawad M et al. MR imaging of optic pathways in patients with neurofibromatosis *Am J Neuroradiol* 1987;8:1031-6.
22. Munro IR, Chir B, Martín RD. The mangement of gigantic benign cranio-facial tumors: the reverse facial osteotomy. *Plast Reconstr Surg* 1980;65: 777-85.
23. Mckeen EA, Bodurtha J, Meadows AT et al. Rhabdomyosarcoma complicating multiple neurofibromatosis. *J Pediatr* 1978;93: 992-3.
24. Griffith B H, Mckinney P, Monroe CW et al. Von Recklinghausen`s disease in children. *Plast Reconstr Surg* 1972;49: 647-53.
25. Mukherji MM. Giant neurofibroma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1974;53: 184-9.
26. Whitaker LA. Discussion . Marchac D. Intracranial enlargement of the orbital cavity and palpebral remodeling for orbitopalpebral neurofibromatosis. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:542-3.
27. Snyder BJ, Hanieh A, Trott JA et al. Transcranial correction of orbital neurofibromatosis. *Plast Reconstr Surg* 1998;102: 633-42.

## CAPÍTULO 8

### TUMORES

**Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo**

**Dr. Samuel-Ignacio Pascual Pascual**

**Dra. Silvina Rafia**

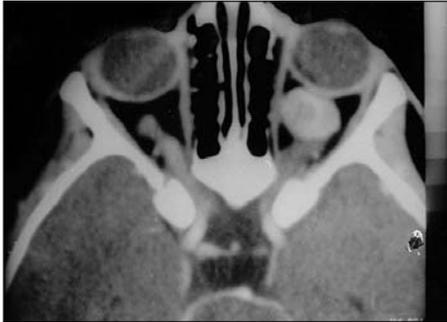
#### **Generalidades**

La incidencia de tumores en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es más alta que en cualquier otro tipo de patología, excepto probablemente la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y la ataxia-telangiectasia (A-T). No obstante, la epidemiología neoplásica registra mucho mayor número de tumores, en términos absolutos, que los otros dos procesos. Se puede decir que la NF1 es una enfermedad sistémica con una alta tendencia a desarrollar tumores en cualquier parte del cuerpo. No se pone en duda que la incidencia de tumores en pacientes con NF1 es mucho más alta que en la población general, si bien la prevalencia referida en la literatura varía ampliamente (1, 2). La NF1 se asocia tanto con tumores benignos y malignos del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP), especialmente en niños (3, 4).

Si se tienen en cuenta todas las edades, los neurofibromas subcutáneos benignos, localizados en cualquier parte del cuerpo, son los más frecuentes. Estos tumores constituyen muchas veces neurofibromas plexiformes, pero casi siempre forman unidades aisladas, aunque puedan encontrarse muchos en un mismo individuo, siendo más abundantes a medida que aumenta la edad de los sujetos. Las prevalencias de neurofibromas plexiformes referidas en la literatura, aún incluyendo niños y adolescentes, alcanzan cifras tan altas como 17,3% (5), 18% (6) y 26,7% (7).

En la edad infantil, el tumor más frecuente es el glioma de vías ópticas, que llega a encontrarse en un 14% a 15% de todos los sujetos con NF1 (8,9), cuya presencia tiene lugar durante los 2-4 primeros años de la vida y casi siempre son benignos.

Los tumores malignos, mayormente neurofibrosarcomas y rhabdomyosarcomas, son usualmente descritos en adultos (4), siendo muy rara su presencia en niños por debajo de los 10 años (10). La predisposición de la NF1 a desarrollar tumores está relacionada con la inactividad o la disminución de la actividad de una proteína, la neurofibromina, un supresor tumoral codificado en la zona del cromosoma 17q11.2, en la que se localiza la delección que origina la enfermedad.



**Fig. 8-1.** La RM en corte axial muestra tumor en ambos nervios ópticos con erosión de los canales ópticos en ambos lados.

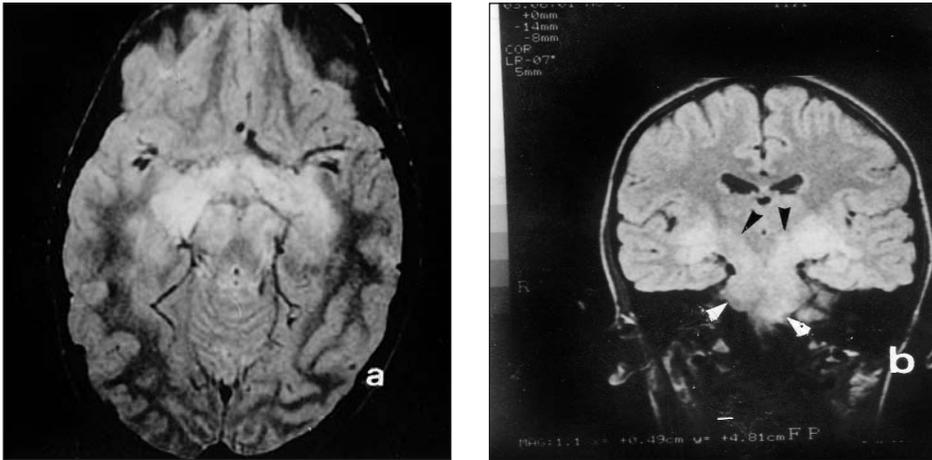


**Fig. 8-2.** Corte axial del estudio por RM mostrando un grueso tumor en nervio óptico derecho y extensión independiente de este tumor por el quiasma sin intercambiar fibras aparentemente con la prolongación del nervio óptico izquierdo que sigue su trayecto por su lado en la zona quiasmática (puntas de flechas).

La NF1 es una displasia que afecta a estructuras mesodérmicas y ectodérmicas y los tumores aparecerán, por tanto, en tejidos derivados de ambas hojas blastodérmicas.

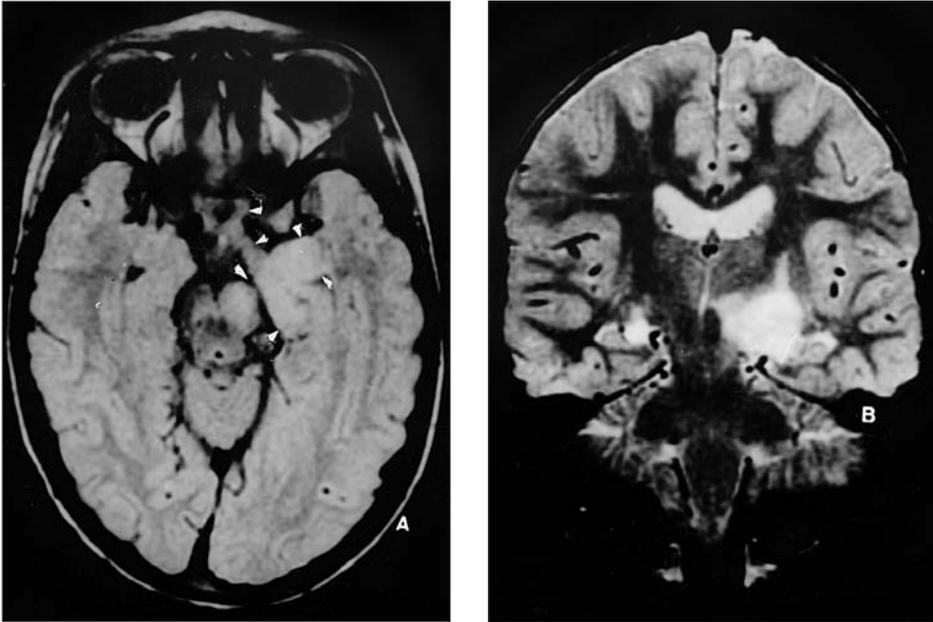
### Tumores de vías ópticas

Los tumores de vías ópticas son la patología más importante de la NF1 durante los primeros años de la vida. Se describe su presencia en porcentajes que oscilan entre el 10% (11) y el 14-15% (8, 12, 13). Se han publicado incidencias mucho más altas de gliomas de vías ópticas referidas a niños con NF1, tales como el 35% (14), 44% (15) y 53% (16). Nos parece que estos últimos porcentajes no se corresponden con la realidad y están sacados de poblaciones de NF1 muy sesgadas y, por tanto, poco identificadas con la objetividad. La prevalencia en nuestra serie de alrededor de 400 casos de NF1 menores de 16 años está en un 14,5%, similar al descrito por otros autores (9) y, dado que estos tumores están ya desarrollados en los 7 primeros años de la vida (17), hay que considerar que



**Fig. 8-3a y b.** La RM muestra glioma de vías ópticas intracraneales. a) Corte axial que muestra el ensanchamiento de la franja tumoral bilateral desde el quiasma hacia atrás siguiendo las cintillas ópticas. b) El corte coronal del mismo caso muestra los mismos hallazgos con ensanchamiento bilateral del quiasma (puntas de flechas blancas) y de las cintillas ópticas (puntas de flechas negras). (Tiempo de seguimiento en nuestro servicio de 15 años).

esa es una prevalencia que se ajusta a la realidad, sea cualquiera la edad de la población con NF1. El tumor puede estar localizado en uno o en los dos nervios ópticos y/o en el quiasma (fig. 8-1), ocurriendo a veces que su crecimiento en el quiasma está totalmente independizado del trayecto del otro nervio óptico (fig. 8-2), extendiéndose en ocasiones por las cintillas ópticas de forma simétrica (fig. 8-3) o asimétrica (fig. 8-4). Estos tumores, en algunos casos, pueden llegar a ganglios geniculados. En algunas raras ocasiones, tras contar con la ayuda exploratoria de la RM, es decir, en los últimos años, se ha podido ver que llegaba hasta las zonas occipitales siguiendo las vías de proyección visual. Hay tumores del quiasma y de las vías ópticas intracraneales de extensión y crecimiento muy difuso que, pese a su aspecto invasivo en las imágenes de RM, presentan carácter histológicamente benigno (fig. 8-5). La presentación de los gliomas de nervios ópticos en hermanos gemelos ha sido referida en algunas ocasiones (18-20). Desde el punto de vista clínico, lo primero que llama la atención, aparte de las manchas café con leche, es la presencia de un exoftalmos que afecta al lado donde está el glioma. Este exoftalmos se acompaña de importante pérdida de visión por el ojo, en ocasiones también de estrabismo y suele progresar durante los 2 ó 3 primeros años de la vida, pudiendo alarmar a los familiares e incluso a los médicos, que pueden perder la seguridad de que esa proptosis ocular tiene una evolu-



**Fig. 8-4, A y B.** Tumor de vías ópticas aparentemente benigno creciendo bilateralmente pero de forma asimétrica por vías visuales e invadiendo zonas vecinas al tumor, que crece desde el quiasma óptico por su lado izquierdo, como puede constatare tanto en corte axial (A) (puntas de flecha) como en coronal en T2 (B). (No confirmación histológica).

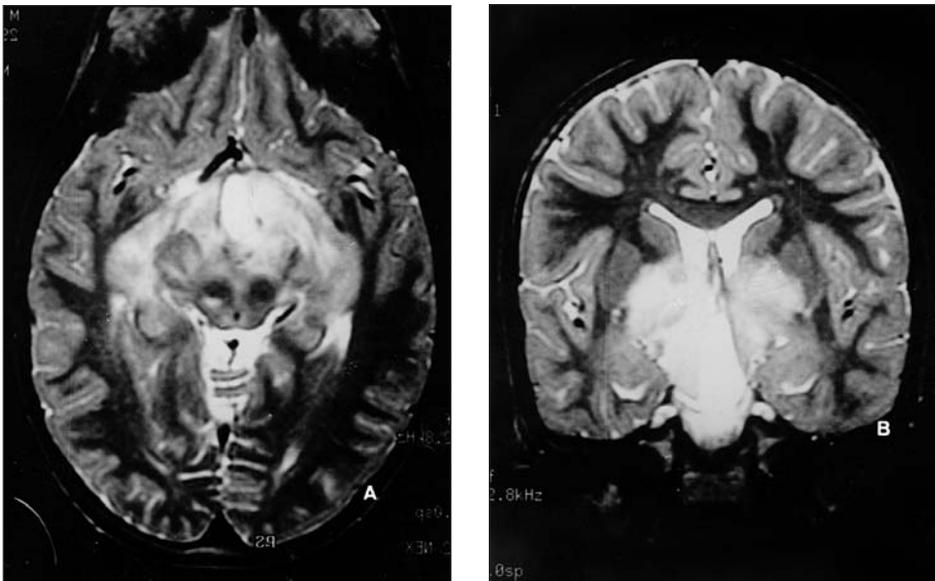
ción progresiva durante un tiempo limitado, que después se estanca y posteriormente presenta un período de regresión, como ha sido demostrado por RM (21), aunque no haya sido confirmado histológicamente. Clínicamente, sin embargo, ha sido confirmada mejoría visual espontánea en casos con glioma óptico (22, 23), aunque siempre queda un grado más o menos importante de exoftalmos. En esta situación, un médico no muy introducido en la dinámica de las complicaciones de la NF1 y que se deja llevar por conceptos antiguos sobre este trastorno neurocutáneo puede caer en la tentación de prescribir radioterapia local, quimioterapia e incluso cirugía con el fin de extirpar retroglobalmente el tumor que engloba al nervio óptico. Ocasionalmente, los tumores de nervios ópticos se asocian a neurofibromas de párpado y de hemifacies del mismo lado, con hemihipertrofia de ésta, hecho que suele acompañarse, generalmente, de un mal pronóstico para la visión por este ojo (9).

Aunque los niños pierden una gran parte de la visión -a veces toda- por el ojo del glioma, apenas se percatan de ello -hecho lógico a estas edades- y el gran aprovechamiento de la visión del otro ojo hace que, generalmente, tampoco los padres les aprecien el defecto visual con prontitud ni con gran segu-

ridad, incluso cuando ambos nervios ópticos están afectados. Un hecho bastante característico de los niños con glioma en vías ópticas es su delgadez pese a que a veces comen bastante cantidad, su hiperactividad y su verborrea.

Los tumores de vías ópticas se asocian clásicamente con ciertos tipos de patología en sujetos con NF1. Entre ellas, la pubertad precoz, la obstrucción progresiva del acueducto y los gliomas de tronco cerebral son las más frecuentes. La pubertad precoz puede acompañar en ocasiones a los gliomas de quiasma óptico (24, 25) y comienza a manifestarse algo antes en niñas que en niños. La estenosis del acueducto en los sujetos con NF1 va casi siempre asociada a gliomas de vías ópticas y suele ser ella, y no el tumor de los nervios o del quiasma ópticos, la que provoca la hidrocefalia y/o los signos de hipertensión intracraneal. El glioma de tronco cerebral, el segundo tumor intracraneal más frecuente, va asociado a tumor de vías ópticas en un alto porcentaje de casos según nuestra experiencia.

La mayoría de los gliomas de vías ópticas son identificados como astrocitomas pilocíticos benignos, compuestos de células gliales y de sustancia mucinosa, muy frecuentemente rodeada por hiperplasia reactiva de células



**Fig. 8-5, A y B.** Cortes axial (A) y coronal (B) de un caso de NF1 con problemas visuales importantes, delgadez e hiperactividad. Ambas imágenes muestran la gran extensión y crecimiento difuso del tumor por zona quiasmática y de proyecciones visuales más posteriores así como estructuras internas de los hemisferios cerebrales. El estudio histológico obtenido en dos biopsias tumorales, con intervalo de 4 años, mostró astrocitoma tipo 1.

meníngicas (26-28). Tumores de una mayor malignidad, tales como astrocitoma tipos II ó III, o de otra naturaleza –gangliocitomas- sólo se encuentran ocasionalmente. La práctica de biopsias de nervios y/o quiasma óptico, que se realizaban en los años 70 y 80 (29-30), mayormente por parte de neurocirujanos y pocas veces prescritos por expertos en NF1, ha sido abandonada en los últimos años (31), suponemos que por una mayor confianza en los datos proporcionados por las pruebas complementarias (RM y RM espectroscópica) y por un mejor conocimiento clínico de la NF1. También se han preconizado protocolos para la identificación de estos tumores en los niños(32). Personalmente, creemos que el mejor protocolo es la práctica de un estudio con TC y, mejor aún, con RM de las zonas de los ojos, nervios y quiasma ópticos, y vías ópticas intracerebrales para tener pruebas objetivas que afirmen o descarten la existencia o no del tumor, su localización, extensión y estabilización o progresión.

Las imágenes de la TC, con sus excelentes cortes axiales –a veces también pueden obtenerse en otras posiciones- nos presentan muy bien el glioma de nervios ópticos y/o de quiasma, pero no muestra una buena visualización de los tumores que se extienden por espacios intracerebrales. La RM, por el contrario, permite una excelente visualización de la trayectoria que presenta el tumor siguiendo el camino de las vías ópticas desde el quiasma hacia localizaciones posteriores (13).

Pese a que el tratamiento de los gliomas de vías ópticas se considera un tema controvertido, la mayoría de los autores con experiencia en el seguimiento de estos tumores son partidarios de no hacer nada, es decir, de “observar y esperar” (12, 31, 33). Muy raras veces precisan de tratamiento activo los tumores de vías ópticas, si se exceptúa la aplicación de derivación del LCR ventricular por hidrocefalia (producida en más ocasiones por obstrucción progresiva del acueducto que por la presión hacia arriba de un tumor de vías ópticas que crece más en hipotálamo que en mesencéfalo, aunque este último hecho se da en algunas ocasiones). Las terapias utilizadas hace algunos años, como la resección quirúrgica de nervios ópticos (12), así como la radioterapia (34-36) han aumentado yatrogénicamente la severidad del trastorno y no han resuelto nada. Se ha descrito el desarrollo de vasculopatía cerebral progresiva en el 19% de los pacientes con NF1 y glioma de vías ópticas que habían sido tratados con radioterapia (34), un porcentaje mucho más alto que el de los no irradiados. La intervención quirúrgica, incluso con fines



**Fig. 8-6, A y B.** Dos hermanas gemelas univitelinas con glioma de nervio óptico “en espejo” (la niña de la izquierda lo tiene en el lado derecho y la niña de la derecha presenta el glioma en el ojo izquierdo) a los 4 años. B. Las mismas niñas, ocupando las mismas posiciones que en A, a los 11 años. La niña de la izquierda había sido irradiada por el glioma del nervio óptico a los 4 años y mostraba secuelas severas por hipofunción hipotálamo-hipofisaria. Su hermana, que no había sido tratada, muestra un aspecto normal.

meramente de obtener biopsia diagnóstica y realizada con mucha precaución, puede causar alteración visual severa (37). Por ello, la cirugía sólo es utilizada en casos de tumores gigantes (38).

La quimioterapia fue utilizada hace algunos años, especialmente en gliomas de quiasma de carácter progresivo, siendo excluidos los casos con glioma aislado de nervio óptico y los quiasmáticos que no tenían tendencia a crecer (36). En casos aislados de tumores de vías ópticas, se ha descrito algún tipo de mejoría clínica o aumento de la supervivencia libre de progresión –hecho que, por otra parte, también se observa sin ningún tipo de tratamiento– con el carboplatino y con la vincristina (39, 40). Las reservas a aplicar este tipo de tratamientos en sujetos con NF1 y tumores de vías ópticas deriva de los efectos colaterales que provocan, tanto la cirugía como la radioterapia y la quimioterapia (12, 41, 42). Aparte de la falta de mejoría de la visión, estas terapias pueden dar origen a trastornos endocrinológicos –acortamiento

de la estatura, alteraciones en la esfera sexual (tanto por exceso como por defecto), que alcanzan a caracteres sexuales primarios y secundarios, así como trastornos en otras funciones hipotalámicas y disminución de la inteligencia, entre otras perturbaciones (fig. 8-6).

Los gliomas de vías ópticas asociados a la NF1 tienen tendencia a crecer sólo durante los primeros años de vida, y pasan, incluso a estas edades, muchos períodos en los que parece quedan adormecidos, no creciendo e, incluso, regresando espontáneamente (28, 43). Además, no hay que olvidarse de que un glioma grande puede ser compatible con una visión aceptable, que permite al sujeto hacer una vida normal.

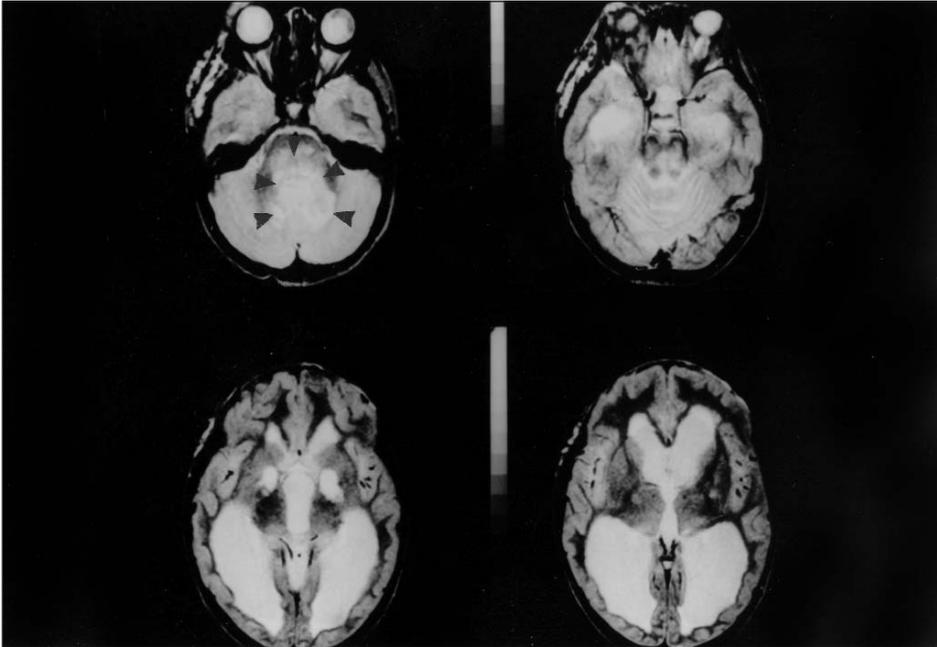
Un pequeño porcentaje de tumores de vías ópticas no son gliomas, sino gangliogliomas (44), un tumor compuesto por una mezcla de elementos neurales y gliales, que, a veces, tienen un crecimiento rápido (45).

Los tumores de vías ópticas se asocian a menudo con tumores en otras zonas del SNC en los sujetos con NF1, habiéndose descrito dichos tumores hasta en un 52% de pacientes, con un promedio de 4 años más tarde de diagnosticarse el glioma óptico (33).

## Tumores del encéfalo

### Gliomas de tronco cerebral

Los gliomas de tronco cerebral son los segundos tumores intracraneales más frecuentes en sujetos con NF1, precedidos solamente por los gliomas de vías ópticas. Se han encontrado hasta en el 8,5% en grandes series de NF1 estudiados por RM (46). Los principales síntomas que ocasionan son: parálisis de nervios craneales, cuya afectación depende del nivel del tronco en el que estén localizados, trastorno piramidal con afectación motora de grado variable, ataxia, disfagia, disartria, movimientos de cabeza, macrocefalia e hidrocefalia obstructiva por bloqueo del acueducto de Silvio, hecho que se ha observado ocurre entre el 25% (46) y el 41% de los casos (47). El bulbo raquídeo es la parte del tronco cerebral en la que se localizan estos gliomas asociados a la NF1 en el 82% de los casos (47), muchos de los cuales precisan derivación del LCR ventricular (fig. 8-7). Estos tumores no siempre se ven bien por TC (48), por lo que es recomendable el estudio por RM en T1 y T2 para, con la visión de los tres planos –sagital, axial y coronal-, poder establecer con exactitud su localización. En algunos casos de sospecha de malignidad, muy raros, puede ser necesario recurrir al estudio del comportamiento



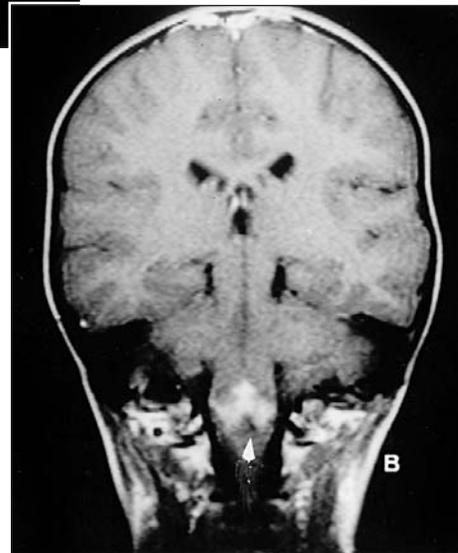
**Fig. 8-7.** Cortes axiales del estudio por RM de un caso con hidrocefalia triventricular por obstrucción del acueducto secundaria a glioma benigno difuso de tronco cerebral (puntas de flechas). Se trató sólo con shunt ventrículo-peritoneal para el control de la hidrocefalia. Diez años después, la niña está asintomática.

bioquímico del tumor mediante RM espectroscópica. En la inmensa mayoría de los casos puede constatar el comportamiento biológico no progresivo de estos tumores (46, 48, 49). Los tumores de tronco cerebral tienen, en muchos casos, una localización muy circunscrita y, dada su benignidad histológica, no suelen pasar a zonas vecinas. Se observa con cierta frecuencia su localización exclusiva en bulbo, sin que se propague hacia más de dos o tres metámeras de la médula ni hacia protuberancia (fig. 8-8). Esta forma de comportamiento no tendente a la invasión de zonas vecinas, sea cual fuere el tipo de imagen dada por la RM, es sumamente importante ya que, histológicamente, los tumores de tronco bien circunscritos y sin tendencia a la expansión suelen ser benignos, como hemos podido constatar tras biopsia y posterior seguimiento de su evolución. Incluso tenemos algunos casos en los que disminuyó la extensión de la imagen tumoral a lo largo de algunos años (fig. 8-9). En cambio, los tumores con gran tendencia al crecimiento, con gran hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2 y con imágenes intratumorales de diferentes tipos de señal, suelen mostrar signos de malignidad biológica en la RM espectroscópica (fig. 8-10).



**Fig. 8-8, A y B.**

Glioma benigno de tronco cerebral. El estudio con RM muestra la imagen tumoral en la zona del bulbo (punta de flecha) tanto en el corte sagital (A) como en el coronal (B) con zonas de hipo y de hiperseñal. Seguimiento del caso por 8 años sin cambio en la imagen tumoral.

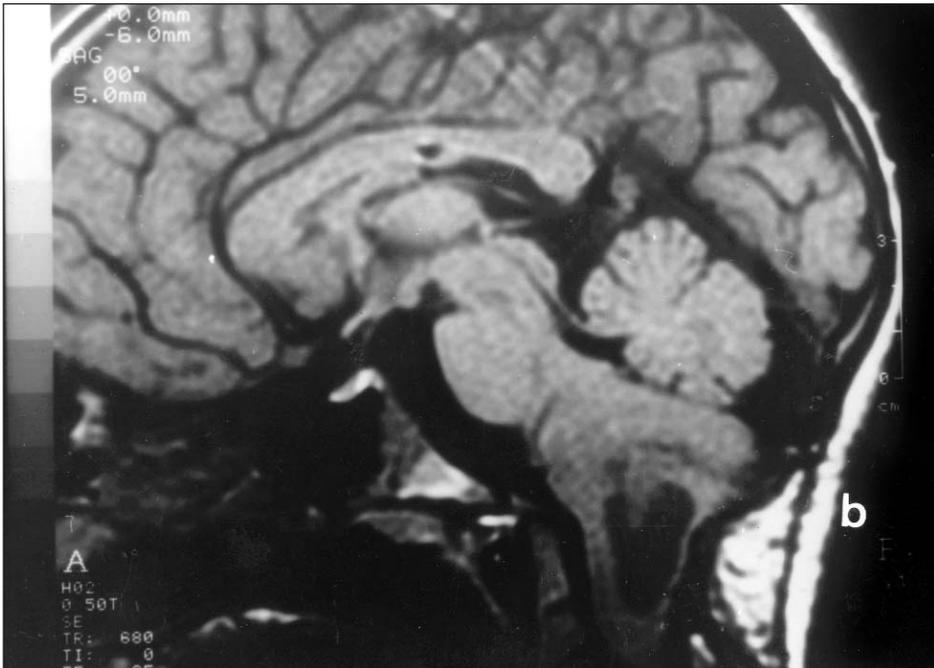


Aunque estos últimos tumores son muy raros, pueden encontrarse algunos. Personalmente todavía no tenemos confirmación de la naturaleza histológica de estos tumores en caso alguno. Se puede decir, sin embargo, que, salvo estos casos excepcionales, hay una gran diferencia entre el comportamiento biológico de los tumores de tronco cerebral asociados a NF1, en general muy benignos, y los no asociados a NF1, en general muy malignos y, hasta el momento, con corta supervivencia. Los hallazgos observados en los tumores de tronco cerebral por estudio de RM han sido subdivididos en 4 grupos (46): 1) Ensanchamiento difuso del tronco cerebral con hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2; 2) masas focales enriquecidas con contraste; 3) tumores intrínsecos del techo; 4) áreas focales de hipointensidad en T1 que no se enriquecen con contraste.

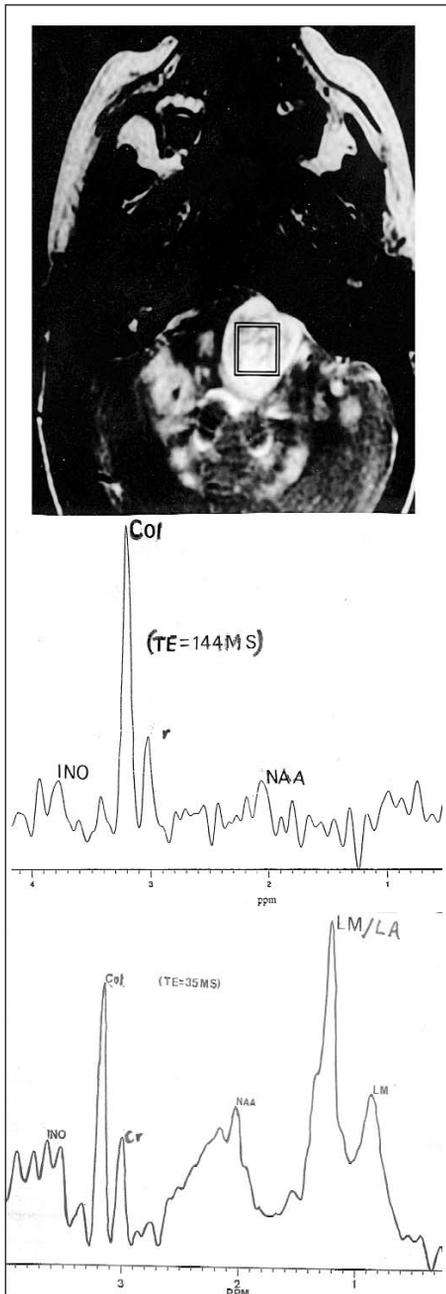
Al igual que otros autores (49), observamos que los tumores de tronco cerebral de los sujetos con NF1 tienen un comportamiento similar al de los gliomas de vías ópticas asociados a NF1. Por otra parte, muchos de los casos con glioma de tronco también presentan glioma de vías ópticas, lo cual, unido a la coetaneidad con que aparecen los dos, indica una estrecha relación entre ambos (fig. 8-11).



**Fig. 8-9, a y b.**  
 a) RM con aparato de 0,2 Teslas en T2 y proyección sagital mostrando imagen tumoral alcanzando a todo el bulbo con bloqueo de la vallécula de Magendie. La biopsia mostró astrocitoma tipo 1. Fue tratado sólo con shunt ventrículo-peritoneal para derivar el LCR. b) RM con aparato de 0,5 Teslas en T1 seis años después de obtener la imagen anterior. El bulbo aparece menos ensanchado y con una zona de hiposeñal en el centro, estando permeable la vallécula de Magendie.



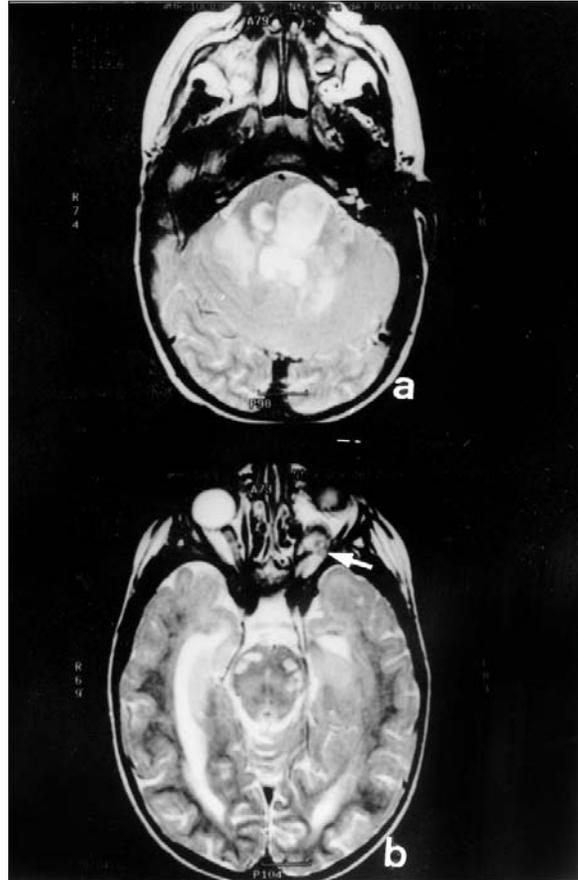
Nuestra actitud terapéutica con los tumores de tronco cerebral está en la línea que exponemos para el tratamiento de los tumores de vías ópticas. Es decir, expectante y de "no hacer nada", al menos en un principio, en la mayoría de los casos. Ello concuerda con la actitud de otros autores (46) que esti-



**Fig. 8-10.**

RM espectroscópica en un caso de tumor de tronco cerebral con varias zonas de diferente señal que muestran signos evidentes de malignidad expresada en intensa señal de colina (Col) en 3.2 ppm, la apenas presencia de creatina (Cr) en 3.0 ppm, la casi ausencia de señal de N-Acetil-Aspartato (NAA) en 2.0 ppm, la casi inexistencia de mioinositol (INO) en 3.5 ppm, y la alta contribución de lípidos móviles (LM) en TE = 35 MS en 1.2 - 0.9 ppm. La intensa señal de Col indica predominante actividad proliferativa; la baja señal de Cr expresa la existencia de marcado metabolismo tumoral; la práctica ausencia de NAA indica ausencia de componente neuronal en el tumor y suele ser hallazgo de mal pronóstico; la casi inexistencia de INO informa del elevado grado de desdiferenciación glial; la alta presencia de LM/LA (lactato), de disrupción membranar en probable relación con zonas de necrosis intra tumoral. Todo ello es indicativo de tumoración maligna con marcados signos metabólicos de agresividad.

**Fig. 8-11.** Cortes axiales del estudio de RM en T2 a la altura de la fosa posterior mostrando un extenso tumor en tronco cerebral con varias zonas de hiperseñal (a) y a nivel de la fosa media (b) que muestra tumor de nervio óptico izquierdo (flecha) y pequeñas zonas tumorales en tronco cerebral.



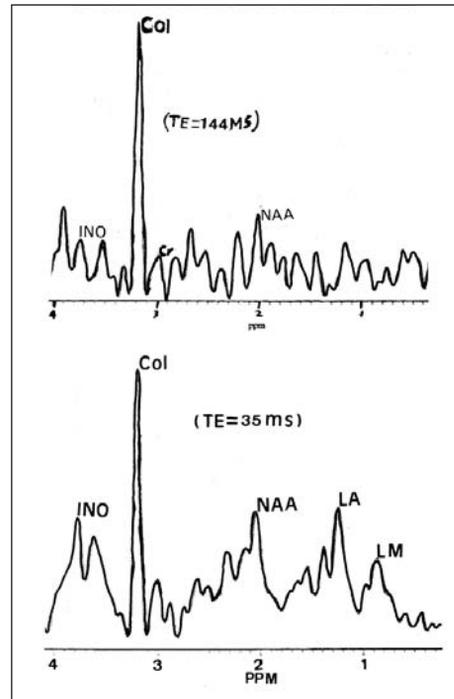
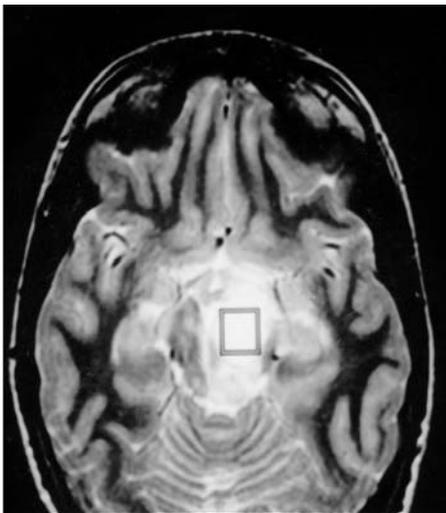
man que los tumores de tronco cerebral en pacientes con NF1 no requieren tratamiento específico sino, controles periódicos clínicos y de RM (46-49). Muchos de estos tumores estabilizan su tamaño y no aumentan la sintomatología. La terapia, del tipo que se considere más adecuado en cada caso, generalmente a base de quimioterapia, se deja para los casos de rápido y/o constante crecimiento en las imágenes o que causan un deterioro clínico progresivo (46).

### Tumores de los hemisferios cerebrales

Los hemisferios cerebrales no son la localización preferida de los tumores asociados a la NF1. En nuestra serie sólo alcanzaba el 2% de todos los casos de NF1 y constituyen aproximadamente un 7,5% de los tumores asociados a NF1. La mayoría de estos tumores son astrocitomas tipo 1, que casi siempre se localizan en la zona del tálamo (48, 50, 51), que se expresa clínicamente como una hemiplejía acompañada de la típica “mano talámica”(mano hipotó-

nica “en bayoneta” y con los dedos a diferente altura). Este tumor aparece como zona hipodensa en la TC y, en la RM, como masa hiposeñalizada en T1 e hiperseñalizada en T2 con enriquecimiento de la imagen por Gadolinio. El tratamiento quirúrgico radical, sin otras terapias adicionales, suele ser suficiente para curar el tumor, si bien la secuela hemipléjica suele ser importante y de recuperación limitada. Hay un pequeño porcentaje de casos, con imágenes de RM infiltrantes y mal delimitadas, en las que aparecen invadidas las estructuras vecinas, con RM espectroscópica mostrando alteraciones de gran malignidad (fig. 8-12), que no se corresponden con la escasa alteración clínica neurológica que provocan, al menos por un tiempo bastante largo.

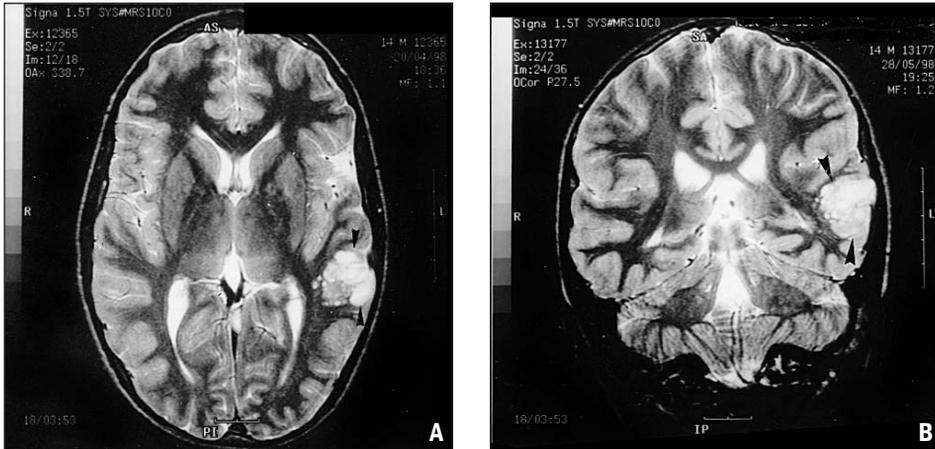
Otros tipos de tumores que pueden encontrarse ocasionalmente son el schwannoma intracerebral (52) y el ganglioglioma (53), si bien éste se localiza más frecuentemente en los nervios ópticos (44,50). En nuestra serie hemos podido constatar también la presencia intracerebral de casos aislados de



**Fig. 8-12.**

Tumor difuso infiltrante en tronco cerebral

izquierdo. Características espectroscópicas marcadas (en TE = 144 MS) por la señal dominante de la colina (Col) en 3.2 ppm, siendo inexistente la señal de creatina (Cr) en 3.0 ppm, igual que le ocurre al marcador neuronal N-Acetil-Aspartato (NAA) en 2.0 ppm. En TE = 35 MS se observa una señal muy disminuida, prácticamente inexistente, de marcador glial inositol (INO) en 3.6 ppm. Todos estos hechos indican marcada actividad metabólica y proliferativa, así como marcada desdiferenciación glial.



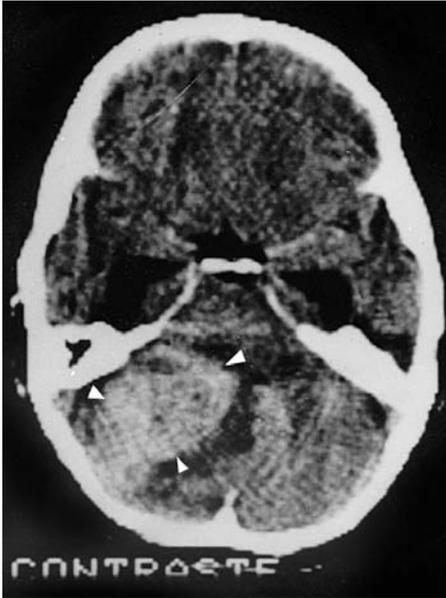
**Fig. 8-13, A y B**

Los cortes axial (A) y coronal (B) del estudio por RM en T2 muestran un tumor bien delimitado y muy hiperseñalizado en la región temporal del hemisferio cerebral izquierdo (puntas de flecha) que, histológicamente, resultó ser un tumor neuroepitelial (astrocitoma) benigno tras su extirpación total.

tumor neuroepitelial (astrocitoma) de superficie hemisférica (fig. 8-13), granuloma eosinófilo y neurofibroma, cuya principal y casi única sintomatología tumoral eran las crisis epilépticas rebeldes a todo tipo de tratamiento farmacológico, que sólo cedieron tras su extirpación quirúrgica, aunque, pese al buen control posterior con medicación antiepiléptica, las crisis reaparecían tan pronto se abandonaba la terapia farmacológica o, incluso, si se disminuía la dosis de los fármacos por debajo de los niveles terapéuticos.

## Tumores de la fosa posterior

Si se excluyen los tumores de tronco cerebral, que ya han sido comentados en este mismo capítulo, la NF1 va asociada con bastante rareza a tumores localizados en la fosa posterior. El astrocitoma es, dentro de la rareza de todos, el tumor de fosa posterior que se ve con alguna mayor frecuencia. La sintomatología clínica que provoca es la propia de un tumor cerebeloso, es decir, ataxia, disimetría, incoordinación, palabra escandida, cefalea y, finalmente, signos de hipertensión intracraneal. No es rara su extensión al tronco cerebral. Aunque es un tumor generalmente benigno, puede verse a veces su evolución hacia la malignidad (54). Dado que con la RM en T1 y T2 no puede distinguirse entre proceso benigno y maligno con seguridad, hay que recurrir al estudio con RM espectroscópica en muchos casos para poder conocer la naturaleza tumoral (55).



**Fig. 8-14.** Meduloblastoma cerebeloso. Estudio por TC mostrando imagen tumoral circundada de un amplio halo de edema cerebral en hemisferio cerebeloso izquierdo (puntas de flecha). Supervivencia de 3 años tras extirpación y quimioterapia.

El meduloblastoma de cerebelo es un tumor muy raro, del que hay muy pocos casos descritos en la literatura (56, 57) y del que sólo tenemos un paciente en nuestra serie, que vivió 3 años tras la extirpación quirúrgica y el posterior tratamiento con quimioterapia (fig. 8-14).

### **Tumores de la línea media cerebral y de la glándula pineal**

Son las localizaciones más raras de tumores intracraneales asociadas a NF1.

En nuestra serie sólo tenemos un tumor pineal en un caso que consultó por hidrocefalia, pero falleció al poco tiempo de ingresar sin haberse hecho otro tratamiento que implantar una derivación ventrículo-peritoneal de LCR. No se consiguió permiso para practicar autopsia y se ignora la naturaleza del tumor.

### **Tumores espinales**

Los tumores espinales son considerados como una de las complicaciones más usuales de la NF1, siendo su localización preferente intradural extramedular y extradural, y su naturaleza histológica corresponde a neurofibromas (58). Sin embargo, su incidencia es considerablemente inferior a la observada en la NF2 (59). La localización intramedular también es apreciablemente más inusual en la NF1 que en la NF2. Asimismo, hay diferencias entre los dos

tipos de NF respecto a la naturaleza tumoral ya que, mientras en la NF1 el tumor es casi siempre un astrocitoma, en la NF2 predominan los endimiomas seguidos a gran distancia de los schwannomas (58). En la NF1, los neurofibromas son descritos acompañando a sintomatología orgánica sólo en alrededor del 5% de los pacientes (7, 60, 61), mientras que en los estudios espinales de RM enriquecida con gadolinio se veían neurofibromas espinales entre el 36% (59) y el 38% (62) de los casos, con sólo del 5% al 7% presentando síntomas clínicos. Por tanto, la cifra real de neurofibromas espinales en la NF1 es mucho más alta que la derivada de los sujetos que presentan sintomatología neurológica. Son muy frecuentes los tumores intra-extrarraquídeos, con crecimiento “en reloj de arena” afectando a una, varias o a todas las raíces raquídeas de uno o de ambos lados, con la sintomatología radicular –dolor, falta de fuerza y atrofia muscular- concordantes con las metámeras alcanzadas.

El hecho de que el astrocitoma sea el tipo histológico de tumor más frecuente en las vías ópticas, en hemisferios cerebrales, en la fosa posterior –tronco cerebral y cerebelo- y en la médula espinal, puede indicar que el gen de la NF1 tiene algo que ver con la tumorigénesis del astrocitoma (63).

La neurofibromatosis espinal familiar, con neurofibromas espinales de importante tamaño y manchas café con leche en algunos miembros de la misma familia a lo largo de algunas generaciones ligados al gen de la NF1 (61) y sin evidencia de pérdida de heterocigotidad en el 17q11.2 (62), puede sugerir una forma distinta de neurofibromatosis, la cual puede ser alélica al gen de la NF1. En esta variedad, pese a existir tumores que pueden extenderse a lo largo de la espina dorsal y a la presencia de muchas manchas café con leche, suelen faltar los neurofibromas cutáneos y los nódulos de Lisch (64). En las pocas descripciones existentes de esta variedad se han descrito mutaciones en diferentes exones, presentando fenotipos de características distintas (65).

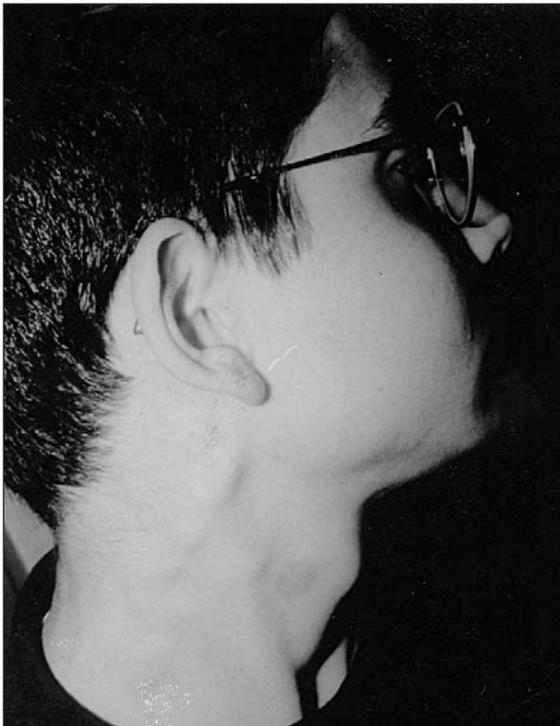
## **Tumores del sistema nervioso periférico: neurofibromas solitarios y neurofibromas plexiformes**

### **Neurofibromas solitarios**

Los tumores del sistema nervioso periférico (SNP) constituyen la más numerosa de las complicaciones y, a veces, la más frustrante para los pacientes con NF1. Por un lado, puede existir dolor local y alteraciones en las funciones sensitivas y motoras y, por otro, las deformidades externas en forma

de abultamientos, hipertrofias y desplazamientos de estructuras, que impresionan no sólo a las personas que les rodean sino, incluso, al propio paciente. Afecta primariamente a la envoltura de los nervios sensitivos más que a los nervios mismos. Se pueden distinguir dos principales tumores de la envoltura nerviosa en la NF1 o neurofibromas. Uno es un tumor benigno y el otro un tumor maligno. Sólo un 2% de los neurofibromas se transforman en malignos (66).

Pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, aunque lo hacen principalmente en la cara, el cuello, extremidades inferiores y superiores, zona retroperitoneal, tórax, pelvis y espalda. Los neurofibromas solitarios o múltiples de localización subcutánea son abultamientos de tamaño variable, que pueden aparecer a cualquier edad, aunque lo hacen preferentemente con la pubertad y en la edad adulta (67). Están recubiertos generalmente por piel blanda y elástica y pueden ser tan numerosos que alteran la estética de los pacientes. Pueden encontrarse en forma de masas solitarias, cuya sintomatología es la presencia de un abultamiento localizado (fig. 8-15) y dolor “in situ” al roce y/o a la presión, o bien afectando a toda la longitud del nervio o



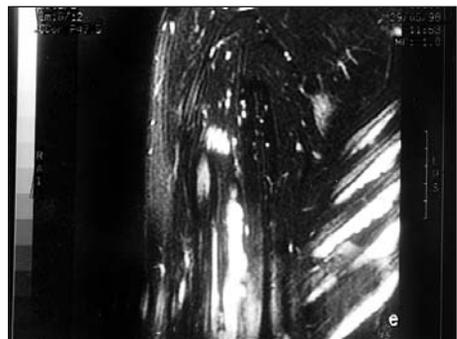
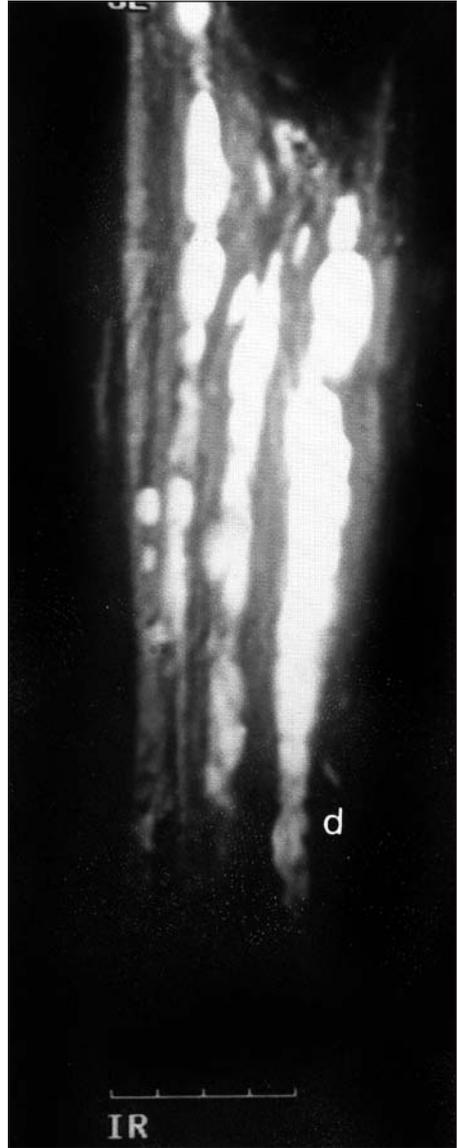
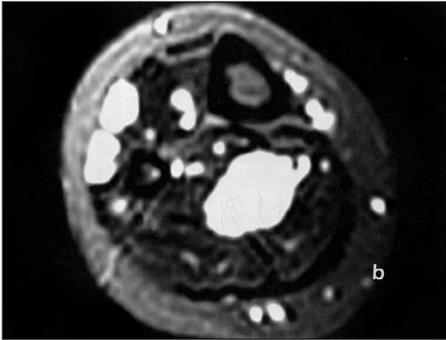
**Fig. 8-15.** Abultamiento subcutáneo de neurofibromas en los trayectos de los nervios en el cuello.

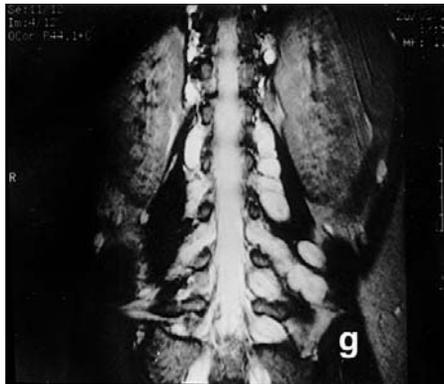
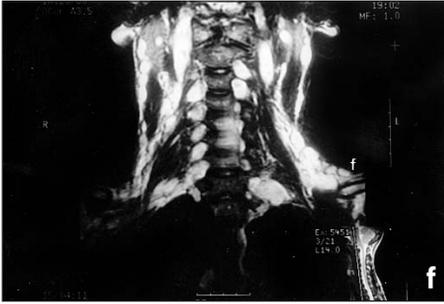
del plexo nervioso, o a una parte de él, en lo que se conoce como neurofibroma plexiforme, o bien se extienden por una gran parte del cuerpo o por todo él, a lo que se denomina neurofibromatosis difusa o generalizada (68).

Los principales síntomas y signos son la presencia de una masa expansiva que produce abultamiento local y, a veces, desplazamiento de estructuras vecinas, dolor y debilidad local, y la mano o el pie en forma de “gota cayendo” debido a la capacidad de los músculos que actúan contra la fuerza

de la gravedad para mantener los miembros en la flexión dorsal adecuada. Aunque el tumor tiene su origen en las envolturas de las fibras sensitivas, el nervio periférico está constituido por fibras sensitivas y motoras que viajan juntas y la afectación de cualquiera de ellas repercute funcionalmente sobre las otras. Por ello, el estudio electromiográfico muestra enlentecimiento de la conducción nerviosa, tanto sensitiva como motriz. Hay casos, muy raros, en los que todo el sistema nervioso periférico puede estar afectado y, por ello, la característica clínica fundamental es un dolor difuso por todo el cuerpo y una sensación global de flojedad y, aunque la naturaleza histológica no sea maligna, su comportamiento funcional provoca dificultades severas y dolor generalizado en los pacientes. Existen pocos casos descritos en la literatura (69,70) y, con demostración por RM de la generalización de los neurofibromas a lo largo de todos los nervios, sólo uno (70). En estos casos, resulta muy trabajosa la búsqueda de los tumores por todo el cuerpo y se requiere no sólo paciencia y tiempo, sino también la utilización de diversas técnicas, tales como T1, T2, supresión de grasa, enriquecimiento con contraste y cuantos trucos técnicos adicionales conocen los expertos en imagen. Tumores paravertebrales, intercostales, del cuello, del abdomen, de las extremidades, de la cara o de la base craneal precisan de diversas proyecciones (fig. 8-16).

Los tumores del SNP asociados a la NF1 muestran un amplio espectro histológico, siendo los tres tipos más importantes el neurofibroma, el schwannoma y los tumores malignos. Estos últimos se pueden originar primitivamente en las envolturas nerviosas periféricas o en tumores previamente benignos. Han sido referidos bajo diversos nombres, tales como schwannoma maligno, neurilemoma maligno, sarcoma neurogénico y neurofibrosarcoma. Muy ocasionalmente ha sido referido algún otro tipo de tumor maligno, tal como el angiosarcoma, asociado con un neurofibrosarcoma u originado en un schwannoma maligno (71). La prevalencia de tumores malignos del SNP en la NF1 está alrededor del 4,6%, mientras que en la población general está alrededor del 0,001% (72). Las series más amplias referidas a estos tumores malignos muestran que más del 50% de los casos tienen NF1 (72,73). Estos tumores aparecen generalmente en la edad adulta y pocas veces son referidos en niños y gente joven (73,74) siendo muy escasos los observados por nosotros. Sin embargo, parece que el riesgo de malignización de los tumores del SNP es el mismo en la segunda que en la quinta década de la vida (75). Los tumores que están algo superficiales hacen prominencia por debajo de la piel y pueden





**Fig. 8-16.**

a y b) Cortes axiales con supresión grasa SE 5260/105 mostrando gran ensanchamiento de los principales nervios y de sus ramificaciones en brazo (a) y pierna (b) en un caso con neurofibromas generalizados. c y d) Mismo caso en corte sagital mostrando gran ensanchamiento tumoral del nervio tibial posterior (c) y de los tres principales nervios del brazo (d) a todo lo largo de su trayecto. e) Mismo caso en proyección coronal con supresión grasa SE 3600/72 mostrando ensanchamiento de los nervios intercostales (imágenes oblicuas) y ensanchamiento de los nervios del brazo izquierdo (imágenes verticales). f) Mismo caso en corte coronal del cuello mostrando tumores en todos los nervios espinales y ramas nerviosas periféricas del cuello. g) Mismo caso en corte coronal a la altura de región lumbosacra mostrando tumores en todos los nervios espinales y de la cola de caballo.

palparse. Cuando son plexiformes se nota su presencia en forma de abultamientos arrosariados dolorosos a la presión. Tanto la extensión como la trayectoria, e incluso la naturaleza de estos tumores, se pueden ver por RM a través de sus múltiples proyecciones y complementos. El patrón típico de imagen del tumor del SNP en la NF1 es el incremento de la intensidad de la señal en la zona periférica y la disminución de la señal en la zona central en el estudio por RM en T2 (74) (fig. 8-17). Este patrón de imagen de los neurofibromas del SNP sólo se ha visto cuando los tumores estaban asociados a la NF1, pero no aparecía cuando no existía tal asociación (74). Cuando los neurofibromas se localizan en las regiones paraespinales pueden causar escoliosis o erosiones vertebrales. A veces aparecen en zonas subyacentes a un neurofibroma cutáneo. Los schwannomas, por el contrario, aparecen como masas con señal de intensidad en T2 poco homogéneas, correspondientes a áreas de distribución histológica que oscilan entre densa y escasa densidad celular (llamadas áreas de Antoni-A y Antoni-B) (74) y se encuentran relacionados fundamentalmente con la NF2.

Los tumores malignos muestran áreas de intensidad de señal poco homogéneas, que aparecen hiposeñalizadas en T1 e hiperseñalizadas en T2. Estas imágenes corresponden



**Fig. 8-17.**

Joven de 15 años con NF1 y neurofibrosarcoma en región glútea izquierda. RM en T2, corte sagital, mostrando un voluminoso tumor con hiperseñal en partes externas y zonas de hiposeñal en el interior del tumor.

tanto a zonas de tumor maligno que comparten con otras de tumor benigno en el mismo sujeto, hecho que puede ocurrir por transformación maligna de un neurofibroma benigno, como a un tumor maligno aislado.

Los neurofibromas infiltrantes a lo largo del nervio son generalmente difíciles de resear sin sacrificar el nervio. Los schwannomas, por el contrario, pueden ser extirpados sin dañar al nervio en la mayoría de los casos. Los tumores malignos deben ser tratados igual que cualquier otro tipo de sarcomas agresivos de tejidos blandos. En cualquier caso, el pronóstico de estos tumores es mayormente malo y sólo entre el 15% y 20% alcanzan una supervivencia de 5 años (68). La recurrencia local es común después de la cirugía y los pacientes desarrollan metástasis con frecuencia (68,76).

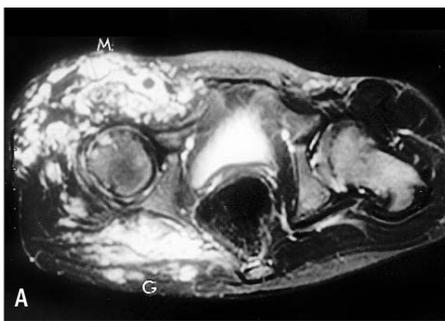
Se ha especulado mucho sobre las circunstancias que provocan la malignización de los tumores en la NF1 “a priori” mayormente benignos, y se han emitido diversos postulados, como la necesidad de que se produzcan cambios genéticos secundarios a lo largo de la vida, aparte la alteración del gen supre-

sor de tumores en el cromosoma 17q11.2. Entre estos cambios estaría la pérdida de algún gen específico, la modificación de otros, etc., aunque sin existir datos concluyentes hasta el momento.

## Neurofibromas plexiformes

Los neurofibromas, cuando se extienden por todo un plexo nervioso o parte de él o por varios fascículos de un nervio o por varias ramas de un mismo nervio largo, reciben el nombre de neurofibroma plexiforme, el cual conlleva muchas veces no sólo el engrosamiento de los fascículos nerviosos sino también del tejido de las zonas circundantes, muchas veces con deformidades importantes de éstas (77).

Pueden encontrarse en cualquier zona del organismo y deformar las estructuras en las que se localiza y también las vecinas. Se considera que los neurofibromas son la segunda complicación más frecuente de la NF1, superada solamente por la moderada, pero constatable disminución intelectual y, obviamente, descartadas las manchas café con leche. En algunas series se ha observado neurofibroma plexiforme hasta en el 26,7% de los casos (78). Los neurofibromas plexiformes subcutáneos pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo (fig. 8-18) y en muchos casos se acompañan de deformidades y/o trastornos funcionales severos. Además, pueden verse afectadas estructuras externas e internas.



**Fig. 8-18, A y B.**

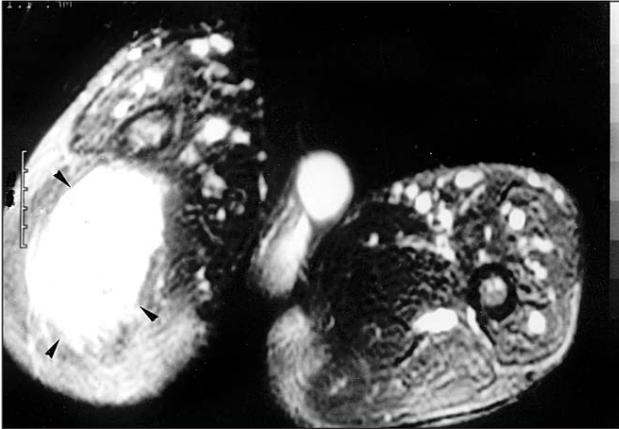
Estudio de RM con Gd en un caso de neurofibroma plexiforme voluminoso. A. El corte axial muestra el tumor en regiones glútea (G) y de muslo (M) en el miembro inferior derecho. B. El corte coronal muestra la extensión del tumor por todo el muslo afectando a multitud de ramas nerviosas.

Los plexos preferidos en su localización corresponden a los nervios craneales y son las ramas sensitivas del trigémino, las del noveno o neumogástrico y las del décimo o vago, es decir, con afectación preferente de los nervios mixtos, exceptuando el facial que aparece alcanzado raras veces.

El trigémino puede mostrar tumoraciones en todas sus ramas, lo cual lleva a enormes deformidades hemifaciales que afectan a todo un lado de la cara, con asimetría muy notoria. Sin embargo, el trastorno alcanza especialmente a los nervios de la primera rama trigeminal u oftálmica, con presencia de abultamientos tumorales en la propia órbita, en párpado superior y, muy frecuentemente en región de las sienes y de la frente. La ocupación de la órbita por estos neurofibromas provoca exoftalmos más o menos acusado (79, 80). Aunque en estos casos no es obligatoria la presencia de tumor en el nervio óptico ni la afectación del parénquima cerebral, nosotros tenemos casos con glioma de nervio óptico y también con hipertrofia verdadera –no acompañada de hemimegalencefalia- del hemisferio cerebral homolateral (ver fig. 3-10 en pág. 58). La afectación del territorio inervado por la segunda rama trigeminal o mandibular puede incluir carrillo, encías superiores y ganglio pterigopalatino. La piel suprayacente a estos tumores muestra aspecto hiperpigmentado o, incluso, con gran mancha café con leche en muchos sujetos.

En los casos de extensión del neurofibroma plexiforme por el territorio de la tercera rama trigeminal o mandibular se produce hipertrofia de la parte inferior de la cara, de las encías de la arcada inferior y de los dos tercios anteriores de la lengua. Los neurofibromas plexiformes derivados de ramas de los nervios craneales noveno y décimo se localizan en faringe, cuello y base de cráneo (81). Los que tienen su origen en el vago pueden extenderse por zona torácica (mediastino) e incluso en estructuras abdominales o derivar de las partes más extremas del trayecto del nervio en cavidad pelviana. Los tumores intratorácicos derivados del vago pueden acabar en muerte súbita (82) y, cuando son malignos, provocar metástasis en zonas próximas.

Aunque los neurofibromas plexiformes pueden crecer en cualquier época de la vida, lo hacen preferentemente en dos, la primera transcurre durante los primeros años y la segunda durante el período de cambio hormonal, es decir, durante la pubertad, y, en las mujeres, también durante la gestación (67). Estos períodos también son propicios para el aumento en el número y en el tamaño de los neurofibromas cutáneos. El crecimiento de los neurofibromas plexiformes puede realizarse alrededor de los fascículos nerviosos o a lo lar-

**Fig. 8-19.**

NF1 con neurofibroma plexiforme en el que se alterna un voluminoso tumor maligno (puntas de flechas) en glúteo derecho y otros múltiples neurofibromas afectando a nervios superficiales y profundos de este mismo lado y del glúteo, y muslo del lado contralateral.

go de los mismos, o bien en ambos sentidos. Cuando ocurre en el canal espinal, puede comprimir la médula y provocar la alteración neurológica correspondiente al nivel de la afectación. Como ha sido mencionado anteriormente, el estudio, tan completo como se pueda, por resonancia magnética (RM), utilizando T1, T2, enriquecimiento con gadolinio, ayudándose de métodos como la supresión de grasa, espectroscopia y cuantas técnicas y complementos se van incorporando día a día a este tipo de imagen, nos pone en evidencia la presencia del tumor, su localización exacta, extensión y características histológicas en la mayoría de los casos. Los neurofibromas plexiformes no suelen doler a menos que estén superficiales y se les comprima o golpee. La aparición de dolor sin una causa aparente que lo explique (trauma, compresión por una prenda de vestir, etc.) y/o un crecimiento exagerado son signos que hacen necesario el averiguar con prontitud la presencia o no de un tumor maligno. No debe olvidarse que los tumores plexiformes malignos se originan en neurofibromas plexiformes preexistentes (fig. 8-19). Hay casos en que la duda diagnóstica, tras análisis de la clínica y de la imagen, puede requerir la práctica de biopsia de un fragmento tumoral. El tratamiento de los neurofibromas plexiformes sigue siendo fundamentalmente quirúrgico. Ello indica que, ante el riesgo de crecimiento, conviene observar e intervenir antes de que afecte a las estructuras vecinas o de que perturbe excesivamente su función. En cualquier caso la extirpación total de un neurofibroma plexiforme no es fácil de realizar, aunque sea poco voluminoso. Hay pocos estudios sobre grandes series de casos operados cuya evolución se haya seguido a lo largo de varios años. No obstante, en la revisión que realizaban Needle et al (83) sobre 121 pacientes operados de 168 tumores, se observaba que 94 de ellos (56%) no

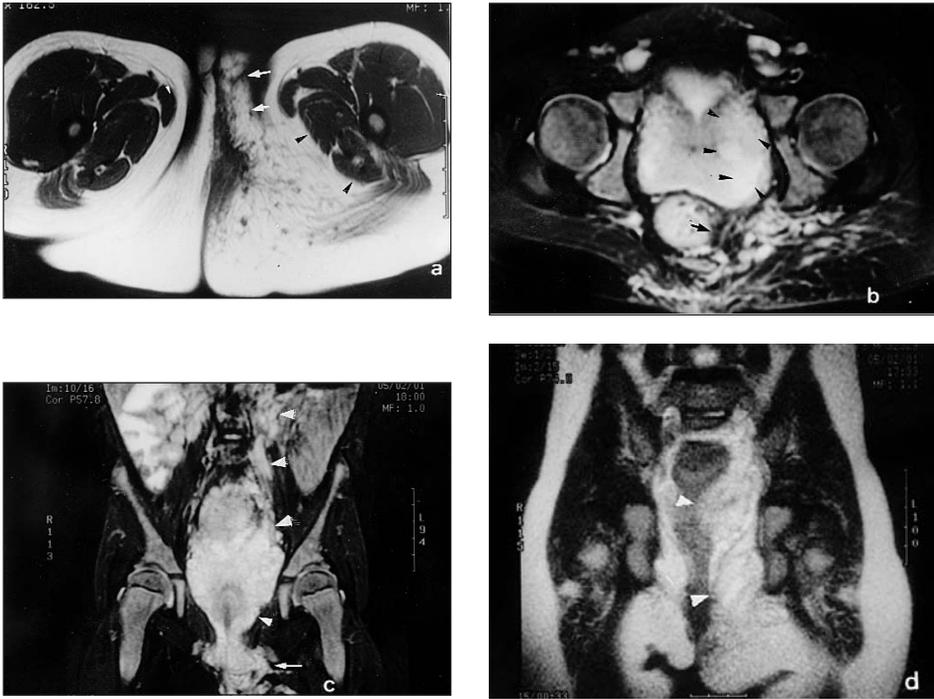
habían presentado recurrencia después de 2 a 24.5 años (promedio 6.8 años). La edad inferior a 10 años y la localización del tumor en cabeza, cara y cuello, así como la presencia de restos tumorales tras la cirugía, son signos desfavorables. Habitualmente no se publica la evolución de los neurofibromas plexiformes que fueron diagnosticados en tiempos relativamente antiguos (de hace 30 años o más).

Otros tipos de terapia, tales como radioterapia y quimioterapia, se aplican usualmente en los casos de tumores malignos, pero su eficacia resulta muy limitada. Dada la abundante vascularización de estos tumores, se ha comenzado a pensar en la utilización de inhibidores de la angiogénesis, tales como interferón, talidomida, angiostatina(84), u otras sustancias(85), pero no existe todavía experiencia sobre los resultados. Asimismo, se sugiere la posible eficacia de inductores de la diferenciación celular, tales como retinoides, fenilbutirato, y fenilacetato, en el tratamiento de los neurofibromas plexiformes (77).

### **Neurofibromas plexiformes de localizaciones específicas**

Los neurofibromas plexiformes, obviamente, pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo, presentando peculiaridades propias según su localización, tal y como exponemos concisamente a continuación.

**Aparato genitourinario.**- Los neurofibromas plexiformes del aparato genitourinario son relativamente raros, con sólo 61 casos referidos hasta 1985 en la literatura, de preferencia en lengua inglesa (86). La vejiga es el órgano más comúnmente afectado, localizándose en ella 32 de los 61 casos anteriormente mencionados(86). Los tumores de esta localización suelen manifestar su primera sintomatología por obstrucción del tracto urinario (87). Otras formas de presentación son hematuria, enuresis, dolor, abultamiento abdominal o genital, afectación de genitales externos, de próstata, testículos, cordón espermático y vesículas seminíferas(87-89). Frecuentemente, el tumor se extiende por los nervios obturador, ciático y femoral. Estos tumores habitualmente causan compresión extrínseca del recto y de los órganos abdominales (fig. 8-20). Neurofibromas plexiformes simples del plexo autonómico pélvico han sido visualizados por TC y RM. Los valores de atenuación de los neurofibromas en la TC son similares a los de los tejidos blandos contiguos, pero las zonas tumorales se enriquecen con la administración de contrastes (87,90). En la RM, los tumores muestran intensidad de señal ligeramente mayor que el músculo en T1 y ligeramente mayor que la grasa en T2.



**Fig. 8-20, a, b, c y d.**

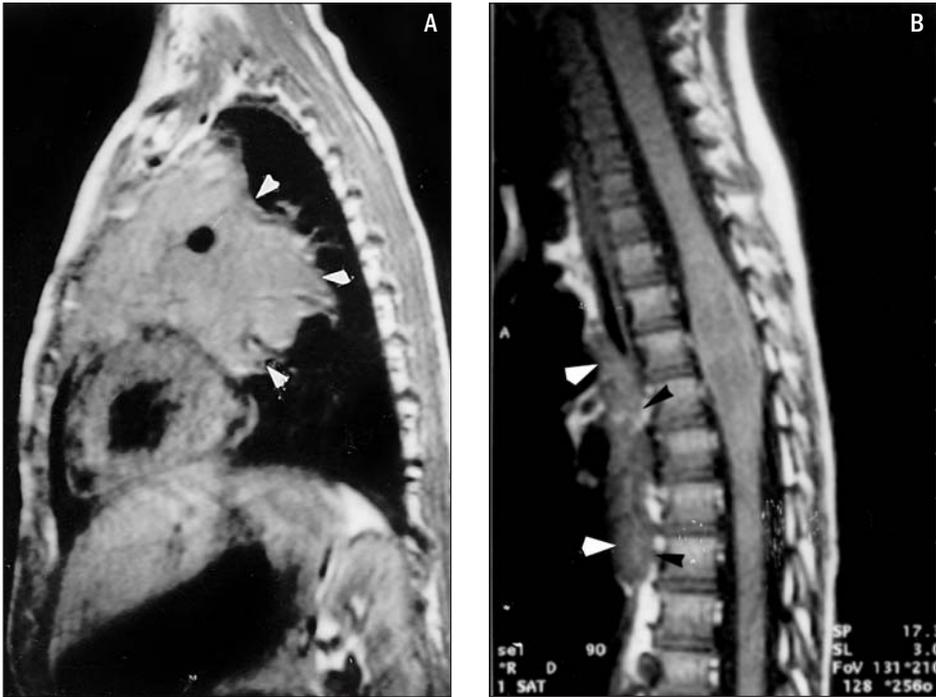
Estudio de RM con Gd en un niño de 2 años con neurofibroma plexiforme en zona de aparato genitourinario. a) Corte axial en zona glúteo-pudenda baja. Se aprecia la imagen tumoral en la región interna izquierda que desplaza a la musculatura glútea interna hacia fuera (puntas de flechas negras) y la prolongación del neurofibroma por cuerpos cavernosos derechos a los que engrosa (flechas blancas). b) Corte axial de la RM a nivel de la cavidad pelviana mostrando al neurofibroma que crece difusamente por toda la región central y lateral izquierda desde la piel de la región sacra y desplaza al recto hacia la derecha (flecha) e infiltra la zona izquierda de la pared vesical (puntas de flechas). c) Corte coronal mostrando el recorrido del neurofibroma desde la columna vertebral por la zona paramediana izquierda y pared lateral izquierda de la vejiga (puntas de flechas) hasta llegar a la zona de la próstata (flecha) a la que engrosa en su lado izquierdo. d) Corte coronal mostrando el trayecto del neurofibroma engrosando toda la cara lateral izquierda del recto, estrechando la luz de éste (puntas de flechas) y engrosando la zona glúteo-anal izquierda.

La administración de gadolinio muestra un marcado enriquecimiento de la imagen tumoral por el contraste (87). El tratamiento de estos tumores consiste en la extirpación, lo más extensa que se pueda, de la masa, derivar la orina de la forma más anatómica posible y reconstruir las estructuras tan completamente como se pueda.

**Lengua, boca, laringe y faringe.**-Aunque estas localizaciones no son extraordinariamente raras, tampoco puede decirse que sean frecuentes. Desde el primer caso de neurofibroma laríngeo publicado (91), se han referido unos

35 casos hasta muy recientemente (92), pero tenemos la impresión personal que su presencia tiene lugar en muchos más casos que los reflejados en la literatura. Hay sujetos en los que las manifestaciones clínicas aparecen desde el nacimiento. La duración de los síntomas puede oscilar entre unos pocos meses y varios años. La afectación laríngea es mayormente supraglótica, aunque también han sido referidos casos en los que el tumor se extendía por la zona subglótica afectando a la tráquea. Los signos y síntomas predominantes incluyen disnea, estridor, pérdida de voz o cambio de su timbre y disfagia. La TC muestra una masa bien definida, que usualmente desplaza los tejidos blandos sin invadirlos. Histológicamente, estos tumores son neurofibromas y/o neuromas plexiformes y raramente ganglioneurofibromas plexiformes(93). En la mayoría de los casos, estos tumores tienen un buen pronóstico tras la extirpación quirúrgica (93, 94). Ocasionalmente se ha visto en niños un crecimiento anormalmente rápido y agresivo del tamaño de la lengua, necesitando extirpación subtotal y radioterapia post quirúrgica pese a la naturaleza aparentemente benigna del tumor (95).

**Región torácica.-** Aproximadamente el 3.5% de los niños con NF1 presentan tumores en la cavidad torácica (96), siendo la mayoría neurofibromas plexiformes. El neurofibrosarcoma es encontrado con mucha menor frecuencia. Existe la posibilidad de que haya realmente un mayor número de tumores localizados en la cavidad torácica, pero ellos pueden ser asintomáticos con lo que, a no ser que sean descubiertos en un estudio de imagen por otros motivos, pasan sin ser diagnosticados (96). Los tumores torácicos en la NF1 se originan mayormente en la pared del tórax, tanto a partir de nervios intercostales como de nervios sensitivos y/o fibras simpáticas que inervan la pleura (97). Los tumores pueden originarse también en el mediastino, especialmente en el mediastino posterior. Los tumores primarios del pulmón son raros. Los síntomas y signos más frecuentes son el asma, la tos crónica, el dolor de pecho, una masa que hace prominencia en el cuello y escoliosis, aunque una mitad de los pacientes se muestran asintomáticos (96). La transformación maligna puede ocurrir en los neurofibromas plexiformes benignos, no habiéndose conseguido todavía con las nuevas técnicas de imagen una exacta diferenciación entre tumores malignos y benignos en esta situación de duda, debiéndose recurrir a la biopsia en estas ocasiones (96). En un caso nuestro, la malignización de un tumor mediastínico llevó a la muerte en pocas semanas a la paciente que lo presentaba, y en otro a la metastización intramedular en zona próxima (fig. 8-21).



**Fig. 8-21, A y B.**

A) RM torácica en proyección sagital. Tumor mediastínico de gran tamaño (puntas de flechas) que corresponde probablemente a un neurofibrosarcoma. B) RM del mismo caso mostrando el tumor en la zona posterior del mediastino englobando la arteria aorta (puntas de flechas blancas y negras) y ensanchamiento tumoral de la médula con zonas de diferente señal que pudiera corresponder a metástasis intramedular del tumor del mediastino.

**Tracto gastrointestinal.-** Las manifestaciones tumorales en la cavidad abdominal asociadas a la NF1 se observan con poca frecuencia (98,99). Los tumores son, generalmente, neurofibromas plexiformes que pueden encontrarse en cualquier zona del trayecto entre boca y ano, siendo el íleon el lugar más frecuente de localización. La histogénesis de estas lesiones no es clara y se piensa en un origen neurogenético por su asociación a la NF1 (100,101). Suele presentarse habitualmente en niños de ambos sexos (102,103). Las manifestaciones clínicas son dolor abdominal, náuseas y vómitos, palpándose la masa tumoral en la mayoría de los casos, e incluso apreciándose externamente el bulto tumoral (fig. 8-22). Histológicamente, el neurofibroma plexiforme muestra extensión tortuosa o ensanchamiento fusiforme de los nervios periféricos, incluyendo la matriz mucoidea de las células de Schwann, fibroblastos y fibras colágenas (103). El neurofibroma plexiforme puede ser reseado en la mayoría de los casos. Los tumores malignos pueden originarse de

los tejidos blandos independientes de los nervios. Sin embargo, en muchos casos, la afectación ocurre en relación con una masa de tejidos mesenquimales proliferantes y neurofibromas plexiformes (33). La malignidad de estos tumores es baja, menos del 5% (101), y ella puede ser sospechada por el rápido crecimiento de la lesión superficial y por el inusual dolor de los tejidos profundos (103). El estudio por RM es el más indicado para el diagnóstico de los neurofibromas plexiformes mesentéricos, mostrando, en T2, múltiples estructuras semejantes a anillos en las masas tumorales (101).



**Fig. 8-22.**

Gran mancha café con leche en abdomen que se continúa con neurofibroma cutáneo más pigmentado y con vello, que se extiende por muslo derecho. Abultamiento pelviano por neurofibroma subyacente que, tras dos extirpaciones, degeneró a neurofibrosarcoma. Hipospadias y hemihipertrofia de miembro inferior derecho.

## Tumores histológicamente malignos

El concepto de tumores malignos va asociado histológicamente a la alta proliferación de las células tumorales y a la facilidad de su siembra en zonas próximas y alejadas del lugar en que se originan. Ello quiere decir que representan un alto riesgo de recurrencia local y de dar metástasis después de ser tratados quirúrgicamente y/o con otras técnicas. Pese a que la mayoría de los

tumores asociados a la NF1 son benignos, especialmente en la infancia, en nuestra serie de más de 400 casos infantiles (son más de 600 el total de la serie cuando incluimos los adultos), hemos podido constatar aproximadamente un 10% entre tumores malignos primitivos y malignización secundaria. Es verdad que hay algunos tumores malignos propios de la infancia, tales como el tumor de Wilms, el rhabdomyosarcoma, el neuroblastoma y algún tipo de leucemia, pero los niños que presentan estos tumores son casi excepcionales. Son más frecuentes de observar malignizaciones de neurofibromas plexiformes y casos de sarcomas, pero estas patologías aparecen con más frecuencia a partir de la pubertad y/o en la edad adulta. En cualquier caso, la presencia de tumores malignos asociados a la NF1 es mayor en sujetos con este trastorno neurocutáneo que en la población normal, al igual que ocurre con los tumores benignos.

### **Angiosarcoma**

Es un tumor que se encuentra asociado a la NF1 con suma rareza. Hasta 1996 se conocían sólo 10 casos descritos en la literatura (104). La mayoría de los sujetos afectados son varones de cualquier edad. El pronóstico es malo en la mayoría de los casos, muriendo a lo largo de un año tras la presentación de los síntomas. Han sido referidas metástasis en el cerebro, pulmonares, glándula adrenal, huesos, pleura y peritoneo (105). El angiosarcoma puede ir asociado con tumores benignos y malignos en el mismo paciente (106). La presencia de varios tipos de tumores malignos en un paciente con NF1 es un hecho poco común, pero puede verse en algunas ocasiones. Un paciente de Corkill y Ross (1969) tenía meduloblastoma cerebeloso, cambio maligno multifocal a sarcoma en los neurofibromas, y carcinoma tiroideo con metástasis en uno de los tumores sarcomatosos de nervio, inducidos tras radiación(56).

### **Rhabdomyosarcoma**

La presencia del rhabdomyosarcoma en casos de NF1 viene a ser del 1% (107), siendo más frecuente durante los primeros años de la vida (108). La NF1 sólo se constata en el 6% de todos los rhabdomyosarcomas de todos los niños y adultos (108). Aunque el tumor se puede localizar en cualquier parte del cuerpo, el tracto genitourinario es el lugar preferente, seguido por las extremidades (107). Un estudio nacional realizado en USA sobre rhabdomyosarcomas mostró sólo un 2% asociado a la NF1 (109), siendo la edad de los pacientes menor de 3 años. La presencia de formación de tejidos heterólogos, principalmente de tipo mesenquimal con glándulas epiteliales pueden obser-

varse en los tumores periféricos malignos (tumor Triton maligno) (110,111). Sólo tenemos un caso en nuestra serie, con localización en un testículo, que le fue extirpado a los 3 años y tratado, además, con quimioterapia complementaria, siguiendo su control periódicamente y estando asintomático con 11 años que tiene en la actualidad (su madre tiene NF1 y un hermano murió con tumor de Wilms a los 15 años de vida).

### **Neuroblastoma**

La asociación del neuroblastoma con la NF1 es relativamente rara (112-114). Sin embargo, en algunas ocasiones se ha descrito con carácter familiar (112,115) en una madre con ganglioneuroma y dos hijas con neuroblastoma coexistiendo con NF1 (115).

Se ha observado la presencia de neuroblastoma en sujetos con deficiencia de neurofibromina no asociada a alteraciones en los niveles ras-GTP (116, 117).

### **Tumor de Wilms**

Es un tumor muy raro(118). En nuestra serie sólo tenemos un caso asociado a NF1. Su hermano presentaba un rhabdomioma –otro tumor de estirpe embrionaria- en un testículo. El niño con el tumor de Wilms murió a los 15 años de vida, mientras que su hermano con rhabdomioma respondió muy bien a la extirpación del testículo afectado y a la quimioterapia posterior. Ambos niños eran hijos de madre transmisora con signos externos muy expresivos de NF1 (talla baja, enorme cantidad de manchas café con leche y neurofibromas subcutáneos, macrocefalia y nivel mental relativamente bajo). La frecuencia de presentación de tumor de Wilms es inferior al 1% en las series de NF1, siendo muy raros los casos de NF1 en grandes series de tumor de Wilms. Sólo fueron recogidos 3 casos con NF1 entre 342 niños con tumor de Wilms realizada por Stay y Vawter (1977) (119). Este tumor aparece muy pronto, entre los primeros meses y la adolescencia. Pese a la pronta extirpación del tumor y los posteriores tratamientos con quimioterapia y radioterapia pueden darse metástasis en algunas zonas del organismo, incluso en nervios periféricos(119). A pesar de haber algunos que ponen en duda la coexistencia de NF1 y tumor de Wilms (120), la presencia de ambas patologías en un mismo caso es indudable.

### **Feocromocitoma**

Es un tumor que ocurre muy infrecuentemente en los sujetos con NF1, considerándose su prevalencia aproximadamente en el 1% de los casos (3). Son tremendamente raros en niños (en nuestra serie no tenemos ningún caso

hasta el momento) y se estima que aproximadamente el 25% de los feocromocitomas ocurren en la NF1 (120). Se asocia con mucha frecuencia con hipertensión arterial –10 de los 18 pacientes entre 15 y 62 años con NF1 e hipertensión arterial tenían feocromocitoma (121)- y, cuando se presenta en edades más jóvenes, también es la hipertensión arterial la sintomatología predominante y fundamental. En algunos casos se ha observado NF1 y feocromocitoma asociados con carácter familiar (122). Aunque se utilizan diversos test analíticos para conseguir el diagnóstico, como la excreción urinaria durante 24 horas de ácido vanililmandélico y catecolaminas específicas (norepinefrina, epinefrina y metanefrina), sólo el estudio por RM consigue la detección del 100% de los feocromocitomas abdominales seguido por la TC con porcentajes que se le aproximan, siendo posible la visualización de tumores tan pequeños como de 1 cm de diámetro en la localización abdominal (123). El uso del agente radiofarmacológico <sup>131</sup>I-metayodobenzilguanidina ha mejorado también las perspectivas diagnósticas de los feocromocitomas, pero su finura diagnóstica queda algo por debajo de la RM y la TC. No obstante, el examen exhaustivo de todas las posibles localizaciones del feocromocitoma se hace necesario ya que estos tumores son con frecuencia múltiples.

El estudio por genética molecular de los feocromocitomas asociados a NF1 muestra pérdida de heterocigosidad de los marcadores colindantes con el gen de la NF1 (124). Pero, además, en los casos de feocromocitomas no asociados a NF1, también se ha observado pérdida de la expresión genética de la NF1 (125).

El tratamiento es siempre quirúrgico y la extirpación del tumor o de los tumores es curativa. Pese a que histológicamente es un tumor maligno, raras veces se muestra como tal y sólo en algunos casos se objetivan metástasis. La extirpación tumoral, sin embargo, tiene sus complicaciones debido a las grandes oscilaciones de la tensión arterial durante el acto operatorio por la secreción masiva de hormona ocasionada por la manipulación del tumor.

### **Trastornos mieloides malignos (Leucemia)**

Los niños con NF1 están predispuestos a padecer procesos mieloides malignos, especilmente síndrome mielodisplásico preleucémico y síndrome proliferativo mieloides. En estos cuadros existe proliferación clonal no regulada de las células hematopoyéticas inmaduras que muestran algunos signos de diferenciación mieloides. El cuadro está ligado a una monosomía del cromosoma 7 en la mayoría de los casos de leucemia mieloides juvenil crónica, que es un proceso de mala evolución por cursar hacia una leucemia aguda mieló-

gena o hacia la muerte por problemas intercurrentes (126, 127). Pese a que la leucemia es una patología relativamente infrecuente en la NF1 durante la infancia (sólo 1 caso entre unos 400 pacientes de nuestra serie), el 10% de los casos de síndrome mieloproliferativo en edades jóvenes está asociado a la NF1 (126-128). La leucemia maligna asociada a la NF1 aparece en niños muy jóvenes y afecta a la línea celular derivada de las células de la cresta neural. El riesgo de padecer leucemia en adultos con NF1 es mucho más bajo que en niños, aunque también existe (129), y ello puede deberse a que la actividad de la neurofibromina, la proteína relacionada con el gen de la NF1, no se requiere para el control de la proliferación de las células mieloides después de la edad infantil (130).

La NF1 actúa como un supresor tumoral en las células mieloides regulando negativamente el oncogen ras a través del dominio del GAP (130-132). La neurofibromina y el ras activado pueden contribuir de forma distinta al control negativo de las células de la cresta neural, como se ha demostrado en diferentes líneas celulares en pacientes con NF1 con diversos tumores malignos (116, 133, 134).

El papel jugado por el gen p53 en la oncogénesis de los tumores de la NF1 parece importante (130, 135-137). La pérdida de heterocigotidad del gen p53 tipo natural ha sido identificada en la progresión del trastorno hacia la leucemia aguda mieloide y confirmada por análisis citogenéticos (137). La pérdida de heterocigotidad del 17p es frecuente en los tumores de tejidos originados en la cresta neural en pacientes con NF1, habiéndose comprobado en el 65% de los casos (137), siendo sugestiva la participación del gen supresor p53. Mutaciones en el gen p53 han sido identificadas en más de la mitad de los tumores malignos asociados a la NF1 (135-138). Parece evidente que la mutación heterocigótica en la NF1, combinada con inactivación secuencial del p53 puede conducir a la leucemia mieloide crónica en un niño con NF1 (137). La neurofibromina parece tener un importante papel en el control del crecimiento de las células mieloides, siendo sugerente la contribución de las proteínas ras hiperactivas sobre la proliferación celular anormal que se ve en los niños con síndrome mieloproliferativo (130).

Pese a que la leucemia ligada a la monosomía del cromosoma 7 se presenta de forma muy preferente en varones, ello no ocurre así cuando esta patología va asociada a la pérdida de heterocigotidad en la NF1, que parece presentarse de forma similar en ambos sexos (130).

La incidencia de preleucemia es mucho más baja en niños con NF1 portadores de mutaciones en las líneas germinales que predisponen a tumores malignos como el retinoblastoma y el tumor de Wilms (139). Ello puede ser indicativo de que la pérdida alélica normal de la NF1 es necesaria, pero tal vez no sea suficiente para la evolución hacia la leucemia en niños con NF1 (130).

En algunos casos se ha visto la asociación del xantogranuloma juvenil con la NF1 y con la leucemia mieloide crónica juvenil (140-144). El xantogranuloma es una lesión cutánea que aparece la mayoría de las veces en cuero cabelludo, aunque también puede hacerlo en otras partes (cuando lo hace en el ojo puede ocasionar glaucoma), observándose su presencia durante los primeros meses de vida y, a lo sumo, a lo largo de los 2 primeros años, teniendo tendencia a crecer durante algún tiempo, después se estabiliza y, al cabo de unos años, desaparece espontáneamente. Su asociación a la NF1 ocurre entre el 1,3% (144) y el 2% (141), no habiéndose observado en ninguna de estas dos grandes series con 1728 y 614 pacientes, respectivamente, asociación con la leucemia mieloide juvenil. En otras series, por el contrario, se estima que la presencia de xantogranuloma cutáneo asociado a la NF1 incrementa en 20 a 30 veces la probabilidad de desarrollar leucemia mieloide juvenil (142).

### Otros tumores

Hay otros tipos de tumores con localización muy variable, que se presentan sólo ocasionalmente asociados a la NF1. Entre ellos están el melanoma maligno cutáneo o uveal (145,146). El melanoma uveal se ha encontrado en algún caso aislado asociado a glioma del nervio óptico (147), hecho nada raro si se tiene en cuenta que entre el 14% y el 15% de los sujetos con NF1 presentan glioma de las vías ópticas (8,9). En cualquier caso, la presencia de un melanoma maligno en sujetos con NF1 es muy rara y nunca lo encontramos en nuestra serie, pudiendo decir lo mismo de la NF1 en los casos de melanoma, habiéndose observado un solo caso que reunía todos los criterios diagnósticos clínicos de la NF1 en una serie de 900 melanomas cutáneos (148).

La relación de la NF1 con los melanomas malignos viene expresada, fundamentalmente, por los hallazgos genéticos en metástasis de melanomas que se presentaban esporádicamente, ya que en un 25% a un 30% de estos tumores existe reducción de la fibromina (116, 117, 149). La fibromina parece jugar un papel en la diferenciación de los melanocitos y, tal vez, una alteración en el gen que codifica su secreción podría predisponer a alteraciones en sus líneas celulares que deben completar su ciclo formativo.

Otros tipos de tumores descritos han sido el adenocarcinoma del páncreas (150) y tumores relacionados con las glándulas tiroideas (56) y paratiroides (151), si bien en algunos casos se observó después de la radiación (56).

## **Malignizaciones secundarias**

La presencia de un segundo tumor primariamente maligno tras un tiempo, corto o largo, de descubrir y tratar un primer tumor en pacientes con NF1, se observa con mucha más frecuencia en adultos con un tumor maligno previo, diagnosticado muchos años antes, hecho observado en el 30% de los casos de una gran serie (152). En niños, por el contrario, un segundo tumor primariamente maligno es observado muy raramente en la NF1, incluso contando no sólo los casos de tumor maligno previo, sino también los de tumor benigno. En nuestra serie sólo los vimos en 2 casos, uno que había recibido radioterapia por glioma óptico y otro que había sido tratado sólo con cirugía por neurofibroma abdominal. Mayor número de casos ha podido ser recogido en otras series (153). La aparición de un segundo tumor o la malignización de uno que primitivamente era benigno, se ha observado mayoritariamente en sujetos que habían sido tratados previamente con quimioterapia (153), e incluso hay series en las que no se refieren malignizaciones en niños tras la radioterapia (4). Sin embargo, también se ha podido ver en casos que habían sido tratados con radioterapia (56). El paciente de nuestra serie había sido tratado con radioterapia 25 años antes.

## **Origen tumoral**

Se observa alta prevalencia tumoral y variables niveles de expresión fenotípica entre los sujetos con NF1, incluso entre miembros de la misma familia (152, 154). Esta última variabilidad parece más probable que sea atribuible a modificaciones del gen o de los genes que modulan la expresión genética de la NF1 (155). La neurofibromina, proteína codificada por el gen de la NF1, es esencial para corregir el efecto de regulación negativa de los protooncogenes ras (156, 157), los cuales transmiten señales mitogénicas al núcleo. Cualquiera de las proteínas involucradas con el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en la NF1 puede ser candidata a sufrir modificaciones(158). Inapropiados altos niveles de ARNm en la NF1 pueden jugar un papel en la tumorigénesis y esa anomalía puede equivaler a la inactivación bialélica del supresor tumoral en la NF1 (158). Han sido observados niveles variables de

ARNm en la NF1 en diferentes tumores, con un rango más alto de los niveles en los tumores más malignos (ej: neurofibrosarcoma) y más bajos en los tumores benignos (ej: neurofibromas cutáneos) (158). Los neurofibromas plexiformes tienen un rango intermedio de niveles de ARNm. Con la reducción de los niveles ras-GTP en las líneas celulares del astrocitoma maligno en humanos usando mutantes ras negativos dominantes, se reducía el ARNm en la NF1 y la expresión proteínica (159).

Los neurofibromas plexiformes tienen de un 3% a un 4,6% de riesgo para la transformación maligna (72, 152), mientras que el riesgo es menor del 1% en el neurofibroma no asociado a la NF1 (160). Aunque no se han encontrado mutaciones activadoras del ras en tumores benignos ni malignos del sistema nervioso periférico, otros varios genes supresores tumorales han sido implicados en la patogénesis de los tumores malignos de la envoltura de los nervios periféricos (161). Inestabilidad de microsatélites es un hallazgo frecuente en neurofibromas de sujetos con NF1, habiendo un 50% de los pacientes que manifiestan alteraciones en uno o más loci de microsatélites en el tumor (162), aunque, con el criterio recientemente aceptado en el que se requiere la afectación de, al menos, dos o más loci, se demuestra inestabilidad de microsatélites sólo en 1/16 de los pacientes con neurofibromas del sistema nervioso periférico en sujetos con NF1 (163).

## **Biología molecular e intentos terapéuticos**

Hay tumores benignos asociados a la NF1 que no precisan tratamiento en la inmensa mayoría de los casos (ej: tumores de vías ópticas y de tronco cerebral). Otros, en cambio, muy bien localizados y de carácter benigno, se van a beneficiar de la exéresis quirúrgica completa (algunos tumores intracraneales, neurofibromas subcutáneos, neurofibromas aislados de nervios periféricos y algunos otros). Pero hay también tumores benignos, con localización poco propicia para la cirugía, y tumores malignos cuya respuesta a ésta y a los tratamientos radioterápico y quimioterápico es poco satisfactoria.

Todo ello está llevando a la búsqueda de nuevas vías terapéuticas. Aprovechando el papel de la neurofibromina como regulador del ras, se ha pensado en el efecto beneficioso que podrían ejercer sustancias inhibitoras de la función de activador mitogénico que tiene el ras para mejorar una serie de tumores benignos y/o malignos asociados a la NF1. La vía activadora del ras ha sido implicada en el origen del 30% de tumores malignos humanos en

base a las mutaciones oncogénicas (164-166). Ello ha llevado a algunas firmas farmacéuticas y a grupos de investigación a ensayar inhibidores del ras o de proteínas en la vía ras-raf-MAPK (161). Han sido desarrollados especialmente los inhibidores de la farnesiltransferasa, los cuales inhiben el primer paso crítico (farnesilación) en la modificación post-translacional del ras, un paso vital para que el ras sea reclutado dentro de la membrana celular donde puede ser activado (167). Es verdad que, además del ras, pueden ser farnesiladas otras muchas proteínas celulares, pero los estudios experimentales no han mostrado efectos adversos cuando se han aplicado estos agentes para el tratamiento de tumores humanos en modelos animales a través de mutaciones oncogénicas del ras (168). Estos modelos experimentales podrían tener traducción a la terapia en humanos ya que se ha visto que los niveles de ras-GTP están quince veces más altos en los sujetos con NF1 asociados a tumores malignos del sistema nervioso periférico que en los que tienen NF1 no asociado a estos tumores (169,170). Ello ha llevado a ensayar el tratamiento de tumores asociados a la NF1, todavía a nivel experimental en cultivo de tejidos, habiéndose observado que los inhibidores de la farnesiltransferasa inhiben la proliferación de algunas líneas celulares en el tumor maligno de los nervios periféricos en los sujetos con NF1 (171).

Existen intentos experimentales en los que se busca atajar el crecimiento celular tumoral, siguiendo vías análogas o parecidas a las mencionadas, pero los estudios están todavía retrasados para esperar que proporcionen resultados a corto plazo, si bien es verdad que los modelos que siguen la vía de la farnesilación tampoco se encuentran todavía al uso terapéutico en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.
2. Sands MJ, McDonough MT, Cohen AM, Rutenberg HL, Eisner JW. Fatal malignant degeneration in multiple neurofibromatosis. JAMA 1975; 233: 1381-2.
3. Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. Adv Neurol 1981; 29: 33-56.

4. Blatt J, Jaffe R, Deutsch M, Adkins JC. Neurofibromatosis in childhood tumours. *Cancer* 1986; 57:1225-9.
5. Alvisi P, Balestri P, Bartalini G, Berardi A, Bergamaschi G, Bianchi E, Bona F et al. Risultati dello studio collaborativo sulla neurofibromatosi tipe 1 (NF1) in Italia. *Riv Ital Pediatr* 1993; 19: 138-51.
6. Cnossen MH, de Goede- Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CME, Oranje AP, Stroink H, Simonsz HJ et al. A prospective 10 years follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998; 78: 408-12.
7. Huson SM. Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 745-9.
8. Pascual-Castroviejo I. Complications of neurofibromatosis type 1 in a series of 197 children. In: Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, Casaer P, eds. *Fetal and Perinatal Neurology*. Basel. Karger 1992: 162-73.
9. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Sterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1989; 114: 788-99.
10. Riccardi VM. Neurofibromatosis. In: Gomez MR ed. *Neurocutaneous Diseases. A practical approach*. Stoneham. Butterworths 1987: 11-29.
11. Yanoff M, Davis RL, Zimmerman LE. Juvenile pilocytic astrocytoma (glioma of optic nerve): Clinicopathologic study of 63 cases. In: Jakoviec FA, ed. *Ocular and Adnexal Tumours*. Birmingham. Aesculapius Publishing Co 1978: 685-707.
12. Tenny RT, Laws ERJr, Younge BR, Rush JA. The neurosurgical management of optic glioma. Results in 104 patients. *J Neurosurg* 1982; 57: 452-8.
13. Pascual-Castroviejo I, Martínez Bermejo A, López Martín V, Roche C, Pascual-Pascual SI. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1 (NF1). Presentation of 31 cases. *Neurología* 1994; 9: 173-7.
14. Oxenhandler DC, Sayers MP. The dilemma of childhood optic gliomas. *J Neurosurg* 1978; 48: 34-41.
15. Hoyt WF, Baghdassarian SA. Optic glioma of childhood: Natural history and rationale for conservative management. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 793-8.
16. Kalifa C, Ernest C, Rodary C, Sarrazin D, Bloch-Michel E, Lemerle J. Les gliomes du chiasma optique chez l'enfant. Etude retrospective de 57 cas traits par irradiation. *Arch Franç Pediatr* 1981; 38: 309-13.
17. Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999; 89: 38-44.

18. Pascual-Castroviejo I, Verdú A, Román M, De la Cruz Medina M, Villarejo F. Optic glioma with progressive occlusion of the aqueduct of Sylvius in monozygotic twins with neurofibromatosis. *Brain Dev* 1988; 24-9.
19. Dresner E, Montgomery DAD. Primary optic atrophy in von Recklinghausen's disease (Multiple neurofibromatosis). *Quart J Med* 1949; 18: 93-103.
20. Crawford MJ, Buckler JMH. Optic gliomata affecting twins with neurofibromatosis. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25: 370-3.
21. Parazzini C, Triulzi F, Bianchini E, Agnetti V, Conti M, Zanolini C, Maninetti MM et al. Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: Serial contrast MR evolution. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1711-8.
22. Liu GT, Lessell S. Spontaneous visual improvement in chiasmal gliomas. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 193-201.
23. Brzowski AE, Bazan C, Mumma JV, Ryan SG. Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis. *Neurology* 1992; 42: 679-81.
24. Laue L, Comite F, Hench K, Loriaux L, Cutler GB, Pescovitz OH. Precocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1097-100.
25. Listernick R, Charrow J, Greenwald M. Emergence of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 after normal neuroimaging results. *J Pediatr* 1992; 121: 584-7.
26. Stern J, Jakobiec FA, Housepian EM. The architecture of optic nerve gliomas with and without neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 505-11.
27. Pou Serrandell A, Ugarte Elola A. Las hidrocefalias en la neurofibromatosis. Aportación de la RNM a su diagnóstico, control y tratamiento. En: Pascual-Castroviejo I, ed: *Trastornos Neuroectodérmicos*. Barcelona. JR Prous 1989: 201-16.
28. Borit A, Richardson P Jr. The biological and clinical behaviour of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. *Brain* 1982; 105: 161-87.
29. Rush JA, Younge BR, Campbell RJ, MacCarty CS. Optic glioma: long-term follow-up of 85 histologically verified cases. *Ophthalmology* 1982; 89: 1213-9.
30. Alvord EC, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patients' age, tumor site, and treatment. *J Neurosurg* 1988; 68: 85-98.

31. Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT, Becker LE, Jenkin D et al. Optic pathway/hypothalamic gliomas: a dilemma in management. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19: 186-95.
32. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *Ann Neurol* 1997; 41: 143-9.
33. Kuenzle C, Weissert M, Roulet E, Bode H, Schefer S, Huisman T, Landau K, Boltshauser E. Follow-up of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics* 1994; 25: 295-300.
34. Grill J, Couanet D, Cappelli C et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol* 1999; 45: 393-6.
35. Chutorian AM, Schwartz JF, Evans RA, Cartier S. Optic gliomas in children. *Neurology* 1964; 14: 83-95.
36. Parker RJ, Savino PJ, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Shatz, NJ, Rosenstock JC, et al. Chiasmatic gliomas of the childhood: a reappraisal of natural history and effectiveness of cranial irradiation. *Child's Brain* 1983; 10: 393-403.
37. Bynke H, Kagstrom E, Tjernström K. Aspects of the treatment of gliomas of the anterior visual pathway. *Acta Ophthalmol* 1977; 55: 269-80.
38. Easley JD, Scharf L, Chou JL, Riccardi VM. Controversy in the management of optic pathway gliomas. 29 patients treated with radiation therapy at Baylor College of Medicine from 1967 through 1987. *Neurofibromatosis* 1988; 1: 248-51.
39. Charrow J, Listernick R, Greenwald MY et al. Carboplatin-induced regression of an optic pathway tumour in a child with neurofibromatosis. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 680-4.
40. Packer RJ, Ater J, Phillips, et al. Carboplatin and vincristin chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997; 86: 747-54.
41. Duffner PK, Cohen ME, Thomas PRM, Lansky SB. The longterm effects of cranial irradiation on the central nervous system. *Cancer* 1985; 56: 1841-6.
42. Hudgins PA, Newman NJ, Dillon WP, Hoffman JC. Radiation induced optic neuropathy: Characteristic appearances on gadolinium-enhanced MR. *AJNR* 1992; 13: 235-8.
43. Parazzini C, Triuzli F, Bianchini E, Agnetti V, Conti M, Zanolini C, Maninetti MM, Rossi LN et al. Spontaneous involution of optic pathway

- lesions in neurofibromatosis type 1: Serial contrast MR evaluation. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1711-8.
44. Bergin DJ, Johnson TE, Spencer WH, McCord DC. Ganglioglioma of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 146-9.
  45. Sadun F, Hinton DR, Sadun AA. Rapid growth of an optic nerve ganglioglioma in a patient with neurofibromatosis 1. *Ophthalmology* 1996; 103: 794-9.
  46. Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis. *Neurology* 1996; 46: 1652-60.
  47. Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughan SN et al. Brainstem tumours in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45: 1897-902.
  48. Pascual-Castroviejo I, Vélez A, De la Cruz Medina M, Verdú A, Villarejo F, Perez-Higueras A. Neurofibromatosis y tumores del sistema nervioso central. *Neurología* 1986; 1: 6-10.
  49. Raffel C, McComb JG, Bodner S, Gilles FE. Benign brain stem lesions in paediatric patients with neurofibromatosis: Case reports. *Neurosurgery* 1989; 25: 959-64.
  50. Jacoby CG, Go RT, Beren RA. Cranial CT of neurofibromatosis. *Am J Radiol* 1980; 135: 553-7.
  51. Cohen ME, Duffner PK, Heffner RR, Lacey DJ, Brechner M. Prognostic factors in brain stem gliomas. *Neurology* 1986; 36: 602-5.
  52. Bruni P, Sposito S, Greco R, Oddi G. Solitari intracranial schwannoma in von Recklinghausen disease. *Surg Neurol* 1984; 22: 360-4.
  53. Parizel PM, Martin JJ, Van Vyve M, van den Hauwe L, De Schepper AM. Cerebral ganglioglioma and neurofibromatosis type 1. Case report and review of the literature. *Neuroradiology* 1991; 33: 357-9.
  54. Carella A, Medicamento N. Malignant evolution of presumed benign lesions in the brain in neurofibromatosis: case report. *Neuroradiology* 1997; 39: 639-41.
  55. Castillo M, Green C, Kwock L, Smith K, Wilson D, Schiro S, Greenwood R. Proton MR spectroscopy in patients with neurofibromatosis type 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 141-7.
  56. Corkill AGL, Ross CF. A case of neurofibromatosis complicated by medulloblastoma, neurogenic sarcoma and radiation-induced carcinoma of thyroid. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1969; 32: 43-7.

57. Meadows AT, D'Angio GJ, Mike V, Banfi A, Harris C, Jenkin RDT, Schwartz A. Pattern of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 1977; 40: 1903-11.
58. Lee M, Rezai AR, Freed D, Epstein FJ. Intramedullary spinal cord tumours in neurofibromatosis. *Neurosurgery* 1996; 38: 32-7.
59. Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH. Spinal MR findings in neurofibromatosis types 1 and 2. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1071-7.
60. Von Deimling A, Krone W, Menon AG. Neurofibromatosis type 1: pathology, clinical features and molecular genetics. *Brain Pathol* 1995; 5: 153-62.
61. Halliday AL, Sobel RA, Martuza RL. Benign spinal nerve sheath tumours: their occurrence sporadically and in neurofibromatosis types 1 and 2. *J Neurosurg* 1991; 74: 248-53.
62. Poyhonen M, Leisti EL, Kytölä S, Leisti J. Hereditary spinal neurofibromatosis: a rare form of NF1? *J Med Genet* 1997; 34: 184-7.
63. Pulst SM, Riccardi VM, Fain P, Korenberg JR. Familial spinal neurofibromatosis: clinical and DNA linkage analysis. *Neurology* 1991; 41: 1923-7.
64. Carey JC, Viskochil DH. Neurofibromatosis type 1: A molecular condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 1999; 89: 7-13.
65. Ars E, Kruyer H, Gaona A, Casquero P, Rosell J, Volpini V, Serna E, Lázaro C, Estivill X. A clinical variant of neurofibromatosis type 1: familial spinal neurofibromatosis with a frame shift mutation in the NF1 gene. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 834-41.
66. Woodruff JM. Pathology of tumours of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 1999; 89: 23-30.
67. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996; 66: 7-10.
68. Enzinger FM, Weis SW. *Soft tissue tumours*. 2nd ed. St Louis. Mosby 1988: 719-80
69. Thomas PK, King RHM, Chiang TR, Scaravilli F, Sharma AK, Downie AW. Neurofibromatosis neuropathy. *Muscle Nerve* 1990; 13: 93-101.
70. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viaño J, Martínez V. Generalized nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 (NF1). A case report. *Neuropediatrics* 2000; 31: 211-3.

71. Brown RW, Tornos C, Evans HL. Angiosarcoma arising from malignant schwannoma in a patient with neurofibromatosis. *Cancer* 1992; 70: 1141-4.
72. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piegras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumours. A clinico-pathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57: 2006-21.
73. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer* 1990; 66: 1253-65.
74. Suh JS, Abenzoa P, Galloway HR, Everson LI, Griffiths HJ. Peripheral (extracranial) nerve tumors: correlation of MR imaging and histologic findings. *Radiology* 1992; 183: 341-6.
75. King AA, De Baun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000; 93: 388-92.
76. Levine E, Huntrakoon M, Wetzel LH. Malignant nerve-sheath neoplasms in neurofibromatosis: Distinction from benign tumours by using imaging techniques. *Am J Radiol* 1987; 149: 1059-64.
77. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 1999; 89: 31-7.
78. Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain* 1988; 11: 1355-81.
79. Jackson IT, Carbonnel A, Potparic Z, Shaw K. Orbitotemporal neurofibromatosis. Classification and treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 1-11.
80. Ferguson VMG, Kyle PM. Orbital plexiform neurofibroma. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 527-8.
81. Yumoto E, Nakamura K, Mori T, Yanagihara N. Parapharyngeal vagal neurilemmoma extending to the jugular foramen. *J Laryngol Otol* 1996; 10: 485-9.
82. Chow LT, Shum BS, Chow WH. Intrathoracic vagus nerve neurofibroma and sudden death in a patient with neurofibromatosis. *Thorax* 1993; 48: 298-9.
83. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma- The children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-94. *J Pediatr* 1997; 131:678-82.
84. Kirsch M, Strasser J, Allende R, Bello L, Zhang JMP. Angiostatin suppresses malignant glioma growth in vivo. *Cancer Res* 1998; 58: 4654-9.

85. Takamiya Y, Friedlander RM, Brem H, Martuza RL. Inhibition of angiogenesis and growth of human nerve-sheath tumors by AGM-1470. *J Neurosurg* 1993; 78: 470-6.
86. Blum MD, Bahnson RR, Carter MF. Urologic manifestations of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Urology* 1985; 26: 209-17.
87. Shonnard KM, Jelinek JS, Benedikt RA, Kransdorf MJ. CT and MR of neurofibromatosis of the bladder. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 433-8.
88. Borden TA, Shrader DA. Neurofibromatosis of bladder in a child: unusual cause of enuresis. *Urology* 1980; 15: 155-8.
89. Rinck RC, Mitchell ME. Genitourinary neurofibromatosis in childhood. *J Urol* 1983; 130: 1176-9.
90. Paling MR. Plexiform neurofibroma of the pelvis in neurofibromatosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 476-8.
91. Colledge L. Two tumors of the peripheral nerves. I. Neurofibromas of the pharynx in the course of von Recklinghausen's disease. *J Laryngol Otol* 1930; 45: 409-10.
92. Masip MJ, Esteban E, Alberto C, Menor F, Cortina H. Laryngeal involvement in pediatric neurofibromatosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 488-92.
93. Chang-Lao M. Laryngeal involvement in von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 1977; 87: 435-42.
94. Garabedian EN, Rivière F, Cotin G, Ménard M. Localisations larynges de la maladie de Recklinghausen. *Ann Pédiatr (Paris)* 1987; 34: 433-6.
95. Chen PC, Ball WS, Towbin RB. Aggressive fibromatosis of the tongue: MR demonstration. *L Comp Assist Tomogr* 1989; 13: 343-5.
96. Schorry EK, Crawford AH, Egelhoff JC, Lovell AM, Saal HM. Thoracic tumors in children with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet (Neuropsychiat Genet)* 1997; 74: 533-7.
97. Manoli A, Potter RT, Perfetto J, Coleman A. Thoracic manifestations of Recklinghausen's disease. *NY State J Med* 1969; 69: 3014-8.
98. Hochberg FA, Dasilva AB, Galdabini J, Richardson EP. Gastrointestinal involvement in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Neurology* 1974; 24: 1144-51.

99. Losty P, Hu C, Quinn F, Fitzgerald RJ. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3: 57-8.
100. Cosgrove JM, Fischer MG. Gastrointestinal neurofibromas in a patient with von Recklinghausen's disease. *Surgery* 1988; 103: 701-3.
101. Allan BT. Plexiform neurofibroma in neurofibromatosis. *Am J Radiol* 1985; 144: 1300-2.
102. Matsuki Y, Kakitsubata Y, Watanabe K, Tsukino H, Nakajima K. Mesenteric plexiform neurofibroma associated with Recklinghausen's disease. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 255-6.
103. Agostiuz AN, Soule EH, Miller RH. Sarcoma of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1963; 16: 1015-27.
104. PNG MA, Teh HS, Poh WT. Case report: angiosarcoma in a patient with von Recklinghausen's disease. *Clin Radiol* 1996; 51: 521-3.
105. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of Tumours of the Nervous System, 5th ed. Baltimore. Williams and Wilkins 1989: 568.
106. Lederman SM, Martin EC, Laffey KT, Lefkowitz JH. Hepatic neurofibromatosis malignant schwannoma and angiosarcoma in von Recklinghausen's disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 234-9.
107. Mc Keen EA, Bodurtha J, Meadows AT, Douglass EC, Mulvihill JJ. Rhabdomyosarcoma complicating multiple neurofibromatosis. *J Pediatr* 1978; 93: 992-3.
108. Hartley AL, Birch JM, Marsden HB et al. Neurofibromatosis in children with soft tissue sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1988; 5: 7-16.
109. Yang P, Grufferman S, Khoury MJ et al. Association of childhood rhabdomyosarcoma with neurofibromatosis type 1 and birth defects. *Genet Epidemiol* 1995; 12: 467-74.
110. Woodruff JM, Chernik N, Smith M et al. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer* 1973; 32: 426-39.
111. Woodruff JM, Perino G. Non-germ cell or teratomatous malignant tumors showing additional rhabdomyoblastic differentiation, with emphasis on the malignant Triton tumor. *Sem Diagn Surg Pathol* 1994; 11: 69-81.
112. Bolande RP, Towler WT. A possible relationship of neuroblastoma to von Recklinghausen's disease. *Cancer* 1970; 26: 162-74.

113. Witzleben CL, Landy RA. Disseminated neuroblastoma in a child with von Recklinghausen disease. *Cancer* 1974; 34: 786-90.
114. Hayflick SJ, Hofman KY, Tunnessen WW et al. Neurofibromatosis 1: recognition and management of associated neuroblastoma. *Pediatric Dermatol* 1990, 7: 293-5.
115. Clausen N, Andersson P, Tommerup N. Familial occurrence of neuroblastomas, von Recklinghausen's neurofibromatosis, Hirschprung's agangliosis and Jawwinking syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1989; 78: 736-41.
116. The I, Murthy AE, Hannigan GE et al. Neurofibromatosis type 1 gene mutation in neuroblastoma. *Nat Gen* 1993; 3: 62-6.
117. Johnson MR, Look AT, Declue JE et al. Inactivation of the NF1 gene in human melanoma and neuroblastoma cell lines without impaired regulation of GTP-Ras. *Proc Natl Acad Sei USA* 1993; 90: 5539-43.
118. Walden PAM, Johnson AG, Bagshawe KD. Wilms tumour and neurofibromatosis. *Brit Med J* 1977; 1: 813.
119. Stay EJ, Vawter G. The relationship between neuroblastoma and neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1977; 39: 2250-5.
120. Behrman RE, Vaughan VC. Feocromocitoma (eds). En: Nelson. *Tratado de Pediatría*. 13ª edición. Madrid. Mc Graw-Hill. Interamericana de España. 1990: 1324-6.
121. Kalff V, Shapiro B, Lloyd R et al. The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Int Med* 1982; 142: 2092-8.
122. Ogawa T, Mitsukawa T, Ishikawa T, Tamura K. Familial pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease. *Int Med* 1994; 33: 110-4.
123. McGrath PC, Sloan DA, Schwartz RW, Kenady DE. Advances in the diagnosis and treatment of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 52-7.
124. Xu W, Mulligan LM, Ponder MA et al. Loss of NF1 alleles in pheochromocytomas from patients with type 1 neurofibromatosis. *Genes Chromosomes Cancer* 1992; 4: 337-42.
125. Gutman DH, Cole JL, Stone WJ et al. Loss of neurofibramin in adrenal gland tumors from patients with neurofibromatosis type 1. *Genes Chromosomes Cancer* 1993; 10: 55-8.
126. Gadner H, Haas OA. Experience in pediatric myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 655-72.
127. Shannon KM, Watterson J, Johnson P et al. Monosomy 7 myeloproliferative disease in children with neurofibromatosis type 1: epidemiology and molecular analysis. *Blood* 1992; 79: 1311-8.

128. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukaemia. *J Pediatr* 1978; 92: 925-9.
129. Van Baren N, Issa A, Delannoy A. Von Recklinghausen neurofibromatosis and hematologic malignances: 2 cases report in adulthood. *Acta Clin Belg* 1993; 48: 164-70.
130. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 597-601.
131. Jacks T, Shih TS, Schmitt EM et al. Tumor predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in NF1. *Nat Genet* 1994; 7: 753-61.
132. Bollag G, Clapp DW, Shih S et al. Loss of NF1 results in activation of the ras signalling pathway and leads to aberrant growth in hematopoietic cells. *Nat Genet* 1996; 12: 144-8.
133. De Clue JE, Papageorge AG, Fletcher JA. Abnormal regulation of mammalian p21 ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 1992; 69: 265-73.
134. Basu TN, Guitmann DH, Fletcher JA et al. Aberrant regulation of ras protein in malignant tumor cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 1992; 365: 713-5.
135. Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM et al. Chromosome 17p deletion and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5435-9.
136. Legius E, Dierick H, Wu R et al. TP53 mutations are frequent in malignant NF1 tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 10: 250-5.
137. Luria D, Avigad S, Cohen IJ, et al. p53 mutation as the second event in juvenile chronic myelogenous leukaemia in a patient with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 1997; 80: 2013-8.
138. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumor types. *Nature* 1989; 342: 705-8.
139. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1991; 254: 1138-46.
140. Akerman CD, Cohen BA. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 339-40.
141. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Patogenesis. 2nd ed. Baltimore. Johns Hopkins University Press 1992.
142. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 904-8.

143. Gurney JG, Shannon KM, Gutmann DH. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1 and juvenile chronic myeloid leukaemia. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1390.
144. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1728 patients. *Am J Med Genet* 1997; 70: 138-43.
145. Duve S, Rakoski J. Cutaneous melanoma in patient with neurofibromatosis: a case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 1994; 131: 290-4.
146. Specht CS, Smith TW. Uveal malignant melanoma and von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Cancer* 1988; 62: 812-7.
147. Antle CM, Damji KF, White VA, Rootman J. Uveal malignant melanoma and optic nerve glioma in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 502-4.
148. Mastrangelo MJ, Goepf CE, Patel YA, Clark WH. Cutaneous melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 864-5.
149. Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH et al. Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanomas. *Nat Gen* 1993; 3: 118-21.
150. Keller RT, Logan GM Jr. Adenocarcinoma of the pancreas associated with neurofibromatosis. *Cancer* 1977; 39: 1264-6.
151. Daby D, Kaye M, Estrada RL. Neurofibromatosis and hyperparathyroidism: a new syndrome?. *Can Med J* 1970; 103: 258-9.
152. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314: 1010-5.
153. Maris JM, Wiersma SR, Mahgoub N et al. Monosomy 7 myelodysplastic syndrome and other second malignant neoplasms in children with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 1997; 79: 1438-46.
154. Huson SM, Comstom DAS, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26: 704-11.
155. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BAJ. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 305-13.
156. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA et al. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumor cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 1992; 356: 713-5.

- 157.Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH et al. Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics* 1995; 25: 9-18.
- 158.Cappione AJ, French BL, Skuse GR. A potential role for NF1 mRNA editing in the pathogenesis of NF1 tumors. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 305-12.
- 159.Gutmann DH, Mahadeo DK, Giordano M et al. Increased neurofibromatosis 1 gene expresión in astrocytic tumors: positive regulation by p21 ras. *Oncogene* 1996; 12: 2121-7.
- 160.Birch R. Peripheral nerve tumors. En: Dyck PJ, Thomas RK, eds: *Peripheral Nerve Tumors*. Philadelphia. WB Saunders 1993: 1623-40.
- 161.Feldkamp MM, Gutmann DH, Guha A. Neurofibromatosis type 1: Piecing the puzzle together. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: 181-91.
- 162.Ottini L, Esposito DL, Richetta A et al. Alterations of microsatellites in neurofibromas of von Recklinghausen's disease. *Cancer Res* 1995; 55: 5677-80.
- 163.Zhu J, Guo SZ, Beggs AH et al. Microsatellite instability analysis of primary human brain tumors. *Oncogene* 1996; 12: 1417-23.
- 164.Bos JL. Ras oncogenes in human cancers: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 4682-9.
- 165.Cantley LC, Auger KR, Carpenter C et al. Oncogenes and signal transduction. *Cell* 1991; 64: 281-302.
- 166.McCormick F. Signal transduction. How receptors turn Ras on. *Nature* 1993; 363: 15-6.
- 167.Gibbs JB, Oliff A, Kohl NE. Farnesyltransferase inhibitors: Ras research yields a potential cancer therapeutic. *Cell* 1994; 77: 175-8.
- 168.Kohl NE, Omer CA, Conner MW et al. Inhibition of farnesyltransferase induces regression of mammary and salivary carcinomas in ras transgenic mice. *Nat Med* 1995; 1: 792-7.
- 169.Guha A, Lau N, Gutmann D et al. ras-GTP levels are elevated in human NF1 peripheral nerve tumors. *Oncogene* 1996; 12: 507-13.
- 170.Feldkamp MM, Lau N, Provias JP, Gutmann DH, Guha A. Acute presentation of a neurogenic sarcoma in a patient with neurofibromatosis type 1: a pathological and molecular explanation. *J Neurosurg* 1996; 84: 867-73.
- 171.Yan N, Ricca C, Fletcher J et al. Farnesyltransferase inhibitors block the neurofibromatosis type 1 (NF1) malignant phenotype. *Cancer Res* 1995; 55: 3569-75.

## CAPÍTULO 9

# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS NEUROFIBROMAS CUTÁNEOS Y SUBCUTÁNEOS

**Dr. Juan Carlos López Gutiérrez.**

### **Neurofibromas cutáneos y subcutáneos**

#### **Introducción**

Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos suelen provocar dolor o deformidad estética y dan lugar a una creciente demanda terapéutica que el cirujano debe atender de forma racional e individualizada. Desgraciadamente no se han producido muchos avances en este campo durante los últimos años y los principios del abordaje quirúrgico de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos no se han modificado sustancialmente desde los años 80, pero, por otro lado, los resultados siguen siendo satisfactorios para los pacientes cuando las indicaciones son adecuadas y los criterios de resección apropiados (1,2).

En principio, debemos distinguir, de cara al tratamiento quirúrgico, dos tipos de neurofibromas, los cutáneos y los plexiformes. Los neurofibromas cutáneos pueden ser dérmicos puros o asentar sobre troncos nerviosos periféricos más o menos relevantes. Los primeros aparecen como pequeños tumores blandos y móviles, de talla variable, entre 1 mm y pocos centímetros, y en número muy variable, frecuentemente papilomatosos, con especial preponderancia en el tronco, pero pudiendo aparecer en cualquier parte del cuerpo. Su desarrollo es especialmente significativo a partir de la pubertad, y, con frecuencia, producen prurito y a veces dolor. Sin embargo, los neurofibromas nodulares que aparecen sobre nervios periféricos tienen una consistencia mucho más firme, siendo menos prominentes cuando se presionan, en cuya circunstancia provocan parestesias u otras sintomatologías neurológicas, si bien éstas también pueden aparecer de forma espontánea. No deben confundirse con los schwannomas, que son tumores de la vaina y no del tejido nervioso, por lo que son extirpables por enucleación sin provocar déficit neurológico.

Los neurofibromas plexiformes afectan a un 30% de pacientes y difieren clínica e histológicamente de los neurofibromas cutáneos, ya que aparecen como tumefacciones subcutáneas de tamaño variable afectando a una región anatómica completa (3).

La piel que los recubre es frecuentemente anómala con signos de hipertrofia (fig. 9-1), pigmentación e hipertrichosis. Además, son casi siempre evidentes en los primeros meses de vida, afectando, por orden de frecuencia, a tronco, cabeza y extremidades y provocando una importante deformidad estética, especialmente en la cara. Otra característica importante desde el punto de vista quirúrgico es que suelen asociarse a una



**Fig. 9-1.** Neurofibroma plexiforme con importante abultamiento tumoral en la zona del codo.

malformación vascular de tipo capilar o venoso, que conlleva necesariamente un mayor riesgo intraoperatorio, aunque generalmente controlable. Una vez diagnosticados, deben ser vigilados si no se procede a su extirpación, ya que un crecimiento brusco es sospechoso de degeneración a neurofibrosarcoma, especialmente cuando asientan en brazos y piernas.

## Tratamiento quirúrgico

El objetivo final del tratamiento quirúrgico de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos es, en la mayoría de los casos, cosmético e implica eliminar en la medida de lo posible cualquier evidencia externa de la enfermedad, evitando la repercusión psicológica en el paciente. Por lo tanto, antes de establecer el plan de tratamiento, paciente y cirujano deben estar totalmente de acuerdo en cuáles son los objetivos que se pueden alcanzar, y el modo de conseguirlos, valorando riesgos, beneficios y, sobre todo, la necesidad de un seguimiento postoperatorio generalmente largo y a veces difícil para el enfermo.

Hay la creencia errónea de que la extirpación de un neurofibroma puede desencadenar un comportamiento más agresivo de la enfermedad, provocan-

do incluso malignización o crecimiento de otros no extirpados, pero podemos asegurar que esa no es nuestra experiencia ni la de otros centros con series de muchos enfermos tratados (2).

Cuando los neurofibromas cutáneos son muy pequeños (menores de 1 cm) y, especialmente, si son muy numerosos (fig. 9-2), la extirpación quirúrgica es tediosa, siendo en estos casos mucho más recomendable el tratamiento con láser de CO<sub>2</sub>. Si el tamaño es superior, la cicatrización es difícil de controlar con el láser y se hace necesaria una extirpación quirúrgica reglada, siguiendo las líneas de Lange de la piel para evitar retracciones o cicatrización hipertrófica.

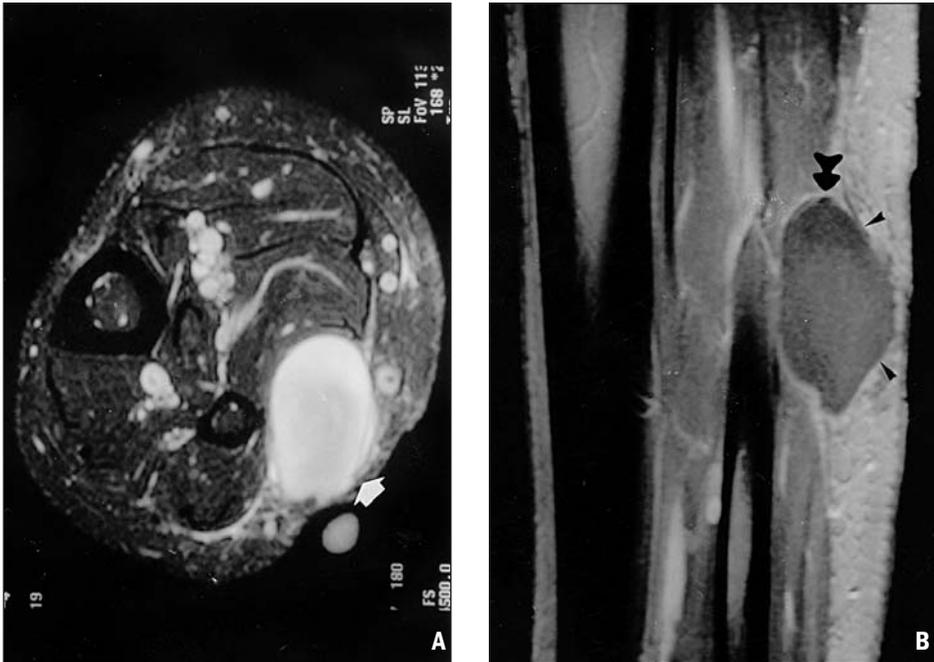
En niños, utilizamos sistemáticamente anestesia general con mascarilla laríngea asociada a infiltración local de mepivacaína para que, a los 30 ó 60 minutos de la intervención, pueda abandonar el hospital e ir a su domicilio. De esta forma, el confort es máximo al evitar que el niño esté consciente durante el procedimiento, y con las ventajas de una estancia hospitalaria mínima.

Es imprescindible una hemostasia cuidadosa durante la excisión y evitar la tensión en la sutura final. Utilizamos, de rutina, un monofilamento reabsorbible intradérmico que permita una cicatrización segura sin tener que retirar el hilo en el postoperatorio, ya que frecuentemente resulta ser un procedimiento molesto cuando se utilizan suturas convencionales de puntos sueltos no reabsorbibles. El niño puede hacer vida normal y asistir al colegio al día siguiente, así como bañarse o hacer deporte. En la revisión a los 10 días de la intervención se valorará la necesidad de aplicar silicona tópica en la forma de apósito adhesivo, si se objetiva un mínimo riesgo de relieve en la cicatriz.

En el caso de los neurofibromas subcutáneos que afectan a un nervio periférico, hay que tener en cuenta dos consideraciones: La primera es valorar la



**Fig. 9-2.** Espalda de mujer joven mostrando múltiples neurofibromas cutáneos de pequeño tamaño.



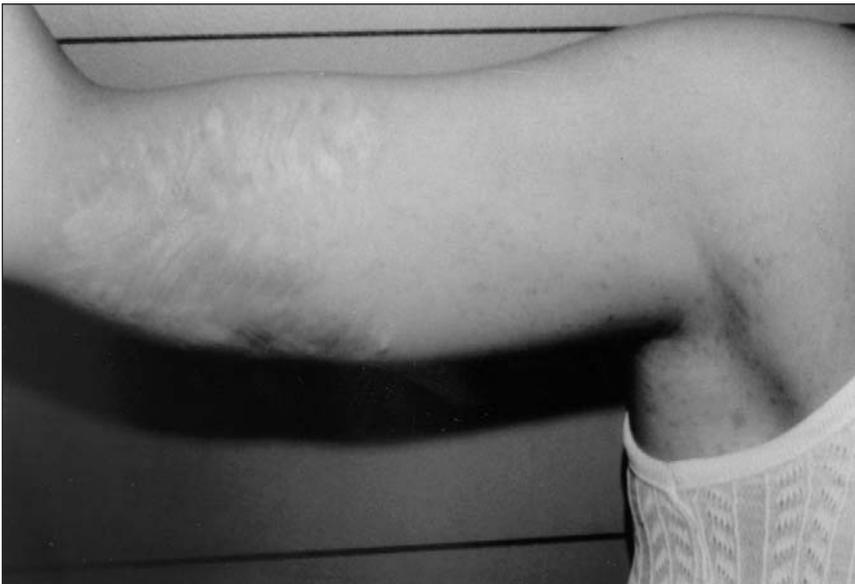
**Fig. 9-3.** RM de pierna derecha en un joven de 24 años con NF1. A) El corte axial con enriquecimiento con Gd muestra un gran tumor (flecha) en nervio peroneo y otros muchos tumores más pequeños en otras ramas nerviosas. B) El corte coronal delimita muy bien el perfil del tumor y su nacimiento en la vaina del nervio (flecha), sin invadirlo y expandiéndose en gran medida hacia tejidos subcutáneos (puntas de flecha). El tumor fue extirpado de forma radical y el examen histológico mostró un neurofibroma. No secuelas neurológicas postoperatorias.

posibilidad de secuelas de gravedad variable al interrumpir la inervación sensitiva o motora distal del neurofibroma, y la segunda, es cerciorarse de que la tumoración no corresponde a un schwannoma ya que, como hemos señalado previamente, en estos casos no debe sacrificarse el nervio y es suficiente con una epineurotomía y enucleación de la tumoración que asienta en la vaina de mielina (4) (fig. 9-3).

Sin duda, el apartado más complejo en el abordaje quirúrgico de la neurofibromatosis lo constituye el de los neurofibromas plexiformes (5, 6). La gran variabilidad de presentación de estas lesiones, que pueden aparecer de forma difusa en sábana, afectando a una superficie corporal amplia e importante desde el punto de vista estético y funcional plantea, con relativa frecuencia, serios problemas reconstructivos para cubrir el defecto resultante de la extirpación de la lesión cutánea (fig. 9-4).

El neurofibroma plexiforme representa probablemente la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes, y, además, el tratamiento quirúrgico es el único existente, pero la imposibilidad de establecer protocolos de actuación por la amplia variabilidad de presentación, hacen obligatoria la individualización del abordaje de las lesiones, con la participación de distintos especialistas en función de la localización. En muchas ocasiones, la extirpación completa de las lesiones es imposible y, por tanto, el único tratamiento disponible es la extirpación parcial de la lesión para aliviar la sintomatología o mejorar un defecto estético pero, en estos casos, debemos estar preparados para la recidiva o progresión postoperatoria del crecimiento del tumor, obligando a repetir periódicamente las intervenciones quirúrgicas.

La edad y localización del neurofibroma son otros factores a considerar a la hora de tener en cuenta el comportamiento del tumor y las necesidades quirúrgicas. Los pacientes más jóvenes tienen más riesgo de recidiva postoperatoria o de progresión de lesiones estables que los adultos. La pubertad está considerada como la época más sensible respecto del crecimiento del neurofibroma plexiforme, especialmente si éste va acompañado de malformación



**Fig. 9-4.** Cicatriz postoperatoria tras extirpar un neurofibroma en brazo y recubrir el defecto cutáneo postoperatorio.

vascular subyacente. A partir de la adolescencia el comportamiento se estabiliza considerablemente, aunque ello no implica que la recurrencia no aparezca en la edad adulta. Igualmente, los neurofibromas plexiformes de la cabeza y cuello tienen una tendencia mucho más acusada al crecimiento y progresión que los de extremidades, situándose los de tronco en una posición intermedia.

Por tanto, considerando nuestra experiencia y la de otros centros, el tratamiento de lesiones de cara y cuello que aparecen en el niño de corta edad debe ser agresivo si queremos evitar a largo plazo la progresión y recidiva, por lo que debemos considerar que estos pacientes son el grupo de peor pronóstico. Cuando la resección es imposible habrá llegado el momento de plantearse la terapéutica con ácido 13 cisretinoico o interferón alfa-2a para intentar retrasar el crecimiento.

De cualquier manera, los continuos avances en anestesia y reanimación, ahorro intraoperatorio de sangre, y cirugía reconstructiva mediante colgajos libres microquirúrgicos y expansión tisular, hacen que cada vez sean menos los pacientes que no pueden beneficiarse en la edad pediátrica de un tratamiento precoz y agresivo que les otorgue una aceptable calidad de vida en el futuro.

Así hemos conseguido extirpar completamente la mayoría de neurofibromas plexiformes en tronco y extremidades (fig. 9-5) que nos han sido propuestos en los últimos diez años, mientras que los resultados en neurofibromas plexiformes cérvico-faciales irreseccables, dependen más de la biología del tumor que del resultado de la cirugía paliativa llevada a cabo.

## **Neurofibromas de cara y cuello**

### **Neurofibromas faciales**

La aparición de un neurofibroma en la cara puede ocurrir aisladamente en el contexto de una afectación difusa de toda la base del cráneo.

A) Es fácil imaginar que la corrección quirúrgica de los primeros es mucho más sencilla, obedeciendo en la mayor parte de los casos a criterios exclusivamente cosméticos, ya que sólo la piel y el tejido subcutáneo están invadidos por el neurofibroma plexiforme. En función de la localización y de la extensión, la estrategia quirúrgica debe individualizarse. Si la extirpación y el cierre primario son posibles, ésta será la mejor opción, aunque sea con moderada tensión. Si no se dan estas condiciones, habrá que pensar en la técnica reconstructiva más adecuada.



**Fig. 9-5.** Cicatrices post quirúrgicas tras la extirpación de neurofibromas plexiformes en ambos pies.

En el cuero cabelludo, el uso racional de expansores tisulares sigue siendo la mejor opción terapéutica. Uno o dos reservorios hinchables de silicona, que se pueden construir a la medida, se implantan a uno o ambos lados de la lesión y se van rellenando de suero fisiológico a través de una válvula exteriorizada a unos centímetros de distancia. Diez semanas más tarde, cuando el cuero cabelludo adyacente a la lesión está expandido, la lesión se extirpa y el defecto resultante se cubre con el tejido redundante una vez retirado los expansores.

En los casos de afectación de las orejas, la corrección de la macrotia se lleva a cabo mediante resecciones parciales condrocútaneas.

En la mejilla, la afectación aislada puede ser solventada con la excisión y la cobertura mediante colgajos cutáneos locales, aunque eventualmente pueda ser necesario recurrir a un colgajo libre cuando el tamaño de la lesión lo requiera.

En la nariz y los labios, el tratamiento más efectivo es la resección precoz evitando dejar que la lesión se haga de un tamaño que dificulte el tratamiento posterior. El resultado será siempre mejor con resecciones limitadas, aunque deban repetirse cada año, que con abordajes quirúrgicos agresivos.

**B)** El verdadero problema en el tratamiento de los neurofibromas faciales lo constituye la neurofibromatosis de la base del cráneo. En estos casos, la aparición de una tumoración frontal, orbitaria o temporal, corresponde sólo a la culminación de una lesión mucho más amplia que se prolonga posteriormente y que necesita de un abordaje terapéutico más complejo, ya que las estructuras óseas suelen encontrarse seriamente dañadas (7, 8). De forma somera vamos a enumerar las alteraciones más frecuentes:

La piel fronto-temporal y/o preauricular está engrosada, hiperlaxa y arrugada en intensidad variable, formando a veces nódulos o apariencias redundante, con cierto grado de pigmentación. Los párpados suelen estar engrosados con escasa o nula funcionalidad y el ojo puede estar indemne aunque, generalmente, está afectado de forma severa. En cuanto al esqueleto facial, las alteraciones óseas son aún más significativas. Así, la hipoplasia del ala mayor del esfenoides da lugar a un defecto posterior en la órbita que, a su vez, es causante de un exoftalmos pulsátil con herniación, incluso del lóbulo temporal, o a un defecto lateral, en cuyo caso el globo ocular tiende a salir de la órbita por un lado, provocando entonces enoftalmos. La órbita está aumentada de tamaño y deforme, mientras que el arco zigomático se desvía hacia atrás. El conducto auditivo externo puede estar parcial o totalmente ocluido.

El protocolo diagnóstico de estos pacientes debe incluir una exploración clínica exhaustiva de los pares craneales, radiografías convencionales de cráneo en las adecuadas proyecciones, resonancia magnética (RM), para obtener la máxima información sobre la afectación de partes blandas y una tomografía computarizada (TC) helicoidal que permita planificar exhaustivamente la reconstrucción ósea craneofacial cuando sea precisa. Finalmente, tanto un oftalmólogo como un neurocirujano deben verificar la funcionalidad del globo ocular y planear el abordaje neuroquirúrgico preciso, respectivamente, en el contexto de un equipo multidisciplinar compenetrado. En casos seleccionados, es importante conocer la vascularización del neurofibroma mediante arteriografía selectiva. Esta debe realizarse dos o tres días antes de la intervención para poder embolizar en la misma lesión las principales ramas nutricias de la tumoración y disminuir el, con frecuencia, copioso sangrado intraoperatorio.

Desde el punto de vista quirúrgico, Jackson (9) clasificó hace años la neurofibromatosis de la base de cráneo en 3 tipos, en función del grado de afectación:

**I.- Afectación exclusiva de partes blandas.**

**II.- Afectación ósea con visión conservada.**

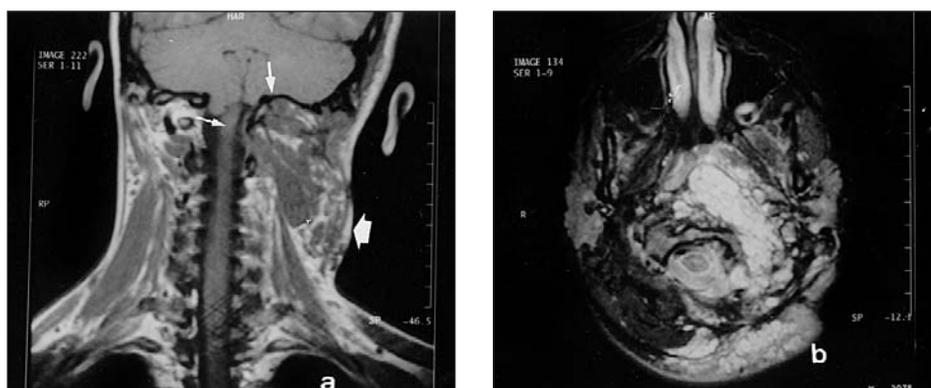
**III.- Afectación ósea con pérdida de la visión.**

En todos los casos hay que hacer consideraciones individuales y valorar la opinión del paciente o de sus padres al respecto, pero no debemos olvidar que la evolución espontánea de la enfermedad suele ser más incapacitante y con peores resultados que un bien planeado, precoz y agresivo abordaje quirúrgico de la tumoración por un equipo competente. Los resultados de todos los grupos con experiencia así lo demuestran.

En los pacientes del grupo I, el objetivo es la extirpación completa de la lesión sin comprometer ni la visión ni el nervio facial. El componente orbitario se reseca a través de incisión palpebral corrigiendo, al mismo tiempo, la ptosis. Si la afectación es difusa, deben llevarse a cabo una resección parcial, aunque sea preciso hacerlo en varios tiempos. Deben evitarse a toda costa el riesgo de empeorar la función visual y la hipercorrección de la ptosis.

En los pacientes del grupo II es inevitable abordar la reconstrucción orbitaria, una vez extirpado el neurofibroma a través de una doble incisión, palpebral para el componente orbitario y coronal para el resto. Una vez movilizado y reducido de tamaño mediante osteotomías se procede al injerto óseo para reponer la pared posterior y lateral. La cirugía reductora del párpado puede hacerse en el mismo momento o diferirla, y debe ir acompañada de una cantoplastia. Finalmente, el músculo temporal es movilizado hacia delante fijándolo al borde lateral externo de la órbita.

En los pacientes del grupo III, el grado de afectación alcanza al hueso y músculo temporales. El lóbulo temporal se hernia hacia la órbita acompañándose con frecuencia de un quiste aracnoideo. El ojo y el párpado no son funcionales, estando este último muy aumentado de tamaño. En estos casos, es importante hacer comprender a los padres del niño, que el ojo debe ser enucleado y que su conservación dificulta el procedimiento y empeora el resultado. Los párpados serán utilizados para, suturados uno a otro, recubrir el fondo orbitario y acomodar la futura prótesis. En caso de afectación extensa



**Fig. 9-6.** Neurofibroma plexiforme benigno, pero de gran tamaño, que se extiende por la parte alta del cuello y la base craneal. El estudio por RM en corte coronal (a) muestra el tumor haciendo prominencia hacia el exterior en el cuello (flecha gruesa) y hacia la fosa posterior y zona alta de la columna desplazando a cerebelo y a médula espinal (flechas pequeñas). El corte axial (b) muestra infiltración del neurofibroma por todas las estructuras de las zonas altas del cuello y de la base craneal desde las porciones más externas hasta las zonas más profundas cruzando muy poco la línea media.

del hueso temporal, la reconstrucción con injerto óseo puede no ser posible, debiéndose recurrir entonces a implantes en malla de titanio.

Las complicaciones más frecuentes son: necrosis de colgajos cutáneos, infección y sangrado, aunque todas ellas pueden ser controladas con mayor o menor dificultad.

En resumen, el tratamiento quirúrgico de la neurofibromatosis facial implica siempre un reto multidisciplinar de, al menos, especialistas en Cirugía Plástica, Maxilofacial, Neurocirugía, Oftalmología, Microcirugía, Radiología, Neurología y Anatomía Patológica, que deben, en cada caso, evaluar los límites de resección y las posibilidades reconstructivas para conseguir evitar la recidiva con el mejor resultado estético.

### Neurofibromas cervicales

Aproximadamente un 25% de los pacientes con NF-1 desarrollan neurofibromas cervicales de mayor o menor tamaño, sin que ningún estudio epidemiológico haya delimitado factores de riesgo o tendencia de afectación en esta localización (10). Desde el punto de vista quirúrgico, unos son hallazgos casuales y no presentan indicación alguna de resección, otros son de tamaño importante, pero sólo producen alteración estética, y otros originan compresión vascular, respiratoria, neurológica y dolor.

Sentar la necesidad de extirpar un neurofibroma cervical no es tarea fácil, especialmente si consideramos que, en muchos casos, la resección completa de la lesión es imposible sin provocar lesiones residuales más o menos severas por ablación de pares craneales invadidos por el tumor.

Por otro lado, el tratamiento conservador va inevitablemente acompañado de una agudización y empeoramiento progresivo de los síntomas, ya sean funcionales o estéticos, por lo que una extirpación quirúrgica precoz, aunque sea parcial pero extensa, ha resultado en nuestra experiencia la opción con mejores resultados.

Todos los neurofibromas cervicales asientan sobre el territorio de la carótida y casi nunca presentan áreas de degeneración o hemorragia, siendo la resonancia magnética con gadolinio la prueba diagnóstica de elección, tanto para confirmar su naturaleza, como su extensión (fig 9-6). Al contrario que en los casos de afectación facial, en el cuello no hay hipertrofia o destrucción ósea subyacente y el diagnóstico histopatológico es siempre de neurofibroma plexiforme. En nuestra experiencia, no hemos encontrado degeneración sarcomatosa en esta localización, aunque está descrita. Otras complicaciones posibles afectan a los troncos vasculares adyacentes e incluyen aneurismas carotídeos y fístulas arterio-venosas, así como las provocadas por invasión de la columna vertebral cervical a nivel óseo y medular por parte de la masa en crecimiento (11, 12).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore. The John Hopkins University Press, 1992.
2. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* 1997; 131, 678-82.
3. Lantieri L, Wolkenstein P. Cutaneous manifestations of type I neurofibromatosis and their treatment. *Ann Chir Plast Esthet* 1998; 43: 445-54.
4. Donner TR, Voorhies RM, Kline DG. Neural sheath tumors of major nerves. *Neurosurgery* 1994; 81: 362-73.
5. Holt JF. Neurofibromatosis in children. *Am J Radiology* 1978; 130: 615-39.
6. Griffith BH, McKinney P, Monroe CW. Von Recklinghausen's disease in children. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49: 647-54.



7. Kempf HG, Becker G, Weber BP, Ruck P, Lenarz T. Diagnostic and clinical outcome of neurogenic tumours in the head and neck area. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995; 57: 273-8.
8. Adkins JC, Ravitch MM. The operative management of von Recklinghausen's neurofibromatosis in children, with special reference to lesions of the head and neck. *Surgery* 1977; 82: 342-8.
9. Jackson IT, Carbonnel A, Poiparic Z. Orbito temporal neurofibromatosis. Classification and treatment. *Plast Reconst Surg* 1993; 92: 1-11.
10. Chung CJ, Armfield KB, Murkherji SK, Fordham LA, Krause WL. Cervical neurofibromas in children with NF-1. *Pediatr Radiol* 1999;29: 353-6.
11. Smith BL, Munschauer CE, Diamond N, Rivera F. Ruptured internal carotid aneurysm resulting from neurofibromatosis: treatment with intraluminal stent graft. *J Vasc Surg* 2000; 32: 824-8.
12. Hoffmann KT, Hosten N, Liebig T, Schwarz K, Felix R. Giant aneurysm of the vertebral artery in neurofibromatosis type 1: report of a case and review of the literature. *Neuroradiology* 1998; 40: 245-8.

## CAPÍTULO 10

### NIVEL INTELECTUAL Y COMPORTAMIENTO

**Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo**

#### Generalidades

Desde el punto de vista neuropsicológico, los sujetos con NF1 tienen tres problemas fundamentales: 1. El nivel intelectual está moderadamente disminuido respecto a la media de los sujetos que no presentan el trastorno. 2. Los sujetos con NF1 presentan el síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA) en un importante porcentaje de casos. 3. Los problemas dismórficos externos y el carácter progresivo de algunos de éstos, les provocan un cuadro depresivo, además de limitaciones importantes en el campo laboral.

La reducción, en mayor o menor grado, del nivel intelectual ha sido reconocida tradicionalmente como una complicación importante de la NF1. De hecho, cualquier médico que haya tenido la oportunidad de introducirse en el estudio de esta patología, se percata de la involución cultural-económica-social que sufren estas familias al pasar de una generación a la siguiente. Se tiene la impresión de que cada generación que pasa es el descenso de un escalón social. En los casos en que la enfermedad se ha presentado por mutación “de novo” el nivel socio-económico familiar es generalmente más alto, la mayoría en el término medio de la población.

Los problemas psicológicos alcanzan a la función cognitiva, especialmente con dificultades para el aprendizaje, deficiencias de orientación viso-espacial, retraso en la adquisición del lenguaje, memoria espacial, planificación y ejecución de las actividades, y déficit de atención, trastornos que se ven con mucha más frecuencia en sujetos con NF1 que en gente sin esta enfermedad. En un estudio piloto sobre 13 pares de hermanos, la mitad afectados de NF1 y la otra mitad sin este trastorno, se comprobaba que los sujetos con NF1 presentaban mucha mayor cantidad de problemas neurológicos y un significativo menor cociente intelectual (CI) (94 contra 105) que sus hermanos no afectados (1).

## Retraso mental y dificultades para el aprendizaje

La disminución del nivel intelectual y la clara diferencia de CI entre los sujetos sin NF1 y los que presentan el trastorno ha sido un tema comentado en todos los tratados y trabajos referentes a esta entidad desde los primeros tiempos y, lógicamente, hay mucha variación entre los datos publicados por los diferentes autores. Como fenómeno general se advierte que en las primeras publicaciones se daban diferencias mucho mayores que en la actualidad. Crowe et al (1956) (2) referían un CI medio de 45 en 20 pacientes internados en centros de enfermos mentales crónicos. Otras publicaciones más recientes refieren CI por debajo de la normalidad en porcentajes bajos, tales como el 3.2% (3), 4.8% (4), el 6% (5) y el 8% (6), que son cifras realistas en los que las moderadas variaciones en las prevalencias van a depender de diversos factores, tales como número de casos estudiados, la inclusión en las series de alguna familia numerosa con NF1 muy afectada, etc. El porcentaje tan alto dado por Crowe et al(2) también tiene su lógica ya que probablemente una de las razones que había hecho internar a los pacientes era la deficiencia mental. No obstante, una cosa es tener un CI dentro de los límites de la normalidad y otra cosa es que esa normalidad corresponda a niveles lo suficientemente altos como para poder aprender las cosas escolares y pasar los cursos sin demasiados apuros, hecho que no suele ocurrir habitualmente. El 40% de una serie de 180 niños con NF1 tenía problemas de aprendizaje (7). En otras series menos numerosas se describen porcentajes incluso mayores de dificultades escolares, como el 45% (4,8) o el 59% (9). Incluso, se refiere en la serie de North et al (4,8) que el 45% de los sujetos con dificultades del lenguaje, éstas son tan importantes como para requerir asistencia educacional especial. En la serie de Huson et al (3), el 29,8% requería ayuda escolar especial debido a las serias dificultades para aprender. En cualquier caso, hay una evidente deficiencia cognitiva o problemas para el aprendizaje, que interfieren en el rendimiento escolar en un número importante, que oscila entre el 40% y el 60% de los niños con NF1 (10,11). Es evidente, por tanto, la clara diferencia entre el porcentaje de casos con fracaso escolar serio que se observa entre la población con NF1 y la que no presenta el trastorno, que no supera el 12-15%. Los niveles intelectuales de los sujetos con NF1 se suelen situar entre CI de 68 y 100, siendo muy pocos los que superan esta cifra (12). No se han observado diferencias de CI entre los sujetos que han heredado la enfermedad y en los que la aparición de la misma es por mutación “de novo” (13).

La relación entre los problemas intelectuales de los sujetos con NF1 con respecto a la presencia de zonas de hiperseñal en T2 de la RM ha dado origen a opiniones para todos los gustos. La mayoría de los estudios refieren que no existe ninguna correlación entre nivel mental y zonas cerebrales de hiperseñal en T2 en la RM (4, 8, 13). Algunos, sin embargo, han señalado que puede tener importancia el número de zonas cerebrales con hiperseñal sin que influya el volumen ni la localización de dichas zonas (14). Otros, por el contrario, han observado que lo único que se asocia a un menor nivel intelectual es la localización de las zonas de hiperseñal en T2 en los tálamos, pero no la presencia de dichas hiperseñales en hemisferios cerebrales, en núcleos basales, en tronco cerebral o en cerebelo (7).

Las dificultades en el aprendizaje son una parte de los problemas que tienen estos niños en las escuelas en las que se encuentran, además, con dificultades para hacer amigos y, por todo ello, trastornos del comportamiento (15). Una buena parte de estos niños precisa ayuda psicológica. Hay quien encuentra que los problemas para el aprendizaje de los sujetos con NF1 difieren en algún matiz de las dificultades que presentan los niños sin NF1, ya que aquellos suelen presentar disfunciones no verbales y menos problemas para la lectura, pero, en cambio, muestran más alteraciones del comportamiento que los no afectados de NF1 (16). Las alteraciones en el adulto también afectan a la capacidad cognitiva global, a lo que se une cierta tendencia a la depresión (17).

Sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta retraso mental severo y con bastante rareza se describe algún caso de comportamiento autista (18, 19), sin que se conozca bien si NF1 y autismo forman parte del mismo trastorno en origen o son mera coincidencia (20).

Basados en estudios experimentales, se han relacionado las dificultades para el aprendizaje con la falta de neurofibromina (21, 22). Es difícil, sin embargo, extender los hallazgos de unas pocas facetas que se pueden estudiar en la drosófila, una mosca con cerebro muy pequeño y con funciones muy escasas, a los sujetos con NF1 que pueden fallar en muchas facetas del aprendizaje, ya que se está en los comienzos de los estudios sobre la importancia que pueda tener la falta de neurofibromina en la asimilación de conocimientos y en la posibilidad de tratamiento con enriquecedores cognitivos (23). En cualquier caso, la neurofibromina es la proteína que codifica el gen de la NF1, y de la que se sugiere que no sólo influye en la presencia de tumores sino también en la mayor o menor inteligencia de los sujetos (23).

## Síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA)

Este trastorno, caracterizado por tres signos fundamentales -déficit de atención, impulsividad e hiperactividad- y varios trastornos comórbidos de mayor trascendencia (24), se presenta en un porcentaje alto de sujetos con NF1, sin que quede muy bien explicado en éstos el mecanismo fisiopatológico del trastorno, a diferencia de lo que ocurre con el SDAHA hereditario o por prematuridad y bajo peso al nacer, en el que se sabe que el problema funcional clínico está provocado por deficiencias en el metabolismo de la dopamina (24).

Hay quien sitúa la prevalencia de presentación del déficit de atención en la NF1 en cifras próximas al 50% (25), que más o menos coinciden con las observadas por nosotros. La mayoría de los autores, sin embargo, dan porcentajes menores, que rondan el 16%-17% (26) que, personalmente, nos parecen bajas. Algunas de las alteraciones del comportamiento asociadas a la NF1, denominadas impercepción social (16), son en realidad trastornos comórbidos del SDAHA(24). Hay que tener siempre en cuenta que los sujetos con este síndrome “se miran mucho sus problemas” y son absolutamente insensibles hacia los que tienen otras personas. Naturalmente, han encontrado SDAHA, con predominio del déficit de atención, cuantas personas han investigado este hecho en el estudio de series con NF1 (9,25).

La etiología del SDAHA está relacionada con alteraciones en la función desarrollada por zonas frontales, especialmente prefrontales, y de ganglios basales, en relación con el metabolismo de la dopamina (24). También el cuerpo calloso parece tener alguna importancia en la aparición de este trastorno y se ha sugerido que determinados problemas relacionados fundamentalmente con la atención y la disfunción cognitiva podrían ir asociados con diferencias cuantificables entre ciertas zonas del cuerpo calloso (27, 28).

Naturalmente, los sujetos con NF1 que presentan déficit de atención precisan mucha comprensión para este trastorno y recibir ayuda escolar en forma de clases de apoyo y ayuda psicológica a través de resaltar sus cualidades positivas para aumentar la autoestima, animar a los niños y no discriminarlos respecto a los otros, pese a que sean más inquietos que el resto de los compañeros de la clase, y estimular la práctica de algún deporte en el que no se requiera mucha habilidad motriz (el fútbol muy técnico no suele ser el que mejor se adapta a sus cualidades físicas). En todo momento, el médico debe informar a padres y a profesores de las características del problema y, unos y

otros, deben unir sus fuerzas para apoyar a estos niños. Algunos casos pueden beneficiarse de la acción de estimulantes tipo metilfenidato (1/3 a 1 mg/kg/día), administrado sólo los días de asistencia a clase, y también de otros estimulantes no farmacológicos, tipo café o refrescos de cola con cafeína, por el efecto paradójico que ejercen estas sustancias sobre los sujetos con SDAHA(24), si bien los resultados, aunque positivos, quizá sean algo inferiores en los sujetos con SDAHA asociado a NF1 que en los casos no relacionados con este cuadro.

## Trastornos psiquiátricos

Los sujetos con NF1 se ven obligados a luchar contra el medio circundante, pero especialmente consigo mismos. En la edad infantil, muchos de los niños con expresión facial de la enfermedad (neurofibromas, manchas café con leche, exoftalmos, hemihipertrofias, etc.) se ven sorprendidos por las miradas curiosas no sólo de otros niños, sino también de mayores poco inteligentes y con nulo sentido de la discreción. A veces la osadía de las personas imprudentes les lleva a realizar preguntas, siempre inoportunas e indiscretas, y en ocasiones también ofensivas, que, en un principio molestan al niño y después le hacen sentirse inferior e incluso raro ante los demás. Después pueden conducirlo a un estado depresivo. Los padres, tanto el portador -cuando existe- como el que no lo es, sufren estos golpes con tanta o mayor amargura que el niño y también pasan de la indignación momentánea a un cierto estado depresivo con bastante frecuencia. Este rechazo social, que no alcanza sólo a los sujetos con NF1 sino a todos cuantos presentan alguna deformidad, parece inevitable en cualquier latitud del mundo. En nuestra serie existe un número no despreciable de casos -tanto varones como mujeres- que, casados con una persona con NF1, cuando tenían uno o dos hijos con la enfermedad, abandonaban a la pareja y a los hijos sin poder asumir el problema. La mayoría de las veces lo vimos en sujetos con nivel intelectual medio-bajo. Aunque muy raros, también tenemos algún padre con NF1, que abandonaba el hogar y la pareja llevándose consigo a los hijos afectados.

En el colegio, los niños no destacan por sus altos niveles de rendimiento escolar ni por sus cualidades deportivas, como ocurre generalmente con los sujetos con SDAHA (24), lo que unido a sus posibles defectos externos, les hace mostrarse tímidos y poco sociables, y les cuesta el hacer amigos (15). No hay estudios de prevalencia de los trastornos psiquiátricos en los niños.

En los adultos se han publicado cifras de hasta un 33% de casos que mostraban trastornos mentales de varios tipos (29-31). El más común es el síndrome depresivo, el estado de ansiedad con disfunción vegetativa y síndrome cerebral orgánico, que afecta a casi todas las funciones de habilidad motriz, memoria, etc. Sólo un pequeño porcentaje llega a trabajar en empleos cualificados en los que se requiere una preparación específica adecuada.

En los jóvenes, las alteraciones principales consisten en frustraciones, más por su aspecto externo que por ningún otro motivo. Las chicas se quejan de que las manchas café con leche y los neurofibromas cutáneos les impiden ponerse traje de baño e incluso bañarse en público porque la gente las mira y a veces, incluso, les hace preguntas. Además, su talla generalmente algo corta, así como la presencia de neurofibromas plexiformes, escoliosis, pseudoartrosis, macrocefalia o cualquier otra deformidad, las hace poco atractivas para que se fije alguien en ellas como no sea por curiosidad nada deseada. Los chicos se quejan más o menos de los mismos problemas, viéndose en general más afectados y en peor situación de lo que realmente están (31).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eldridge R, Denckla MN, Bien E, Myers S, Kaiser-Kupfer MI, Pikus A et al. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): Neurologic and cognitive assessment with sibling controls. *Am J Dis Child* 1989; 143: 833-7.
2. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield. JL. Charles C Thomas 1956: 1-181.
3. Huson SM, Harper PS, Comston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south east Wales. *Brain* 1988; 111: 1355-81.
4. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutching P et al. Learning difficulties in neurofibromatosis type 1: the significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994; 44: 878-83.
5. Moore BD, Ater JL, Needle MN, Slopis J, Copeland DR. Neuropsychological profile of children with neurofibromatosis, brain tumor or both. *J Child Neurol* 1994; 9: 368-77.

6. Ferner RE, Hughes RAC, Wenman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996; 138: 125-33
7. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain magnetic resonance imaging scans of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996; 46: 1660-8.
8. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Hutchins P. Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 427-33.
9. Wadsby M, Lindenhammer H, Eeg-Olofsson O. Neurofibromatosis in childhood: neuropsychological aspects. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 251-60.
10. North KM, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Moore BD, Ferner F, Legius E et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology* 1997; 48: 1121-7.
11. Ozonoff S. Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 1999; 89: 45-52.
12. Chapman CA, Waber DP, Bassett N, Urion DK, Korf BR. Neurobehavioral profiles of children with neurofibromatosis 1 referred for learning disabilities are sex-specific. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 1996; 67: 127-32.
13. Ferner RE, Chaudhuri R, Bingham J, Cox T, Hughes RAC. MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 492-5.
14. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MMM, Malhem E, Reiss AL, Bryan RN et al. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet* 1996; 67: 98-102.
15. Benjamin CM, Colley A, Donnai D, Kinston H, Harris R, Kerzin-Storarr L. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Knowledge, experience, and reproductive decisions of affected patients and families. *J Med Genet* 1993; 30: 567-74.
16. Eliason MJ. Neuropsychological patterns: Neurofibromatosis compared to developmental learning disorders. *Neurofibromatosis* 1988; 1: 17-25.

- 17.Zöller MET, Rembeck B, Bäckman L. Neuropsychological deficits in adults with neurofibromatosis type 1. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 225-32.
- 18.Gilberg C, Forsell C. Childhood psychosis and neurofibromatosis more than a coincidence. *J Autism Dev Disord* 1984; 14: 1-8.
- 19.Mouridsen SE, Andersen LB, Sorensen SA et al. Neurofibromatosis in infantile autism and other types of childhood psychoses. *Acta Paedopsychiatr* 1992; 55: 15-8.
- 20.Mouridsen SE, Sorensen SA. Psychological aspects of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1). *J Med Genet* 1995; 32: 921-4.
- 21.Guo HF, Tong J, Hannan F, Luo L, Zhong Y. A neurofibromatosis-1-regulated pathway is required for learning in *Drosophila*. *Nature* 2000; 403: 895-8.
- 22.Grotewiel MS, Beck CDO, Wu KH, Zhu XR, Davis RL. Integrin-mediated short-term memory in *Drosophila*. *Nature* 1998; 391: 455-60.
- 23.Davis RL. Neurofibramin progress on the fly. *Nature* 2000; 403: 846-7.
- 24.Pascual-Castroviejo I. Síndrome de déficit de atención con hiperactividad. Barcelona. César Viguera 2001.
- 25.Eliason MJ. Neurofibromatosis: implications for learning and behaviour. *Dev Behav Pediatr* 1986; 7: 175-9.
- 26.Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr* 1987; 17: 451-97.
- 27.Kayl AE, Moore III BD, Slopis JM et al. Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2000; 15: 90-6.
- 28.Dubovsky EC, Booth TN, Vezina G et al. MR imaging of the corpus callosum in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 190-5.
- 29.Samuelson B, Riccardi VM. Neurofibromatosis in Gotheburg, Sweden. II. Intellectual compromise. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 251-60.
- 30.Samuelson B, Riccardi VM. Neurofibromatosis in Gotheburg, Sweden. III. Psychiatric and social aspects. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 84-106.
- 31.Samuelson B, Samuelson S. Neurofibromatosis in Gotheburg. Sweden. I. Background, study design and epidemiology. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 6-22.

## CAPÍTULO 11

# NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN LA EDAD ADULTA

**Dr. Adolfo Pou Serradell**

### Introducción

La neurofibromatosis de von Recklinghausen o NF1 representa el más frecuente de los denominados síndromes neurocutáneos. Obedece a un trastorno hereditario transmitido de forma autosómica dominante con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, algunas de ellas ya presentes en los primeros años de la vida, otras pudiendo aparecer en el curso de los años, de ahí que el pronóstico de la enfermedad sea siempre incierto atendiendo a su posible potencial evolutivo tanto por lo que concierne a las lesiones cutáneas como a las neurológicas. Los aspectos cosmético, intelectual, neurológico, a veces ortopédico, y siempre genético, constituyen generalmente los principales problemas con los que se enfrenta el paciente en la edad adulta.

Basándonos en nuestra experiencia personal, transcribimos aquí los datos de interés esencialmente neurológico de la NF1 con especial énfasis en el aspecto evolutivo. Es decir, pretendiendo definir cómo se presenta la enfermedad en la persona adulta, ya sea a partir de las lesiones consignadas en la infancia o las surgidas a lo largo de la vida. El estudio se hace en base a los distintos aspectos patológicos, esencialmente neurológicos, ya sean propiamente tumorales o malformativos, al objeto de aclarar cómo se manifiesta la enfermedad en el paciente adulto.

### Principales manifestaciones patológicas

#### Neurofibromas tronculares

La mayoría de los neurofibromas son cutáneos o subcutáneos. Puede haberlos tronculares, radiculares y plexiformes. Pueden localizarse en cualquier zona del cuerpo, especialmente en cara y órbita, que incluimos en las formas órbita-cráneo-faciales de la enfermedad. No existen prácticamente en la NF1 tumores del VIII par craneal; éstos son patrimonio de la NF2. Se trata de neurinomas, no de neurofibromas.

La malignidad de un neurofibroma troncular o la aparición de un neurofibrosarcoma primitivo es posible, aunque raro, en pacientes con NF1. Menos

del 5% de los pacientes con NF1 desarrollan neurofibrosarcomas. Estas neoplasias constituyen la mayor amenaza para la vida de los pacientes con NF1. Aunque sea rara la malignidad de los neurofibromas, ésta tiene una incidencia mayor que la de neurofibrosarcomas en la población general. Nuestra experiencia personal nos ha llevado al estudio de 6 casos de tumores tronculares, de los cuales, 3 han sido de carácter maligno. Este porcentaje de malignidad, situado en torno del 3% de los pacientes con NF1, es el que ofrecen también otros estudios (1). Las técnicas de neuroimagen pueden aportar una aproximación diagnóstica al proceso de benignidad o malignidad.

La mayoría de los tumores tronculares son diagnosticados a partir de la tercera década de la vida y poseen, por consiguiente, un menor interés pediátrico. La malignidad puede ocurrir a cualquier nivel topográfico del sistema nervioso periférico; se ha mencionado incluso a partir de neurofibromas dérmicos (2). La principal garantía de éxito es la exéresis radical. Por tanto, la intervención quirúrgica constituye la principal indicación terapéutica.

### Neurofibromas radiculares

Pueden ser únicos o múltiples. Según nuestra experiencia son más frecuentes éstos últimos, que pueden estar presentes ya en la infancia y pueden estar silentes (clínicamente asintomáticos) durante años, o evolucionar lentamente con una gran tolerancia clínica, siendo excepcional la malignidad. Pueden surgir complicaciones tras intervenciones quirúrgicas destinadas a la exéresis de los neurofibromas radiculares múltiples, mientras que intervenciones quirúrgicas por neurofibromas solitarios suelen dar buenos resultados. Existen formas familiares y también esporádicas de NF1 en las cuales predomina la neurofibromatosis radicular múltiple, especialmente a nivel cervical. Esta forma de NF1 puede ser objetivada con facilidad gracias a estudios sistemáticos por resonancia magnética (RM), permitiendo esta técnica un estricto control evolutivo. La tumoración en forma de “reloj de arena” puede crecer a veces hasta adquirir dimensiones notorias en el interior de la cavidad torácica. A veces estas formas pueden constituir incluso hallazgos de autopsia.

En la **Tabla I (pág. 216)** se sintetiza nuestra experiencia en neurofibromas radiculares. En la familia correspondiente a los casos 1, 2, 3 y 4 se ha demostrado una mutación (frameshift) en el exón 46 en los miembros afectados, mientras que en el caso 12 la mutación recae en intrón 28 del mismo gen, con el consiguiente defecto de splicing del exón 28, todo lo cual traduce la gran

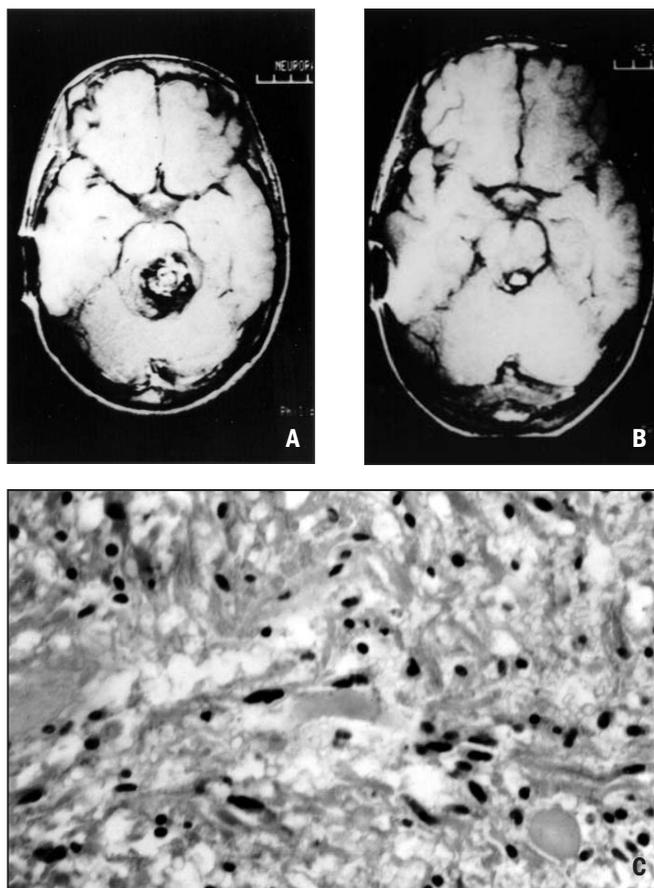
dificultad existente en el determinismo fenotípico: diferente genotipo y análoga expresividad clínica.

A la luz de nuestras observaciones, se deduce que ha de establecerse la indicación operatoria en estos casos de supuestos neurofibromas en la NF1 de forma muy cauta y matizada. La indicación operatoria más formal ha de ofrecerla la tumoración única con síntomas de compresión medular y de carácter progresivo. Los tumores descubiertos por prueba de neuroimagen, especialmente por resonancia magnética (RM), no han de requerir forzosamente tratamiento quirúrgico, ya que queda demostrado que pueden persistir asintomáticos a lo largo de la vida. Ha de concluirse que, en algunos casos, la neurofibromatosis radicular múltiple constituye una situación no evolutiva, pudiendo haber pasado desapercibida clínicamente a lo largo de la vida y constituir un hallazgo de autopsia. Y es también importante señalar que en determinadas familias puede producirse genéticamente este mismo fenotipo (3), una neurofibromatosis radicular múltiple poco o muy poco evolutiva.

### **Tumores del tronco cerebral y del cerebro**

La frecuencia de los tumores encefálicos en la NF1 no es bien conocida. Nosotros la estimamos aproximadamente en un 13% mientras que otros autores (4) les atribuyen menor frecuencia (4%), más baja que la frecuencia de tumores de las vías ópticas (14,2%), lo que sin duda obedece a que sus observaciones proceden de pacientes con NF1 en edad exclusivamente infantil. Hemos controlado personalmente 12 casos de tumores encefálicos (**Tabla II pág. 217**) en pacientes con NF1. Las características generales de estos tumores consisten en: 1) Alta tendencia a localizarse en el tronco cerebral o en torno al tercer ventrículo, en cualquier caso cerca del epéndimo (10 de 12 casos). 2) Histopatológicamente se trata, de forma casi constante, de astrocitomas pilocíticos, tumores histológicamente muy benignos, cuyo curso clínico puede estabilizarse durante años (podrían incluso, según algunos autores, involucionar) (5).

Nuestras observaciones clínicas, basadas esencialmente en el estudio longitudinal de los pacientes, nos conducen a análogas apreciaciones. Se trata de tumores de baja densidad celular, con disposición fascicular y arremolinada de las células cuyas prolongaciones le confieren carácter alargado y en su intersticio se encuentran abundantes fibras de Rosenthal. 3) Con frecuencia producen hidrocefalia que es preciso tratar con derivación ventricular o ventriculostomía (shunt). 4) Aunque de curso y presentación variable, la mayoría



**Figs. 11-1a-1b-1c.**  
Tumor benigno periacueductal. La RM en proyección axial muestra la imagen tumoral antes de la operación (A) y tras la extirpación (B). En el corte histológico (C) se aprecia el carácter benigno del tumor (característico aspecto de astrocitoma pilocítico).

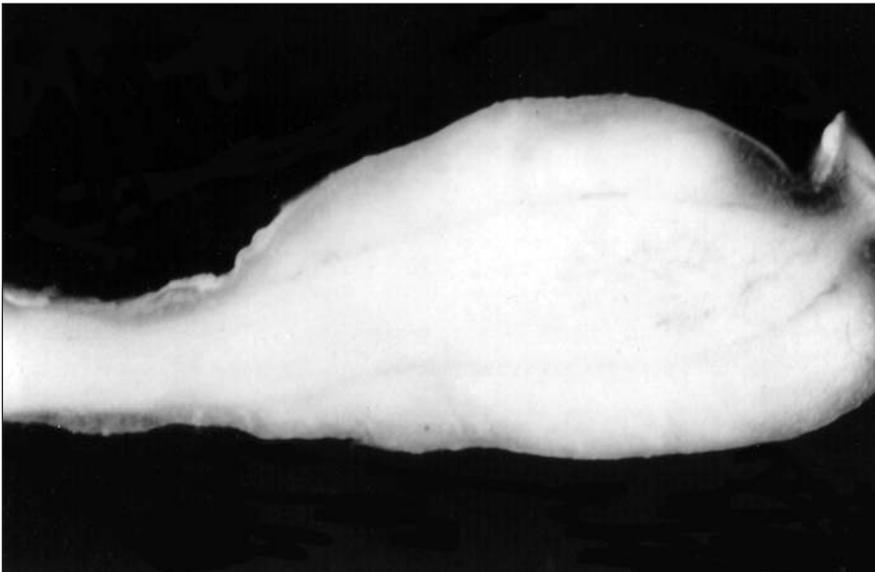
se presentan clínicamente como los demás tumores de tronco cerebral, en forma de cefalea por hipertensión endocraneana y disfunción más o menos importante de nervios craneales. 5) Estos tumores de tronco cerebral requieren, en principio, tratamiento conservador, pero exigen meticulosa observación clínica y de neuroimagen, pudiendo considerarse la conveniencia de un control por RM bianual. 6) Los tumores malignos cerebrales, hemisféricos, son excepcionales en la NF1 y no puede excluirse que se trate de asociación casual.

En manos expertas puede conseguirse la exéresis completa del tumor (fig. 11-1)

### Tumores de las vías ópticas

Los tumores de los nervios ópticos, mal llamados gliomas ópticos, son los únicos tumores cuya frecuencia es más alta en pacientes con NF1 que en la población general. Nosotros la estimamos en un 9-10% entre pacientes de NF1 con manifestaciones neurológicas. Es preferible denominarlos tumores

de las vías ópticas, ya que a veces no son los nervios ópticos los que resultan involucrados sino el quiasma e incluso las vías retroquiasmáticas. El astrocitoma pilocítico, al igual que en los tumores encefálicos, constituye el sustrato anatomopatológico más frecuente, habiéndolo observado en el 100% de los casos en los que ha existido verificación histopatológica. Así se comprende que no deben ser llamados gliomas. El crecimiento tumoral se hace perineural, circunferencial (fig. 11-2), y, a pesar de su estirpe glial claramente puesta de manifiesto por las tinciones con proteína glial ácido fibrilar (GFAP), en la inmensa mayoría de los casos nada tiene que ver la anatomía patológica de estos tumores con auténticos gliomas, lo que no ocurre cuando se trata de tumores del nervio óptico fuera del contexto de la NF1. Tal como ya indicábamos a propósito de los tumores del encéfalo, al tratarse de astrocitoma pilocítico, el potencial de crecimiento de estos tumores puede ser bajísimo y, si cabe, nulo (6). Así, bajo controles periódicos, puede apreciarse la falta de crecimiento de estos tumores y aún una recuperación del funcionalismo de las vías ópticas cuando se examina a través del estudio de los potenciales evocados visuales (PEV) a lo largo de los años. Así pues, en virtud de las posibilidades de seguimiento, morfológicas y funcionales, y del conocido sustrato anatomopatológico, ha de proponerse para estos tumores un tratamiento esencialmente conservador, expectante.



**Fig. 11-2.** Pieza operatoria de un tumor de nervio óptico. Se aprecia el enorme grosor del nervio y de su envoltura.

## Lesiones manifestadas por hiperseñales en imágenes de RM en T2

Las hemos hallado en 18 casos de pacientes con NF1, como hallazgo primordial o exclusivo, todos de edad inferior a los 30 años, que habían consultado por manifestaciones clínicas imprecisas, inespecíficas, como crisis epilépticas (4 casos), déficit intelectual (5 casos), pubertad precoz (1 caso), macrocefalia (1 caso) o bien, simplemente, habían sido objeto de examen rutinario por RM (7 casos). Uno de estos casos, el más joven de nuestra serie, corresponde a un niño de 12 meses, asintomático neurológicamente, con múltiples hiperseñales en imágenes de RM en T2 en sistema nervioso central (SNC). Estas anomalías son frecuentes. Lo son tanto más si consideramos aquellos casos en que también se presentan en pacientes con NF1 asociados a otras manifestaciones neurológicas que son primordiales. Así, lo hemos consignado en 1 caso de neurofibromas radiculares múltiples, en un caso de siringomielia, en 1 caso de hidrocefalia, en 3 casos de tumores encefálicos y en 3 casos de tumores de vías ópticas, y los hemos hallado en el control rutinario de 2 hijos de un paciente con neurofibromas radiculares múltiples y en hija y nieta de otra paciente con neurofibroma monorradicular y displasia meníngea cervical. Si consideramos también dentro de este tipo lesional las hiperseñales que presentan los pacientes con hidrocefalia, ascenderán a 32 casos los totales, lo que nos permite afirmar que las hiperseñales se encuentran en más de una tercera parte de pacientes con NF1 y en más de la mitad de pacientes con NF1 por debajo de 30 años. ¿Cuál es el comportamiento evolutivo de estas lesiones? ¿Qué significado real tienen, a qué obedecen? ¿Son hamartomas, heterotopías, zonas de displasia cerebral o propiamente equivalentes tumorales no evolutivos? ¿Se han observado en otros tipos de neurofibromatosis? ¿Guardan relación con alguna peculiaridad clínica, concretamente con el déficit intelectual?. En terminología anglosajona se denomina a estas lesiones como UBO (unidentified bright objects). La mayoría de los autores consideran que son de aparición muy frecuente, tanto que podrían ser consideradas por algunos como “marcadores” de la NF1, que son asintomáticas, no evolutivas, de localización preferente cerca de la “línea media” y que no se modifican por el contraste paramagnético y, según algunos autores (7), no permiten presuponer anomalías cognitivas en los pacientes que las presentan. Nuestras observaciones apuntan también hacia estas consideraciones, buena tolerancia clínica, pero asociación relativamente frecuente a déficit intelectual ligero y carácter generalmente no evolutivo, tal

como hemos podido comprobar reiteradamente en varios casos seguidos a lo largo del tiempo y en uno incluso con cierta involución. No obstante, en algún otro caso hemos podido apreciar un ligero incremento del tamaño de la lesión a pesar de mantenerse el paciente estrictamente asintomático. Si a esto añadimos que en algún caso, a su vez excepcional, la lesión no está exenta de la toma de contraste paramagnético, deberemos concluir que una separación taxativa entre estas lesiones y las propiamente tumorales no puede establecerse de forma contundente. Si, por otro lado, tal como hemos podido apreciar, estas lesiones se asocian preferentemente a tumores de tronco cerebral y de vías ópticas, que son en su mayoría astrocitoma pilocítico, podemos indicar que estas lesiones son propiamente astrocitomas pilocíticos en su faceta esencialmente no evolutiva y, a menudo, multifocal. Algún caso excepcional mencionado en la literatura en que este tipo de lesiones ha podido ser biopsiado, viene a confirmar esta sugerencia. En algún caso, a su vez excepcional, lesiones análogas de hiperseñal en sustancia blanca las hemos apreciado en casos de NF2.

### **Hidrocefalia no tumoral (Tabla III pág. 218)**

Es frecuente el hallazgo de hidrocefalia en pacientes con NF1, la cual ha de distinguirse de la macrocrania con la que, en general, no guarda relación. El mecanismo de la hidrocefalia puede ser, o bien por estenosis del acueducto de Silvio (EAS), o bien por malformación basicraneal, en general por platibasia, en cuyo caso más que propiamente de hidrocefalia cabe hablar de ventriculomegalia, y aún existiría otra eventualidad vinculada a una malformación de fosa posterior consistente en una imperforación del orificio de Magendie. Según nuestra experiencia existiría hidrocefalia no tumoral en más de un 10% de casos de pacientes con NF1 con manifestaciones neurológicas. Con mucho, la causa más frecuente de la dilatación ventricular sería la EAS que se pone de manifiesto por RM. Ha de atribuirse, en general, a lesiones periacueductales objetivadas en forma de hiperseñal en las imágenes potenciadas en T2. No siempre ha de considerarse una hidrocefalia por EAS tributaria de tratamiento (derivación ventricular o shunt); tan sólo aquellos casos en los que aparezca claramente una sintomatología progresiva han de ser tratados. En nuestra experiencia, asistimos a pacientes con EAS que, por considerarlos asintomáticos, optamos por un control periódico exclusivo (casos 6 y 7). Mucho menos frecuente es la hidrocefalia no tumoral vinculada no a una anomalía del tejido cerebral sino a una displasia ósea basioccipital que, es bien

conocido, puede coexistir en la NF1 y originar, ya sea la dilatación ventricular global, ya sea una cavitación medular de tipo siringomiélico o ambas cosas, tal como muestra el caso 11. En general, es bueno el pronóstico de la hidrocefalia no tumoral; resulta a veces muy importante detectar su presencia, porque el tratamiento suele ser eficaz y en la mayoría de los casos no modifica el curso clínico de la enfermedad. Alguna descompensación puede ser tardía como el caso 10, en que la derivación ventricular por EAS tuvo que realizarse a los 60 años.

### **Epilepsia**

Decididamente, la NF1 no constituye una causa importante de epilepsia. En estudios previos consignábamos que el 0,3% de una población de epilépticos presentaba signos compatibles con NF1. A lo largo de los años no hemos tenido oportunidad de controlar a más de 10 pacientes con NF1 y diagnóstico real de epilepsia (crisis repetidas, electroencefalogramas convincentes). Muchos de los pacientes con NF1 y epilepsia puede que constituyan una asociación de mera coincidencia al tratarse de dos procesos frecuentes. En el curso evolutivo de nuestros pacientes con NF1 y crisis epilépticas, hemos apreciado las siguientes modalidades evolutivas: 1) Tendencia a la mejoría de las crisis epilépticas con la edad. 2) Mejoría de las crisis epilépticas y persistencia del retraso mental profundo relacionado éste, probablemente, más con el tipo de crisis que con la propia NF1. 3) Aparición de crisis tardías en relación con anomalías estructurales encefálicas, ya sean displasias meníngeas u otras. Pueden existir también anomalías estructurales encefálicas como quistes endimarios, quistes de fosa posterior u otros que no hayan sido objeto de manifestación clínica alguna. A veces la epilepsia no es seguro que sea real expresión de una determinada anomalía estructural hallada por tomografía computarizada (TC) o por RM. La primera es, sin duda, la eventualidad evolutiva más frecuente.

### **Formas órbito-cráneo-faciales (OCF)**

La participación anormal de las células de la cresta neural cefálica en la organogénesis facial explica la causa de que pacientes con NF1 pueden presentar malformaciones OCF. Se presentan en un 6-8% de todos los pacientes con NF1 y anomalías neurológicas y son exclusivas de ésta. Hay dos formas principales: el neurofibroma plexiforme del párpado superior (NPPS) y el neurofibroma primitivo de órbita (NO). Entre una y otra pueden distinguirse



**Fig. 11-3, A y B.** Paciente con neurofibroma plexiforme afectando el territorio de las tres ramas trigeminales derechas en la edad infantil (A) y en la edad adulta (B).



varias formas intermedias. El NPPS se manifiesta ya al nacer en forma de ptosis e hipertrofia hemifacial homolateral, sin exoftalmos. Puede asociarse a buftalmia o hidroftalmía (síndrome de François), que puede comportar ceguera. Suelen existir anomalías óseas no sólo de la base del cráneo, con aplasia de la pared posterior de la órbita y agrandamiento del agujero óptico, sino también del maxilar inferior y, en general, del esqueleto hemifacial homolateral (fig. 11-3). El examen histológico de la lesión facial demuestra ser un neurofibroma plexiforme. Hemos podido seguir el curso evolutivo de 5 pacientes con NPPS a lo largo de los años. Los intentos operatorios que, con finalidad estética, se han llevado a cabo en estos pacientes no han conseguido, en general, buenos resultados. Se trata de procesos displásicos que muestran tendencia a reproducirse. A pesar del impacto psíquico que tal anomalía estética puede imprimir en los pacientes que la presentan, habríamos consignado normalidad intelectual en ellos. El NPPS no evoluciona, permanece estacionario a lo largo de toda una vida, lo hemos observado a veces en ancianos y, excepcionalmente, puede ser bilateral. El NO es la más frecuente de las formas de OCF, se presenta a partir de los primeros años de vida y lo hace en forma de exoftalmos en general no pulsátil. Se asocia a aplasia de la pared pos-

terior de la órbita, pero no suele hacerlo a anomalías faciales y sí, en cambio, del techo orbitario, que a veces queda infiltrado por el neurofibroma. Puede haber anomalías de la propia bóveda craneal, excepcionalmente hemimegalencefalia homolateral al NO. Hemos tenido la oportunidad de seguir el curso evolutivo de 6 pacientes con NO. Los resultados operatorios son, en tales casos, altamente satisfactorios.

### **Manifestaciones ortopédicas**

Las lesiones raquídeas son las más frecuentes (30-40%) y consisten en: 1) Escoliosis asociada ya sea a displasia meníngea subyacente o a malformaciones propiamente vertebrales. A veces se trata de una severa cifoescoliosis angular por distrofia o por displasia de uno o más cuerpos vertebrales. Es muy excepcional que se compliquen con mielopatía y, como máximo, comportan ligeros signos de afectación piramidal. 2) Scalping, término acuñado para indicar excavación cóncava-posterior de los cuerpos vertebrales (fig. 11-4).

3) Displasia basioccipital que comporta, a veces, malformación de Chiari con siringomielia y/o hidrocefalia, tal como hemos expuesto anteriormente. Las anomalías de los huesos largos ocurren en el 13% de los casos.

### **Tumores viscerales, endocrinológicos, otras anomalías, afecciones vasculares y enfermedades asociadas**

Los tumores digestivos representan la mayor parte de las anomalías viscerales. Suelen ser de origen neurofibromatoso, a veces son múltiples y se manifiestan, en general, por hemorragias digestivas. Pueden tratarse de tumores latentes generalmente mesentéricos, o de ganglioneuromatosis (proliferación de los plexos mientéricos y células ganglionares). Las neoplasias endocrinológicas múltiples –la más frecuente consistente en carcinoma tiroi-



**Fig. 11-4.** RM de columna dorso-lumbosacra. El corte sagital muestra marcado scalping de los cuerpos vertebrales de D12, L1 y L2, y afectación muy discreta del resto de las vértebras lumbares.

deo de células C, feocromocitoma, y, a veces, adenoma paratiroideo- se han relacionado con la NF1 a causa de su origen en células procedentes de la cresta neural. En el tórax pueden existir neurofibromas mediastínicos, generalmente posteriores, susceptibles de malignidad. Uno de los dos casos nuestros autopsiados falleció por un neurofibroma mediastínico maligno.

Todas las glándulas endocrinas pueden resultar interesadas en la NF1. La suprarrenal es la preferentemente afectada y el feocromocitoma constituye el trastorno endocrinológico más frecuente y otra de las causas de hipertensión. En otros casos se trata de adenomas hipofisarios, de síndromes adiposo-genitales, de pubertad precoz. El feocromocitoma puede ser un hallazgo de autopsia tal como hemos podido comprobar. Uno de nuestros pacientes presentó síndrome de Zollinger-Ellison a los 37 años, otra paciente falleció de neoplasia de mama, otra desarrolló acromegalia a los 60 años.

Las anomalías otorrinolaringológicas y respiratorias comprenden macroglosia, neurofibroma o angioma en territorio rinofaringolaríngeo. Un 40% de pacientes presentan dificultades en la voz, que se ha considerado monotónica, hipernasonada de prosodia disminuída. Existen, a veces, neurofibromas intrapulmonares benignos asociados a buen pronóstico.

Las manifestaciones vasculares comprenden las angiodisplasias que son de tres tipos: intimal, nodular y adventicial. Interesan a vasos de cualquier calibre y pueden originar ictus isquémicos a cualquier edad. Los hemos visto en personas adultas en relación con displasia fibromuscular de carótida, excepcionalmente en niños, probablemente por aneurisma o malformación vascular. Hemos visto aneurisma gigante intracraneal asociado a displasia meníngea lumbar. Varios casos de NF1 se han visto asociados a un síndrome de estenosis progresiva múltiple de los vasos cerebrales (síndrome de moyamoya) así como aneurismas gigantes intracraneales. En dos casos personales el hallazgo de tales aneurismas fue casual en uno y vinculado a un defecto visual por compresión del quiasma (aneurisma de la comunicante anterior) en otro. En ambos casos la tolerancia clínica de la malformación era buena salvo la compresión de la vía óptica por vecindad.

Entre las enfermedades neurológicas que se han asociado a la NF1 están la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Charcot-Marie tipo I (CMT 1A). Respecto a la primera, nosotros hemos tratado a dos pacientes, ambas mujeres, que cumplían criterios de inicio en la cuarta década de la vida y carácter evolutivo no progresivo sino remitente, habiendo presentado al menos dos

brotos. Puede considerarse que, al estar el mismo gen implicado en la NF1 ubicado en el cromosoma 17q11.2 codificando para una glicoproteína necesaria en la función mielínica (OMG), una mutación en el mismo podría originar ambas afecciones, NF1 y alteración desmielinizante. Respecto a la CMT 1A que, como es bien sabido, obedece a una duplicación en la banda 17p11.2-, su asociación a la NF1 ha sido discutida en algún caso. Nosotros hemos visto dos pacientes mujeres en las cuales esta asociación había sido propuesta, en una de ellas el proceso “neurógeno” obedecía a múltiples neurinomas de cola de caballo, y de la otra –con un estudio neurofisiológico compatible con CMT 1A, aunque con anomalías limitadas sólo a miembros inferiores-, estamos pendientes de biopsia de nervio para definir el proceso ya que la neuroimagen es inespecífica.

## Tratamiento

El tratamiento de la NF1, en la práctica, se concreta en ser sintomático de cada una de las manifestaciones clínicas, tal como hemos expuesto en cada uno de los apartados, ya sea aplicando la neurocirugía, la cirugía ortopédica, la cirugía plástica, la cirugía general y la cirugía dermatológica. Ha de quedar, no obstante, bien patente que en muchos casos con tumoraciones, ya sean radicales o parenquimatosas u ópticas, el valor del “saber esperar” puede ser la mejor conducta habida cuenta del carácter no forzosamente evolutivo de una gran parte de las lesiones neurológicas en la NF1. En el fondo, cada caso en particular requiere su reflexión terapéutica.

El tratamiento con un bloqueador de los mastocitos, el ketotifeno, se ha mostrado beneficioso frente al prurito que a veces presentan estos pacientes, pero no ha quedado confirmado que reduzca el potencial de crecimiento de los neurofibromas.

En resumen, el pronóstico general de los pacientes con NF1 no es forzosamente malo, ya que, considerando la alta frecuencia de la enfermedad, sólo una quinta parte de los pacientes presentan o van a presentar anomalías neurológicas. Obviamente, los defectos estéticos por anomalías cutáneas u óseas, el frecuente déficit intelectual y la posibilidad de desarrollar anomalías viscerales, comprometen la situación general de los pacientes a corto y a largo plazo. Respecto a las anomalías neurológicas, los tumores nerviosos, tronculares o radicales, se malignizan en un 4-8% de casos, a menudo son bien tolerados clínicamente y su exéresis quirúrgica ha de ser considerada en cada caso. Los tumores del SNC y los de vías ópticas suelen ser histopatológicamente benignos, no malignizan y su indicación operatoria ha de ser aún más matizada que la de los neurofibromas periféricos, especialmente los de tronco cerebral se pueden

beneficiar, a muy largo plazo, de una simple derivación ventricular, al igual que las hidrocefalias no tumorales, no siempre tributarias de intervención quirúrgica. Las lesiones manifestadas como hiperseñales en T2 a nivel del SNC no suelen evolucionar, a veces incluso pueden involucionar. Ya hemos expuesto argumentos a favor de que se traten de formas de astrocitomas pilocíticos no evolutivos. No se consigue establecer con ellas una estricta correlación clínica, salvo la de hidrocefalia triventricular cuando las hiperseñales son periacueductales y el cuestionable déficit intelectual que a ellas se asociaría más que en la población general de pacientes con NF1. La epilepsia no es una manifestación frecuente, ni menos aún grave, salvo algún caso excepcional. Podría afirmarse que la NF1 puede suscitar una notoria variabilidad de manifestaciones neurológicas, todas ellas no forzosamente de mal pronóstico en virtud de su poca evolutividad, carácter histopatológico benigno y escasa tendencia a la malignización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and patogénesis. Baltimore. John Hopkins University Press 1986.
2. Dobski C, Reiman HM, Muller SA. Neurofibrosarcoma of skin and subcutaneous tissues. Mayo Clinic Proc 1990; 65: 164-72.
3. Ars E, Kruyer H, Gaona A, Casquero P et al. A clinical variant of Neurofibromatosis type 1: Familial Spinal Neurofibromatosis with frameshift mutation in the NF1 gene. Am J Hum Genet 1998; 62: 834-41.
4. Pascual-Castroviejo I. Complications of Neurofibromatosis Type 1 in a serie of 197 children. In Fukuyama et al, eds. Fetal and Perinatal Neurology. Basel, Karger.1992: 162-73.
5. Pou Serradell A. Lésions centrals dans les neurofibromatoses: correlations cliniques, d'IRM et histopathologiques. Essai de classification. Rev Neurol (Paris) 1991; 147: 17-27.
6. Pou Serradell A. Evolución natural de las Facomatosis en la edad adulta. Rev Neurol (Barcelona) 1996; 24: 1085-127.
7. Legius E, Descheemmaeber MJ, Steparet J et al. Neurofibromatosis Type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 148-52.
8. Zanella FE, Benz-Bohm G, Steibrich W. Neurofibromatosis of the central nervous system in children: demostration by magnetic imaging. Ann Radiol 1987; 30: 446-51.



Tabla I. Neurofibromas radiculares en la NF1

Casos	Edad actual	Sexo	Localización, tumores	Operación tumores	Estado postoperatorio	Seguimiento en años	Asociaciones	Histología
1	12a	F	Cervical bilateral multirradicular simétrica + monorradicular D1 der. Asintomática	NO		3		
3	4a madre caso 1	F	Cervical bilateral multirradicular + C8-D1 derecha	SI	Tetraplejía + parálisis diafragmática derecha	3	Neurofibroma mediastínico operado a los 16 años. Quiste aracnoideo temporal	Neurofibromas
3	24 a tía caso 1	F	Cervical bilateral multirradicular, simétrica	NO		7	Hiperseñales en región hipocámpica bilateral en imágenes pT2	
4	58 a abuela caso1	F	Cervical y lumbar bilateral	SI C2-C3 (1987)	Bueno	10		Neurofibromas
5	38 a	M	Cervical bilateral multirradicular, simétrica. Asintomática	NO		3		
6	65 a	F	C8-D1 unilateral izquierda. Asintomática	NO		30	Displasia meníngea cervical (aracnoidocelos). Verificación operatoria hace 35 a	
7	55 a	F	Plurirradicular difusa, simétrica. Asintomática	NO (autopsia)		6	Tumor glial hemisferio cerebral izquierdo Feocromocitoma	Neurofibromas (autopsia)
8	39 a	F	Cervical bilateral simétrica (a los 31 años)	SI	Tetraplejía	8	Exitus por malignidad tumores a nivel sacro	Neurofibroma
9	27 a	M	C2-C3 unilateral derecha, monorradicular	SI (1994)	Bueno	3		Neurofibroma
10	38 a	M	C3 unilateral monorradicular izquierdo Asintomático			2		
11	42 a	F	Cervicales, lumbares y sacras, monorradiculares, bastante simétricas	SI (1984) a nivel cervical	Regular Tetraparesia Raquialgias	12		Neurofibromas
12	37 a	F	Cervicales, lumbares y sacras. Tetraparesia espástica progresiva	NO		5		



Tabla II. Tumores del tronco cerebral y del cerebro en la NF1

Casos	Edad actual	Sexo	Localización tumor	Tratamiento	Seguimiento en años	Asociaciones	Histología	Estado ,nerológico actual (1996)
1	15 a	F	Bulbo-pontino	Shunt (1991) Ventriculostomía (1985)	5			Bueno
2	24 a	F	Mesencéfalo alto Frontal polar izquierdo	Shunt (1984) Exéresis tumor frontal (1987) Biopsia estereotáxica tumor mesencefálico (1991)	10		AP (astrocitoma pilocítico) (ambos)	Regular (disfunción tronco cerebral)
3	31 a	M	Mesencéfalo para-acueductal	Shunt (1980) Exéresis total (1988)	17	Hiperseñales en imágenes pT2	AP	Bueno
4	6 a	F	Bulbopontino		3	Hiperseñales en imágenes pT2		Regular (tendencia a mejorar)
5	64 a	F	Pontino lateral (ángulo p-c)	Exéresis	3		AP	Regular (hemiparesia residual)
6	59 a	F	Mesencéfalo alto (paraventricular)	Biopsia estereotáxica (1988)	9		AP	.?
7	40 a	F	Subependimario occipital derecho	Exéresis total (1989)	8		AP	Bueno
8	49 a	M	Frontal izquierdo Superficial	Exéresis total (1993)	3		AP	Afasia residual
9	55 a	F	Frontoparietal izquierdo Subcortical	Exéresis parcial (1991) Reintervención (1994)	5	Neurofibromas múltiples radicales Feocromocitoma		Glioma
10	37 a	F	Mesencefálico alto (paraventricular)	Biopsia estereotáxica	12 (shunt 1984)		AP	Bueno
11	25 a	M	Hipotalámico	Shunt (1980)				
12	50 a	M	Temporal derecho Frontoparietal derecho	Exéresis parcial del temporal derecho (1973)	24	Quiste aracnoideo temporal izq.	Astrocitoma de bajo grado	

AP= Astrocitoma pilocítico

p-c= pontocerebeloso

Tabla III. Hidrocefalia no tumoral

Casos	Edad actual	Sexo	Etiopatogenia de la hidrocefalia	Tratamiento	Seguimiento en años	Asociaciones	Estado neurológico actual
1	36 a	M	Estenosis acueducto de Silvio (EAS)	Shunt ventricular (1981)	15		Bueno
2	34 a	M	EAS	Shunt ventricular (1981)	28	Hiperseñales sustancia blanca hemisferio der. Quiste	Bueno
3	30 a (.)	M	EAS	Shunt ventricular (1975)		Retraso mental	
4	38 a (.) hermanastro caso 3	M	EAS	Shunt ventricular (1974)		Retraso mental	
5	13 a	M	Tabique fibroso ocluyendo orificio de Magendie (hidrocefalia tetraventricular)	Craniectomía fosa posterior (1970)			
6	33 a	F	EAS (asintomática)	Control	10		Bueno
7	39 a	F	EAS (asintomática)	Control	7		Bueno
8	19 a	F	EAS	Shunt ventricular (1991)	4	Hiperseñales en tronco, regiones talámicas y esplenio del cuerpo calloso (en éste la lesión capta contraste)	Bueno
9	16 a	M	EAS	Shunt ventricular (1986)	10		Bueno
10	66 a	F	EAS	Shunt ventricular (1990)	6		Bueno
11	41 a	F	Platibasia. Chiari 1. Hidrocefalia tetraventricular (ventriculomegalia)	Shunt ventricular (1983)	13		Bueno

EAS=ESTENOSIS acueducto de Silvio

## CAPÍTULO 12

# NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (NF2). CLÍNICA Y RADIOLOGÍA

**Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo,  
Dra. Silvina Rafia,  
Dr. Samuel-Ignacio Pascual Pascual**

### Generalidades

El primer caso de neurofibromatosis tipo 2 (NF2) que se conoce en la literatura corresponde al descrito por el cirujano escocés Wishart (1822) (1), en el que se refería a un joven de 21 años con sordera bilateral, que previamente ya había mostrado pérdida de visión de un ojo. La autopsia de este paciente puso en evidencia tumores duros en la entrada de ambos nervios estatoacústicos en el ángulo pontocerebeloso, así como tumores en las meninges y en el cerebro. Cuando se conoció la descripción del trabajo de von Recklinghausen sobre la neurofibromatosis (NF) (2), fue considerado que dicho paciente padecía este trastorno. Naturalmente, no fue el único caso identificado como tal hasta finales de la década de los 80, en que fueron separadas como entidades distintas a través de la localización en diferentes cromosomas los dos tipos de NF, en el cromosoma 17 la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y en el cromosoma 22 la NF2 (3-5). A la fusión de ambos tipos de NF pudo contribuir la identificación que hizo Cushing (1917) de los tumores acústicos situados en el ángulo pontocerebeloso con la NF, descrita como enfermedad de von Recklinghausen (6), pese a que ya habían surgido descripciones en las que se referían diferencias de las características externas de los sujetos con tumores acústicos, que no presentaban manchas café con leche en la piel respecto a los descritos por von Recklinghausen que presentaban las lesiones cutáneas (7). Estos mismos autores utilizaban el nombre de “central” –por el que actualmente se conoce también a la NF2- para la descripción de su caso. Pese a que en la actualidad están bien desglosados los tipos NF1 o forma periférica y NF2 o forma central, desde el principio del siglo hubo descripciones de casos que reunían alteraciones clínicas y patológicas que pueden corresponder a las dos formas actualmente aceptadas (8).

Como podemos ver a través de las publicaciones, pese a la aparente mezcla de lo que hoy se conocen como NF1 y NF2, especialmente desde la diferenciación hecha por la genética, los conceptos de neurofibromatosis “central”, “periférica” y formas “combinadas”, fueron establecidas hace más de medio siglo (9). Respecto a la genética, Gardner y Frazier (1930) (10) describían 38 miembros de una familia, correspondientes a cinco generaciones, que presentaban sordera bilateral por neurinomas acústicos, algunos de los casos habían sido autopsiados, y referían el carácter dominante con una penetrabilidad del 50%. El mismo Gardner siguió la evolución de esta familia y logró reunir hasta 97 sujetos, algunos de los cuales parecían mostrar una forma incompleta de lo que después sería conocida como NF2, que fueron publicados en 1970 (11).

La NF2 se transmite con carácter autosómico dominante, con localización del gen transmisor en un brazo largo del cromosoma 22.

## **Incidencia y prevalencia**

Existen pocos estudios que permitan dar cifras de cierta fiabilidad. Un estudio genético realizado en una población pequeña del sur de Finlandia estimaba que aparecía un caso entre 87.000 nacidos (12), mientras que en otro estudio sobre una población amplia del Reino Unido estimaba la incidencia en 1 de cada 33.000 a 40.000 personas (13). La prevalencia estimada en USA es tan baja como de 1 por millón de habitantes (14).

Dada la gran tendencia a desarrollar tumores, no sólo del octavo nervio craneal, sino en otras zonas intra y extracraneales que tiene la NF2, se recomienda el control de los pacientes anual o bianualmente.

## **Criterios diagnósticos**

En la Reunión de Consenso de 1987, publicada en 1988 (5), se establecieron como criterios presentar una de las siguientes alteraciones:

1. La presencia de masas bilaterales del octavo nervio craneal, bien objetivables por los adecuados medios de imagen.
2. Un familiar en primer grado con NF2, teniendo el tumor del octavo nervio, bien sea en uno o en los dos lados.

También se consideran criterios válidos para el diagnóstico de NF2 la reunión de, al menos, dos de los criterios siguientes: presentar neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, u opacidad lenticular subcapsular poste-

rior juvenil. O bien, cuando un paciente aparece con múltiples meningiomas (2 ó más) además de schwannoma vestibular unilateral, o dos de los siguientes tumores: glioma, neurofibroma, schwannoma; y catarata (15,16).

## Manifestaciones clínicas

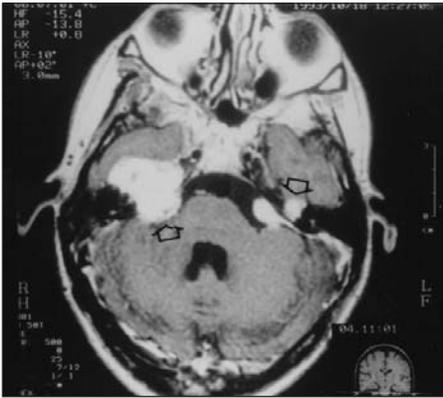
### Generalidades

La característica fundamental de la NF2 viene marcada por la presencia de tumores intracraneales e intraespinales y, en menor grado, de la piel. Los schwannomas cutáneos, aunque pueden verse en aproximadamente la mitad de los sujetos con NF2, nunca alcanzan el número, ni el tamaño ni la importancia que en la NF1 y pocas veces precisan ser extirpados. En muchas ocasiones se acompañan de un cierto color pigmentado irregular de la piel del paciente e incluso de manchas café con leche, pero no tienen por qué reunir el número y tamaño requeridos por los criterios de reconocimiento de la NF1.

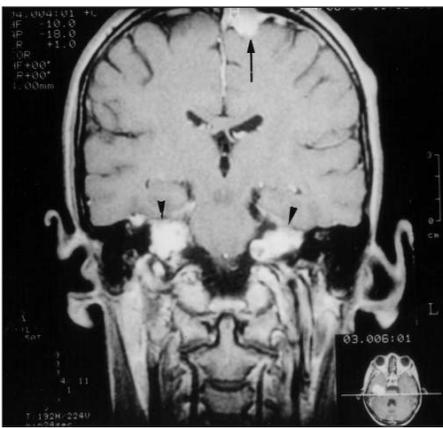
El signo fundamental de la NF2 es la presencia de schwannoma vestibular bilateral. Evans et al (15) hacen una completa revisión de las características de la NF2 y exponen los hallazgos observados en otras series importantes sobre esta enfermedad (14, 17, 18), pudiendo constatar que el comienzo de la sintomatología, tiene lugar entre los 17 y los 22 años, generalmente por pérdida de audición, al principio unilateralmente, y algunos años más tarde se hace bilateral. Además del schwannoma coclear, puede observarse también schwannoma de otros nervios craneales, espinales y de nervios periféricos, meningiomas intracraneales de cualquier localización en la que haya meninges, algunos afectando a la zona de los nervios ópticos a los que pueden presionar y atrofiar, e intrarraquídeos, y algunos tumores del sistema nervioso central (SNC) de bajo grado que pueden malignizar (ependimomas y gliomas).

### Schwannoma del octavo nervio craneal

Es el punto y seña de la NF2. Se origina en la rama superior del nervio vestibular (no se sabe la causa de esta predilección) y provoca sordera progresiva como primer signo, acompañándose en algunos casos de mareos y trastornos del equilibrio. La presentación de la NF2 con sintomatología auditiva en el niño es muy infrecuente. Ello ocurre sólo en el 15-30% de los casos (19). La presencia de estrabismo, paralización de los oculomotores por un meningioma en la zona de clinoides anteriores o de la pared de senos caver-



**Fig. 12-1.** RM enriquecida con Gadolinio en un adulto joven. La proyección axial muestra schwannoma vestibular bilateral (flechas) parcialmente extirpados y de mayor volumen en lado derecho.



**Fig. 12-2.** RM enriquecida con Gadolinio en un adulto joven. La proyección coronal muestra schwannoma en ambos nervios vestibulares (puntas de flechas) y un meningioma en la zona periférica del hemisferio cerebral izquierdo, próximo a la hoz del cerebro (flecha).

nosos, hipertensión intracraneal o sintomatología neurológica por la presencia de meningioma o de otros tipos de tumores distintos al schwannoma también son posibles como primer signo de la enfermedad, especialmente en niños y en adolescentes (14, 15, 19, 20). La atrofia muscular sectorial con neuropatía periférica, no relacionada con tumor concomitante, ha sido referida en algunos casos (21, 22).

El schwannoma vestibular es un tumor encapsulado integrado por células de Schwann, que crece alrededor de la rama superior del brazo vestibular del octavo nervio craneal, que aumenta de tamaño muy lentamente. Este tumor es uni o bilateral, y puede alcanzar volúmenes muy variables, a veces importantes. Histológicamente, contiene vasos y células Antoni A y Antoni B, que se tiñe con proteína S-100 y con vimentina (23). Aunque este tumor puede malignizarse espontáneamente, al igual que ocurre con los neurofibromas del sistema nervioso periférico, ello ocurre con una frecuencia diez veces mayor

si el tumor ha sido previamente irradiado (24). En cualquier caso, la malignización de los tumores tanto del SNC como del sistema nervioso periférico en la NF2, es mucho menos frecuente que en la NF1.

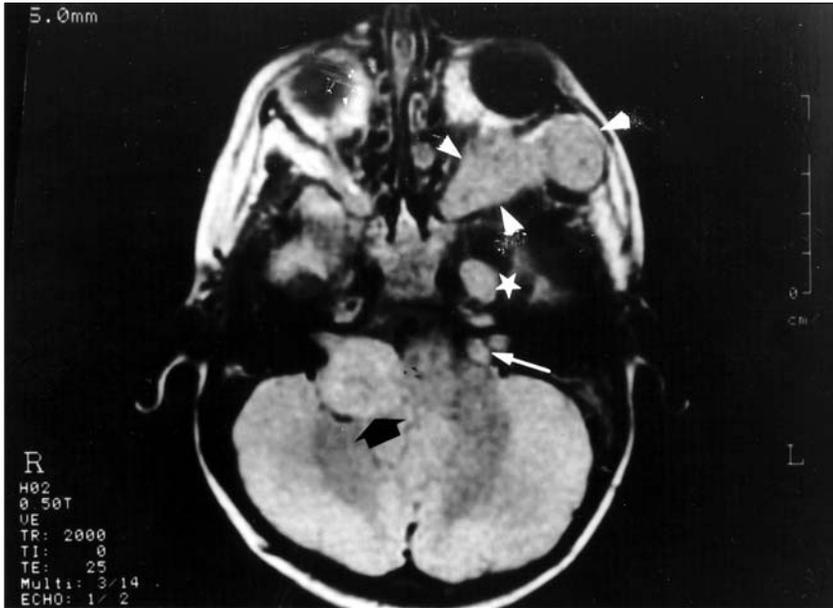
La resonancia magnética (RM) en T1 o en T2, pero especialmente cuando es enriquecida con gadolinio, muestra con mucha claridad la presencia de los schwannomas en los ángulos pontocerebelosos, así como sus tamaños, formas, crecimiento y afectación de las zonas vecinas, especialmente tronco cerebral y peñascos, así como los restos tumorales cuando se ha realizado previamente una extirpación incompleta. Las proyecciones axiales y coronales son las más idóneas (fig. 12-1 y 12-2). Pese a que se preconizan los estudios por audiometría y potenciales evocados auditivos de tronco cerebral como estudios muy aprovechables para saber la evolución de los schwannomas, e incluso para detectarlos en fases tempranas, aún antes de ser muy notoria la sordera (16, 25, 26), no cabe duda de que las posibilidades actuales de la imagen superan en objetividad a los datos neurofisiológicos. Además la RM permite ver en una sola imagen varios tumores al mismo tiempo, como ocurrió en un caso nuestro, que correspondía a una niña de un año y medio que presentaba varios meningiomas y schwannomas (fig.12-3), que habían comenzado a dar sintomatología clínica a la edad de un año.

En algunas ocasiones se ha descrito schwannoma del nervio facial bilateral, que también crecía en la zona del ángulo pontocerebeloso y provocaba pérdida de la audición, precisando su resección con las estructuras a las que envolvía y con malos resultados en la recuperación auditiva tras el implante coclear (27). El estudio genético mostró la existencia de una mutación en el gen de la NF2, por lo que el caso podría ser considerado como una variante de la NF2 (27). Además del octavo nervio craneal y del séptimo, el quinto nervio (trigémino) (28), óptico, y cualquier otro nervio intracraneal con fibras sensitivas, son potenciales candidatos a presentar tumores.

Los dos principales tratamientos consisten en la cirugía directa sobre el schwannoma vestibular y la radiocirugía. La cirugía directa es la técnica de elección cuando el tumor es voluminoso, con un tamaño superior a 3 cm. de diámetro y, por tanto, sin opciones para la radiocirugía. Existen varias opciones quirúrgicas, eligiéndose una u otra dependiendo de la zona del crecimiento tumoral, siendo las dos vías más utilizadas la translaberíntica y la suboccipital. El riesgo mayor de la cirugía lo constituye la alta posibilidad de dañar estructuras vecinas en el momento quirúrgico ya que la zona es difícil

de abordar y hay nervios craneales, como el facial, que suele estar englobado en el tumor y que es lesionado en un porcentaje elevado de casos, el neumogástrico, el glossofaríngeo, y en menor grado el hipogloso y el espinal. Los vasos sanguíneos, especialmente ramas de las arterias vertebrales, tampoco están exentas de riesgos. El tronco cerebral también puede ser lesionado y/o afectado funcionalmente tras la eliminación de una masa que lo comprimía y a veces lo desplazaba. No es infrecuente que quede cefalea, mareo y/o vértigo, inestabilidad, nistagmus, estrabismo, y a veces problemas para la marcha tras la extirpación de un schwannoma del nervio vestibular. La mayoría de los pacientes entran al quirófano con una pérdida importante de la audición a causa del tumor y salen totalmente sordos tras la extirpación de éste. No cabe duda de que un equipo de expertos bien preparados y con manejo de la microcirugía compuesto por neurocirujanos, otorrinolaringólogos y, a veces, oftalmólogos deben estar integrados en el protocolo de tratamiento de los schwannomas del nervio vestibular (29). En muchos casos habrá de complementarse este tratamiento con radioterapia o, incluso, con radiocirugía cuando, tras una extirpación parcial, haya quedado una masa tumoral con un diámetro inferior a 30 mm.

La radiocirugía tiene sus indicaciones, que son preciso recordar a los pacientes y familiares que, ante un tumor voluminoso y difícil de abordar, como son los schwannomas del octavo nervio craneal, siempre desean otra terapia menos agresiva que la cirugía. Las indicaciones para el tratamiento de radiocirugía son: 1. Tamaño del tumor con diámetro por debajo de 30 mm. 2. Pérdida de la audición por el oído ipsilateral. 3. Existencia de riesgo de compresión del tronco cerebral o de disfunción. La necrosis de una parte del tumor se consigue en más de la mitad de los casos antes del año que sigue a la radiocirugía, conservándose un grado útil de audición en el 33% (30). Existe riesgo de complicaciones neurológicas tras el tratamiento con la radiocirugía en la zona del nervio acústico, siendo la afectación del facial y del trigémino las más frecuentes, sin que se describan grandes diferencias entre las instituciones con amplia experiencia en este tipo de terapia (31). Los dos factores de riesgo más importantes son el tamaño del tumor y las dosis de radiación utilizadas. Las radiaciones dispersas que llegan al campo parenquimatoso que rodea al tumor, especialmente zonas del tronco cerebral, hacen que sea recomendable esperar algunos años entre el tratamiento del tumor en uno y otro lado cuando se trata de schwannoma vestibular bilateral.



**Fig. 12-3.** RM en T1 en una niña de 1 1/2 años con NF2. La proyección axial muestra la presencia de un voluminoso schwannoma vestibular en lado derecho (flecha negra gruesa), otro schwannoma vestibular de pequeño tamaño en lado izquierdo (flecha blanca), un meningioma de base, aunque no se descarta schwannoma del quinto nervio craneal (no confirmación histológica) en zona basal próxima a seno cavernoso izquierdo (estrella) y un voluminoso meningioma en zona de la pirámide orbitaria izquierda con crecimiento hacia zona lateral (puntas de flechas).

Tras la extirpación y/o la radiocirugía de los schwannomas auditivos queda la sordera, que hay que intentar paliar de la mejor forma posible. Ello se realiza mediante implantes cocleares o en el tronco cerebral. Los implantes hay que hacerlos compatibles con la posibilidad de practicarle controles de RM para ver la evolución que siguen el tumor y los tejidos nerviosos colindantes. Ello quiere decir que los implantes deben estar fabricados con materiales exentos de ser influenciados por campos magnéticos y, por tanto, que no se desplacen al hacer la RM (32).

Otra técnica rehabilitadora de la audición consiste en el implante auditivo en tronco cerebral para estimular desde allí. Todavía se encuentra en estudios preliminares y el fundamento es similar al del implante coclear, y está basado en la transmisión de la señal por vía transcutánea en sujetos con pérdida total de la audición. La implantación quirúrgica se hace generalmente, pero no siempre, al mismo tiempo de realizarse la resección del tumor, siendo la ruta

preferida la vía transmastoides-translaberíntica. El material del implante tampoco debe ser influenciado por la exploración de RM, ya que es preciso comprobar si la localización del electrodo se encuentra en el núcleo coclear complejo una vez puesto el implante para optimizar su efectividad (33). Parece que el implante coclear promete mejores niveles de audición que el implante en tronco cerebral (34).

## Meningiomas

Es el segundo tipo de tumor más frecuente en la NF2, considerándose que más del 50% de los sujetos con NF2 desarrollan meningiomas (35). Se puede encontrar en cualquier zona intracraneal e intrarraquídea, si bien sus localizaciones más frecuentes son la hoz del cerebro, las regiones occipital, frontal, temporal y parietal. También lo hemos observado en la fosa posterior. El meningioma intraorbitario de vías ópticas y el espinal también son tumores que se encuentran con cierta frecuencia en la NF2. La sospecha de NF2 en casos de meningiomas familiares, al igual que de schwannomas familiares, tiene su base en la rareza de la presentación de ambos tumores con carácter familiar no asociada a la NF2. Se considera que no menos del 10% de los sujetos que presentan meningioma aislado durante la niñez van a desarrollar en el futuro NF2 (19). La combinación de schwannomas y meningiomas en la zona del ángulo pontocerebeloso se observa entre el 1% y el 4% de los sujetos con NF2 (12). Así como el ritmo de crecimiento de los schwannomas viene a ser de 2mm por año (36) –más rápido en el niño que en el adulto (37)– los meningiomas lo hacen con más rapidez y alcanzan un tamaño mayor en menos tiempo. Ocasionalmente se han descrito gemelos monocigóticos con NF2 que presentaban varios tipos de tumores intracraneales e intraespinales –schwannoma bilateral del octavo nervio craneal y un importante número de meningiomas en diversas zonas intracraneales e intraespinales– que seguían viviendo con distinta calidad de vida cada uno de ellos a los 23 años tras diversas extirpaciones quirúrgicas (38).

El tratamiento de los meningiomas es quirúrgico, tanto en los intracraneales como en los espinales (39). La recurrencia del meningioma, sin embargo, es muy alta tras la cirugía pese a los avances en microcirugía experimentados en los últimos años. Esta alta recurrencia no tiene una clara explicación y se han sugerido diferentes posibilidades como causa de la misma. Entre ellas, resección incompleta, diseminación de fragmentos tumorales, e incluso creci-

miento de un tumor independiente al que se había resecado. Estudios por genética molecular han mostrado, en algunas series, que los tumores recurrentes se correspondían clónicamente con los primitivamente extirpados (39), lo que indicaría diseminación de fragmentos tumorales. Pese a que la ubicación de meningiomas en el canal espinal es muy frecuente, pocos precisan tratamiento quirúrgico, al igual que ocurre con otros tumores espinales asociados a la NF2. En cualquier caso, la extirpación total con curación definitiva no es frecuente. Muchos de los meningiomas intracraneales –base, foramen mágnum, zona de los senos cavernosos, tentorio- son difíciles de abordar quirúrgicamente. El alto número de meningiomas en un mismo sujeto y su rápido crecimiento hace que sea difícil también una planificación de tratamiento con radiocirugía pese a que pueden detectarse cuando su tamaño no ha sobrepasado los 30mm de diámetro.

Desde el punto de vista histológico, los meningiomas pueden corresponder a todos los tipos –meningotelial, fibroblástico y transicional- sin que puedan establecerse diferencias entre los asociados a la NF2 y los no asociados a ella (40).

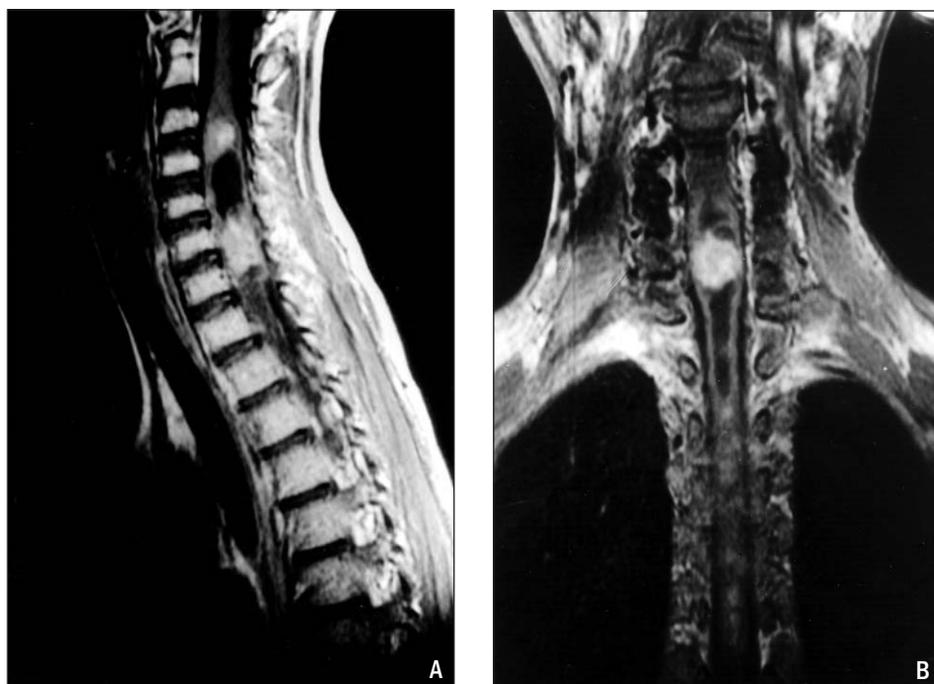
## Otros tumores

Además de schwannomas y meningiomas intracraneales e intrarraquídeos, cada vez se describen más tumores de otras naturalezas histológicas. Entre ellos están losependimomas de bajo grado y los gliomas. Son raros los tumores malignos. Malignizaciones tras radioterapia pueden encontrarse en algunos casos de NF2 asociados a tumores del sistema nervioso periférico (41).

El ganglioglioma espinal es un tumor muy raro asociado a la NF2, presentándose en edades muy tempranas y mostrando un crecimiento muy rápido en el único caso descrito, un niño de 2 años al que se le extirpó de forma aparentemente total una voluminosa tumoración cervical (42).

Los tumores espinales son visualizados hasta en el 90% de los casos con NF2 estudiados por RM en algunas series (18). Sin embargo, no más del 25-30% mostraron sintomatología neurológica, requiriendo extirpación tumoral para tratar la sintomatología (16-18, 43). Su localización puede tener lugar a cualquier nivel del canal espinal, estando usualmente los meningiomas extramedularmente y siendo difícil que alcancen gran tamaño, al menos en la infancia. Los astrocitomas, por el contrario, suelen estar intramedularmente y presentan zonas quísticas y zonas nodulares bien diferenciadas con la RM,

incluso sin la ayuda de contraste paramagnético (fig. 12-4). Pese al gran volumen que alcanzan estos tumores y al aparente escaso parénquima medular, que queda para el paso de las vías nerviosas ascendentes y descendentes, los sujetos que presentan estos tumores pueden estar asintomáticos durante muchos años. El tratamiento quirúrgico agresivo de estos tumores voluminosos puede ir acompañado de secuelas graves, aunque un crecimiento muy rápido puede hacer inevitable la intervención en algunos casos. La malignización de los tumores espinales –gliomas, ependimomas, meningiomas– es sumamente rara.



**Fig. 12-4.** Astrocitoma intramedular en la región cervico-dorsal en un niño de 14 años con NF2. La RM enriquecida con Gadolinio muestra en corte sagital (a) dos zonas medulares mediales voluminosas con partes quísticas supra e infranodulares, y en corte coronal (b) dos zonas nodulares acompañadas de amplias zonas quísticas, con una delgada capa de tejido nervioso medular en partes laterales (no verificación histológica).

Los schwannomas espinales pueden desarrollarse en más del 80% de los casos de NF2 (44). Pueden ser únicos o múltiples y aparecer en cualquier zona a lo largo de los espacios espinales. Su crecimiento suele ser “en reloj de arena” y pocas veces dan sintomatología clínica ni necesitan extirpación.

Existen casos “frontera” con tumores “en reloj de arena” que nacen en los nervios periféricos de la parte lateral espinal o incluso en nervios periféricos –tibial, peroneo, radial, mediano, cubital, etc.- que parecen corresponder a neurofibromas de la NF1. El hecho de que las manifestaciones cutáneas del paciente no sean muy ricas, o que no se cumpla con todos los criterios de la NF1, nos puede hacer dudar de que pueda tratarse verdaderamente de un caso de NF1 o bien que pueda corresponder a NF2. Tras la extirpación, que se llega a hacer con cierta facilidad y sin dañar el nervio en el que asienta por parte de un cirujano experto, es la histología la que dice si el tumor es un schwannoma (NF2) o es un neurofibroma (NF1). Hay otros tipos de patología asociada a la NF2, como pueden ser las lesiones hamartomatosas, que quedan en un campo de naturaleza entre malformación y tumor, como son la meningoangiomatosis, los microhamartomas gliales, los pequeños nódulos por proliferación de células de Schwann a los que se conocen como Schwannosis. Todos ellos suelen ser hallazgos de autopsia o casuales y rara vez dan síntomas clínicos.

## Alteraciones oftalmológicas

Aunque es la faceta menos conocida de la NF2, es uno de los hechos diagnósticos de la enfermedad. La presencia de cataratas ha sido referida en un 60-80% de los pacientes (43, 45, 46). Usualmente son de carácter presenil y consisten en opacidades lenticulares subcapsulares posteriores, que raras veces requieren extirpación.

Otras alteraciones oculares y/o visuales referidas son: anormalidades retinianas (22%), ambliopía y/o estrabismo (12%), opacidad corneal (11%), tumores en la órbita o en el nervio óptico (9%) y otras alteraciones menores (46, 47).

## Alteraciones moleculares

Las bases moleculares de la NF2 son expuestas en el capítulo 15. La transmisión de la NF2 se lleva a cabo a través de la disminución de la expresión de la proteína, llamada merlina o schwannomina, que es un supresor del gen tumoral de los diversos procesos expansivos relacionados con la NF2. Ello ocurre en la casi totalidad de los tumores, con alteraciones histológicamente benignas en la mayoría de los casos. Se ha visto, sin embargo, que en los meningiomas meningoteliales, un tipo de meningioma que provoca alteraciones clínicas similares a las otras variedades ya mencionadas anteriormente, presentan alteraciones moleculares que raramente quedan reflejadas en la expresión de la proteína genética ligada a la NF2 (48).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wishart JH. Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg J* 1822; 18: 393-7.
2. Von Recklinghausen F. Über die multiplen fibroma der haut und ihre beziehung zu den multiplen neuromen. Berlin: A Hirschwald 1882.
3. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LG et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell* 1987; 49: 589-94.
4. Rouleau G, Seizinger BR, Wertelecki W et al. Genetic linkaje analysis of bilateral acoustic neurofibromatosis to a ADN marker on chromosome 22. *Nature* 1987; 329: 246-8.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1987; 45: 575-9.
6. Cushing H. Tumors of the nervus acusticus and the syndrome of the cerebello-pontine angle. Philadelphia. WB Saunders 1917.
7. Henneberg K, Koch M. Über "Centrale" Neurofibromatose und die Geschwulste des Klein-hirnbrückenwinkels (Acusticusneurome). *Arch Psy Nervenkr* 1903; 36: 251-304.
8. Bassoe P, Nuzum F. Report of a case of central and peripheral neurofibromatosis. *J Nerv Ment Dis* 1915; 42: 785-96.
9. Worster-Drought C, Carnegie Dickson WE, Mc Menemey WH. Multiple meningeal and perineural tumours with analogous changes in the glia and ependyma (neurofibroblastomatosis): with report of two cases. *Brain* 1937; 60: 85-117.
10. Gardner WJ, Frazier CH. Bilateral acoustic neurofibromas: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty eight members. *Arch Neurol Psychiatry* 1930; 23: 266-302.
11. Young DF, Eldridge R, Gardner WJ. Bilateral acoustic neuroma in a large kindred. *JAMA* 1970; 214: 347-53.
12. Antinheimo J, Sankila R, Carpen O et al. Population based análisis of sporadic and NF2-associated meningiomas and schwannomas. *J Neurol* 2000; 54: 71-6.
13. Evans DGR, Huson SM, Donnai D et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect of severity. *J Med Genet* 1992; 29: 841-6.

14. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerber T. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma. Genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology* 1980; 30: 851-9.
15. Evans DG, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet* 2000; 37: 897-904.
16. Evans DGR, Newton V, Neary W et al. Use of MRI and audiological tests in presymptomatic diagnosis of type 2 neurofibromatosis (NF2). *J Med Genet* 2000; 37: 944-7.
17. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994; 52: 450-1.
18. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996; 38: 880-5.
19. Evans DGR, Birch JM, Ramsden R. Pediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1998; 81: 496-9.
20. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1539-43.
21. Thomas PK, King RHM, Chiang TR, Scaravilli F, Sharma AK, Downie AW. Neurofibromatosis neuropathy. *Muscle Nerve* 1990; 13: 93-101.
22. Triverdi R, Byrne J, Huson SM, Donaghy M. Focal amyotrophy in neurofibromatosis 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 257-61.
23. Sobel RA, Wang Y. Vestibular (acoustic) schwannomas: histological features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 106-13.
24. Baser ME, Evans DGR, Jackler RK, Sujansky E, Rubenstein A. Malignant peripheral nerve sheath tumors, radiotherapy, and neurofibromatosis 2. *Br J Cancer* 2000; 82: 998.
25. Matthies C, Samii M. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for evaluation and prediction of auditory function in 420 cases. *Neurosurgery* 1997; 40: 912-29.
26. Lalwani AK, Abaza MM, Makariou EV, Armstrong M. Audiologic presentation of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *Am J Otolaryngol* 1998; 19: 352-7.
27. Fenton JE, Morrin MM, Smail M, Sterkers O, Sterkers JM. Bilateral facial nerve schwannomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 133-5.

28. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996; 38: 880-5.
29. Slatlery WM, Brackmann DE, Hitselberger W. Hearing preservation in neurofibromatosis type 2. *Am J Otol* 1998; 19: 638-43.
30. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y. Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. *Surg Neurol* 2000; 53: 383-9.
31. Ito K, Shin M, Matsuzaki M, Sugawara K, Sasaki T. Risk factors for neurological complications after acoustic neurinoma radiosurgery: refinement from further experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 75-80.
32. Graham J, Lynch C, Weber B et al. The magnetless Clarion cochlear implant in a patient with neurofibromatosis 2. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 458-63.
33. Laszig R, Marangos N, Sollmann WP, Ramsden RT. Central electrical stimulation of the auditory pathway in neurofibromatosis type 2. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 110-5.
34. Temple RH, Axon PR, Ramsden RT et al. Auditory rehabilitation in neurofibromatosis type 2: a case for cochlear implantation. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 161-3.
35. Lanszus K, Vahldiek F, Mautner VF et al. Allelic losses in neurofibromatosis 2-associated meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 504-12.
36. Fucci MJ, Buchman CA, Brackmann DE, Berliner KI. Acoustic tumour growth: implications for treatment choices. *Am J Otol* 1999; 20: 495-9.
37. Baser M, Mautner VF, Thakkar SD, Kluwe L. The natural history of neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 1992; 63 (suppl 4): A 63.
38. Harada H, Kumon Y, Hatta N, Sakaki S, Ohta S. Neurofibromatosis type 2 with multiple primary brain tumors in monozygotic twins. *Surg Neurol* 1999; 51: 528-35.
39. von Deimling A, Larson J, Wellenreuther R et al. Clonal origin of recurrent meningiomas. *Brain Pathol* 1999; 9: 645-50.
40. Antinheimo J, Haapasalo H, Haltia M et al. Proliferation potential and histological features in neurofibromatosis 2-associated and sporadic meningiomas. *J Neurosurg* 1997; 87: 610-4.
41. Baser ME, Evans DGR, Jackler RK, Sujansky E, Rubenstein A. Malignant peripheral nerve sheath tumors, radiotherapy, and neurofibromatosis 2. *Br J Cancer* 2000; 82: 998.

42. Sawin PD, Theodore N, Rekate HL. Spinal cord ganglioglioma in a child with neurofibromatosis type 2. Case report and literature review. *J Neurosurg* 1999; 90: 231-3.
43. Evans DGR, Huson SM, Donnai D et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992; 84: 603-18.
44. Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M et al. Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 951-5.
45. Kaiser-Kupfer MI, Freidlin V, Datiles MB, Eldridge R. The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 541-4.
46. Ragge NK, Baser ME, Klein J et al. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 634-41.
47. Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI. Visual impairment in patients with neurofibromatosis 2. *Neurology* 1993; 43: 622-3.
48. Evans JJ, Jeun SS, Lee JH et al. Molecular alterations in the neurofibromatosis type 2 gene and its protein rarely occurring in meningeothelial meningiomas. *J Neurosurg* 2001; 111-7.



## CAPÍTULO 13

### COMPRENDIENDO UNA ENFERMEDAD HEREDITARIA: CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA.

**Dra. M<sup>a</sup> Carmen Valero**

**Dra. Concepción Hernández-Chico**

Durante la última década hemos asistido a un gran desarrollo en el conocimiento de las bases de la herencia, que en parte culminó con la entrega de una primera lectura completa del genoma humano y la determinación de que éste consta de 30.000 a 40.000 genes. Hoy la genética juega un papel importante en la práctica de la medicina clínica y ha llegado a formar parte, en cierto modo, de nuestra vida cotidiana, pero ésta situación no siempre ha sido así. De hecho, ha existido un retraso histórico en el reconocimiento de la importancia de la genética en las diferentes áreas del conocimiento científico.

Toda enfermedad genética implica alteración a nivel celular. Por esta razón, a lo largo de este capítulo trataremos de explicar la biología celular básica para entender una enfermedad genética. En él se reseñan determinados conceptos y vocablos que aparecerán en los capítulos posteriores; en los que se tratan específicamente la genética, diagnóstico genético y la investigación de las Neurofibromatosis 1 y 2.

#### **Breve historia de la genética.**

Aunque la herencia de determinadas características o rasgos físicos ha suscitado la curiosidad a lo largo de los siglos, la aplicación de la genética al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades es un hecho relativamente reciente. Gregor Mendel, “padre” de la genética, mediante sus experimentos con guisantes formuló, en 1895, una serie de principios fundamentales que establecieron las bases de la herencia, pero que cayeron en el olvido y no fueron redescubiertos hasta primeros del siglo XX por tres científicos en tres países diferentes; Landsteiner descubrió el sistema ABO de los grupos sanguíneos, Garrod describió la alcaptonuria como error heredado del metabolismo y, en 1909, Johannsen acuñó el término gen para describir la unidad básica de herencia.

En los años siguientes se abrió un periodo muy fructífero tanto teórico como experimental. Una nueva fase de la investigación genética empezó con la utilización de modelos animales y vegetales, entre ellos la utilización de la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*) por Morgan y colaboradores. Una de las primeras cuestiones que Morgan pudo establecer de forma precisa fue el mecanismo de la determinación del sexo en los animales. Hacia 1927, Muller (colaborador de Morgan) probó que la irradiación de las moscas con rayos X aumentaba la frecuencia de mutación de los genes. Los cruzamientos entre moscas confirmaron los trabajos de Mendel y abrieron una nueva perspectiva de la genética, los genes están localizados en cromosomas. Algunos genes se transmiten “ligados” pero algunas veces, a pesar de su ligamiento físico, se produce una cierta “recombinación” entre los genes del mismo cromosoma. En 1944, Avery demostró que los genes están compuestos por ácido desoxirribonucleico, DNA.

Uno de los mayores logros durante los años 50, que estableció las bases de lo que hoy se conoce como Genética Molecular, fue la descripción por James Watson y Francis Crick (1953) de la estructura física del DNA. Hasta 1956 no se determinó el número exacto de cromosomas que portaba la especie humana, 46. Este hecho permitió determinar en 1959 que el síndrome de Down estaba causado por una copia extra del cromosoma 21.

Durante los años 60 y 70 hubo un gran desarrollo de tecnologías y metodologías de genética molecular, que permitieron la concienciación del papel de los determinantes genéticos en las enfermedades humanas.

En las pasadas décadas se han identificado aproximadamente 1.500 genes cuya alteración es causa de enfermedad. Como se ha citado en la introducción, la primera lectura del genoma humano ha postulado la existencia de unos 30.000 a 40.000 genes. La identificación de mutación en otros muchos genes se multiplicará ahora más velozmente.

## **Anatomía celular básica.**

Al observar cualquier célula de nuestro organismo al microscopio, a excepción de los eritrocitos, distinguimos un núcleo y un citoplasma con varias organelas y membranas. El núcleo contiene la mayoría de la información genética de la célula. Si la célula no está en división, el núcleo tiene un aspecto granular debido a una substancia, la cromatina. Justo antes de la división celular, la cromatina se condensa formando unas estructuras llamadas

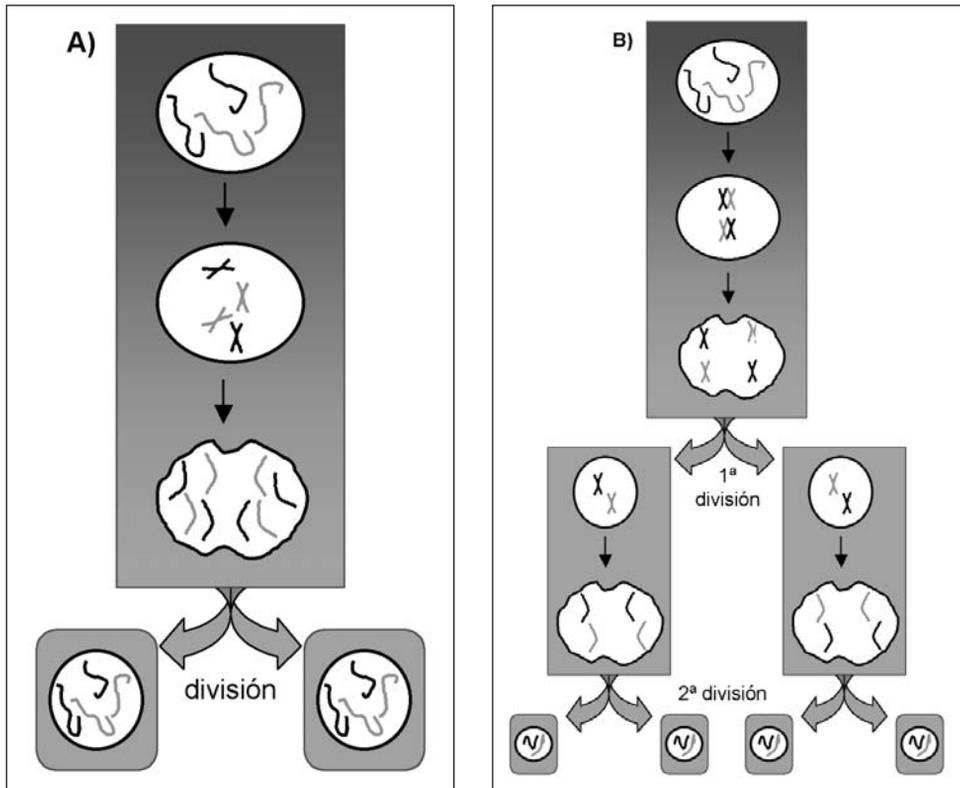
cromosomas. Los genes residen en los cromosomas; se transmiten de padres a hijos, y por ello, se consideran las unidades básicas de la herencia. Los genes están compuestos por ácido desoxirribonucleico, DNA.

Todas las células, menos los gametos (células reproductoras, óvulos y espermatozoides), contienen 23 pares de cromosomas. Un cromosoma de cada par se hereda del padre y otro de la madre. Uno de los pares de cromosomas determina el sexo del individuo y, por ello, se les llama cromosomas sexuales. Los varones tienen un cromosoma Y heredado del padre y un cromosoma X heredado de la madre. Las mujeres tienen dos cromosomas X, uno heredado de cada progenitor. Los 22 pares restantes se denominan autosomas. Los autosomas se han numerado, salvo excepciones, en función del tamaño y clasificados en grupos en función de la posición del centrómero (constricción primaria). Cada uno de los cromosomas de un par son cromosomas homólogos; estos cromosomas no son copias idénticas, cada uno se hereda de un progenitor.

## El ciclo celular

Todo ser humano se desarrolla a partir de una sola célula, el cigoto (óvulo fertilizado por un espermatozoide), que se divide hasta constituir el individuo. Muy pocas células se mantienen durante toda la vida del individuo, la mayoría mueren y son reemplazadas por otras nuevas. Ambos procesos, desarrollo y reparación, requieren la formación de células nuevas. La división celular que origina dos células hijas con idéntica información genética consta de dos procesos: la mitosis o división nuclear y la citocinesis o división citoplásmica (Fig.13-1A). Al periodo antes de la división, en el que la célula duplica su contenido y se produce la síntesis de proteínas, se le conoce como interfase. La célula se pasa la mayoría de su vida en interfase. El ciclo celular es una alternancia entre división e interfase. La duración del ciclo celular varía de unas células a otras. Unas lo completan en horas, otras en un año o, incluso algunas, como las neuronas, que prácticamente han perdido, en adultos, la capacidad de dividirse.

Las células somáticas (cualquier célula a excepción de los gametos) contienen un par de cada cromosoma o, dicho de otro modo, contienen dos copias de cada gen y se dice que son diploides. Los gametos sólo contienen un cromosoma de cada par, una copia de un gen y se dice que son haploides. Las células somáticas se dividen y mantienen su estado diploide en generaciones sucesivas mediante el proceso descrito anteriormente, la mitosis.



**Fig. 13-1.A-B.** A) Mitosis, proceso por el cual una célula diploide da lugar a dos células hijas diploides idénticas. Para ello los cromosomas de la célula original se replican y una copia de cada cromosoma a cada una de las células hijas. B) Meiosis, división celular mediante la cual una célula diploide origina células haploides, gametos. Este proceso consta de dos divisiones pero solo una replicación, antes de la primera división los cromosomas se replican y se aparean los homólogos. Durante el apareamiento de los cromosomas homólogos se puede producir recombinación. Luego, estos cromosomas replicados se separan y solo una copia de cada cromosoma homólogo pasa a las células hijas. Cada célula sufre una segunda división produciendo los gametos.

El significado genético de la mitosis es asegurar la conservación del patrimonio hereditario nuclear. Los gametos adquieren su estado haploide mediante la meiosis (Fig.13-1B), proceso que reduce la dotación genética de las células germinales a la mitad. El significado genético de la meiosis es doble; por un lado, reducción a la mitad del material genético que han de transmitir los gametos; de manera que, al producirse la fecundación, se restaure la constitución cromosómica normal de la especie, si esto no fuera así, se duplicaría el material genético de generación en generación. El segundo significado se refiere a la recombinación genética que se origina como consecuencia del

sobrecruzamiento de los cromosomas. Durante la meiosis (en la profase I) los cromosomas homólogos intercambian material genético, produciéndose cromosomas que consisten en combinaciones de partes de los cromosomas originales (Fig.13-2). El cromosoma que hereda un niño, por ejemplo de su madre, prácticamente nunca es exactamente el mismo que cualquiera de las copias de dicho cromosoma en el genoma de la madre. Mas bien el cromosoma del hijo constituye un conjunto de retazos que contiene porciones alternantes del cromosoma de la abuela materna y del abuelo materno. Por todo ello, la recombinación es una de las fuentes de variabilidad genética.

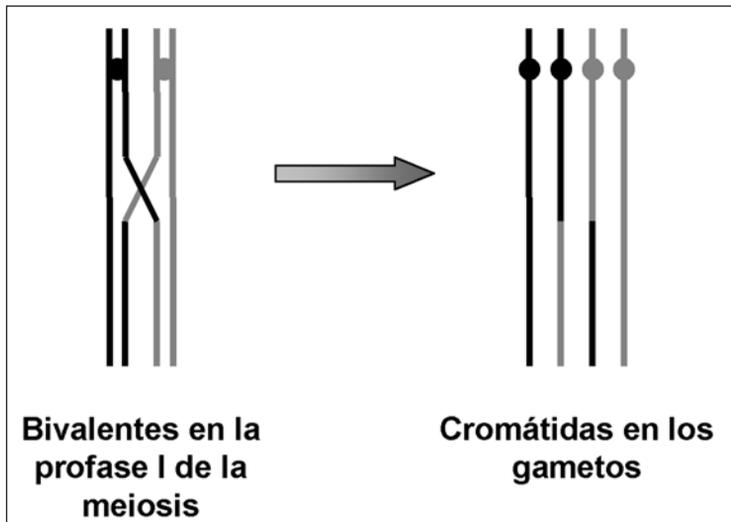


Fig. 13-2. La recombinación resulta en un intercambio de material genético entre los cromosomas homólogos.

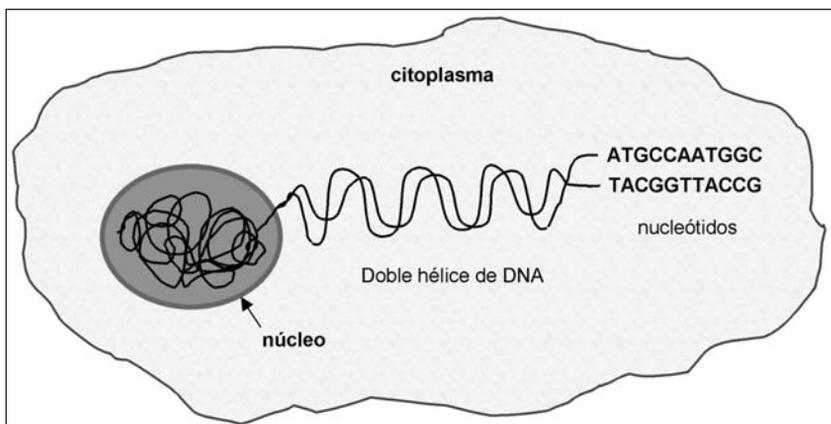
### La herencia a nivel molecular: DNA, RNA y proteínas.

La Genética Molecular estudia la información contenida en el DNA y cómo se utiliza dicha información para dar lugar a las proteínas. En los eucariotas (organismos cuyas células tienen núcleo definido), el contenido de DNA no mantiene una relación lineal con la complejidad biológica. Es importante señalar que menos del 1,5% del DNA codifica para proteínas. La inmensa mayoría de nuestro material genético se encuentra en los intrones (24%) y en las regiones intergénicas (75%), no codifica para proteínas y desconocemos su función.

## Ácido desoxirribonucleico -DNA- Composición y estructura

El núcleo de la célula contiene la inmensa mayoría de la información genética requerida para formar un individuo. Físicamente, el componente básico de los cromosomas es el ácido desoxirribonucleico, DNA. La molécula de DNA tiene tres componentes: un azúcar (desoxi-D-ribosa), un grupo fosfato y cuatro bases nitrogenadas. Dos de las bases son pirimidinas; Citosina (C) y Timina (T) y las otras dos son purinas; Adenina (A) y Guanina (G). Estos componentes se unen formando la subunidad básica, el nucleótido. Los nucleótidos están enlazados formando una cadena. El DNA consta de dos cadenas entrelazadas “antiparalelas”, es decir, cadenas que tienen direcciones opuestas. La estructura que forman estas cadenas es una doble hélice; dicha estructura mantiene la estabilidad mediante enlaces débiles (puentes de hidrógeno), de tal forma que la timina se une con la adenina y la citosina con la guanosina. En el núcleo, la doble hélice de DNA se condensa y empaqueta formando una estructura superenrollada (Fig.13-3). La doble hélice es una estructura dinámica, que se “abre” y se “cierra” durante el ciclo celular.

La célula al dividirse tiene que hacer una copia idéntica del DNA. El proceso de copia del material genético se denomina replicación y ocurre en el núcleo. En un momento dado, la doble hélice se rompe en puntos determinados y las dos cadenas quedan separadas puntualmente. Dado que las cadenas son “complementarias”, el punto de ruptura sirve de molde para hacer la réplica.



**Fig. 13-3.** En el núcleo de la célula se encuentra la inmensa mayoría de la información genética. El DNA es el componente básico de los cromosomas y consta de dos cadenas de nucleótidos antiparalelas formando una doble hélice.

## De genes a proteínas.

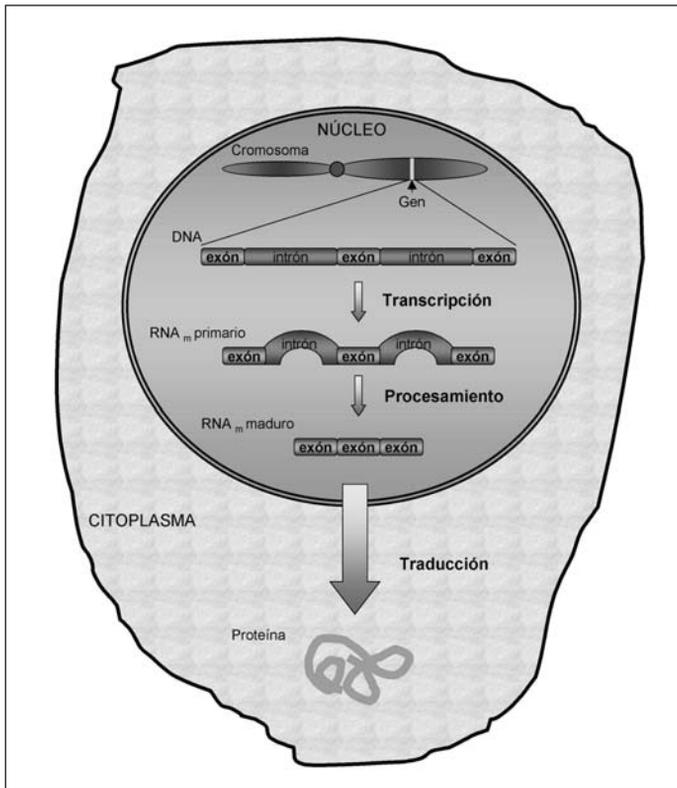
La información que contiene el DNA debe ser transportada al citoplasma para que allí tenga lugar la síntesis de proteínas. El transvase de información es universal:

### DNA → RNA → Proteína

El primer proceso, el paso de DNA a RNA, ocurre en el núcleo y se llama transcripción. La composición del RNA es similar a la del DNA, pero contiene como azúcar la ribosa en vez de desoxi-D-ribosa y Uracilo (U) en vez de Timina. El RNA generalmente es una cadena sencilla, no suele formar estructuras más complejas. El RNA transcrito utilizando el DNA como molde se llama RNA mensajero (RNAm). La transcripción está muy regulada; en un primer proceso se forma una molécula de RNA totalmente complementaria al DNA molde. Dicha molécula, transcrito primario, sufre una serie de modificaciones que le confieren estabilidad. Posteriormente, antes de abandonar el núcleo para ir al citoplasma, se procesa; descartándose determinados fragmentos no codificantes para proteínas, intrones, y uniéndose los codificantes, exones. El RNA resultante se llama RNA maduro y es el que sale al citoplasma para ser traducido a proteína (Fig.13-4). Determinados RNAs sufren diferente procesamiento de exones, dependiendo del tejido en el que sean procesados, procesamiento alternativo; de este modo un mismo gen puede dar lugar a diversos RNAs que, posteriormente, podrán traducirse en diversas proteínas.

Las proteínas o polipéptidos están compuestos por aminoácidos. Dado que existen 20 aminoácidos diferentes y tan sólo 4 bases diferentes en el RNA, el código genético no puede ser “una base = un aminoácido”. El código utilizado está basado en triplete o codón (combinación de tres bases). De éste modo, los 20 aminoácidos se codificarían con 64 combinaciones posibles (en realidad son 61, porque 3 de los codones son de parada de síntesis). Se dice que el código es degenerado, algunos aminoácidos son codificados por varios codones, pero siempre un codón sólo codifica para un aminoácido.

El proceso de traducción, paso de RNAm a proteína, es complejo. El RNAm no puede unir directamente los aminoácidos y necesita un intermediario, RNA transferente (RNAt). Dicho RNAt tiene forma de trébol que en una de sus “hojas” tiene una secuencia llamada anticodón que es complementaria al codón. La “maquinaria” celular dónde se produce la síntesis de proteínas se encuentra en el citoplasma y es el ribosoma. El ribosoma primero se une al

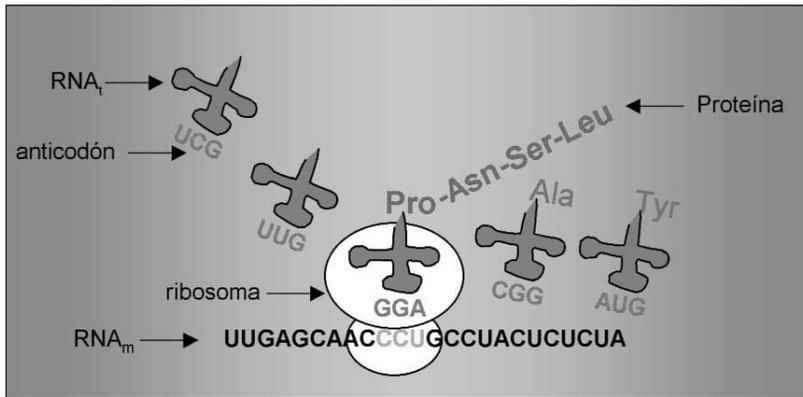


**Fig.13-4.** El transvase de información es universal. La transcripción y el procesamiento ocurren en el núcleo mientras que la traducción ocurre en el citoplasma.

sitio de iniciación de la síntesis en el RNAm, después une el RNAt en la superficie y permite la interacción entre el RNAm y el RNAt. Una vez incorporado el aminoácido correspondiente, se desplaza al siguiente codón, y así sucesivamente hasta que el ribosoma llega a uno de los codones de parada en el RNAm y la traducción cesa (Fig. 13-5). Las modificaciones post-traduccionales de las proteínas son frecuentes y consisten en la adición de grupos químicos específicos (p.e. modificaciones por glicosilación, fosforilación o por adición de lípidos) o por fragmentación del polipéptido (p.e. hormonas, neuropéptidos, etc...)

## Los genes como unidades que mutan: Variación genética.

Antes de pasar a describir detalladamente la genética de las Neurofibromatosis reseñaremos varios conceptos generales. Es importante distinguir entre la apariencia de un organismo (aquello que vemos) y aquello que lo constituye genéticamente. Llamamos fenotipo a los rasgos o características que observamos o que podemos medir y genotipo a los elementos genéticos



**Fig.13-5.** Traducción del RNA mensajero a aminoácidos. El ribosoma se mueve a lo largo del RNAm. Cada codón del RNAm es reconocido el anticodón complementario del RNA<sub>t</sub> correspondiente, incorporando el aminoácido específico a la cadena polipeptídica.

responsables de un determinado fenotipo. La repercusión del factor genético en el fenotipo varía en complejidad. Los humanos, fenotípicamente presentamos una gran diversidad, sin embargo nuestra variación genética es mucho menor. La reciente lectura del genoma humano ha mostrado que entre un hombre y otro no hay una variación genética superior al 0,1% en todo el genoma; los análisis realizados hasta la fecha predicen que menos del 1% de esta variación podría repercutir en la función normal de las proteínas. Por tanto, podemos considerar que el fenotipo es el resultado de la “interacción” del genotipo y los factores ambientales. Es importante señalar que el genotipo incluye aquellos elementos genéticos que son sensores o receptores de los factores ambientales influenciando, por ejemplo, en las características antropológicas del individuo o en el riesgo de padecer determinadas enfermedades.

El origen de la variación genética es la mutación, cambio en la secuencia del DNA. Como consecuencia de la mutación, en términos de secuencia, un gen puede ser distinto entre diferentes individuos. La diferencia de secuencia en una determinada localización cromosómica (locus) se llama alelo. Aquel individuo que tiene los dos alelos iguales para un locus se dice que es homocigoto, mientras que si tiene alelos distintos se le llama heterocigoto. Hay determinadas localizaciones cromosómicas (loci, plural de locus) que varían mucho en la población, porque tienen dos o más alelos, a estos loci se les llama polimorfismos. Hay que tener presente que no siempre que se produce una mutación se origina patología.

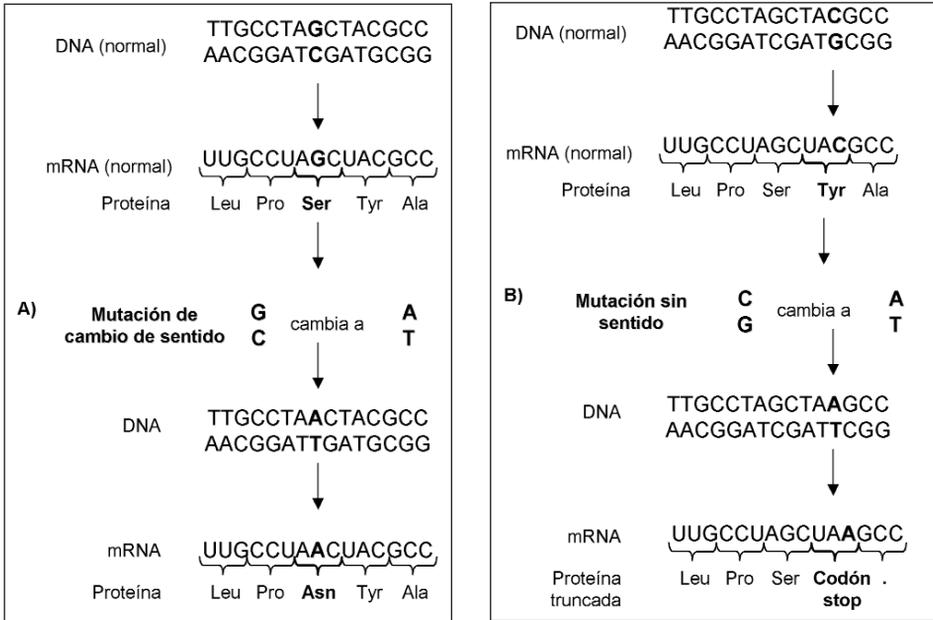
Fenotípicamente, se dice que una característica o rasgo es recesivo si sólo se manifiesta en estado homocigoto (dos alelos iguales) y dominante si la característica se manifiesta en estado heterocigoto (dos alelos distintos). La dominancia o recesividad son propiedades de los rasgos y no de los genes. Por otro lado, genotipos distintos pueden tener el mismo fenotipo, éste es el caso de homocigoto dominante y heterocigoto.

La mutación puede producirse en cualquier célula del cuerpo pero sólo se transmitirán aquellas mutaciones que se han producido en los gametos. Algunas mutaciones consisten en la alteración del número o de la estructura de los cromosomas. La estructura de los cromosomas puede alterarse por delección (pérdida de material genético), translocación (intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos), inversión o duplicación de determinado fragmento del cromosoma. Estas mutaciones pueden llegar a observarse en el microscopio y, por ello, se las denomina alteraciones citogenéticas. Los hallazgos de dos pacientes de Neurofibromatosis tipo 1 que portaban translocaciones balanceadas en el cromosoma 17 proporcionaron los puntos físicos de referencia para la clonación del gen NF1.

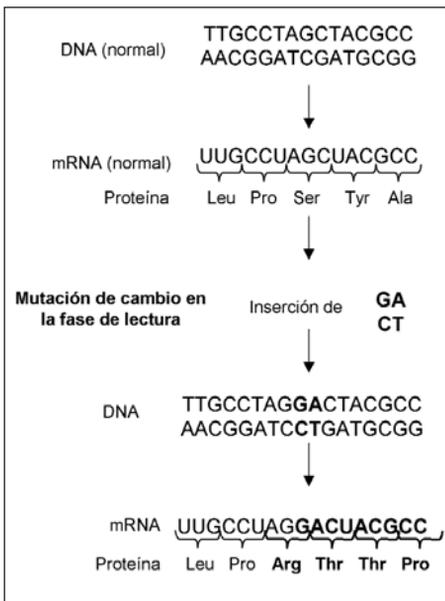
Otras mutaciones, denominadas globalmente “cambios puntuales”, afectan a la secuencia codificante de un gen, o a las secuencias reguladoras del mismo, y no son observables al microscopio. A continuación describiremos solamente aquellos tipos de mutaciones que han sido detectadas en los genes de las Neurofibromatosis. Un primer tipo de estas mutaciones es la sustitución de una base. La sustitución puede originar un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína o no. Dado que el código genético es redundante (un aminoácido puede ser codificado por varios codones), puede que la mutación no tenga consecuencias, sea silenciosa al no cambiar el aminoácido. Aquellas sustituciones que originan consecuencias principalmente son de dos tipos: cambio de sentido (missense) (Fig.13-6A), producen cambio de un aminoácido y sin sentido (nonsense), originan uno de los tres codones de parada de la traducción resultando en la terminación prematura de la proteína (Fig.13-6B).

Otros tipos de mutaciones no silenciosas son las pequeñas delecciones e inserciones de una o varias bases. Estas mutaciones pueden producir pérdida o ganancia de aminoácidos en la proteína. Dado que el código genético está basado en tripletes, si el número de bases perdidas o incorporadas no es múltiplo de tres se originará una alteración en la fase de lectura del gen (frameshift) (Fig.13-7). Frecuentemente, este tipo de mutaciones origina un

codón de parada prematuro posterior al sitio de delección o inserción, resultando en una proteína truncada.



**Fig.13-6 A y B.** Mutaciones no silenciosas: A) Las mutaciones de cambio de sentido originan un cambio en un aminoácido. B) Las mutaciones sin sentido originan un codón de parada.



**Fig. 13-7.** Mutaciones no silenciosas (continuación): Cambio en la fase de lectura. Delecciones o inserciones de varias bases que pueden originar pérdida o ganancia de aminoácidos. Si el número de bases no es múltiplo de tres se originará un cambio en la fase de lectura.

Otras mutaciones pueden alterar el procesamiento de los intrones en el RNA primario (mutaciones de splicing), originándose excisión aberrante de intrones y la producción de un RNAm diferente.

Por último, existen mutaciones que alteran las regiones reguladoras de la transcripción o de la traducción del gen y que, generalmente, originan un descenso en la producción de la proteína.

## **Las Neurofibromatosis 1 y 2, enfermedades monogénicas.**

Las características genéticas más simples son aquellas cuya presencia o ausencia depende únicamente de un solo gen. Estas características se llaman Mendelianas. Hasta la fecha se han descrito miles de rasgos mendelianos y de alteraciones en genes causantes de patología (se detallan en una base de datos llamada OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man;

<http://ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>).

Las enfermedades monogénicas son aquellas causadas por alteración en un único gen. Pueden ser autosómicas (el gen que las determina está localizado en un autosoma) o ligadas al sexo (el gen que las determina se encuentra en uno de los cromosomas sexuales). A su vez, las autosómicas y las ligadas al cromosoma X pueden ser dominantes o recesivas.

A continuación describiremos someramente las características genéticas comunes de las neurofibromatosis tipo 1 y 2. Ambas neurofibromatosis son enfermedades genéticas con herencia autosómica dominante. Los genes NF1 y NF2 se localizan en cromosomas autosomas, el 17 y 22, respectivamente. Por ello, se dice que su herencia es autosómica. La mutación causante de la enfermedad se encuentra sólo en una de las copias del gen. Dado que los autosomas son iguales en hombres y mujeres, el gen defectuoso puede estar presente tanto en hombres como en mujeres (afecta por igual a ambos sexos) y puede ser transmitido por ambos sexos al hijo o a la hija.

Fenotípicamente, el rasgo NF (padecer la enfermedad, bien NF1 bien NF2) es dominante; basta con que uno de los dos genes que toda persona tiene sea defectuoso para padecer la enfermedad (Fig. 13-8). La herencia autosómica dominante es de transmisión vertical de padres a hijos, no hay salto generacional.

Aproximadamente, la mitad de los casos de Neurofibromatosis son heredados de un padre o una madre afectado de NF. La otra mitad de los casos aparecen por mutación espontánea en el espermatozoide o en el óvulo o en el cigoto: los padres no padecen NF.

Una persona afectada de NF, bien porque la ha heredado bien porque es resultado de mutación espontánea, tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos (Fig. 13-9).

Ambas Neurofibromatosis tienen penetrancia completa, si se tiene el genotipo de la enfermedad se manifiesta fenotipo. Los síntomas, generalmente, aparecen en la infancia o en la adolescencia. Las Neurofibromatosis, especialmente la NF1, tienen una expresión muy variable. La expresión puede variar incluso dentro de una misma familia: un progenitor afectado levemente puede tener una descendencia gravemente afectada y, por el contrario, un progenitor severamente afectado puede tener una descendencia afectada levemente.

Por último, en ambas Neurofibromatosis se han descrito casos de mosaïcismo. Un individuo mosaico es aquél que tiene dos o más tipos de células genéticamente distintas. Este hecho puede alterar el patrón de herencia y modificar la expresión de la enfermedad.



Fig. 13-8. Herencia Dominante. Representación de las formas alternativas de un gen, la barra blanca representa el gen normal y la negra representa la forma mutante. En la herencia dominante tanto el heterocigoto (alelos distintos) como el homocigoto (alelos iguales) están afectados.

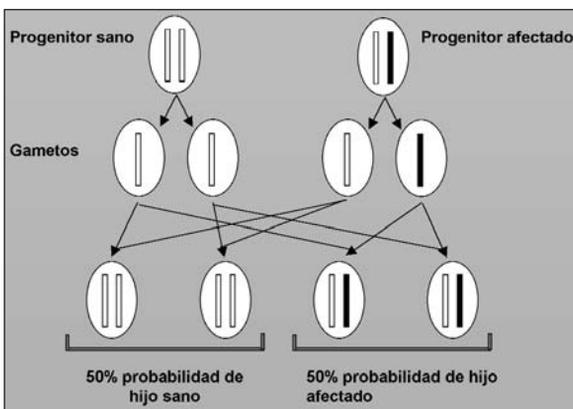


Fig.13-9. Si uno de los progenitores está afectado de Neurofibromatosis 1 ó 2 hay un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos.

## Bibliografía

1. Jorde L B, Carey J C, Bamshad M J, White R L. Medical Genetics (second edition). Mosby, Inc 1999.
2. Strachan T, Read A P. Human Molecular Genetics (second edition). Wiley-Liss, Inc 1999.
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001; 409: 860-921.
4. Venter J C, Adamams M D, Myers E W. et al. The sequence of the human genome. Science, 2001. 291: 1305-51.

## CAPÍTULO 14

# BASES MOLECULARES DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

**Dra. Conxi Lázaro**

**Dra. Elisabet Ars**

**Dr. Eduard Serra**

**Dr. Xavier Estivill**

### Genética de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)

La Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es una de las enfermedades monogénicas más comunes en humanos. Es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente el sistema nervioso y la piel. Su prevalencia en el adulto se estima en 1/3000-3500 individuos, aunque la incidencia en el nacimiento se calcula en 1/2500 (1, 2). El diagnóstico de la NF1 se basa principalmente en la identificación de una serie de características clínicas. Los criterios diagnósticos para la NF1 se establecieron en 1988 en una conferencia organizada por el NIH (National Institute of Health) (3, 4) (Tabla 14-1).

La Neurofibromatosis de tipo 1 presenta un patrón de herencia autosómico dominante, de forma que el riesgo de que un individuo afectado transmita la enfermedad a su descendencia es del 50%. No existe ninguna evidencia de heterogeneidad

**Tabla 14-1. Criterios diagnósticos para la NF1**

Presentar dos o más de las siguientes características:

1. Seis o más manchas café con leche  
1,5 cm o más grandes después de la pubertad  
0,5 cm o más grandes antes de la pubertad
2. Dos o más neurofibromas dérmicos, o  
uno o más neurofibromas plexiformes
3. Efélides axilares o inguinales
4. Glioma óptico
5. Dos o más nódulos de Lisch
6. Una lesión ósea característica
7. Un familiar de primer grado con NF1

genética, por lo que todos los pacientes con esta enfermedad presentan mutaciones en el mismo gen, el gen NF1 (5, 6). Los pacientes con NF1 son heterocigotos para una mutación en este gen y no se ha descrito ningún paciente con mutaciones en los dos alelos. De hecho, los ratones homocigotos Nf1 (-/-) no son viables y mueren en estadios embrionarios del desarrollo (7, 8).

Es importante tener en cuenta que muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecen o se agravan con la edad, por lo que la NF1 se considera una enfermedad progresiva, con una evolución muy impredecible (9, 10). Por esta razón, en muchos niños con signos sugestivos de la enfermedad, la NF1 no puede ser diagnosticada utilizando los criterios diagnósticos establecidos por el NIH (Tabla 14-1). Se considera que la enfermedad es aparente en la mayoría de pacientes con NF1 hacia los 8 años y en el 100% a los 20 años (11, 12). En términos generales se admite que la penetrancia en la NF1 es completa en el adulto (13).

La NF1 se caracteriza por una expresividad muy variable, tanto intrafamiliar como interfamiliar. Miembros afectados de una misma familia, y por lo tanto portadores de una mutación NF1 idéntica, pueden presentar fenotipos muy distintos. De la misma manera, pacientes no relacionados con la misma mutación NF1 manifiestan la enfermedad con niveles de afectación muy diferentes. Como se ha comentado, uno de los factores que intervienen en la variabilidad de la expresión de la NF1 es la edad del paciente.

La NF1 es una enfermedad pleiotrópica ya que afecta a gran variedad de sistemas y tejidos como el sistema nervioso, la piel y el sistema esquelético, entre otros. Por lo tanto, una mutación en el gen NF1 tiene un efecto fenotípico múltiple (pleiotropía). Hasta la actualidad, las bases patogénicas para esta diversidad de efectos no han sido establecidas (14).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con NF1 representan la primera persona afectada por la enfermedad en su familia (casos esporádicos). Estos pacientes sufren la enfermedad debido a una mutación NF1 de novo. El gen NF1 es uno de los genes humanos con una tasa de mutación más elevada, que se estima en  $1-2 \times 10^{-4}$  por gameto por generación, unas 10 veces superior a la media (15, 16).

Existen diferencias en el origen parental de las mutaciones NF1 de novo, de esta manera más del 80% de las mismas se originan en los cromosomas de origen paterno (17, 18). Sin embargo, no se ha demostrado un claro efecto de la edad paterna en la incidencia de mutaciones (19-21). Por otra parte, las deleciones de todo o prácticamente todo el gen NF1, que representan entre 5-10% de las mutaciones NF1, se producen principalmente en el cromosoma de origen materno (22-25).

Se han identificado varios casos de mosaicismo genético, tanto germinal como somático, en la NF1. En este sentido se han descrito algunos individuos fenotípicamente normales con más de un hijo con NF1 (13, 26). Este hecho podría ser debido a la existencia de mosaicismo germinal en uno de los progenitores. En uno de estos casos se ha identificado una mutación NF1 en la línea germinal (y no en la somática) del padre asintomático de dos niños con NF1 (26). Por otra parte, se ha propuesto que la neurofibromatosis segmentaria, caracterizada por una distribución de las manifestaciones de la enfermedad limitadas a una o varias regiones del cuerpo, podría explicarse en términos de mosaicismo somático. Recientemente se ha identificado una mutación NF1 sólo en las células del tejido afectado por la enfermedad y no en el resto de células de un paciente con este tipo de neurofibromatosis (27). Se han descrito pacientes con mosaicismo somático en los que se ha podido caracterizar la mutación NF1 en mosaicismo, aunque en ninguno de ellos se ha identificado una distribución delimitada de los rasgos clínicos característicos de la NF1 (23, 28-31). Por último, también se han identificado familias en las que uno de los progenitores presenta una NF segmentaria y los hijos una NF1 clásica. Los padres de estas familias probablemente son casos de mosaicismo gonosómico (15).

La eficacia biológica se puede definir como la habilidad de las personas para dejar descendencia y toma valores entre 0 y 1. Para los pacientes con NF1 se ha determinado una eficacia biológica de aproximadamente 0,5, es decir, la mitad del valor normal (1, 2). No obstante, se han identificado diferencias entre sexos, con un valor de 0,3 en los hombres y de 0,6 en las mujeres. Esta disminución de la eficacia biológica se ha relacionado con causas psicológicas más que fisiológicas, y se creen debidas a la dificultad de los pacientes con NF1 para encontrar pareja.

## El gen NF1

### Clonación del gen NF1

El gen responsable de la NF1 fue identificado en 1990 mediante técnicas de clonación posicional (32-34). El locus responsable de la enfermedad fue inicialmente localizado en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 17 mediante análisis de ligamiento en familias con NF1 (35, 36). La identificación de dos pacientes NF1 portadores de translocaciones balanceadas, t(1;17) y t(17;22), permitió localizar el gen en una región de unos pocos centenares de kilobases (kb) en la banda q11.2 del cromosoma 17, utilizando una combinación de técnicas de mapeo genético y físico (37-41). La búsqueda

da de secuencias codificadoras en la región definida por los puntos de rotura de las translocaciones identificó el gen responsable de la NF1, que mostró estar interrumpido por las dos translocaciones y presentar mutaciones puntuales en pacientes con NF1 (32-34).

## Organización del gen NF1

El gen NF1 se expande a lo largo de unas 335 kb de DNA genómico y está constituido por 60 exones, tres de ellos se presentan en splicing alternativos (42), revisado en (43) (Figura 14-1). El triplete de nucleótidos que codifica para el codón de terminación de la traducción se encuentra en el exón denominado 49, que en realidad es el sesentavo del gen. Su extremo 5' se encuentra en una isla CpG y la zona 3' del gen no traducida (3'UTR) abarca unas 3,5 kb. El gen NF1 se transcribe en sentido de centrómero hacia telómero y tiene una pauta de lectura abierta de 8454 nucleótidos (44).

## Estructura de exones e intrones

La mayoría de los exones NF1 tienen tamaños que oscilan entre 100 y 200 pares de bases (pb) (Fig.14-1). Los más largos son los exones 16 y 28, de 441 y 433 pb, respectivamente. Los exones más cortos son el 9a de 30 pb y el 48a de 54 pb, ambos se presentan en splicing alternativos, y el exón 47 de 47 pb. La mayoría de los intrones siguen la regla GT-AG. Cabe destacar que prácticamente la mitad (28/60) de los exones tienen un número de nucleótidos múltiplo de 3, es decir, que la eliminación de alguno de estos exones no interrumpe la pauta de lectura abierta. Esta cifra es mucho mayor de lo que se esperaría si las secuencias consensus de splicing se situaran completamente al azar y sugiere que podría existir algún tipo de selección de exones como pequeñas regiones codificadoras (43).

Los exones 21-27a codifican para un dominio con similitud de secuencia con el dominio catalítico de la familia de proteínas activadoras de GTPasas (GAPs) (45) de Ras. A este dominio se le denomina NF1-GRD (NF1-GAP related domain) (ver apartado función de la neurofibromina). La homología entre el producto del gen NF1, la neurofibromina, y dos proteínas de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, también de la familia de proteínas GAP de Ras, Ira1 e Ira2, no se limita al dominio GRD sino que comprende la secuencia de aminoácidos codificada por los exones 16-40. El significado de esta homología todavía no se ha demostrado mediante estudios funcionales.



## Región promotora y 3'UTR

La comparación de la región promotora y la 3'UTR del gen NF1 entre humanos y ratones ha evidenciado un alto grado de identidad de secuencia, sugiriendo que estas regiones también pueden ser dianas de mutación en los pacientes con NF1 y que podrían ser importantes en la regulación de la expresión del gen NF1 (53, 54). No obstante, hasta la actualidad no se han identificado mutaciones en el promotor y sólo dos en la región 3'UTR (55).

Se han caracterizado unas 5 kb de la secuencia del promotor del gen NF1. Este promotor contiene una isla CpG donde se encuentra el inicio de transcripción, localizado 484 nucleótidos 5' del triplete que codifica para el codón de inicio de la traducción ATG (54). En la región promotora no se han identificado secuencias TATA o CCAAT, pero se han detectado varios motivos para la unión de factores de transcripción, incluyendo un elemento de respuesta a AMPc (CRE), un elemento de respuesta a suero (SRE), varias secuencias consensus AP2 y SP1, así como un posible dominio represor a unas 3 kb 5' del punto de inicio de la transcripción. AP2 es un factor de transcripción que tiene una expresión restringida, principalmente en los tejidos derivados de la cresta neural (56, 57) y que es inducido por el AMPc y la forskolina.

Estudios recientes han caracterizado el patrón de metilación del promotor NF1 (58, 59). Se han identificado tres subregiones 5' de la isla CpG que están constitutivamente metiladas, mientras que esta isla está constitutivamente desmetilada en distintos tejidos analizados (58, 59). También se ha demostrado que la metilación de las secuencias del promotor donde se unen los factores de transcripción CREB y SP1, situadas en la isla CpG normalmente desmetilada, inhibe la unión de estos factores de transcripción (58). Se ha sugerido que la metilación podría ser un mecanismo de regulación de la transcripción del gen NF1. De todas formas, no se han detectado signos de hipermetilación en el análisis de neurofibromas de pacientes NF1 (58-60), lo que parece indicar que este fenómeno no actuaría como mecanismo de inactivación del gen NF1 en este tipo tumoral.

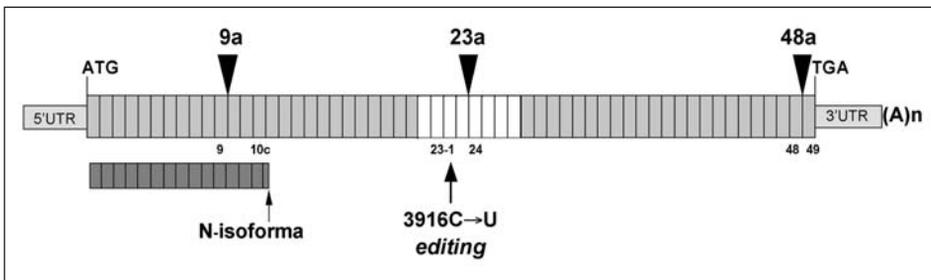
## Pseudogenes

Cuando se amplifican los exones del gen NF1 a partir de DNA genómico se observa la coamplificación de secuencias que no representan al locus NF1. La mayoría de estas secuencias corresponden a pseudogenes no procesados del gen NF1 portadores de numerosas mutaciones (61). Se han localizado pseudo-

genes de NF1 en los cromosomas 14 y 22 (62), 15 (63), 2, 18 y 21 (64), 12 y 20 (65), la mayoría de ellos también situados en regiones pericentroméricas. Sólo el locus en el cromosoma 12 contiene pautas de lectura abiertas y se expresa en varios tejidos (65). La región de identidad entre estos pseudogenes y el gen NF1 está restringida a la zona comprendida entre los exones 7 y 27b. Se postula que estos pseudogenes podrían proceder de una duplicación parcial del gen NF1 que se podría haber producido hace unos 22-33 millones de años (66).

## Procesamiento del mRNA NF1

El RNA mensajero (mRNA) del gen NF1 se ha estimado en unas 11-13 kb, y mediante estudios de Northern blot se ha detectado que se expresa en niveles bajos en la mayoría de tejidos humanos estudiados (32-34). Dada su baja expresión ha sido necesario utilizar técnicas más sensibles para su análisis, como la transcripción reversa y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) (34). La expresión ubicua, aunque baja, es la que se esperaría de un gen responsable de una enfermedad como la NF1, con unas manifestaciones clínicas que afectan a una gran variedad de tejidos. Además, la expresión del gen NF1, está modulada postranscripcionalmente por varios procesos de splicing alternativo y de editing del mRNA (Figura 14-2).



**Fig. 14-2.** Lugares de splicing alternativo y editing del mRNA NF1. El rectángulo principal representa el transcripto tipo I, donde se destaca el GRD en blanco, y sus subdivisiones indican los distintos exones NF1. Los exones alternativos se indican mediante triángulos negros. La N-isoforma que generará una posible proteína truncada se muestra como un rectángulo rayado debajo del transcripto tipo I. La flecha grande señala el exón 23-1 donde se produce el fenómeno de editing.

## Splicing alternativo del pre-mRNA NF1

El splicing alternativo es un proceso regulador de la expresión génica, basado en la selección de los lugares de splicing. Mediante este mecanismo a partir de un mismo gen se generan transcritos alternativos que difieren en la presencia o ausencia de uno o varios exones (67-69).

La expresión del gen NF1 da lugar a múltiples transcritos alternativos. En humanos, hasta el momento se han identificado cinco, además del mRNA originalmente descrito (Tabla 14-2 y Fig. 14-2). Cuatro de ellos contienen secuencia codificadora extra, ya que presentan exones alternativos adicionales insertados sin interrumpir la pauta de lectura (70-74). El quinto introduce un codón de terminación de la traducción prematuro, de manera que carece de parte de la región codificadora (75, 76).

El transcrito tipo I es el mRNA NF1 inicialmente descrito de 57 exones y codifica para una proteína de 2818 aminoácidos (44). El transcrito tipo II incluye un exón adicional, el exón 23a de 63 pb, que introduce 21 aminoácidos en el dominio GRD de la proteína (72), por lo que se denomina GRD2 (GAP-related domain 2). Estudios de expresión de esta isoforma en levadura han demostrado que tiene actividad GAP, aunque reducida con respecto a la isoforma tipo I

**Tabla 14-2.** Transcritos alternativos NF1 en humanos

Nombre transcrito	Exón alternativo	Tejido de expresión	Efecto en la neurofibromina	Observaciones
5'ALT2	9br (30pb)	SNC, reducida en tumores cerebrales	Adición 10 aa	¿Función en la diferenciación neuronal?
GRD2 o tipo II	23a (63pb)	Todos, depende del estado de proliferación y diferenciación	Adición 21 aa	Actividad GAP reducida  Procesos diferenciación celular
3'ALT o tipo 3	48a (54pb)	Músculo cardíaco, esquelético y liso, fetal y adulto	Adición 18 aa	¿Función tejido-específica en músculo?
Tipo 4	23a y 48a	Músculo cardíaco, esquelético y liso, fetal y adulto	Adición 21 aa al GRD y 18 al C-terminal	
5'ALT1 o N-isoforma	Excluye exones 11-49 (2,9kb)	Placenta, riñón, cerebro y tumores cerebrales primarios	Excluye aa 548-2815	No contiene el GRD

SNC: Sistema Nervioso Central, aa: aminoácido, kb: kilobase

(70). El transcrito tipo II se ha identificado en diferentes especies y podría estar relacionado con procesos de diferenciación de algunos tipos celulares (77, 78). Se expresa en la mayoría de tejidos adultos y es la forma predominante, tanto en nervio periférico como en neurofibroma (79). De todas formas, cualquier función atribuible a la proteína resultante del transcrito tipo II debe de estar restringida a vertebrados, ya que el exón 23a no está presente en el genoma de *Drosophila melanogaster* (80), pero sí en el de *Fugu rubripes* (81).

Otro splicing alternativo se produce en el extremo 3' del gen NF1, dando lugar a un transcrito que contiene un nuevo exón adicional, el exón 48a, de 54 nucleótidos (44, 46). Esta isoforma se denomina 3'ALT (3' alternatively spliced exon). Estudios de esta isoforma han demostrado una expresión muy elevada en músculo, sugiriendo que el producto del gen NF1 podría tener funciones adicionales tejido-específicas en el desarrollo del músculo y en la transducción de señal en este tejido (73, 82).

También ha sido identificado un transcrito alternativo que contiene un exón adicional entre los exones 9 y 10a, el exón 9a, que produce la inserción de 10 aminoácidos entre los residuos 420 y 421 de la neurofibromina. Éste se denomina 5'ALT2 (5' alternatively spliced exon 2). La expresión de este mRNA está conservada en ratón, lo que sugiere que su función, todavía desconocida, podría ser importante. Este transcrito se expresa a altos niveles en el sistema nervioso central, de manera reducida en tumores cerebrales y no se ha detectado en el resto de tejidos normales examinados (71, 83).

Además de estas isoformas que contienen exones alternativos adicionales, se ha identificado otra que carece de parte de la región codificadora. Se denomina N-isoforma o 5'ALT1 (5' alternatively spliced exon 1), tiene una longitud de sólo 2,9 kb y no contiene el dominio GRD. Codifica para una proteína de 551 aminoácidos, de los cuales 547 son comunes al resto de isoformas, mientras que los 4 últimos, en el extremo carboxi-terminal, son adicionales. La expresión de este mRNA se ha detectado en placenta, riñón, cerebro y tumores cerebrales primarios, aunque su función no se conoce (75, 76).

## Editing del mRNA NF1

El editing es un mecanismo de procesamiento postranscripcional, mediante el que se introducen cambios en la secuencia codificadora del mRNA modificando la secuencia auténtica codificadora de DNA. En este sentido, el editing del mRNA puede ser considerado otro nivel de regulación de la expresión

génica que contribuye a la diversidad proteica. Una pequeña proporción del mRNA NF1 está sometida a un proceso de editing por el que se modifica una citosina de un codón de arginina (CGA), en el nucleótido 3916 del exón 23-1, por un uracilo (UGA), dando lugar a la creación de un codón de terminación de la traducción (Fig. 14-2) (84). La expresión del mRNA NF1 modificado por el proceso de editing puede originar una proteína truncada en la región amino-terminal del dominio GRD, o un mRNA inestable a causa de la presencia de la mutación de terminación de la traducción (85, 86). El mecanismo de editing puede llevar a la inactivación funcional, sin necesidad de que existan mutaciones en el propio gen NF1. Aunque se han detectado niveles variables de editing del mRNA NF1 en varios tipos celulares (o tejidos) estudiados, aún está por determinar si verdaderamente este proceso ejerce un papel importante en la patogénesis de la NF1 o en la generación de los tumores asociados (87, 88).

### **Espectro mutacional germinal**

Aunque hace más de diez años que se identificó el gen NF1, el proceso de caracterización de mutaciones germinales en el mismo ha sido muy ineficiente hasta hace relativamente poco tiempo. Las razones que se atribuyen a esta dificultad son: (i) el tamaño del gen, de unas 335 kb, constituido por 60 exones, que hace muy laborioso su análisis; (ii) la existencia de múltiples pseudogenes localizados en distintos cromosomas, que complican la amplificación del locus NF1; (iii) la ausencia de hot spots de mutación (secuencias asociadas a una frecuencia de mutación anormalmente más elevada) o mutaciones mayoritarias y, (iv) la existencia de múltiples transcritos alternativos e ilegítimos que dificultan el análisis del mRNA. Actualmente se considera que la eficiencia de detección de mutaciones puntuales está situada en un 65% pero hasta hace unos años era del 20% o inferior (89), ya que debido a las grandes dimensiones del gen NF1 algunos grupos sólo habían estudiado unos pocos exones del mismo.

En 1992 se creó un consorcio de análisis genético de la NF1 con la finalidad de impulsar la comunicación entre laboratorios dedicados a la búsqueda de mutaciones NF1. Este consorcio se denomina NNFF International NF1 Genetic Mutation Analysis Consortium. Los principales objetivos de este consorcio son facilitar a sus miembros los datos de mutaciones antes de que sean publicados, identificar nuevos polimorfismos y compartir metodologías que posibiliten el análisis mutacional. Actualmente, la información del con-

sorcio se encuentra en una base de datos disponible en internet (<http://www.nf.org/nf1gene/nf1gene.home.html>), aunque parte de su contenido está restringido a los miembros del consorcio.

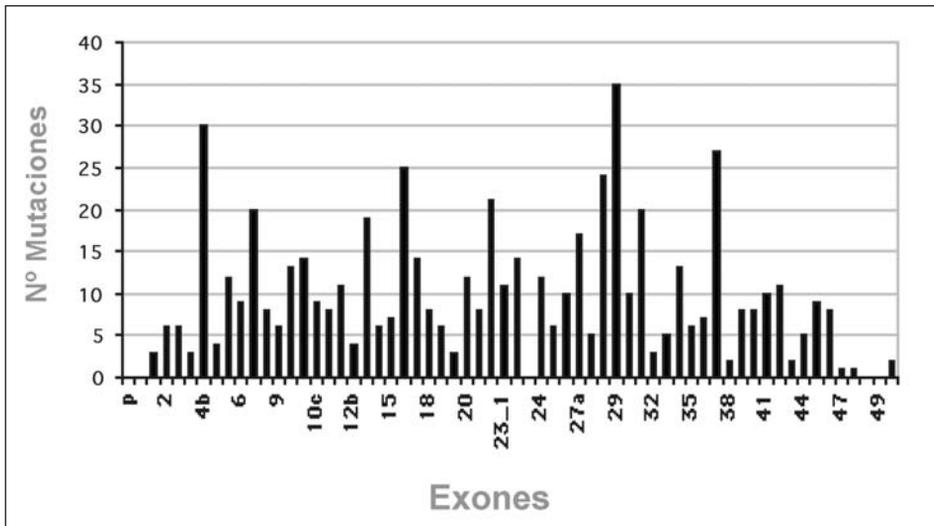
Para la búsqueda de mutaciones NF1 se han utilizado una gran variedad de técnicas distintas. Para identificar deleciones e inserciones de gran tamaño se han usado electroforesis en campos pulsantes (PFGE) (33, 90), hibridación in situ fluorescente (FISH) (91, 92), Southern blot (93) y estudios de pérdidas de heterocigosidad (LOH) (25, 94). Con estos métodos se ha estimado que aproximadamente el 5-10% de las mutaciones NF1 son deleciones de todo o prácticamente todo el gen NF1 (22, 94, 95). Por otra parte, la detección de mutaciones puntuales ha resultado un trabajo mucho más arduo y laborioso, que ha requerido un conocimiento más detallado de la estructura y la secuencia del gen NF1. Para este análisis inicialmente se utilizaron técnicas de detección de mutaciones puntuales basadas en el estudio del DNA, como análisis de conformación de la cadena sencilla (SSCP) (93, 96), análisis del heterodúplex (HD) (93, 96), electroforesis en geles de gradiente desnaturizante (DGGE) (97) y corte químico (64). En los últimos años se han desarrollado técnicas basadas en el análisis del mRNA que permiten un estudio exhaustivo de genes de gran tamaño, como el gen NF1, ya que se centran en el estudio de la región codificadora. La utilización de técnicas como el test de la proteína truncada (PTT) (98-103) o el análisis del cDNA-SSCP/HD (104) ha permitido aumentar significativamente la efectividad en la búsqueda de mutaciones NF1, alcanzando valores de alrededor del 65%. Otra ventaja de la utilización de estas técnicas es que permiten determinar el efecto que las mutaciones producen en el procesamiento del mRNA. Los diferentes tipos de mutaciones germinales detectadas por nuestro grupo en pacientes NF1 se pueden ver resumidos en la Tabla 14-3.

De los trabajos publicados recientemente usando estas metodologías en series grandes de pacientes (102-104), se pueden extraer ciertas generalidades acerca de las mutaciones puntuales en el gen NF1: (i) la mayoría de mutaciones descritas (60-70%) se prevé que generarán una proteína truncada, de acuerdo con lo que se esperaría para un gen supresor de tumores (TSG); (ii) no obstante, una buena parte de las mutaciones son pequeñas deleciones/inserciones, que no interrumpen la pauta de lectura y, por tanto, codificarán para una hipotética neurofibromina de un tamaño ligeramente diferente a la auténtica (un 35% de las mutaciones reportadas por nuestro

**Tabla 14-3.** Clasificación de los diferentes tipos de mutaciones NF1 germinales reportadas por nuestro grupo (Ars et al. 2000).

Tipo de mutación	Número	%
Microdelección	14	32
Microinserción	5	1
Mutación de terminación	6	14
Mutación de splicing	14	32
Cambio de aminoácido	5	11
Total	44	100

grupo, (104); (iii) entre un 6-10% de las mutaciones son del tipo de cambio de sentido (missense); (iv) las mutaciones situadas en regiones no codificadas son muy raras; (v) una gran parte de las mutaciones caracterizadas alteran el correcto splicing del gen NF1 (en nuestro grupo el 50%). La mayoría de estas mutaciones no se producen en los dinucleótidos AG/GT altamente conservados, sino que incluso se han detectado mutaciones de cambio de aminoácido, mutaciones de terminación y mutaciones de cambio de pauta de lectura



**Fig. 14-3.** Histograma del número de mutaciones exón por exón. Datos compilados a partir de: NNFF Genetic Analysis Consortium; Ars y col. (2000) (186); Fahsold y col. (2000) (102); Messiaen y col. (2000) (103). Total: 587 mutaciones. P, promotor.

que producen alteraciones del splicing; (vi) las mutaciones están distribuídas por toda la región codificadora (Fig. 14-3) y no existe ningún hot spot de mutación, aunque algunas mutaciones son recurrentes ya que han sido identificadas en varios pacientes no relacionados (104-108).

## Relación entre genotipo y fenotipo

### Variabilidad fenotípica

Una de las características de la NF1 es la gran variabilidad fenotípica que manifiestan los pacientes con esta enfermedad. Esta alta variabilidad ha dificultado el establecimiento de una relación entre una mutación concreta y una afectación clínica determinada. Exista o no esta relación, será importante diseccionar para cada rasgo clínico, cuál es el factor (genético, ambiental o estocástico) que determina, de manera más decisiva, su presencia en los pacientes NF1.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la expresividad variable de la NF1 (revisado en 14):

### Genes modificadores

Easton y col. (1993) (109) estudiaron si la variación en la expresión de la NF1 tenía un componente hereditario, analizando correlaciones fenotípicas entre miembros de una misma familia con distinto grado de parentesco. Examinaron la expresión de 3 características clínicas cuantitativas (número de manchas café con leche, número de neurofibromas cutáneos y circunferencia de la cabeza) y de 5 características binarias (presencia o ausencia de neurofibromas plexiformes, glioma óptico, escoliosis, epilepsia y dificultades de aprendizaje). Para el número de manchas café con leche y neurofibromas, observaron que la correlación más elevada se producía entre gemelos y que disminuía cuanto más alejado era el grado de parentesco. Estos resultados sugieren la existencia de otros genes no ligados al gen NF1 como moduladores de estas características y que la mutación NF1 tendría un papel menor. Todas las características binarias, excepto los neurofibromas plexiformes, también mostraban un componente familiar significativo, compatible con la existencia de un posible modelo poligénico. Además, en un mismo individuo no se observaron asociaciones entre diferentes características clínicas, lo que indicaría la existencia de distintos grupos de genes modificadores específicos para cada característica.

### Mosaicismo somático

En pacientes con una mutación de novo, el mosaicismo somático podría ser una de las causas genéticas que explicara la presencia de un fenotipo leve

y/o una presentación tardía de las manifestaciones clínicas de la NF1 (23, 28, 110) (ver apartado mosaicismo en Genética de la NF1).

### **Modificaciones postranscripcionales**

Como ya se ha comentado anteriormente, una de las características del gen NF1 es su plasticidad de expresión (splicing alternativo, editing). También se ha descrito que una gran proporción de las mutaciones NF1 afectan el correcto splicing del pre-mRNA NF1. Factores que regulen estos fenómenos podrían influir en las diferencias clínicas inter e intrafamiliares observadas en los pacientes con NF1.

### **Expresión alélica desigual**

Otro nivel de regulación de la expresión del gen NF1 podría estar relacionado con una expresión desigual de los alelos NF1. Hoffmeyer y col. (1994,1995) (111, 112) detectaron una expresión disminuida del mRNA NF1 citoplasmático (no del nuclear) portador de la mutación NF1 respecto al alelo salvaje en una serie de pacientes con NF1, mientras que en individuos control los mensajeros alélicos estaban igualmente representados. Los autores postularon que esta expresión desigual podría ser debida a la inestabilidad del mRNA NF1 mutado o al transporte incorrecto del núcleo al citoplasma.

### **Factores ambientales**

Se ha sugerido que determinados factores ambientales, como el trauma mecánico, el embarazo y la ingesta de contraceptivos orales, influyen en la aparición y el crecimiento de los neurofibromas (113). Dugoff y Sujansky (1996) (114) realizaron el seguimiento de 247 embarazos y describieron que un 80% de las pacientes con NF1 sufrían un incremento del número y tamaño de sus neurofibromas durante la gestación.

### **Factores estocásticos**

Ante la distribución al azar de las manchas café con leche y los neurofibromas, algunos autores han propuesto que factores estocásticos también pueden influir en la expresividad variable de la NF1 (113). Si la aparición de un neurofibroma depende de una segunda mutación somática, su localización en una zona concreta del cuerpo dependerá, al menos en parte, del azar. Igualmente, si los neurofibromas plexiformes son congénitos y dependen de una segunda mutación somática durante el desarrollo, su aparición, localización y grado de afectación tisular también tendrá algún componente estocástico.

### **Correlación genotipo-fenotipo**

Determinar una relación entre un tipo de mutación y un efecto biológico concreto es uno de los objetivos de los investigadores que trabajan en genéti-

ca humana. Encontrar esta correlación puede hacer más predecible la evolución de la enfermedad del paciente portador de una determinada mutación.

La única correlación genotipo-fenotipo consistente descrita en la NF1 asocia deleciones que eliminan todo el gen NF1 y sus regiones adyacentes con retraso mental y/o dificultades en el aprendizaje, ligeras deformaciones faciales y un gran número de neurofibromas dérmicos de aparición temprana. Estas deleciones están presentes en aproximadamente el 5-10% de los pacientes con NF1 (22, 24, 25, 92, 110, 115-118). Estudios recientes han demostrado que en la mayoría de estos pacientes la deleción es de aproximadamente 1,5 Mb (megabases) (118). En todos estos pacientes los puntos de rotura de las deleciones mapean en secuencias repetitivas adyacentes al gen NF1 que se han denominado NF1-REPs. Estas repeticiones son regiones parálogas de unas 100 Kb con una similitud de secuencia del 98%. Lopez-Correa y col. (2000) (119) analizaron la segregación de marcadores microsatélites adyacentes a estas deleciones en padres y abuelos de pacientes portadores de las mismas. Estos autores detectaron que existe un entrecruzamiento entre marcadores a 5' y a 3' de las deleciones, y de esta manera demostraron que las microdeleciones en el gen NF1 resultan del entrecruzamiento desigual entre cromosomas homólogos en meiosis 1; un mecanismo que está mediado por un alineamiento incorrecto entre las secuencias NF1-REPs.

Esta correlación ha sugerido que algún o algunos de los genes localizados en la zona delecionada podrían influir en la aparición y el desarrollo de neurofibromas y de las características que parecen constantes en los pacientes portadores de grandes deleciones. Teniendo en cuenta esta situación, algunos autores acuñan el término de síndrome de genes contiguos para describir las bases genéticas del fenotipo característico observado en estos pacientes. Otra posibilidad sería que la deleción de los tres genes localizados en el intrón 27b del gen NF1 estuviera relacionada con este fenotipo (25).

En cambio, para los otros tipos de mutaciones NF1 no se ha identificado ninguna relación evidente entre la naturaleza, la localización y el tipo de mutación y las características clínicas de la enfermedad. Una misma mutación se ha detectado en distintos pacientes NF1 no relacionados, pero en ningún caso se ha descrito una correlación genotipo-fenotipo. Igualmente, pacientes NF1 de la misma familia, y por lo tanto portadores de una mutación idéntica, también presentan manifestaciones clínicas muy variables. Así, la posibilidad que la expresividad de la enfermedad esté definida por la mutación NF1 es bastante improbable.

El trabajo más completo dirigido a establecer una relación entre genotipo y fenotipo ha sido el realizado por Ars y col. (2000) (104) donde se han estudiado las mutaciones germinales detectadas en 52 pacientes, juntamente con los rasgos clínicos que manifestaban. En este estudio no se observó ninguna asociación entre la localización o el tipo de mutación detectada, y el tipo de afectación del paciente portador. Como ya sugirió el trabajo de Easton y col. (1993) (109), estos resultados ponen de manifiesto que, probablemente, el tipo de mutación en el gen NF1, no será el principal factor determinante del grado de afectación del paciente portador.

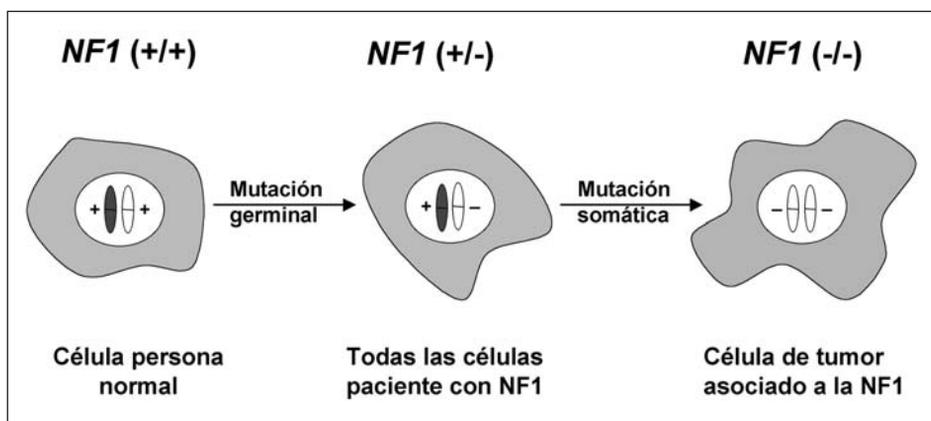


Fig. 14-4. Mecanismo de actuación de un gen supresor tumoral según el modelo del doble impacto (121).

### Mutaciones somáticas en el gen NF1

Un gen supresor de tumores (GST) está implicado en la inhibición y el control de la división celular y, por tanto, los tumores siempre presentarán mutaciones inactivadoras de los GSTs que participen de su génesis (120). Esta definición está de acuerdo con la hipótesis ya universalizada de Knudson, o del "doble impacto", en la que se postula que en los síndromes de cáncer hereditario, como la NF1, una de las copias de un GST está mutada germinalmente (todas las células de aquel individuo llevarán un alelo mutado) y la otra copia se inactiva a nivel somático (sólo en las células tumorales) (Fig. 14-4). Esta hipótesis, formulada matemáticamente para explicar la frecuencia de retinoblastomas (121), fue confirmada experimentalmente a principios de los años ochenta por Cavenee y col (1983) (122). Una de las metodologías más ampliamente utilizadas para identificar un GST son los

estudios de pérdidas de heterocigosidad (LOH). En estos estudios se compara el DNA tumoral con el DNA de tejido normal de un determinado paciente, utilizando marcadores polimórficos (122).

Se han detectado alteraciones somáticas en el gen NF1 en diferentes tipos tumorales, tanto malignos como benignos, asociados o no a la NF1 (Tabla 14-4). Se han identificado mutaciones puntuales y LOH en tumores malignos asociados a la NF1, como MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor), feocromocitomas o leucemias mieloides. En MPNSTs se ha detectado la doble inactivación del gen NF1, así como alteraciones en otros genes que intervienen en la regulación del ciclo celular, como p53 o p16. También se ha detectado la doble inactivación de NF1 en leucemias mieloides de niños con

**Tabla 14-4.** Tumores asociados o no a la NF1 con alteraciones en el gen NF1

Tipo de tumor *	Asociado a NF1	Lesión en NF1	Otro tipo de alteración	Referencia
Neurofibromas (T)	Sí	LOH y mutaciones puntuales	–	(183, 187-194)
Astrocitoma (T)	Sí, también en casos no NF1	Cambio de aa (Lys1423Glu)	–	(195-198)
Feocromocitoma (T)	Sí	LOH	–	(199, 200)
Leucemia mieloide (T)	Sí, también en casos no NF1	LOH, inactivación gen NF1	–	(201-205)
MPNST (T i LC)	Sí	LOH, inactivación gen NF1	LOH en 17p, locus TP53, mutaciones TP53, mutaciones INK4A (p16 y p19ARF)	(195, 199, 206-213)
Neuroblastoma (T i LC)	Sí	LOH, inactivación gen NF1	–	(172, 173, 214)
Adenocarcinoma de colon (T)	No	Cambio de aa (Lys1423Glu)	–	(196)
Síndrome mielodisplásico (T)	No	Cambio de aa (Lys1423Glu)	–	(196)
Melanoma maligno (LC)	No	LOH	–	(172, 215)

T: tumor; LC: línea celular, MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor, LOH: pérdida de heterocigosidad

NF1 (ver referencias en Tabla 4). Por otra parte, en tumores benignos asociados a la NF1, como los neurofibromas discretos o los plexiformes, se han observado LOH que implican el gen NF1 y se ha descrito la inactivación de las dos copias de este gen (Tabla 4). Finalmente, también se han identificado alteraciones del gen NF1 en tumores que no están asociados a esta enfermedad, como el melanoma maligno o el adenocarcinoma de colon, lo que refuerza la idea de que NF1 actúa como un GST (Tabla 14-4).

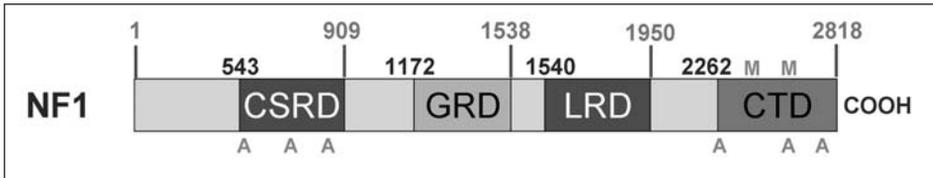
## La Neurofibromina

El gen NF1 codifica para una proteína llamada neurofibromina, que contiene un segmento central denominado GRD (dominio relacionado con las proteínas activadoras de GTPasas –proteínas GAP- de Ras). Su expresión en adulto está especialmente enriquecida en tejidos compuestos por células derivadas de la cresta neural, como las células de Schwann (CS) del sistema nervioso periférico (SNP), las células cromafines de la glándula suprarrenal o los melanocitos de la piel; pero también se expresa abundantemente en el sistema nervioso central (SNC). Hasta el momento la única función bien caracterizada de la neurofibromina es la de regular a las proteínas celulares Ras y, por tanto, participar en el control de la proliferación celular. Sin embargo, el dominio funcional encargado de esta regulación, el GRD, sólo representa el 13% de esta proteína. Por otro lado, se está estudiando su posible participación en las vías de señalización intracelular mediadas por AMPc y su relación con el citoesqueleto.

### Estructura

La pauta de lectura abierta del cDNA NF1 predice una proteína de 2818 aminoácidos con un peso molecular de unos 320 kDa (123). No existen evidencias de glicosilación u otros tipos de procesamiento (124). La secuencia de aminoácidos de la neurofibromina no revela ningún dominio transmembrana, ni dominios de localización nuclear, u otros motivos conocidos (44), aparte del dominio catalítico GRD. Izawa y col (1996) (125) propusieron una posible estructura (Fig. 14-5) en función de su secuencia de aminoácidos en la que se distinguirían 4 dominios: el dominio CSRD, rico en cisteínas y serinas; el GRD, dominio catalítico con actividad GAP; el dominio LRD, rico en repeticiones de leucinas; y el CTD, dominio carboxi-terminal. La neurofibromina contiene diversos lugares de fosforilación y se ha demostrado que está constitutivamente fosforilada en residuos serina y treonina en respuesta a factores de crecimiento, aunque no está claro el significado biológico de estas

fosforilaciones (123). Se han descrito diferentes lugares que son fosforilados in vitro por la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) y por una MAP quinasa (Fig. 14-5) (125). También se ha caracterizado una región de unos 80 residuos en el extremo amino-terminal, que se superpone con el GRD, y que es esencial para la unión a la tubulina (126), proteína que interacciona con la neurofibromina inhibiendo su actividad GAP (127).

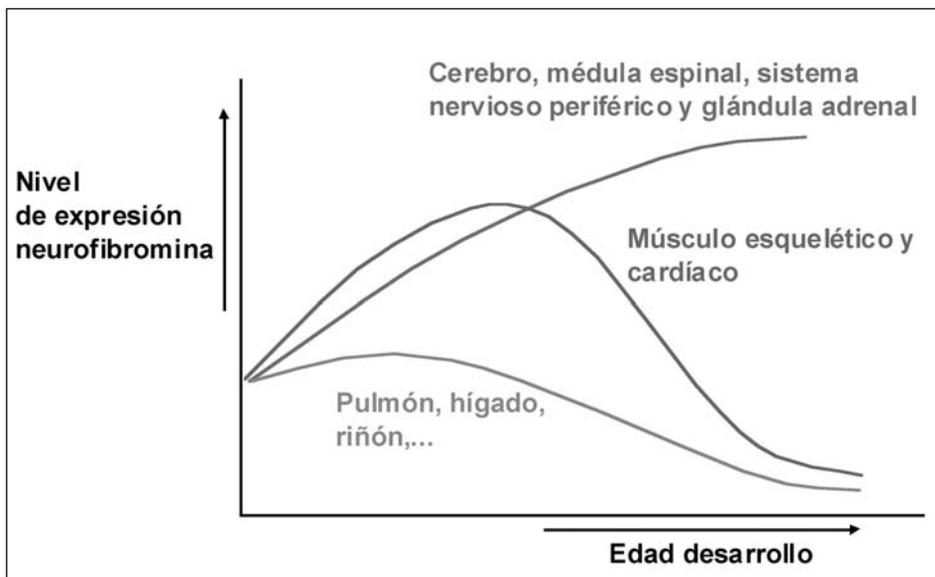


**Fig. 14-5.** Representación esquemática de la estructura de la neurofibromina propuesta por Izawa y col (1996). CSRD: dominio rico en cisteínas y serinas; GRD: GAP related domain; LRD: dominio rico en leucinas; CTD: dominio carboxi-terminal; A: posibles lugares de fosforilación por la PKA; M: posibles lugares de fosforilación por la MAP quinasa.

### Distribución tisular y localización intracelular

La neurofibromina presenta un patrón de distribución complejo que no correlaciona totalmente con la enfermedad. Se expresa tanto en tejidos afectados como en aparentemente no afectados por la NF1. La neurofibromina representa una proporción muy pequeña de la proteína total celular, hasta en los tejidos en los que se expresa en niveles más altos (revisado en 128). Los niveles de expresión de la neurofibromina en un determinado tejido varían a lo largo del desarrollo, tanto en humanos como en otras especies, como aves y roedores (Fig. 14-6). Durante el desarrollo embrionario de roedores se expresa ubicuamente, mientras que en adultos se detecta mayoritariamente en el cerebro y la médula espinal, pero también en el sistema nervioso periférico y la glándula adrenal (129). A nivel celular, en este mismo estudio, se detectó neurofibromina en neuronas, oligodendrocitos y en células de Schwann (CS) no mielinizantes, pero no se encontró expresión en astrocitos o en CS mielinizantes (129). Durante el desarrollo humano, la neurofibromina sufre un incremento de expresión importante a partir del segundo y tercer trimestre de gestación, donde se observan diferencias muy marcadas entre los transcritos de tipo I y II (130). En cuanto a la expresión de la neurofibromina, una diferencia importante entre especies se da en la piel, donde no se detecta en rata adulta y en cambio, la expresión es considerable en melanocitos y queratinocitos de epidermis humana adulta (131, 132).

La localización subcelular de la neurofibromina se ha estudiado en diversos tipos celulares de distintas especies, utilizando diferentes técnicas y anticuerpos, lo que ha comportado la obtención de resultados aparentemente contradictorios. Se ha detectado neurofibromina en la fracción soluble (citoplasmática) y de forma más común en la fracción particulada (133-137). Utilizando los mismos anticuerpos en secciones de piel o cerebro de roedores y observando las muestras por microscopía electrónica, se observó que la neurofibromina se localizaba en la membrana en queratinocitos (131), mientras que en células de Purkinje del cerebelo estaba principalmente asociada al retículo endoplasmático (138). En secciones de tejido, humano y de roedor, y utilizando el microscopio óptico, se ha observado una distribución citoplasmática en diferentes tipos celulares (129, 139-142). También se ha detectado localización perinuclear (143) e incluso nuclear (129). En extractos de tejidos de cerebro se ha identificado asociada a microtúbulos (126, 144). Finalmente, en cultivos de distintos tipos celulares se ha localizado en la membrana celular, asociada a microtúbulos o colocalizando con la mitocondria (revisado en 128).



**Fig. 14-6.** Expresión de la neurofibromina durante el desarrollo. Modificado a partir de Sherman y col. (1998) (128).

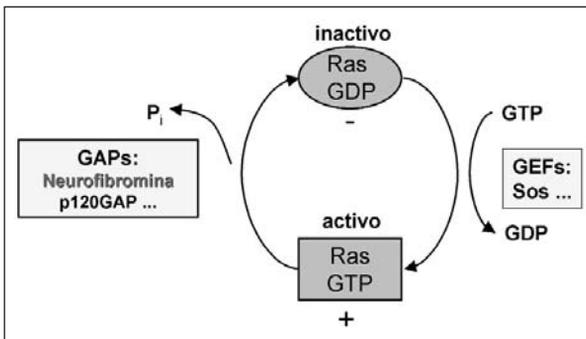
## Función

### Actividad GAP

La neurofibromina contiene una región central de unos 360 aminoácidos que presenta una elevada similitud de secuencia con el dominio catalítico de la familia de proteínas activadoras de GTPasas (GAPs) de Ras. Este dominio se ha denominado GRD (GAP related domain), comprende los residuos 1172-1538 de los 2818 aminoácidos que posee la proteína, y se ha demostrado que actúa inactivando a Ras (145-147).

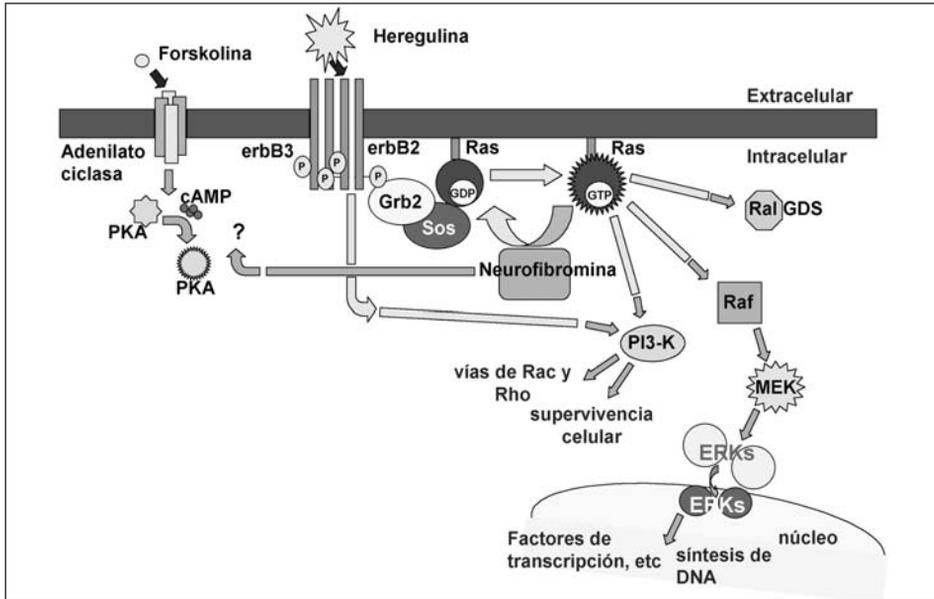
### Las proteínas Ras

Los tres genes Ras humanos (H-ras, N-ras, y K-ras) codifican para cuatro proteínas de 21 kDa, las proteínas p21ras o Ras (H-Ras, N-Ras, K-Ras4A y K-Ras 4B) (revisado en 148). Las proteínas Ras son pequeñas GTPasas monoméricas que tienen un papel decisivo en multitud de procesos celulares, como la supervivencia, la proliferación o la diferenciación celular, ejerciendo su función en la superficie interna de la membrana plasmática. En estos procesos celulares, las proteínas Ras actúan en forma de interruptor molecular, con un estado activo (unido a GTP) y un estado inactivo (unido a GDP) (149). Su actividad está regulada por otras proteínas: los factores intercambiadores de nucleótidos guanina (GEFs), que actúan activando a Ras, y las GAPs, que estimulan la actividad GTPásica intrínseca de Ras (normalmente muy baja) acelerando que Ras pase a su estado inactivo (150) (Fig. 14-7).



**Fig. 14-7.** Regulación de Ras por las proteínas GAPs y GEFs.

Las proteínas Ras son activadas por diferentes receptores situados en la superficie celular. Una vez activas, gracias al puente trazado entre receptor y Ras por una serie de proteínas adaptadoras y los GEFs, estas proteínas pueden interactuar con diferentes tipos de efectores (151, 152) que, a su vez, participan en diferentes vías de transducción de señal (revisado en 153) (Fig. 14-8). Hasta el momento, las vías mejor caracterizadas son las vías de



**Fig. 14-8.** La neurofibromina en las vías de señalización intracelular mediadas por Ras.

Raf/MEK/ERK, las de las PI3K y la de RalDGS y proteínas relacionadas. La señal transducida por estas vías será la que influenciará los distintos procesos celulares dependientes de Ras. La duración e intensidad de esta señal es muy importante para cada proceso celular (154). Finalmente, los efectos desencadenados por Ras y otras GTPasas convergen en la regulación de la maquinaria de ciclo celular (155-158).

### Las proteínas GAP de Ras

La familia de proteínas GAPs de Ras está constituida por diferentes miembros. La primera proteína GAP que se identificó fue la proteína p120GAP de mamíferos, la cual se caracterizó como una proteína con una actividad que estimulaba la velocidad de hidrólisis del GTP unido a Ras en oocitos de *Xenopus* (159). Más tarde se identificaron otras RasGAPs en diferentes organismos. En *Saccharomyces cerevisiae* las proteínas Ira 1 e Ira 2 son reguladores negativos de Ras, que en esta levadura participa en la vía de la adenilato ciclasa, modulando los niveles de AMPc (160, 161). En *Schizosaccharomyces pombe* se identificó Sar1, que regula Ras1, pero que no parece intervenir en la modulación de la adenilato ciclasa (162). En *Drosophila melanogaster* se ha identificado la proteína Gap 1, también regulador negativo de Ras1 (163) y el homólogo de la neurofibromina dmNF1 (80). En mamíferos existen tres proteínas con una estructura parecida a Gap 1 de *Drosophila*, Gap1m, GapIII y la

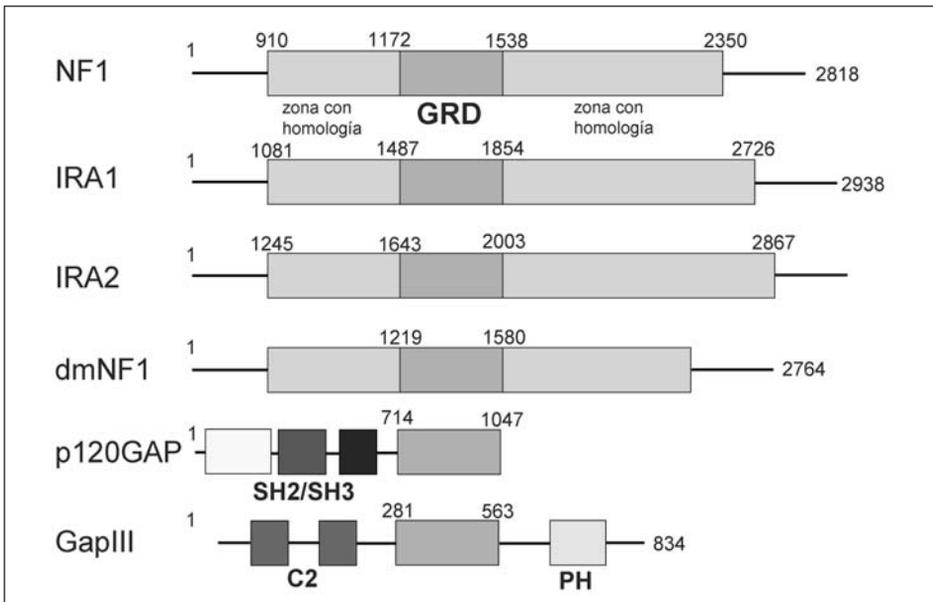
GapIP4BP (revisado en 164). La similitud de secuencia entre todas estas proteínas y la neurofibromina se restringe al dominio GRD, excepto para Ira 1, Ira 2 y Sar1 que es más extensa (Fig. 14-9).

### La neurofibromina es una GAP de Ras

Experimentos bioquímicos en levadura y en células de mamífero, evidenciaron que, tanto la neurofibromina completa como sólo su dominio GRD, eran capaces de estimular la hidrólisis del GTP unido a Ras normal (145-147, 165). Sin embargo, mutantes oncogénicos de Ras no responden a la actividad GAP de la neurofibromina, o de otras proteínas GAP.

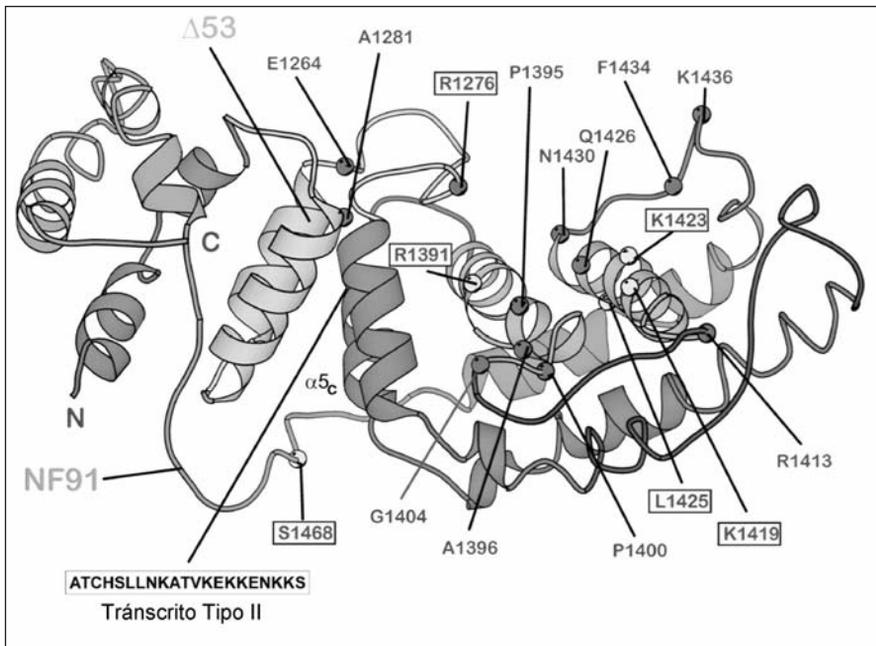
Por otra parte, experimentos realizados utilizando tumores asociados a la NF1 corroboraron que la neurofibromina regula negativamente las proteínas Ras.

En neurofibrosarcomas y neurofibromas se detectaron niveles bajos o indetectables de neurofibromina, asociados a una actividad GAP reducida, y niveles incrementados de Ras-GTP, consistentes con una activación constitutiva de Ras que contribuiría a la capacidad neoplásica de las células de estos tumores (166-168). En células tumorales de niños NF1 con leucemias mieloides también se detectaron niveles elevados de Ras-GTP acompañados de una reducción de la actividad GAP asociada a la neurofibromina (169).



**Fig. 14-9.** Algunos miembros de la familia de proteínas GAP de Ras. Modificado a partir de Kim y Tamanoi (1998) (178).

Para entender molecularmente cómo actuaba el GRD sobre Ras, Scheffzek y col (1998) (170) determinaron la estructura del GRD de la neurofibromina mediante cristalografía de rayos X de un fragmento que comprende los residuos 1198-1530 (NF1-333) (170) (Figura 14-10). Este análisis reveló una estructura helicoidal muy similar a la del fragmento correspondiente derivado de la proteína p120GAP. El GRD está constituido por un dominio central, que corresponde al fragmento catalítico mínimo de la neurofibromina y que tiene plena actividad GAP (Asp1248-Phe1477) (171), y por un dominio extra, que no comparte con otras GAP. La principal función del GRD es suministrar una arginina (the finger o el dedo) localizada en el dominio central, dentro del centro activo de Ras. De esta manera se estabiliza el estado de transición de la reacción de hidrólisis del GTP y se incrementa la velocidad de reacción más de un millar de veces. La localización de diferentes mutaciones missense de pacientes NF1 en la región NF1-GRD (Figura 14-10), ha ayudado a caracterizar los residuos más importantes de este dominio y a entender mejor su función (revisado en 170) (Fig. 14-10).



**Figura 14-10.** Estructura del NF1-GRD donde se ilustra la localización de mutaciones identificadas en este dominio en pacientes con NF1 (esferas color gris claro y residuos recuadrados) o derivadas de análisis mutacionales (esferas color gris oscuro). Extraído de Scheffzek y col. (1998) (170).

### Otras funciones

Diferentes autores creen que, a pesar de la falta de resultados positivos en estudios de doble híbrido, el gran tamaño y la alta conservación de secuencia de la neurofibromina entre especies sugieren que ésta podría ejercer otras funciones mediante la interacción con otras proteínas.

Existen resultados experimentales en los que se ha disociado la capacidad supresora de tumores de la neurofibromina, de su función Ras-GAP. Por una parte, se determinó que en líneas celulares derivadas de melanoma o neuroblastoma que expresaban niveles muy reducidos de neurofibromina, la cantidad de Ras-GTP era similar a la de otras líneas con niveles normales de esta proteína (172, 173). De manera parecida, sobreexpresando la neurofibromina se conseguía una inhibición del crecimiento de determinadas líneas celulares, sin variar la cantidad de Ras-GTP (172, 174). Estos resultados también se han descrito en modelos animales, en los que se ha identificado que la cooperación entre una mutación en un alelo *Nf1* y una mutación Ras en la linfomagénesis que sufrían estos ratones transgénicos, era independiente de la actividad Ras-GAP de la neurofibromina (175).

Por otra parte, se ha descrito que la neurofibromina interactúa *in vitro* con las GTPasas de la familia de Ras, R-Ras y TC21 (176, 177), estimulando su capacidad de hidrólisis del GTP. Estas dos GTPasas están relacionadas con procesos de transformación celular, con lo que se ha especulado que la pérdida de neurofibromina podría contribuir a estos procesos neoplásicos (178).

Como ya se ha comentado anteriormente, la neurofibromina colocaliza con los microtúbulos del citoesqueleto (126), cuyo principal componente es la tubulina. Se ha observado que esta proteína interacciona con la neurofibromina inhibiendo parcialmente su actividad GAP (127). El dominio de interacción entre la neurofibromina y la tubulina se solapa parcialmente con el GRD (126). Estudios de mutagénesis dirigida han demostrado que algunos residuos del GRD son importantes para la regulación de Ras también son requeridos para la unión a los microtúbulos (179). Se ha postulado que la interacción entre la tubulina y la neurofibromina podría mantener a esta última alejada de Ras, o alternativamente, que la neurofibromina podría mediar señales entre Ras y la tubulina (144).

La actividad GAP de la neurofibromina también es inhibida por distintos lípidos, específicamente por aquellos que se generan en respuesta a señales mitogénicas. El ácido araquidónico, el ácido fosfatídico, el fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfato

y el dodecil-b-D-maltósido inhiben la actividad del NF1-GRD. La p120GAP presenta una sensibilidad diferente a la inhibición por estos lípidos, lo que resulta de utilidad para diferenciar la actividad GAP de estas dos proteínas (133).

Finalmente, diferentes estudios apuntan hacia una posible relación entre la neurofibromina y las vías mediadas por el segundo mensajero AMPc (AMP cíclico). Moscas *Drosophila melanogaster* que son knockout para el gen NF1 son viables, pero tienen una reducción de tamaño del 25% en todos los estadios posembrionarios (80). Este defecto de tamaño sólo se revierte si se sobreexpresaba una PKA activa (proteína quinasa dependiente de AMPc). Igualmente, en estas moscas mutantes se detecta un déficit de las corrientes de potasio mediadas por el neuropéptido PACAP38 (polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria) en la unión neuromuscular (180). La actividad normal de este neuropéptido en las moscas *Nf1*(-/-) sólo se restablece con tratamientos farmacológicos que elevan la concentración de AMPc. Recientemente se ha observado que estas moscas mutantes tienen deficiencias en el aprendizaje y la memoria a corto plazo, debido al incorrecto funcionamiento de la vía de la adenilato ciclasa-rutabaga (181).

Aparte de los experimentos realizados en *Drosophila* hay otras evidencias que relacionan la neurofibromina con las vías mediadas por AMPc, las más destacables son las que se han obtenido en el estudio de células de Schwann (CS) derivadas de ratones *Nf1*(-/-) o en CS derivadas de neurofibromas. Se ha descrito que CS de ratón que no tienen neurofibromina activa, contienen unos niveles intracelulares de AMPc superiores a las que poseen uno o dos alelos *Nf1* funcionales (182). Por otra parte, se han podido aislar CS derivadas de neurofibromas y con mutaciones en las dos copias del gen NF1, sólo cuando se ha utilizando *in vitro* una concentración de forskolina (un activador de la adenilato ciclasa) inferior a la utilizada para aislar CS con una o las dos copias del gen NF1 activas (183, 184).

Sin duda, el mejor conocimiento de las funciones que ejerce la neurofibromina en los distintos tipos celulares, será decisivo para entender la patología de las distintas manifestaciones asociadas a la NF1 y poder, en un futuro, desarrollar estrategias terapéuticas adecuadas.

## AGRADECIMIENTOS

*El equipo investigador quiere agradecer a los especialistas clínicos y a los pacientes y familias con NF1 que han participado en nuestros estudios. La financiación de este trabajo se ha obtenido gracias a la ayuda del Institut Català de la Salut y del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS92/532, 95/368 y 98/992).*

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1956.
2. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989;26(11):704-11.
3. NIH. NIH Consensus Development Conference Statement (1988) Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
4. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kupfer ML, Eldridge R. NIH conference: Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An Update. *Ann Intern Med* 1990;113:39-52.
5. Riccardi VM. Molecular biology of the neurofibromatoses. *Semin Dermatol* 1993;12(3):266-73.
6. Collins FS, O'Connell P, Ponder BA, Seizinger BR. Progress towards identifying the neurofibromatosis (NF1) gene. *Trends Genet* 1989;5(7):217-21.
7. Brannan CI, Perkins AS, Vogel KS, Ratner N, Nordlund ML, Reid SW et al. Targeted disruption of the neurofibromatosis type-1 gene leads to developmental abnormalities in heart and various neural crest-derived tissues [published erratum appears in *Genes Dev* 1994 Nov 15;8(22):2792]. *Genes Dev* 1994;8(9):1019-29.

8. Jacks T, Shih TS, Schmitt EM, Bronson RT, Bernards A, Weinberg RA. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1. *Nat Genet* 1994;7(3):353-61.
9. Mulvihill JJ. Neurofibromatosis. A genetic epidemiologist's point of view. *Ann N Y Acad Sci* 1986;486:38-44.
10. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314(16):1010-5.
11. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989;143(6):717-9.
12. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):608-14.
13. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet* 1988;42(2):284-9.
14. 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(1):7-13.
15. Huson SM, Hughes RAC. The neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview. London: Chapman & Hall Medical; 1994.
16. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999;89(1):1-6.
17. Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M, Ponder MA, Huson SM, Carey J, et al. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature* 1990;343(6258):558-9.
18. Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet* 1992;88(3):279-82.
19. Sergejev AS. On the mutation rate of neurofibromatosis. *Humangenetik* 1975;28(2):129-38.
20. Riccardi VM, Dobson CE, Chakraborty R, Bontke C. The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations. *Am J Med Genet* 1984;18(1):169-76.

21. Clementi M, Barbujani G, Turolla L, Tenconi R. Neurofibromatosis-1: a maximum likelihood estimation of mutation rate. *Hum Genet* 1990;84(2):116-8.
22. Lazaro C, Gaona A, Ainsworth P, Tenconi R, Vidaud D, Kruyer H, et al. Sex differences in mutational rate and mutational mechanism in the NF1 gene in neurofibromatosis type 1 patients. *Hum Genet* 1996;98(6):696-9.
23. Ainsworth PJ, Chakraborty PK, Weksberg R. Example of somatic mosaicism in a series of de novo neurofibromatosis type 1 cases due to a maternally derived deletion. *Hum Mutat* 1997;9(5):452-7.
24. Valero MC, Pascual-Castroviejo I, Velasco E, Moreno F, Hernandez Chico C. Identification of de novo deletions at the NF1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients. *Hum Genet* 1997;99(6):720-6.
25. Upadhyaya M, Ruggieri M, Maynard J, Osborn M, Hartog C, Mudd S, et al. Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Hum Genet* 1998; 102(5): 591-7.
26. Lazaro C, Ravella A, Gaona A, Volpini V, Estivill X. Neurofibromatosis type 1 due to germ-line mosaicism in a clinically normal father [see comments]. *N Engl J Med* 1994;331(21):1403-7.
27. Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, Buske A, Kaufmann D, Thiel G, et al. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene [In Process Citation]. *Eur J Hum Genet* 2000;8(6):455-9.
28. Colman SD, Rasmussen SA, Ho VT, Abernathy CR, Wallace MR. Somatic mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 1996;58(3):484-90.
29. Wu BL, Boles RG, Yaari H, Weremowicz S, Schneider GH, Korf BR. Somatic mosaicism for deletion of the entire NF1 gene identified by FISH. *Hum Genet* 1997;99(2):209-13.
30. Rasmussen SA, Colman SD, Ho VT, Abernathy CR, Arn PH, Weiss L, et al. Constitutional and mosaic large NF1 gene deletions in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 1998;35(6):468-71.
31. Streubel B, Latta E, Kehrer-Sawatzki H, Hoffmann GF, Fonatsch C, Rehder H. Somatic mosaicism of a greater than 1.7-Mb deletion of genomic DNA involving the entire NF1 gene as verified by FISH: further evi-

- dence for a contiguous gene syndrome in 17q11.2. *Am J Med Genet* 1999;87(1):12-6.
32. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations [published erratum appears in *Cell* 1990 Aug 10;62(3):following 608]. *Cell* 1990;62(1):193-201.
  33. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990;62(1):187-92.
  34. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients [published erratum appears in *Science* 1990 Dec 21;250(4988):1749]. *Science* 1990;249(4965):181-6.
  35. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987;236(4805):1100-2.
  36. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Faryniarz AG, Chao MV, et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell* 1987;49(5):589-94.
  37. Fountain JW, Wallace MR, Bruce MA, Seizinger BR, Menon AG, Gusella JF, et al. Physical mapping of a translocation breakpoint in neurofibromatosis. *Science* 1989;244(4908):1085-7.
  38. Leach RJ, Thayer MJ, Schafer AJ, Fournier RE. Physical mapping of human chromosome 17 using fragment-containing microcell hybrids. *Genomics* 1989;5(2):167-76.
  39. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* 1989;44(1):20-4.
  40. Menon AG, Ledbetter DH, Rich DC, Seizinger BR, Rouleau GA, Michels VF, et al. Characterization of a translocation within the von Recklinghausen neurofibromatosis region of chromosome 17. *Genomics* 1989;5(2):245-9.
  41. O'Connell P, Leach R, Cawthon RM, Culver M, Stevens J, Viskochil D, et al. Two NF1 translocations map within a 600-kilobase segment of 17q11.2. *Science* 1989;244(4908):1087-8.

42. 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(1):9-18.
43. Viskochil DH. Gene structure and expression. In: Upadhyaya M, Cooper DN, editors. *Neurofibromatosis Type 1: from genotype to phenotype*. 1st ed. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd.; 1998. p. 39-56.
44. Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol RL, Swaroop M, Wallace MR, Andersen LB, et al. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* 1991;11:931-40.
45. Xu G, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62:599-608.
46. Cawthon RM, O'Connell P, Buchberg AM, Viskochil D, Weiss RB, Culver M, et al. Identification and characterization of transcripts from the neurofibromatosis 1 region: the sequence and genomic structure of EVI2 and mapping of other transcripts. *Genomics* 1990;7(4):555-65.
47. Cawthon RM, Andersen LB, Buchberg AM, Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, et al. cDNA sequence and genomic structure of EV12B, a gene lying within an intron of the neurofibromatosis type 1 gene. *Genomics* 1991;9(3):446-60.
48. Viskochil D, Cawthon R, O'Connell P, Xu GF, Stevens J, Culver M, et al. The gene encoding the oligodendrocyte-myelin glycoprotein is embedded within the neurofibromatosis type 1 gene. *Mol Cell Biol* 1991;11(2):906-12.
49. Largaespada DA, Shaughnessy JD, Jr., Jenkins NA, Copeland NG. Retroviral integration at the Evi-2 locus in BXH-2 myeloid leukemia cell lines disrupts Nf1 expression without changes in steady-state Ras- GTP levels. *J Virol* 1995;69(8):5095-102.
50. Mikol DD, Alexakos MJ, Bayley CA, Lemons RS, Le Beau MM, Stefansson K. Structure and chromosomal localization of the gene for the oligodendrocyte-myelin glycoprotein. *J Cell Biol* 1990;111(6 Pt 1):2673-9.
51. Habib AA, Gulcher JR, Hognason T, Zheng L, Stefansson K. The OMgp gene, a second growth suppressor within the NF1 gene. *Oncogene* 1998;16(12):1525-31.
52. Xu G, O'Connell P, Stevens J, White R. Characterization of human adenylate kinase 3 (AK3) cDNA and mapping of the AK3 pseudogene to an intron of the NF1 gene. *Genomics* 1992;13(3):537-42.

53. Bernardis A, Snijders A, Hannigan GE, Murthy AE, Gusella JF. Mouse neurofibromin type 1 cDNA sequence reveals high degree of conservation of both coding and non-coding mRNA segments. *Hum Mol Genet* 1993;2:645-50.
54. Hajra A, Martin-Gallardo A, Tarle SA, Freedman M, Wilson-Gunn S, Bernardis A, et al. DNA sequences in the promoter region of the NF1 gene are highly conserved between human and mouse. *Genomics* 1994;21(3):649-52.
55. Upadhyaya M, Maynard J, Osborn M, Huson SM, Ponder M, Ponder BA, et al. Characterisation of germline mutations in the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *J Med Genet* 1995;32(9):706-10.
56. Mitchell PJ, Timmons PM, Hebert JM, Rigby PW, Tjian R. Transcription factor AP-2 is expressed in neural crest cell lineages during mouse embryogenesis. *Genes Dev* 1991;5(1):105-19.
57. Williams T, Tjian R. Analysis of the DNA-binding and activation properties of the human transcription factor AP-2. *Genes Dev* 1991;5(4):670-82.
58. Mancini DN, Singh SM, Archer TK, Rodenhiser DI. Site-specific DNA methylation in the neurofibromatosis (NF1) promoter interferes with binding of CREB and SP1 transcription factors. *Oncogene* 1999;18(28):4108-19.
59. Horan MP, Cooper DN, Upadhyaya M. Hypermethylation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene promoter is not a common event in the inactivation of the NF1 gene in NF1-specific tumours. *Hum Genet* 2000;107(1):33-9.
60. Luijten M, Redeker S, van Noesel MM, Troost D, Westerveld A, Hulsebos TJ. Microsatellite instability and promoter methylation as possible causes of NF1 gene inactivation in neurofibromas. *Eur J Hum Genet* 2000;8(12):939-45.
61. Purandare SM, Lanyon WG, Connor JM. Characterisation of inherited and sporadic mutations in neurofibromatosis type-1. *Hum Mol Genet* 1994;3(7):1109-15.
62. Marchuk DA, Tavakkol R, Wallace MR, Brownstein BH, Taillon-Miller P, Fong CT, et al. A yeast artificial chromosome contig encompassing the type 1 neurofibromatosis gene. *Genomics* 1992;13(3):672-80.
63. Legius E, Marchuk DA, Hall BK, Andersen LB, Wallace MR, Collins FS, et al. NF1-related locus on chromosome 15. *Genomics* 1992;13(4):1316-8.
64. Purandare SM, Huntsman Breidenbach H, Li Y, Zhu XL, Sawada S, Neil SM, et al. Identification of neurofibromatosis 1 (NF1) homologous loci

- by direct sequencing, fluorescence in situ hybridization, and PCR amplification of somatic cell hybrids. *Genomics* 1995;30(3):476-85.
65. Cummings LM, Trent JM, Marchuk DA. Identification and mapping of type 1 neurofibromatosis (NF1) homologous loci. *Cytogenet Cell Genet* 1996;73(4):334-40.
  66. Regnier V, Meddeb M, Lecoindre G, Richard F, Duverger A, Nguyen VC, et al. Emergence and scattering of multiple neurofibromatosis (NF1)-related sequences during hominoid evolution suggest a process of pericentromeric interchromosomal transposition. *Hum Mol Genet* 1997;6(1):9-16.
  67. Smith CWJ, Patton JG, Nadal-Ginard B. Alternative splicing in the control of gene expression. *Annu Rev Genet* 1989;23:527-77.
  68. Cooper TA, Mattox W. The regulation of splice-site selection, and its role in human disease. *Am J Hum Genet* 1997;61(2):259-66.
  69. Lopez AJ. Alternative splicing of pre-mRNA: developmental consequences and mechanisms of regulation. *Annu Rev Genet* 1998;32:279-305.
  70. Andersen LB, Ballester R, Marchuk DA, Chang E, Gutmann DH, Saulino AM, et al. A conserved alternative splice in the von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1) gene produces two neurofibromin isoforms, both of which have GTPase-activating protein activity. *Mol Cell Biol* 1993;13(1):487-95.
  71. Danglot G, Regnier V, Fauvet D, Vassal G, Kujas M, Bernheim A. Neurofibromatosis 1 (NF1) mRNAs expressed in the central nervous system are differentially spliced in the 5' part of the gene. *Hum Mol Genet* 1995;4(5):915-20.
  72. Nishi T, Lee PS, Oka K, Levin VA, Tanase S, Morino Y, et al. Differential expression of two types of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene transcripts related to neuronal differentiation. *Oncogene* 1991;6(9):1555-9.
  73. Gutmann DH, Andersen LB, Cole JL, Swaroop M, Collins FS. An alternatively-spliced mRNA in the carboxy terminus of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene is expressed in muscle. *Hum Mol Genet* 1993;2(7):989-92.
  74. Gutmann DH, Geist RT, Rose K, Wright DE. Expression of two new protein isoforms of the neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibromin, in muscle tissues. *Dev Dyn* 1995;202(3):302-11.
  75. Takahashi K, Suzuki H, Kayama T, Suzuki Y, Yoshimoto T, Sasano H, et al. Multiple transcripts of the neurofibromatosis type 1 gene in human brain and in brain tumours. *Clin Sci (Colch)* 1994;87(5):481-5.

76. Suzuki H, Takahashi K, Kubota Y, Shibahara S. Molecular cloning of a cDNA coding for neurofibromatosis type 1 protein isoform lacking the domain related to ras GTPase-activating protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187(2):984-90.
77. Gutmann DH, Tennekoon GI, Cole JL, Collins FS, Rutkowski JL. Modulation of the neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibromin, during Schwann cell differentiation. *J Neurosci Res* 1993;36(2):216-23.
78. Iyengar TD, Ng S, Lau CC, Welch WR, Bell DA, Berkowitz RS, et al. Differential expression of NF1 type I and type II isoforms in sporadic borderline and invasive epithelial ovarian tumors. *Oncogene* 1999;18(1):257-62.
79. Teinturier C, Danglot G, Slim R, Pruliere D, Launay JM, Bernheim A. The neurofibromatosis 1 gene transcripts expressed in peripheral nerve and neurofibromas bear the additional exon located in the GAP domain. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188(2):851-7.
80. The I, Hannigan GE, Cowley GS, Reginald S, Zhong Y, Gusella JF, et al. Rescue of a *Drosophila* NF1 mutant phenotype by protein kinase A. *Science* 1997;276(5313):791-4.
81. Kehrer-Sawatzki H, Maier C, Moschgath E, Elgar G, Krone W. Genomic characterization of the Neurofibromatosis Type 1 gene of *Fugu rubripes*. *Gene* 1998;222(1):145-53.
82. Gutmann DH, Geist RT, Wright DE, Snider WD. Expression of the neurofibromatosis 1 (NF1) isoforms in developing and adult rat tissues. *Cell Growth Differ* 1995;6(3):315-23.
83. Geist RT, Gutmann DH. Expression of a developmentally-regulated neuron-specific isoform of the neurofibromatosis 1 (NF1) gene. *Neurosci Lett* 1996;211(2):85-8.
84. Skuse GR, Cappione AJ, Sowden M, Metheny LJ, Smith HC. The neurofibromatosis type I messenger RNA undergoes base-modification RNA editing. *Nucleic Acids Res* 1996;24(3):478-85.
85. Peltz SW, Brewer G, Bernstein P, Hart PA, Ross J. Regulation of mRNA turnover in eukaryotic cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1991;1(2):99-126.
86. Peltz SW, Donahue JL, Jacobson A. A mutation in the tRNA nucleotidyl-transferase gene promotes stabilization of mRNAs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 1992;12(12):5778-84.

87. Cappione AJ, French BL, Skuse GR. A potential role for NF1 mRNA editing in the pathogenesis of NF1 tumors [see comments]. *Am J Hum Genet* 1997;60(2):305-12.
88. Skuse GR, Cappione AJ. RNA processing and clinical variability in neurofibromatosis type I (NF1). *Hum Mol Genet* 1997;6(10):1707-12.
89. Korf BR. The NF1 Genetic Analysis Consortium. In: Upadhyaya M, Cooper DN, editors. *Neurofibromatosis Type 1: From genotype to phenotype*. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd.; 1998. p. 57-64.
90. Upadhyaya M, Cheryson A, Broadhead W, Fryer A, Shaw DJ, Huson S, et al. A 90 kb DNA deletion associated with neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 1990;27(12):738-41.
91. Leppig KA, Viskochil D, Neil S, Rubenstein A, Johnson VP, Zhu XL, et al. The detection of contiguous gene deletions at the neurofibromatosis 1 locus with fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1996;72(1):95-8.
92. Wu BL, Schneider GH, Korf BR. Deletion of the entire NF1 gene causing distinct manifestations in a family. *Am J Med Genet* 1997;69(1):98-101.
93. Upadhyaya M, Shaw DJ, Harper PS. Molecular basis of neurofibromatosis type 1 (NF1): mutation analysis and polymorphisms in the NF1 gene. *Hum Mutat* 1994;4(2):83-101.
94. Lazaro C, Gaona A, Ravella A, Volpini V, Casals T, Fuentes JJ, et al. Novel alleles, hemizygoty and deletions at an Alu-repeat within the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Hum Mol Genet* 1993;2(6):725-30.
95. Lopez Correa C, Brems H, Lazaro C, Estivill X, Clementi M, Mason S, et al. Molecular studies in 20 submicroscopic neurofibromatosis type 1 gene deletions. *Hum Mutat* 1999;14(5):387-93.
96. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1 (NF1): the search for mutations by PCR- heteroduplex analysis on Hydrolink gels. *Hum Mol Genet* 1993;2(11):1861-4.
97. Boddlich A, Griesser J, Horn D, Kaufmann D, Krone W, Nurnberg P. Reduced neurofibromin content but normal GAP activity in a patient with neurofibromatosis type 1 caused by a five base pair duplication in exon 12b of the NF1 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214(3):895-904.
98. Heim RA, Silverman LM, Farber RA, Kam-Morgan LN, Luce MC. Screening for truncated NF1 proteins [letter]. *Nat Genet* 1994;8(3):218-9.

99. Heim RA, Kam-Morgan LN, Binnie CG, Corns DD, Cayouette MC, Farber RA, et al. Distribution of 13 truncating mutations in the neurofibromatosis 1 gene. *Hum Mol Genet* 1995;4(6):975-81.
100. Park VM, Pivnick EK. Neurofibromatosis type 1 (NF1): a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet* 1998;35(10):813-20.
101. Osborn MJ, Upadhyaya M. Evaluation of the protein truncation test and mutation detection in the NF1 gene: mutational analysis of 15 known and 40 unknown mutations [In Process Citation]. *Hum Genet* 1999;105(4):327-32.
102. Fahsold R, Hoffmeyer S, Mischung C, Gille C, Ehlers C, Kucukceylan N, et al. Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain [In Process Citation]. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):790-818.
103. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15(6):541-55.
104. Ars E, Serra E, Garcia J, Kruyer H, Gaona A, Lazaro C, et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1 [published erratum appears in *Hum Mol Genet* 2000 Mar 1;9(4):659]. *Hum Mol Genet* 2000;9(2):237-47.
105. Estivill X, Lazaro C, Casals T, Ravella A. Recurrence of a nonsense mutation in the NF1 gene causing classical neurofibromatosis type 1. *Hum Genet* 1991;88(2):185-8.
106. Lazaro C, Kruyer H, Gaona A, Estivill X. Two further cases of mutation R1947X in the NF1 gene: screening for a relatively common recurrent mutation. *Hum Genet* 1995;96(3):361-3.
107. Robinson PN, Boddrich A, Peters H, Tinschert S, Buske A, Kaufmann D, et al. Two recurrent nonsense mutations and a 4 bp deletion in a quasi-symmetric element in exon 37 of the NF1 gene. *Hum Genet* 1995;96(1):95-8.
108. Hudson J, Wu CL, Tassabehji M, Summers EM, Simon S, Super M, et al. Novel and recurrent mutations in the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Hum Mutat* 1997;9(4):366-7.

109. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993;53(2):305-13.
110. Tongsgard JH, Yelavarthi KK, Cushner S, Short MP, Lindgren V. Do NF1 gene deletions result in a characteristic phenotype? *Am J Med Genet* 1997;73(1):80-6.
111. Hoffmeyer S, Assum G, Kaufmann D, Krone W. Unequal expression of NF1 alleles [letter]. *Nat Genet* 1994;6(4):331.
112. Hoffmeyer S, Assum G, Griesser J, Kaufmann D, Nurnberg P, Krone W. On unequal allelic expression of the neurofibromin gene in neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet* 1995;4(8):1267-72.
113. Riccardi VM. Genotype, malleotype, phenotype, and randomness: lessons from neurofibromatosis-1 (NF-1) [editorial]. *Am J Hum Genet* 1993;53(2):301-4.
114. Dugoff L, Sujanski E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996;66:7-10.
115. Kayes LM, Burke W, Riccardi VM, Bennett R, Ehrlich P, Rubenstein A, et al. Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: identification and phenotype of five patients. *Am J Hum Genet* 1994;54(3):424-36.
116. Wu BL, Austin MA, Schneider GH, Boles RG, Korf BR. Deletion of the entire NF1 gene detected by the FISH: four deletion patients associated with severe manifestations. *Am J Med Genet* 1995;59(4):528-35.
117. Correa CL, Brems H, Lazaro C, Estivill X, Clementi M, Mason S, et al. Molecular studies in 20 submicroscopic neurofibromatosis type 1 gene deletions. *Hum Mutat* 1999;14(5):387-93.
118. Dorschner MO, Sybert VP, Weaver M, Pletcher BA, Stephens K. NF1 microdeletion breakpoints are clustered at flanking repetitive sequences. *Hum Mol Genet* 2000;9(1):35-46.
119. López-Correa C, Brems H, Lazaro C, Marynen P, Legius E. Unequal Meiotic Crossover: A Frequent Cause of NF1 Microdeletions. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1969-74.
120. Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics 2*. 2nd ed. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 1999.
121. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68(4):820-3.

122. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983;305(5937):779-84.
123. Gutmann DH, Collins FS. The neurofibromatosis type 1 gene and its protein product, neurofibromin. *Neuron* 1993;10(3):335-43.
124. Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1991;88:9658-62.
125. Izawa I, Tamaki N, Saya H. Phosphorylation of neurofibromatosis type 1 gene product (neurofibromin) by cAMP-dependent protein kinase. *FEBS Lett* 1996;382(1-2):53-9.
126. Gregory PE, Gutmann DH, Mitchell A, Park S, Boguski M, Jacks T, et al. Neurofibromatosis type 1 gene product (neurofibromin) associates with microtubules. *Somat Cell Mol Genet* 1993;19(3):265-74.
127. Bollag G, McCormick F, Clark R. Characterization of full-length neurofibromin: tubulin inhibits Ras GAP activity. *Embo J* 1993;12(5):1923-7.
128. Sherman L, Daston MM, Ratner N. Neurofibromin: distribution, cell biology and role in neurofibromatosis type 1. In: Upadhyaya M, Cooper DN, editors. *Neurofibromatosis Type 1: from genotype to phenotype*. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd.; 1998: 113-31.
129. Daston MM, Scrabble H, Nordlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron* 1992;8(3):415-28.
130. Hirvonen O, Lakkakorpi J, Aaltonen V, Hirvonen H, Rossi M, Karvonen SL, et al. Developmental regulation of NF1 tumor suppressor gene in human peripheral nerve. *J Neurocytol* 1998;27(12):939-52.
131. Malhotra RaR, N. Localization of neurofibromin to keratinocytes and melanocytes in developing rat and human skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102 (No.5):812-8.
132. Hermonen J, Hirvonen O, Yla-Outinen H, Lakkakorpi J, Bjorkstrand AS, Laurikainen L, et al. Neurofibromin: expression by normal human keratinocytes in vivo and in vitro and in epidermal malignancies. *Lab Invest* 1995;73(2):221-8.
133. Bollag G, McCormick F. Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. *Nature* 1991;351(6327):576-9.
134. Hattori S, Ohmi N, Maekawa M, Hoshino M, Kawakita M, Nakamura S. Antibody against neurofibromatosis type 1 gene product reacts with a tri-

- ton-insoluble GTPase activating protein toward ras p21. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;177(1):83-9.
135. Hattori S, Maekawa M, Nakamura S. Identification of neurofibromatosis type I gene product as an insoluble GTPase-activating protein toward ras p21. *Oncogene* 1992;7(3):481-5.
  136. DeClue JE, Cohen BD, Lowy DR. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(22):9914-8.
  137. Golubic M, Roudebush M, Dobrowolski S, Wolfman A, Stacey DW. Catalytic properties, tissue and intracellular distribution of neurofibromin. *Oncogene* 1992;7(11):2151-9.
  138. Nordlund M, Gu X, Shipley MT, Ratner N. Neurofibromin is enriched in the endoplasmic reticulum of CNS neurons. *J Neurosci* 1993;13(4):1588-600.
  139. Huynh DP, Lin CT, Pulst SM. Expression of neurofibromin, the neurofibromatosis 1 gene product: studies in human neuroblastoma cells and rat brain. *Neurosci Lett* 1992;143(1-2):233-6.
  140. Huynh DP, Nechiporuk T, Pulst SM. Differential expression and tissue distribution of type I and type II neurofibromins during mouse fetal development. *Dev Biol* 1994;161(2):538-51.
  141. Nordlund M, Gu X., Shipley, M.T., and Ratner, N. Neurofibromin is enriched in the endoplasmic reticulum of CNS neurons. *J Neuroscience* 1993;13(4):1588-600.
  142. Nordlund ML, Rizvi, T.A., Brannan, C.I., Ratner, N. Neurofibromin expression and astrogliosis in neurofibromatosis (type 1) brains. *J. Neuropathol. Exp. Neurology*. 1995;54(4):588-600.
  143. Stocker KM, Baizer L, Coston T, Sherman L, Ciment G. Regulated expression of neurofibromin in migrating neural crest cells of avian embryos. *J Neurobiol* 1995;27(4):535-52.
  144. Gutmann DH, Collins FS. Recent progress toward understanding the molecular biology of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Ann Neurol* 1992;31(5):555-61.
  145. Ballester R, Marchuk D, Boguski M, Saulino A, Letcher R, Wigler M, et al. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell* 1990;63(4):851-9.

146. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, McCabe PC, Crosier WJ, Haubruck H, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990;63(4):843-9.
147. Xu GF, Lin B, Tanaka K, Dunn D, Wood D, Gesteland R, et al. The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. *Cell* 1990;63(4):835-41.
148. Campbell SL, Khosravi-Far R, Rossman KL, Clark GJ, Der CJ. Increasing complexity of Ras signaling. *Oncogene* 1998;17(11 Reviews):1395-413.
149. Lowy DR, Johnson MR, DeClue JE, Cen H, Zhang K, Papageorge AG, et al. Cell transformation by ras and regulation of its protein product. *Ciba Found Symp* 1993;176:67-80; discussion -4.
150. Boguski MS, McCormick F. Proteins regulating Ras and its relatives. *Nature* 1993;366(6456):643-54.
151. Marshall CJ. Ras effectors. *Curr Opin Cell Biol* 1996;8(2):197-204.
152. McCormick F. Signalling networks that cause cancer. *Trends Cell Biol* 1999;9(12):M53-6.
153. Shields JM, Pruitt K, McFall A, Shaub A, Der CJ. Understanding Ras: 'it ain't over 'til it's over'. *Trends Cell Biol* 2000;10(4):147-54.
154. Marshall CJ. Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell* 1995;80:179-85.
155. Kerkhoff E, Rapp UR. Cell cycle targets of Ras/Raf signalling. *Oncogene* 1998;17(11 Reviews):1457-62.
156. Lloyd AC. Ras versus cyclin-dependent kinase inhibitors. *Curr Opin Genet Develop* 1998;8:43-8.
157. Gille H, Downward J. Multiple ras effector pathways contribute to G(1) cell cycle progression. *J Biol Chem* 1999;274(31):22033-40.
158. Marshall C. How do small GTPase signal transduction pathways regulate cell cycle entry? [see comments]. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11(6):732-6.
159. Trahey M, McCormick F. A cytoplasmic protein stimulates normal N-ras p21 GTPase, but does not affect oncogenic mutants. *Science* 1987;238:542-5.
160. Tanaka K, Matsumoto K, Toh EA. IRA1, an inhibitory regulator of the RAS-cyclic AMP pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 1989;9(2):757-68.

161. Tanaka K, Nakafuku M, Satoh T, Marshall M, Gibbs J, Matsumoto K, et al. *S. cerevisiae* genes IRA1 and IRA2 encode proteins that may be functionally equivalent to mammalian ras GTPase activating protein. *Cell* 1990;60:803-7.
162. Wang Y, Boguski M, Riggs M, Rodgers L, Wigler M. *sar1*, a gene from *Schizosaccharomyces pombe* encoding a protein that regulates ras1. *Cell Regul* 1991;2(6):453-65.
163. Gaul U, Mardon G, Rubin GM. A putative Ras GTPase activating protein acts as a negative regulator of signaling by the Sevenless receptor tyrosine kinase. *Cell* 1992;68(6):1007-19.
164. Bernards A. Evolutionary comparisons. In: Upadhyaya M, Cooper DN, editors. *Neurofibromatosis type 1: From genotype to phenotype*. 1st ed. Oxford; 1998. p. 175-90.
165. Nur EKMS, Varga M, Maruta H. The GTPase-activating NF1 fragment of 91 amino acids reverses v-Ha-Ras- induced malignant phenotype. *J Biol Chem* 1993;268(30):22331-7.
166. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients [see comments]. *Nature* 1992;356(6371):713-5.
167. DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA, Diehl SR, Ratner N, Vass WC, et al. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 1992;69(2):265-73.
168. Guha A, Lau N, Huvar I, Gutmann D, Provias J, Pawson T, et al. Ras-GTP levels are elevated in human NF1 peripheral nerve tumors. *Oncogene* 1996;12(3):507-13.
169. Bollag G, Clapp DW, Shih S, Adler F, Zhang YY, Thompson P, et al. Loss of NF1 results in activation of the Ras signaling pathway and leads to aberrant growth in haematopoietic cells. *Nat Genet* 1996;12(2):144-8.
170. Scheffzek K, Ahmadian MR, Wiesmuller L, Kabsch W, Stege P, Schmitz F, et al. Structural analysis of the GAP-related domain from neurofibromin and its implications. *Embo J* 1998;17(15):4313-27.
171. Ahmadian MR, Wiesmuller L, Lautwein A, Bischoff FR, Wittinghofer A. Structural differences in the minimal catalytic domains of the GTPase-activating proteins p120GAP and neurofibromin. *J Biol Chem* 1996;271(27):16409-15.

172. Johnson MR, Look AT, DeClue JE, Valentine MB, Lowy DR. Inactivation of the NF1 gene in human melanoma and neuroblastoma cell lines without impaired regulation of GTP.Ras. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(12):5539-43.
173. The I, Murthy AE, Hannigan GE, Jacoby LB, Menon AG, Gusella JF, et al. Neurofibromatosis type 1 gene mutations in neuroblastoma. *Nat Genet* 1993;3(1):62-6.
174. Johnson MR, DeClue JE, Felzmann S, Vass WC, Xu G, White R, et al. Neurofibromin can inhibit Ras-dependent growth by a mechanism independent of its GTPase-accelerating function. *Mol Cell Biol* 1994;14(1):641-5.
175. Manges R, Corral T, Lu S, Symmans WF, Liu L, Pellicer A. NF1 inactivation cooperates with N-ras in in vivo lymphogenesis activating Erk by a mechanism independent of its Ras-GTPase accelerating activity. *Oncogene* 1998;17(13):1705-16.
176. Rey I, Taylor-Harris P, van Erp H, Hall A. R-ras interacts with rasGAP, neurofibromin and c-raf but does not regulate cell growth or differentiation. *Oncogene* 1994;9(3):685-92.
177. Graham SM, Vojtek AB, Huff SY, Cox AD, Clark GJ, Cooper JA, et al. TC21 causes transformation by Raf-independent signaling pathways. *Mol Cell Biol* 1996;16(11):6132-40.
178. Kim MR, Tamanoi F. Neurofibromatosis 1 GTPase activating protein-related domain and its functional significance. In: Upadhyaya M, Cooper DN, editors. *Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype*. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd.; 1998: 89-112.
179. Xu H, Gutmann DH. Mutations in the GAP-related domain impair the ability of neurofibromin to associate with microtubules. *Brain Res* 1997;759(1):149-52.
180. Guo HF, The I, Hannan F, Bernards A, Zhong Y. Requirement of Drosophila NF1 for activation of adenylyl cyclase by PACAP38-like neuropeptides. *Science* 1997;276(5313):795-8.
181. Guo HF, Tong J, Hannan F, Luo L, Zhong Y. A neurofibromatosis-1-regulated pathway is required for learning in Drosophila [see comments]. *Nature* 2000;403(6772):895-8.
182. Kim HA, Ratner N, Roberts TM, Stiles CD. Schwann cell proliferative responses to cAMP and Nf1 are mediated by cyclin D1. *J Neurosci* 2001;21(4):1110-6.

183. Serra E, Rosenbaum T, Winner U, Aledo R, Ars E, Estivill X, et al. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different schwann cell subpopulations [In Process Citation]. *Hum Mol Genet* 2000;9(20):3055-64.
184. Rosenbaum T, Rosenbaum C, Winner U, Muller HW, Lenard HG, Hanemann CO. Long-term culture and characterization of human neurofibroma-derived Schwann cells. *J Neurosci Res* 2000;61(5):524-32.
185. Viskochil D. Neurofibromatosis 1. Introduction. *Am J Med Genet* 1999;89(1):v-viii.
186. Ars E, Serra E, García J, Kruyer H, Gaona A, C L, et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet* 2000;9(2):237-47.
187. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet* 1995;11(1):90-2.
188. Sawada S, Florell S, Purandare SM, Ota M, Stephens K, Viskochil D. Identification of NF1 mutations in both alleles of a dermal neurofibroma. *Nat Genet* 1996;14(1):110-2.
189. Serra E, Puig S, Otero D, Gaona A, Kruyer H, Ars E, et al. Confirmation of a double-hit model for the NF1 gene in benign neurofibromas. *Am J Hum Genet* 1997;61(3):512-9.
190. Daschner K, Assum G, Eisenbarth I, Krone W, Hoffmeyer S, Wortmann S, et al. Clonal origin of tumor cells in a plexiform neurofibroma with LOH in NF1 intron 38 and in dermal neurofibromas without LOH of the NF1 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234(2):346-50.
191. Kluwe L, Friedrich RE, Mautner VF. Allelic loss of the NF1 gene in NF1-associated plexiform neurofibromas. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;113(1):65-9.
192. Eisenbarth I, Beyer K, Krone W, Assum G. Toward a Survey of Somatic Mutation of the NF1 Gene in Benign Neurofibromas of Patients with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Hum Genet* 2000;66(2):393-401.
193. John AM, Ruggieri M, Ferner R, Upadhyaya M. A search for evidence of somatic mutations in the NF1 gene. *J Med Genet* 2000;37(1):44-9.
194. Rasmussen SA, Overman J, Thomson SA, Colman SD, Abernathy CR, Trimpert RE, et al. Chromosome 17 loss-of-heterozygosity studies in

- benign and malignant tumors in neurofibromatosis type 1. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28(4):425-31.
- 195.Skuse GR, Kosciolk BA, Rowley PT. Molecular genetic analysis of tumors in von Recklinghausen neurofibromatosis: loss of heterozygosity for chromosome 17. *Genes Chromosomes Cancer* 1989;1(1):36-41.
- 196.Li Y, Bollag G, Clark R, Stevens J, Conroy L, Fults D, et al. Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. *Cell* 1992;69(2):275-81.
- 197.Jensen S, Paderanga DC, Chen P, Olson K, Edwards M, Iavorone A, et al. Molecular analysis at the NF1 locus in astrocytic brain tumors. *Cancer* 1995;76(4):674-7.
- 198.Thiel G, Marczinek K, Neumann R, Witkowski R, Marchuk DA, Nurnberg P. Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in gliomas and primitive neuroectodermal tumours. *Anticancer Res* 1995;15(6B):2495-9.
- 199.Xu W, Mulligan LM, Ponder MA, Liu L, Smith BA, Mathew CG, et al. Loss of NF1 alleles in pheochromocytomas from patients with type I neurofibromatosis. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;4(4):337-42.
- 200.Gutmann DH, Cole JL, Stone WJ, Ponder BA, Collins FS. Loss of neurofibromin in adrenal gland tumors from patients with neurofibromatosis type I. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10(1):55-8.
- 201.Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders [see comments]. *N Engl J Med* 1994;330(9):597-601.
- 202.Side L, Taylor B, Cayouette M, Conner E, Thompson P, Luce M, et al. Homozygous inactivation of the NF1 gene in bone marrow cells from children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1997;336(24):1713-20.
- 203.Miles DK, Freedman MH, Stephens K, Pallavicini M, Sievers EL, Weaver M, et al. Patterns of hematopoietic lineage involvement in children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *Blood* 1996;88(11):4314-20.
- 204.Side LE, Emanuel PD, Taylor B, Franklin J, Thompson P, Castleberry RP, et al. Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis, type 1. *Blood* 1998;92(1):267-72.

- 205.Cooper LJ, Shannon KM, Loken MR, Weaver M, Stephens K, Sievers EL. Evidence that juvenile myelomonocytic leukemia can arise from a pluripotential stem cell. *Blood* 2000;96(6):2310-3.
- 206.Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, Cleary K, et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989;342(6250):705-8.
- 207.Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM, Chung RY, Whaley JM, Yandell DW, et al. Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(14):5435-9.
- 208.Glover TW, Stein CK, Legius E, Andersen LB, Brereton A, Johnson S. Molecular and cytogenetic analysis of tumors in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Genes Chromosomes Cancer* 1991;3(1):62-70.
- 209.Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glover TW. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis. *Nat Genet* 1993;3(2):122-6.
- 210.Lothe RA, Saeter G, Danielsen HE, Stenwig AE, Hoyheim B, O'Connell P, et al. Genetic alterations in a malignant schwannoma from a patient with neurofibromatosis (NF1). *Pathol Res Pract* 1993;189(4):465-71; discussion 71-4.
- 211.Legius E, Dierick H, Wu R, Hall BK, Marynen P, Cassiman JJ, et al. TP53 mutations are frequent in malignant NF1 tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10(4):250-5.
- 212.Lothe RA, Slettan A, Saeter G, Brogger A, Borresen AL, Nesland JM. Alterations at chromosome 17 loci in peripheral nerve sheath tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54(1):65-73.
- 213.Kourea HP, Orlow I, Scheithauer BW, Cordon-Cardo C, Woodruff JM. Deletions of the INK4A gene occur in malignant peripheral nerve sheath tumors but not in neurofibromas. *Am J Pathol* 1999;155(6):1855-60.
- 214.Martinsson T, Sjoberg RM, Hedborg F, Kogner P. Homozygous deletion of the neurofibromatosis-1 gene in the tumor of a patient with neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;95(2):183-9.
- 215.Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH, Tarle SA, Glover TW, Dracopoli NC, et al. Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet* 1993;3(2):118-21.



## CAPÍTULO 15

# BASES MOLECULARES DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (NF2)

**Dra. Concepción Hernández-Chico**

La primera comunicación de un caso de NF2 probablemente fue realizada por Wishart, un cirujano escocés, en 1822 (1). Su paciente era un joven de 21 años que sufría sordera bilateral. Después de nacer, a los cuatro meses, se detectó su ceguera del ojo derecho. Al final de su vida, padecía ceguera y sordera total. Su autopsia evidenció la existencia de tumores en la dura madre, en el cerebro y también “un tumor del tamaño de una pequeña nuez, muy duro, en cada uno de los nervios acústicos, justo donde atraviesan el orificio auditivo interno”. En 1933, Gardner y Frazier identificaron una gran familia de cinco generaciones con 38 miembros que padecían sordera causada por la existencia de neuromas acústicos bilaterales, concluyendo que se trataba de una variante de la enfermedad de von Recklinghausen (2).

Durante el siguiente lustro no se llegó a establecer con claridad las particularidades clínicas de los dos tipos principales de neurofibromatosis, el tipo 1 y el tipo 2. En 1987, mediante estudios de ligamiento genético, se demostró que los loci de los dos tipos de neurofibromatosis se localizaban en diferentes posiciones cromosómicas: el de la NF1, en el cromosoma 17, y el de la NF2, en el cromosoma 22. Estos hallazgos confirmaron definitivamente la existencia de dos trastornos diferentes de origen genético, con herencia autosómica dominante. En el siguiente año, en la conferencia del NHI dedicada al estudio de las neurofibromatosis (3), se establecen los criterios para el diagnóstico de las dos enfermedades.

### **El diagnóstico de la NF2**

Los criterios diagnósticos de la NF2 indican que un paciente debe ser diagnosticado de NF2 si muestra al menos una de las dos condiciones siguientes:

- Masas bilaterales en el octavo nervio, visualizadas mediante técnicas adecuadas de imagen, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).
- Tener un familiar de primer grado diagnosticado de NF2 y una de las siguientes complicaciones:
  - un tumor unilateral en el octavo par craneal.
  - presentar dos de las siguientes manifestaciones: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma o una opacidad lenticular posterior juvenil.

Muchos pacientes han sido diagnosticados utilizando estos criterios, pero algunos autores los consideran demasiado estrictos, en particular cuando se revisan pacientes sin antecedentes familiares que no presentan neuromas acústicos bilaterales, aunque presenten un tumor unilateral en el octavo par craneal y otras manifestaciones tumorales. Estos casos no cumplen los criterios diagnósticos. Evans et al (4), en su revisión clínica de 110 pacientes NF2, identificaron dos casos sin antecedentes familiares que presentaban schwannoma vestibular unilateral y varios meningiomas, en la edad adulta (46 y 53 años). Los autores revisaron los criterios diagnósticos y plantearon un protocolo alternativo. Con una idea similar, Gutmann et al (5) recomiendan que, aplicando los criterios diagnósticos de la NF2, se distinga entre pacientes con diagnóstico confirmado y pacientes con diagnóstico probable que deben ser revisados periódicamente, durante al menos cinco años. Los autores especifican los hallazgos clínicos que deben identificarse para catalogar a un individuo como probable NF2.

Existen numerosos trabajos que detallan las complicaciones clínicas de distintos grupos de pacientes. En el estudio de Evans et al (4), con 110 casos, la edad media de aparición de los síntomas era de 21,57 años. En el trabajo de Parry et al (6), con 63 casos, la edad media de aparición de los síntomas en el grupo femenino fue de 18,5 años y en el grupo masculino de 24,4 años. Aunque el schwannoma acústico bilateral es el signo más frecuente y característico de la NF2 que produce a menudo considerable morbilidad, los primeros síntomas que pueden presentarse entre la primera y la segunda década de la vida, están asociados a la aparición de tumores en los nervios periféricos, alteraciones en la piel o problemas en la visión. Ambos estudios destacan la variable expresión de la enfermedad, siendo más notable la variabilidad interfamiliar que la intra-familiar. Comparando las manifestaciones clínicas, el

momento de aparición de los primeros síntomas y la evolución de la enfermedad, los dos grupos concluyen que existen dos subtipos clínicos de NF2: la forma leve (enfermedad de Gardner) y la forma grave (enfermedad de Wishart). En la forma leve, los primeros síntomas aparecen en la tercera década de la vida o después, se desarrollan pocos tumores que progresan lentamente – generalmente sólo schwannomas bilaterales vestibulares – y los pacientes alcanzan una supervivencia superior a cincuenta años. En el tipo grave, los síntomas aparecen antes de los 25 años, se desarrollan numerosos tumores con complicaciones que requieren intervenciones quirúrgicas y la esperanza de vida de los pacientes se reduce significativamente. También es cierto que existen casos que no se pueden incluir en una de las dos formas y que se han denominado formas intermedias.

A pesar de que en una pequeña proporción de pacientes el diagnóstico de NF2 resulta elusivo y, aunque existen signos comunes en la NF1 y la NF2 (manchas café con leche y tumores dérmicos), en el momento actual, gracias al conocimiento de las dos enfermedades, estos hechos no suponen un problema para el diagnóstico de la NF2.

### **Incidencia, prevalencia y tasa de mutación de la NF2**

En el estudio poblacional más amplio de la enfermedad, realizado en el noroeste del Reino Unido (7), la incidencia de la enfermedad se estima en 1 de cada 33.000 - 40.000 nacidos. En el mismo trabajo, se calcula la prevalencia de la NF2 en 0,47 – 0,86 de cada 100.000, seguramente este valor es menor que el de la incidencia por la disminución de la esperanza de vida que ocasiona la enfermedad. Del total de 110 casos identificados, 37 habían fallecido a una edad promedio de 38,4 años. La media de edad de los pacientes vivos era de 63 años.

Valores similares de la incidencia de la NF2 se han estimado en otras poblaciones: en la población finlandesa, 1 de cada 87.000 nacidos, y en la población de los Estados Unidos, 1 de 50.000 (3).

La herencia de la enfermedad es autosómica dominante, aunque aproximadamente el 50% de los casos son esporádicos, sin antecedentes familiares, causados por la aparición de una mutación de novo. La tasa de mutación se ha estimado en  $1,0 - 8,2 \times 10^{-6}$  (7).

En el trabajo de Evans (7), el número de casos heredados por vía materna era mayor que el de los heredados por vía paterna ( $p= 0,03$ ). También, los

autores encontraron que la edad media de aparición de los síntomas en los casos heredados maternos (18,17 años) era menor que la de los paternos (22,5 años) ( $p=0,027$ ). La misma observación se apunta en el trabajo de Kanter (8). Aunque, los mismos autores indican que las diferencias observadas pueden ser debidas a una tasa de natalidad menor de los varones con afectación severa. Como veremos mas adelante, en el análisis mutacional y en los estudios de correlación genotipo-fenotipo, no se han obtenido resultados que confirmen estas diferencias.

En todos los estudios anteriores se considera que la penetrancia de la enfermedad es cercana al 100 %, a la edad de 60 años (7).

## La identificación del gen NF2

Mediante estudios de ligamiento genético, el gen responsable de la NF2 fue localizado en el cromosoma 22 (9). En este trabajo se demostró que la enfermedad cosegregaba con el marcador polimórfico D22S1 de la región cromosómica 22q11.1-22q13.1, situado en la región central del brazo largo del cromosoma 22. Todos los miembros afectados de una gran familia heredaban el mismo alelo del marcador D22S1.

Resultados anteriores indicaban la implicación de dicha región cromosómica en la enfermedad. Se había demostrado pérdida de heterocigosidad constitucional (LOH) en varios meningiomas y neuromas acústicos esporádicos (10, 11). Pérdidas similares fueron detectadas en neuromas acústicos, meningiomas y neurofibromas de pacientes NF2 (12). Estos hallazgos sugerían que el locus NF2 codificaba para un gen supresor de tumores análogo al del retinoblastoma (RB1) (13). El modelo del gen supresor de tumores predice que para la aparición de un tumor es necesaria la existencia de una mutación inactivante en una copia del gen en las células germinales y la inactivación de la segunda copia del gen en una célula somática, por la ocurrencia de un segundo suceso mutacional que generalmente es una delección.

Estudios de ligamiento genético con otros marcadores polimórficos de la región cromosómica y análisis de pérdida de heterocigosidad en tumores de pacientes, situaron el locus NF2 entre los marcadores D22S1 y D22S28 en una región de 13 cM de distancia genética que podía abarcar una distancia física de 5 millones de pares de bases, según los autores del trabajo (14). También mediante estudios de ligamiento genético con marcadores polimórficos de la región 22q11.1-q13.1, Narod et al (15) concluyeron que la NF2 es

una enfermedad genéticamente homogénea y sólo existe un locus genético responsable de la enfermedad. Estudiaron 12 familias que cumplían los criterios diagnósticos de NF2 y demostraron que todos los casos estaban ligados al locus NF2 del cromosoma 22, y en ningún caso encontraron ligamiento con el locus NF1 del cromosoma 17.

La identificación de una translocación constitucional  $t(4; 22)(q12-q12.2)$  en un paciente NF2 y la identificación del punto de rotura ( $tq12.2$ ) en el cromosoma 22, redujo el intervalo de posicionamiento del gen (16). Se precisó aún más la posición del gen mediante la caracterización de una delección germinal que eliminaba el gen NEFH (cadena pesada del neurofilamento) en tres pacientes, madre y dos hijos afectados de NF2, mediante estudios de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH). El tamaño de esta delección se estimó en 700 Kb (17).

Todos estos trabajos posibilitaron la identificación del gen NF2. En 1993, Rouleau et al, mediante estrategias de clonación posicional, consiguieron la clonación de la región candidata e identificaron los transcritos que se producían en dicha región. La caracterización de una delección de 40 Kb que eliminaba la región 5' de uno de los genes, en un paciente con NF2, permitió la identificación de un gen candidato responsable de NF2 (18). Dicho gen, denominado gen schwannomin (SCH), produce un transcrito de 4,5 Kb, con una secuencia codificante de 1.785 pb que predice la síntesis de una proteína de 66Kd con 595 aminoácidos. Para demostrar que el gen SCH era el gen de la NF2, se buscaron mutaciones germinales en dicho gen, en un grupo de 70 pacientes. Se identificaron 15 mutaciones, todas menos una, originaban codones de parada prematuros en la secuencia del gen que predecían la síntesis de proteínas truncadas (18). También se buscaron mutaciones somáticas en tumores de pacientes con NF2. En dos schwannomas se identificó la misma mutación que la encontrada en los linfocitos de sangre periférica (línea germinal), en uno de estos tumores se demostró la pérdida de la segunda copia del gen por pérdida alélica (18). En el mismo trabajo, se analizó el gen en 30 schwannomas y otros tantos meningiomas no relacionados con la enfermedad, y se confirmó la existencia de mutaciones en el gen SCH en alguno de los tumores. En tres casos se encontraron mutaciones puntuales en una de las copias del gen y pérdida de la segunda copia por delección. Estos resultados demostraron que el SCH es el gen responsable de la NF2 y, además, confirmaban la teoría de que éste es un gen supresor de tumores que está implicado

en la formación de tumores de origen diverso, no relacionados con la NF2, mediante el modelo del “doble golpe”.

En el mismo año, Trofatter et al (19), mediante un estudio muy similar, llegaron a las mismas conclusiones. El estudio de la secuencia del gen de la schwannomina mostró que dicha proteína presentaba una alta similitud con la secuencia de las proteínas: moesina, ezrina y radixina. Por esta razón, en el trabajo de Trofatter et al, el gen identificado responsable de la NF2 se denominó gen merlina. Las secuencias de los genes SCH y merlina son prácticamente idénticas.

Estudios posteriores han demostrado que el gen NF2 comprende 110 Kb de ADN genómico y consta de 17 exones. El primer intrón del gen es el más grande y comprende 32 Kb. El gen produce dos ARNs mensajeros mayoritarios que codifican dos isoformas de la proteína. La merlina tipo I (NF2,17) es una proteína de 595 aminoácidos que carece de los residuos del exón 16. La merlina tipo 2 (NF2,16) que conserva los codones del exón 16, es una proteína de 590 aminoácidos. La inserción del ARN mensajero correspondiente del exón 16 que contiene un codón de parada prematuro, comporta la sustitución de los aminoácidos del exón 17 por 11 aminoácidos del exón 16 (20). El gen se expresa en diferentes tipos de células: neuronas, células de schwann y células meníngeas (21). No se ha encontrado expresión del gen en algunos tejidos como el cardíaco y el del hígado.

### **Análisis mutacional del gen NF2.**

La caracterización del gen NF2 ha permitido la identificación de las mutaciones causantes de la enfermedad en un gran número de pacientes. Son muy numerosos los trabajos realizados con este fin, todos ellos intentan determinar qué tipo de mutaciones son las más frecuentes, dónde ocurren las mutaciones y, analizando la expresión de la enfermedad en cada uno de los casos, determinar si existe una correlación entre la mutación y el fenotipo de la enfermedad (22-25).

La mayor parte de los trabajos se han centrado en la búsqueda de mutaciones puntuales (cambios de una sola base, y deleciones o inserciones que implican uno o varios pares de bases) utilizando diferentes técnicas genéticas adecuadas para tal fin: análisis de heteroduplex, análisis de SSCP (single strand conformation polymorphism), análisis por DGGE (electroforesis en geles con gradiente desnaturizante), y análisis por TGGE (electroforesis en

geles con gradiente de temperatura). Con estas técnicas se han buscado mutaciones en la totalidad de la secuencia codificante del gen (1.785 pares de bases). La frecuencia de detección de mutaciones en el gen es variable, aunque generalmente se han obtenido rendimientos bajos, con tasas de detección que oscilan entre el 30 y el 60 % del total de los casos estudiados. No se han identificado secuencias dentro del gen donde ocurran mutaciones con mayor frecuencia (puntos “calientes” de mutación). Se ha identificado mutaciones en todos los exones del gen, menos en uno, el exon 17, de diferentes tipos: mutaciones missense (de cambio de sentido) que cambian únicamente un aminoácido de la proteína, mutaciones nonsense (sin sentido) que generan un codón de parada prematuro, deleciones o inserciones que cambian la fase de lectura de la proteína (mutaciones frame-shift) y mutaciones que alteran el patrón de procesamiento del ARN. Del total de los trabajos se puede concluir que los tipos de mutación más frecuentes son aquellos que producen codones de parada prematuros en la secuencia del gen (mutaciones nonsense y frame-shift) que representan 70-75 % del total de los cambios. Las mutaciones que producen un cambio en el patrón de procesamiento del ARN son el segundo tipo más frecuente (10-15%) y las menos frecuentes son las mutaciones missense (5-10%).

De los estudios de correlación genotipo-fenotipo se puede concluir que no existe una asociación biunívoca entre la mutación y el fenotipo clínico, que permita predecir el curso de la enfermedad una vez conocido el cambio en la secuencia del gen. Sin embargo, parece que las mutaciones que producen codones de terminación prematuros en el gen (nonsense y frame-shift) en cualquier punto de la proteína están asociadas a un fenotipo más severo.

En el trabajo de Evans et al (26) que describen la serie más amplia de mutaciones, se estudiaron 142 familias con NF2 y se identificaron un total de 56 mutaciones puntuales: 25 mutaciones nonsense, 18 de cambio de lectura, 6 missense y 6 de procesamiento del ARN. Además se identificaron 5 casos (3,5%) con grandes deleciones, la menor de 5Kb en el intrón 1 del gen y la mayor de 650 Kb que eliminaba la totalidad del gen. Los autores encontraron que en el grupo de los 42 pacientes con mutaciones de proteína truncada (mutaciones nonsense y frame-shift), la edad media de aparición de los primeros síntomas era de 19 años, mientras que en el grupo de 15 pacientes con mutaciones de procesamiento de ARN, era de 26 años y en el grupo de 18 pacientes con mutaciones missense era de 32 años. Además, en el primer

grupo el 60% de los casos presentaban síntomas antes de los 20 años, mientras que en el segundo y el tercer grupo este número se reducía al 36 y 27 %, respectivamente. Es evidente que los pacientes con mutaciones missense, aunque son los menos frecuentes, presentaban una clínica menos severa, inclusive, en este estudio se identificaron pacientes que, portando una mutación missense, no presentaban síntomas de la enfermedad a edades tardías. Otros autores han obtenido resultados similares. Rutledge et al (27) analizaron el fenotipo clínico de los individuos de dos familias con mutaciones missense. En una de las familias la enfermedad estaba causada por un cambio de T→G en la posición 1079 del gen, que produce un cambio de leucina por prolina en el codón 360 de la proteína, asociado a un fenotipo suave. Cuatro pacientes de esta familia que portaban la mutación presentaban un fenotipo leve (subtipo Gardner) y un quinto individuo de la familia con la mutación, no presentaba clínica a la edad de 36 años. La segunda mutación descrita en el trabajo, es un cambio T→A en la posición 658 que produce una sustitución de asparagina por tirosina en el codón 220 de la proteína. Esta mutación se identificó en una gran familia con 23 individuos afectados revisados por Wertelecki et al (28). Aunque, en general, la clínica de los pacientes correspondía al tipo leve (subtipo Gardner), se encontraron individuos con fenotipo bastante diferente. Tres de los pacientes presentaron síntomas antes de los 23 años y desarrollaron numerosos tumores, mientras que otros 13 portadores de la mutación estaban asintomáticos en la cuarta década.

La relación genotipo–fenotipo es aún más confusa cuando se consideran los estudios de los pacientes con delección. Aunque los análisis con marcadores polimórficos de las familias NF2 han permitido la identificación de individuos con delección, no se han realizado estudios dedicados específicamente a la identificación y caracterización de delecciones no puntuales, exceptuando algunos trabajos recientes. Zucman-Rossi et al (29), mediante técnicas de hibridación, Southern y FISH (hibridación in situ fluorescente) analizaron 19 pacientes NF2 e identificaron 5 (26%) grandes delecciones, cuatro de las cuales eliminan la totalidad del gen y, la quinta, de un tamaño superior a las 350 Kb, eliminaba la región amino terminal. Los cinco pacientes presentaban un fenotipo leve. Utilizando la metodología de los microarray, Bruder et al (30) buscaron delecciones en un grupo de 116 pacientes, incluyendo en el estudio 83 casos con fenotipo severo y 33 casos intermedios o leves que no portaban mutaciones puntuales. Según el diseño del trabajo, el tamaño de las deleccio-

nes que podían ser detectadas era de 40 Kb – 7 Mb. Se identificaron un total 24 pacientes (20,7%) con delección: 8 con fenotipo severo, 10 intermedios y 6 leves. No se encontró relación entre el tamaño o la localización de la delección y el fenotipo. Todas las delecciones, menos una, eliminaban la totalidad del gen (120 Kb - 6 Mb). La delección de menor tamaño (40Kb) que eliminaba la mitad carboxilo del gen se identificó en una familia de fenotipo grave. Sin embargo, uno de los miembros de la familia que portaba la delección no presentaba ningún signo tumoral en el control con RMI, a la edad de 54 años.

Se puede concluir que las delecciones de gran tamaño ocurren con relativa frecuencia en los pacientes NF2 (23 - 26 %). La pérdida de una de las dos copias del gen no parece estar asociada a un tipo determinado de enfermedad, leve o grave, por lo que hay que suponer que el fenotipo tumoral está modulado por otros factores genéticos y/o “epigenéticos”. Sin embargo, parece cierto que las mutaciones que producen codones de parada prematuros y que presuntamente codifican proteínas truncadas, están asociadas a un fenotipo grave. Es posible, que estas proteínas truncadas puedan ejercer un efecto dominante negativo, es decir, compiten con la proteína “silvestre” impidiendo parcialmente su acción, generando así un fenotipo más grave.

## El fenómeno del mosaicismo en la NF2

El mosaicismo es un fenómeno constatado en los enfermos de NF2 que puede complicar el diagnóstico clínico y genético de estos pacientes. Un individuo mosaico es aquél que porta una mutación en una subpoblación celular y no en la totalidad de sus células. Existen diferentes tipos de mosaicismo: somático (afecta únicamente a las células somáticas), gonadal (ocurre en las células germinales) y gonosomal (ocurre en ambos tipos de células).

Hemos visto que aproximadamente el 50% de los pacientes son casos esporádicos que resultan de un suceso mutacional de novo. Tal mutación puede aparecer en las células parentales germinales, antes de la formación del cigoto (mutación precigota), o en una célula del cigoto después de la fertilización (mutación postcigota). Este segundo caso comporta la aparición de un individuo mosaico. Se ha demostrado la existencia de mosaicismo en pacientes NF2. En algunos casos se detectó la existencia del alelo mutante en leucocitos, en una proporción de células inferior a la normal (proporción normal, alelo mutante/ alelo “silvestre”: 1/1) (31). En otros casos, la existencia de la misma mutación en diferentes tumores del paciente que, sin embargo, no apa-

recía en leucocitos de sangre periférica, se explicó por la naturaleza “mosaico” de los pacientes (32). En conjunto, se ha estimado que el mosaicismo puede afectar a un 5 - 6 % de los pacientes de NF2 (31), aunque probablemente el valor real es superior, porque algunos casos no son detectados. Cuando se compara la tasa de detección de mutaciones en los casos esporádicos con la de los casos familiares, se comprueba que la primera es siempre menor, encontrándose diferencias de hasta el 30%, según Kluwe et al (32), esta diferencia puede ser una indicación de la proporción de casos mosaicos en los pacientes esporádicos.

El mosaicismo va a modificar el fenotipo clínico de los pacientes. Es lógico que los individuos mosaicos presenten un fenotipo más suave. El grado de afectación dependerá de la proporción de células que portan la mutación, en particular de las células derivadas de la cresta neural.

También el mosaicismo puede alterar el patrón de herencia de la enfermedad. Si el individuo presenta mosaicismo gonosomal o gonadal, alguno de sus gametos portadores del cromosoma que segrega con la enfermedad pueden no portar la mutación, por tanto, alguno de los hijos de los pacientes mosaico portadores del haplotipo que segrega con la enfermedad pueden no heredar la mutación, siendo personas sanas. Evans et al (31) confirmaron este hecho, identificaron cuatro hijos de dos pacientes esporádicos con mosaicismo que escapan de la enfermedad.

### **La función de la proteína merlina (schwannomina).**

El análisis de la merlina mostró que esta proteína presentaba homología de secuencia con la superfamilia de proteínas 4.1 que interaccionan con el citoesqueleto. Los miembros de esta familia: la proteína 4.1, la talina, ezrina, moesina, radixina, y varias tirosina-fosfatasa, presentan un dominio homólogo de aproximadamente 270 aminoácidos en el extremo amino terminal de la proteína. Dentro de la familia, la proteína merlina presenta mayor homología con el grupo de proteínas EMR (ezrina, moesina y radixina). Estas cuatro proteínas presentan dominios estructurales homólogos: el dominio globular en el extremo amino terminal (270 aa), seguido por un dominio con estructura de  $\alpha$ -hélice y un extremo carboxilo terminal cargado (33). Al igual que las proteínas ERM, la merlina se localiza en la membrana plasmática, en regiones ricas en filamentos de actina, en las microvellosidades y en los filopodios (34). De alguna manera, estas proteínas están implicadas en el mantenimiento

de la forma celular, las interacciones inter-celulares y/o la remodelación de las membranas celulares.

Se han realizado numerosos estudios para determinar la función que desempeña la proteína merlina en la fisiología celular y el mecanismo por el cual su pérdida induce la formación de tumores.

Algunos trabajos implican a la merlina en el control del crecimiento celular. La hiper-expresión de la isoforma NF2-17 en células de fibroblastos transformados y en células de schwannoma de rata reducen la tasa de proliferación de dichas células (35, 36). Este efecto es específico de la isoforma NF2-17. La isoforma NF2-16 no produce efecto alguno sobre el crecimiento (37). También, la expresión conjunta del extremo amino (1-302) y del carboxilo (295-595) en células RT4 crecidas en cultivo, provocan la inhibición del crecimiento (36). Mutaciones missense en el gen NF2 que afectan a diferentes dominios de la proteína, el mutante L64P (amino terminal), el K413L (dominio a-hélice) y el L535P (carboxilo terminal) pierden la capacidad de inhibir el crecimiento de células en cultivo (37). Esta propiedad parece específica de la proteína merlina, la hiperproducción de otros miembros de la familia como la radixina, no inhiben el crecimiento celular.

También se ha demostrado que la hiperproducción de la isoforma NF2-17 provoca una disminución transitoria de la adhesión y la motilidad celular e induce la desorganización del citoesqueleto de actina (38). La hiperproducción de algunas proteínas con mutaciones misense, N220Y y T352M, también altera la adhesión celular. Sin embargo, estas proteínas han perdido la capacidad de interactuar con la actina. Por lo tanto, el control de la adhesión celular por merlina y su interacción con la actina no parecen totalmente relacionados (39).

Se ha comprobado que la inhibición de la síntesis de merlina en células en cultivo, conseguida mediante la transfección de las células con un oligonucleótido complementario a la cadena codificante del gen NF2, produce cambios en la morfología y la adhesión celular. Estos cambios no provocan la muerte celular; más bien, producen un débil aumento de la tasa de proliferación celular (40).

En relación con las interacciones de la proteína merlina, se ha demostrado que esta proteína forma complejos intramoleculares entre su extremo amino y carboxilo. La unión del dominio amino y/o del carboxilo no ocurre con la isoforma NF2-16 (36). También, la proteína forma complejos intermoleculares

con ella misma y con otras proteínas EMR (37). Respecto a la interacción de la merlina con la F-actina, se ha comprobado que esta unión está mediada por el dominio amino terminal (residuos 178-367) (41). Sin embargo, las proteínas ERM interaccionan con F-actina a través del dominio carboxilo terminal. Mediante estudios de “dos híbridos” en levaduras se ha demostrado que la bII-espectrina es capaz de unirse a la merlina. La unión se establece a través del dominio carboxilo de la isoforma NF2-16 (42). Esta unión posibilitaría un segundo punto de anclaje de la merlina al citoesqueleto, mediado por la interacción con la bII-espectrina. La isoforma NF2-17 interacciona débilmente con la bII-espectrina, probablemente porque esta isoforma muestra una fuerte autoasociación (42). Se ha detectado también interacción entre merlina y otras proteínas: con la b1-integrina (43), con la proteína EBP50 (el cofactor regulador del transportador de  $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$  NHE3) (44) y con la proteína HRS (el factor de crecimiento del hepatocito regulado por el sustrato de la tirosinquinasa) (45), aunque se desconoce la función de estas interacciones.

De los anteriores resultados se puede concluir que la proteína merlina está implicada en la adhesión celular y en el control de la proliferación celular. Es evidente que las células cancerosas muestran un patrón de adhesión celular alterado, invaden la membrana basal y colonizan los tejidos adyacentes. Se conocen otros ejemplos de proteínas, las cadherinas (46) y las integrinas (47), que controlan procesos de adhesión celular íntimamente ligados con la carcinogénesis. Mutaciones en el gen de la E-cadherina predisponen al desarrollo de un tipo de cáncer gástrico (48, 49). También el producto del gen APC (adenomatous polyposis coli), un gen implicado en la formación de tumores de colon, a través de su interacción con la b-catenina, participa en regulación de la adhesión celular y la expresión génica (50, 51).

## Resumen

La neurofibromatosis tipo 2 es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante. La incidencia de la enfermedad es 1 de cada 33.000-40.000 nacidos. La penetrancia es total y la expresividad es muy variable, dependiente de la edad. El gen causante de la enfermedad (NF2) se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.21-q13.1), tiene una secuencia codificante de 1.785 pb que predice la síntesis de una proteína de 595 aminoácidos (66Kd).

Las mutaciones causantes de la enfermedad son de naturaleza diversa y aparecen en distintas posiciones del gen. No existe una correlación directa entre el genotipo y el fenotipo.

NF2 es un gen supresor de tumores, la proteína NF2 (merlina o schwannomina) está implicada en procesos de adhesión celular y en el control de la proliferación celular.

## Bibliografía

1. Wishart JH. Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg J* 1822; 18: 393-7.
2. Gardner WJ, Frazier CH. Hereditary bilateral acoustic tumors. *J Hered* 1933; 22: 7-8.
3. NIH Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 475-8.
4. Evans DGR, Huson SM, Donnai D et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1992; 29: 847-52.
5. Gutmann D, Aylsworth A, Carley J et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-7.
6. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994; 52: 450-61.
7. Evans DGR, Huson SM, Donnai D et al. Neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992; 29: 841-6.

8. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerber T. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology* 1980; 30 :851-9.
9. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. 1987. *Nature* 1987; 329: 246-8.
10. Seizinger BR, de la Monte S, Atkins L, Gusella JF, Martuza RL. Molecular genetic approach to human meningioma: loss of genes on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 5419-23.
11. Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; 322: 644-7.
12. Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ et al. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science* 1987; 236: 317-9.
13. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983; 305:779-84.
14. Rouleau GA, Seizinger BR, Wertelecki W et al. Flanking markers bracket the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene on chromosome 22. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 323-8.
15. Narod SA, Parry DM, Parboosingh J et al. Neurofibromatosis type 2 appears to be a genetically homogeneous disease. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 486-96.
16. Arai E, Ikeuchi T, Karasawa S et al. Constitutional translocation t(4;22)(q12;q12.2) associated with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet* 1992; 44: 163-7.
17. Watson CJ, Gaunt L, Evans G, Patel K, Harris R, Strachan T. A disease-associated germline deletion maps the type 2 neurofibromatosis (NF2) gene between the Ewing sarcoma region and the leukaemia inhibitory factor locus. *Hum Molec Genet* 1993; 2: 701-4.
18. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363: 515-21.
19. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993; 72: 791-800.

20. Bianchi AB, Hara T, Ramesh V et al. Mutations in transcript isoforms of the neurofibromatosis 2 gene in multiple human tumour types. *Nature Genet* 1994; 6: 185-92.
21. Scherer SS, Gutmann DH. Expression of the neurofibromatosis 2 tumor suppressor gene product, merlin, in Schwann cells. *J Neurosci Res* 1996; 46: 595-605.
22. Bourn D, Carter SA, Mason S, Evans DGR, Strachan T. Germline mutations in the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor gene. *Hum Molec Genet* 1994; 3: 813-16.
23. Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer MI et al. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 529-39.
24. Kluwe L, Bayer S, Baser M E, et al. Identification of NF2 germline mutations and comparison with neurofibromatosis 2 phenotypes. *Hum Genet* 1996; 98: 534-8.
25. Scoles DR, Baser ME, Pulst S. A missense mutation in the neurofibromatosis 2 gene occurs in patients with mild and severe phenotypes. *Neurology* 1996; 47: 544-6.
26. Evans DGR, Trueman L, Wallace A, Collins S, Strachan T. Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis (NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations. *J Med Genet* 1998; 35: 450-5.
27. Rutledge MH, Andermann AA, Phelan CM et al. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 331-42.
28. Wertelecki W, Rouleau GA, Superneau DW et al. Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred. *New Eng J Med* 1988; 319: 278-83.
29. Zucman-Rossi J, Legoux P, Der Sarkissian H et al. NF2 gene in neurofibromatosis type 2 patients. *Hum Molec Genet* 1998; 7: 2095-101.
30. Bruder CE, Hirvela C, Tapia-Paez I et al. High resolution deletion analysis of constitutional DNA from neurofibromatosis type 2 (NF2) patients using microarray-CGH. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 271-82.
31. Evans DGR, Wallace AJ, Wu CL, Trueman L, Ramsden RT, Strachan T. Somatic mosaicism: a common cause of classic disease in tumor-prone syndromes? Lessons from type 2 neurofibromatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 727-36.

32. Kluwe L, Mautner VF. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis 2 patients. *Hum Molec Genet* 1998; 7: 2051-5.
33. Lankes WT, Schwartz-Albiez R, Furthmayr H. Cloning and sequencing of porcine moesin and radixin cDNA and identification of highly conserved domains. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1216: 479-82.
34. Gonzalez-Agosti C, Xu L, Pinney D, Beauchamp R, Hobbs W, Gusella J, Ramesh V. The merlin tumor suppressor localizes preferentially in membrane ruffles. *Oncogene* 1996; 13: 1239-47.
35. Lutchman M, Rouleau GA. The neurofibromatosis type 2 gene product, schwannomin, suppresses growth of NIH 3T3 cells. *Cancer Res* 1995; 55: 2270-4.
36. Sherman L, Xu HM, Geist RT et al. Interdomain binding mediates tumor growth suppression by the NF2 gene product. *Oncogene* 1997; 15: 2505-9.
37. Gutmann DH, Geist RT, Xu Hm, Kim JS, Saporito-Irwin S. Defects in neurofibromatosis 2 protein function can arise at multiple levels. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 335-45.
38. Gutmann DH, Sherman L, Seftor L, Haipek C, Hoang Lu K, Hendrix M. Increased expression of the NF2 tumor suppressor gene product, merlin, impairs cell motility, adhesion and spreading. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 267-75.
39. Stokowski RP, Cox DR. Functional analysis of the neurofibromatosis type 2 protein by means of disease-causing point mutations. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 873-91.
40. Huynh DP, Pulst SM. Neurofibromatosis 2 antisense oligodeoxynucleotides induce reversible inhibition of schwannomin synthesis and cell adhesion in STS26T and T98G cells. *Oncogene* 1996; 13: 73-84.
41. Xu HM, Gutmann DH. Merlin differentially associates with the microtubule and actin cytoskeleton. *J Neurosci Res* 1998; 51: 403-15.
42. Scoles DR, Huynh DP, Morcos PA, Coulsell ER, Robinson NG, Tamanoi F, Pulst SM. Neurofibromatosis 2 tumour suppressor schwannomin interacts with betaII-spectrin. *Nat Genet* 1998; 18: 354-9.
43. Obremski VJ, Hall AM, Fernandez-Valle C. Merlin, the neurofibromatosis type 2 gene product, and beta1 integrin associate in isolated and differentiating Schwann cells. *J Neurobiol* 1998; 374: 487-501.

44. Murthy A, Gonzalez-Agosti , Cordero E et al. NHE-RF, a regulatory cofactor for Na(+)-H+ exchange, is a common interactor for merlin and ERM (MERM) proteins. *J Biol Chem* 1998; 273:1273-6.
45. Scoles DR, Huynh DP, Chen MS, Burke SP, Gutmann DH, Pulst SM. The neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein interacts with hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1567-74.
46. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998; 392: 190-3.
47. Sanders RJ, Mainiero F, Giancotti FG. The role of integrins in tumorigenesis and metastasis. *Cancer Invest* 1998; 16: 329-44.
- 48 Oda T, Kanai Y, Oyama T et al. E-cadherin gene mutations in human gastric carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 1858-62.
49. Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-5.
50. Wong MH, Hermiston ML, Syder AJ, Gordon JI. Forced expression of the tumor suppressor adenomatosis polyposis coli protein induces disordered cell migration in the intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9588-93.
51. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler KW. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997; 275: 1787-90.

## CAPÍTULO 16

# MODELOS EXPERIMENTALES E INVESTIGACIÓN EN NEUROFIBROMATOSIS

**Dra. M<sup>a</sup> Carmen Valero**

Desde hace décadas, los modelos experimentales se han venido utilizando para investigaciones biomédicas. Al mismo tiempo, las técnicas de manipulación de genomas han proliferado y refinado, llegándose incluso a considerar a muchas de ellas “rutina” en los laboratorios. Mediante ingeniería genética se puede alterar el material hereditario de determinados organismos de manera predeterminada; conseguir que ciertos organismos produzcan sustancias que antes no producían o sinteticen una mayor cantidad de otras que producían o conferirles adaptación a diferentes entornos. Todas estas manipulaciones nos permiten abordar problemas complejos y nos ayudan a resolverlos.

Cuanto más se aproxime filogenéticamente el organismo utilizado como modelo experimental, más nos acercaremos a la situación in vivo; por otro lado, más complejo es el análisis de resultados, pero mayor podrá llegar a ser el entendimiento. La reciente lectura del genoma humano nos abre las puertas a otra era, la era proteómica. La comparación de secuencias de proteínas de otros organismos cuyo genoma ha sido ya secuenciado o se está secuenciando, nos proveerá de algunas de las claves.

En ocasiones, en la naturaleza encontramos modelos animales para determinadas enfermedades y algunos otros han sido generados mediante las nuevas tecnologías. Algunos animales, principalmente la mosca *Drosophila* y el ratón, se emplean en los estudios y manipulaciones genéticas. La alteración del gen ortólogo (gen homólogo entre diferentes especies) en un determinado animal es el mejor camino para simular, con una mayor probabilidad, el fenotipo de una enfermedad humana. El hecho de manipular genéticamente un animal no asegura que dicho animal presente un fenotipo idéntico a la enfermedad genética humana en estudio, pero puede contribuir al entendimiento de la fisiopatología y abordar el problema de una forma que no es posible en humanos. Además, un buen modelo experimental puede ser empleado para desarrollar y analizar las opciones terapéuticas.

Tras la identificación de los genes NF1 y NF2 se han venido realizando numerosos estudios para determinar cómo su alteración causa las enfermedades. Algunos de dichos estudios ya han sido citados en los capítulos anteriores. En este capítulo se resumirán estas investigaciones y se describirán hacia dónde se están encaminando los estudios de búsqueda de terapias.

## **Modelos experimentales.**

Tanto a la neurofibromina como a la merlina se les ha implicado en el control del crecimiento celular y asignado como una de sus funciones la supresión de tumores. La importancia de la función de ambas proteínas se resalta por la conservación de la secuencia de aminoácidos a través de la evolución.

### **La neurofibromina**

La pérdida de expresión del gen NF1 en algunas células tumorales de mamíferos está correlacionada con un incremento en la actividad de Ras (1-3), sin embargo se desconoce qué otras vías están alteradas para producir los diversos síntomas observados en los pacientes NF1; entre los cuales, además de los frecuentes tumores benignos, se incluyen la baja estatura y las dificultades de aprendizaje.

El producto del gen NF1 de *Drosophila* presenta una homología del 60% con la neurofibromina humana (4). La vía de transducción de señales mediada por ras está bien caracterizada en *Drosophila*. Tanto los mutantes heterocigotos del gen ortólogo de NF1 en *Drosophila* como los homocigotos, no presentaron alteración en la vía de transducción de señales mediada por ras. Mientras que las moscas heterocigotas para la mutación en *nf1* (*nf1*<sup>+/-</sup>) no presentaban fenotipo alguno, las moscas homocigotas (*nf1*<sup>-/-</sup>) eran de menor tamaño que sus parentales. Dicho fenotipo era revertido mediante la expresión de una protein-quinasa dependiente de AMPc (PKA)(4). Este resultado permitió la caracterización de la ruta de respuesta celular al neuropéptido PACAP38 (polipéptido activador de la adenilato ciclase) y demostró que el producto del gen *nf1* es un componente esencial en la activación de la ruta del AMPc en *Drosophila* (5). Estos hallazgos nos permitirán profundizar en los mecanismos en los que la neurofibromina está implicada en la transducción de señales vía AMPc y la posible implicación de esta vía en síntomas de la NF1.

La altísima conservación de secuencia entre humano y ratón (más del 98%) (6,7) sugirió que el modelo de ratón podría ser útil para elucidar la fun-

ción de NF1 tanto en el desarrollo embrionario como en la enfermedad. Dos grupos por separado se propusieron la interrupción del gen de ratón (Nf1) en el exón 31, donde previamente se había identificado una mutación causante de enfermedad en un paciente de NF1 (8, 9). Sorprendentemente, y al contrario de lo sucedido con otros modelos de desarrollo de tumoración en ratón, los ratones heterocigotos para la mutación (Nf1+/-), ratones que son los análogos genéticos de los pacientes NF1, no presentaban los clásicos signos de la enfermedad, aunque están muy predispuestos al desarrollo de tumores en el sistema nervioso periférico y a la leucemia mieloide. Por tanto, este modelo no resultó útil para el estudio de los frecuentes neurofibromas benignos o de los malignos neurofibrosarcomas que presentan los pacientes NF1. Algunos autores sugieren como una posible explicación a este hecho que los periodos de desarrollo embrionario, diferenciación celular y crecimiento son significativamente menores en ratón. Esta diferencia puede reducir la oportunidad de adquirir mutaciones adicionales en un determinado tipo celular o reducir el número de células diana (8, 9, 10).

Los ratones homocigotos (Nf1-/-) de los modelos anteriormente citados (8, 9), morían en el útero con severas malformaciones cardíacas. Los pacientes NF1 raramente presentan severas malformaciones cardíacas, sin embargo una variante de NF1 llamada síndrome de Watson, entre sus síntomas incluye defectos cardíacos (11). De hecho, se ha descrito una mutación en el gen NF1 en los miembros de una familia que presentaba síndrome de Watson (12).

Muchas de las manifestaciones de la neurofibromatosis aparecen en la infancia. Daston y Ratner en 1992, analizaron el patrón de expresión de la neurofibromina en el desarrollo de rata; la neurofibromina se expresa ubicuamente en embriones, descendiendo en todos los tejidos no neuronales en el feto tardío y en el periodo postnatal temprano. En adulto se expresa únicamente en cerebro, nervios y médula adrenal (13).

Con el fin de profundizar en la función de la neurofibromina en el sistema nervioso, se cultivaron las neuronas del sistema periférico de embriones de ratón homocigotos para mutaciones en Nf1 (14). Dichas neuronas presentaban la habilidad de crecer en el cultivo en ausencia de neurotrofina y de factores de estimulación del crecimiento. Este hecho sugiere que la neurofibromina en el sistema nervioso periférico pudiera intervenir en la muerte celular programada (apoptosis) que ocurre en el desarrollo normal de las neuronas hasta que se establece la inervación.

Aunque NF1 parece ser un clásico supresor de tumores, los mecanismos moleculares en el desarrollo de tumores permanecían sin esclarecerse con los modelos experimentales que se disponían. A finales de 1999, el grupo de Cichowski et al presentó un modelo de ratón que explicaba el desarrollo de los neurofibromas (15). Este grupo generó ratones “quimera” (animales que portan células con distinto origen y dotación genética) cuya constitución celular era  $Nf1+/-: Nf1-/-$ . Estos animales presentaban múltiples neurofibromas plexiformes histológicamente similares a los neurofibromas humanos. Mediante este modelo, los autores demostraron que la pérdida del alelo  $Nf1$  normal en los neurofibromas de los ratones heterocigotos es dependiente del tiempo.

Simultáneamente, los grupos de Cichowski et al (15) y de Vogel et al (16) desarrollaron sendos modelos de ratón para explicar la transformación maligna de tumores derivados de la cresta neural. Basándose en que las mutaciones que activan el proto-oncogen *ras* (como la pérdida de NF1) cooperan en la inactivación del gen supresor de tumores *p53* durante la transformación maligna, generaron ratones que portaban una copia mutante de ambos genes, NF1 y *p53* en cis. En ratón, al igual que en humano, los genes NF1 y *p53* se encuentran en el mismo cromosoma; la “inactivación en cis” es aquella en que la copia mutante de ambos genes está en sólo uno de los cromosomas homólogos. El 1% de los ratones heterocigotos para ambos loci ( $Nf1+/-:p53+/-$ ) en cis desarrollaron sarcomas derivados de la cresta neural: sugiriendo que en la transformación maligna pudiera haber cooperación entre los productos de los genes *Nf1* y *p53*.

En este momento, hay abiertas varias líneas de investigación sobre el desarrollo de tratamientos de la patología tumoral de NF1. Una de ellas está centrada en las células Schwann de ratones con mutaciones en *Nf1* (en homocigosis o en heterocigosis), en cultivo (17). Estas células presentan propiedades angiogénicas e invasivas, con un comportamiento similar al de las células Schwann de los neurofibromas humanos. Al igual que en otras células tumorales no relacionadas con NF1, el tratamiento de estas células de ratón con inhibidores de la Farnesil transferasa (FTIs) inhibe la hiperproliferación, pero no la invasión. Por ello, los autores sugieren que los FTIs pudieran ser beneficiosos en el tratamiento de los neurofibromas.

A diferencia de las neuronas del sistema nervioso central, ciertos elementos del sistema nervioso periférico pueden ser regenerados tras una lesión. La

diferente respuesta al daño entre ambos sistemas nerviosos reside, entre otras, en la regulación de la ciclina D1 en las células Schwann del sistema periférico (18). Recientemente, los estudios de Kim et al muestran que la ciclina D1 interviene en el mantenimiento de los niveles de AMPc y postulan que otra de las funciones de la neurofibromina en las células Schwann es antagonizar la acumulación de AMPc mediada por la ciclina D1 (19). Estos resultados abren nuevas expectativas de tratamiento de tumores de células Schwann en los pacientes NF1 y, a falta de probar una regulación similar por la merlina, en los pacientes NF2.

Para terminar con el resumen de las investigaciones en NF1, reseñar los estudios sobre las dificultades en el aprendizaje. Las dificultades en el aprendizaje son frecuentes en NF1, las presentan entre el 30%-65% de los pacientes NF1, incluso en ausencia de cualquier patología neurológica (20), (revisión sobre las deficiencias en los procesos cognitivos en NF1). Silva et al estudiaron el comportamiento del ratón heterocigoto para la mutación en el gen *Nf1* frente a test de aprendizaje y memoria (21). Entre el 50%-60% de los ratones de la camada mostraban dificultad en el aprendizaje y deficiencias en la memoria. Al igual que en humanos, estas deficiencias se restringen a diversos tipos de aprendizaje y pueden ser compensadas con un entrenamiento más extenso. El cerebro de los ratones presenta signos de astrogliosis, similares a aquellos observados en humanos (22). Aunque es problemática la comparación de las deficiencias cognitivas humanas y las dificultades en el aprendizaje del ratón, el modelo de ratón tiene un valor incalculable en el estudio de la función de la neurofibromina en el sistema nervioso central.

### **La merlina**

Dado que algunos de los síntomas de las neurofibromatosis tipo 1 y 2 son comunes y ambos genes codifican para supresores de tumores, la investigación sobre la(s) función(es) de la merlina está estrechamente ligada a la investigación sobre la neurofibromina.

La moesina y la merlina de *Drosophila* se coexpresan durante el desarrollo, aunque sus localizaciones celulares son diferentes; mientras que la moesina se encuentra en continua asociación con la membrana plasmática, la merlina se encuentra en puntual asociación con la membrana y en el citoplasma (23). Los resultados de estos experimentos sugerían que la merlina tenía funciones específicas en la célula y que éstas diferían de las de la moesina y de las de otros miembros de la familia ERM (ezrina, radixina, moesina).

El análisis de homología entre la merlina humana y la de *Drosophila* permitieron la caracterización de diferentes dominios estructurales comunes a ambas. Los modelos experimentales de *Drosophila* han esclarecido que las pequeñas divergencias de secuencia de la merlina con otras proteínas EMR en el dominio globular (extremo amino terminal) contribuían a las específicas funciones de la merlina, entre ellas al control de la proliferación celular (24). El mutante natural en el amino terminal de la merlina de *Drosophila* (Mer3) mostraba esterilidad, aumento en el tamaño del patrón de las alas y un desarrollo anormal de estructuras en la cutícula de la cabeza (25). La inducción de pérdida de heterocigosidad en determinadas células de la mosca resultaba en una hiperproliferación celular (24).

La específica función de la merlina, regulación de la proliferación celular, observada en *Drosophila* ha sido verificada por varios autores en células de schwannoma de rata; la hiper-expresión de la isoforma de la merlina NF2-17 (carente del exón 16 pero con los dominios amino y carboxilo intactos) inhibe el crecimiento celular (26). Los resultados de Gutman et al. demostraban que la de células de schwannoma transfectadas con varias construcciones mutantes “sin sentido” del gen NF2 perdían la capacidad de inhibir el crecimiento, y postulaban que la razón era que las proteínas mutantes son incapaces de formar los peculiares homodímeros de merlina, necesarios para su correcto funcionamiento (27).

La merlina humana y la murina presentan una homología de secuencia de más del 98% (28). Al igual que ocurrió con los primeros modelos de ratón para la NF1 (8, 9), el primer modelo de ratón para NF2 no reproducía el fenotipo característico de la enfermedad (29). En contraste con los pacientes NF2 que presentan tumores benignos (schwannomas y meningiomas), los ratones heterocigotos (Nf2+/-) (ratones que son los análogos genéticos de los pacientes NF2) desarrollaron, tardíamente, variedad de tumores malignos (osteosarcomas, fibrosarcomas y carcinomas hepatocelulares, entre otros). La gran mayoría de los tumores malignos que presentaban estos ratones mostraban pérdida del alelo normal de Nf2 y alta frecuencia de metástasis; sugiriendo que la merlina tenía un papel en metástasis.

El grupo de Giovannini et al generó un modelo de ratón transgénico para explicar la hiperplasia de las células Schwann en algunos pacientes NF2 (30). Un animal transgénico es aquel que se le ha introducido DNA de otro organismo (p.e. DNA humano) y lo incorpora de forma estable. Este grupo generó

ratones transgénicos que expresaban en células de Schwann proteínas mutantes humanas. Tan sólo aquellos ratones que expresaban proteínas con delección en el dominio amino mostraban una mayor prevalencia de tumores derivados de las células de Schwann (30). Estos resultados sugieren que ciertas mutaciones en el gen NF2 pueden actuar de forma dominante-negativa, sin la necesidad de perder el otro para desarrollar tumoración (31).

El modelo de ratón que más fielmente reproduce los síntomas característicos de NF2 se generó mediante mutación condicional de los dos alelos Nf2 en las células Schwann (32). Estos ratones presentaban schwannomas, hiperplasia de las células de Schwann, cataratas y calcificaciones cerebrales, aunque no se encontraron meningiomas. Los autores del trabajo sugieren que la hiperplasia de las células de Schwann es una de las primeras manifestaciones de la pérdida de los dos alelos Nf2, pero que el desarrollo de tumoración es dependiente de tiempo.

El desarrollo de terapias para la tumoración en NF2 se centra, principalmente, en estudios de los mecanismos post-traduccionales que sufre la merlina. La mayoría de las mutaciones en el gen NF2 originan proteínas truncadas. El hecho de que estas proteínas sean difícilmente detectables, sugiere que las proteínas mutantes son inestables y degradadas activamente. Kimura et al demostraron que la calpaina (proteasa dependiente de calcio) interviene en la proteólisis de la merlina y que la calpaina se encuentra activada en los tumores del sistema nervioso central con baja o ausente expresión de merlina (33). Estos mismos autores demostraron que la re-expresión de merlina en cultivo de células de tumores esporádicos (schwannomas y meningiomas) puede ser inducida tras el tratamiento de inhibidores de la calpaina. Estos resultados indican la posible aplicación terapéutica de ciertos inhibidores de la calpaina en el tratamiento de determinados tumores deficientes en la expresión de merlina.

En este capítulo se ha resumido las investigaciones sobre las funciones de los productos de los genes NF1 y NF2, mostrándose la importancia del desarrollo de modelos experimentales para la simulación de patologías humanas y el análisis de posibles terapias.

## Bibliografía

1. Basu Y N, Gutmann D H, Fletcher J et al. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 1992; 356: 713-5.
2. DeClue J, Papageorge A G, Fletcher J et al. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 1992; 69: 265.-73.
3. Largaespada D A, Brannan C I, Jenkins N A, Copeland N G. Nf1 deficiency causes Ras-mediated granulocyte/macrophage colony stimulating factor hypersensitivity and chronic myeloid leukaemia. *Nature Genet* 1996; 12: 137-43.
4. The I, Hannigan G E, Cowley G S et al. Rescue of a Drosophila NF1 mutant phenotype by protein kinase A. *Science* 1997; 276: 791-4.
5. Guo H, The I, Hannan F et al. Requirement of Drosophila NF1 for activation of adenylyl cyclase by PACAP38-like neuropeptides. *Science* 1997; 276: 795-8.
6. Bernardis A, Snijders A J, Hannigan G E et al. Mouse neurofibromatosis type1 cDNA sequence reveals high degree of conservation of both coding and non-coding mRNA segments. *Hum Mol Genet* 1993; 6: 645-50.
7. Hajra A, Matin-Gallardo A, Tarlé S A et al. DNA sequences in the promoter region of the NF1 gene are highly conserved between human and mouse. *Genomics* 1994; 21: 649-52.
8. Brannan C I, Perkins A S, Vogel K S et al. Targeted disruption of the neurofibromatosis type-1 gene leads to developmental abnormalities in heart and in various neural crest-derived tissues. *Genes Dev* 1994; 8: 1019-29.
9. Jacks T, Shane Shih T, Schmitt E M et al. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1. *Nature Genet* 1994; 7: 353.-61.
10. Wynshaw-Boris A. Model mice and human disease. *Nature Genet* 1996; 13: 259-60.
11. Allanson J E, Upadhyaya M, Watson G H et al. Watson syndrome: is a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991; 28: 752-6.
12. Tassabehji M, Strachan T, Sharland M et al. Tandem duplication within a neurofibromatosis type 1 (NF1) gene exon in a family with features of Watson syndrome and Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 90-5.

13. Daston M, Ratner N. Neurofibromin, a predominantly neuronal GTPase activating protein in the adult, is ubiquitously expressed during development. *Developmental Dynamics* 1992; 195: 216-26.
14. Vogel K S., Brannan C I, Jenkins N A et al. Loss of neurofibromin results in neurotrophin-independent survival of embryonic sensory and sympathetic neurons. *Cell* 1995; 82: 733-42.
15. Cichowski K, Shih T S, Schmitt E et al. Mouse Models of tumor development in Neurofibromatosis type 1. *Science* 1999; 286: 2172- 5.
- 16-Vogel K S, Klesse L J, Velasco-Miguel S et al. Mouse tumor model for neurofibromatosis type 1. *Science* 1999; 286: 2176- 9.
17. Kim H A, Ling B, Ratner, N. Nf1-deficient mouse Schwann cells are angiogenic and invasive and can be induced to hyperproliferate: reversion of some phenotypes by an inhibitor of farnesyl protein transferase. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 862-72.
18. Kim H A, Pomeroy S L, Whoriskey W et al. A developmentally regulated switch directs regenerative growth of schwann cells through cyclin D1. *Neuron* 2000; 26: 405-16.
19. Kim H A, Ratner N, Roberts T M, Stiles C S. Schwann cell proliferative responses to cAMP and Nf1 are mediated by cyclin D1. *J Neuroscience* 2001; 21: 1110-6.
20. North K. Neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000; 97: 119-27.
21. Silva A J, Frankland P W, Marowitz Z et al. A mouse model for the learning and memory deficits associated with neurofibromatosis type 1. *Nature Genet* 1997; 15: 281-4.
22. Rizvi T A, Akunuru S, de Courten-Myers G et al. Region-specific astrogliosis in brains of mice heterozygous for mutations in the neurofibromatosis type 1 (Nf1) tumor suppressor. *Brain Res* 1999; 90: 829-38.
23. McCartney B M, Fehon R G. Distinct cellular and subcellular patterns of expression imply distinct functions for the Drosophila homologues of moesin and the Neurofibromatosis 2 tumor supressor, merlin. *J Cell Biol* 1996; 133: 843-52.
24. LaJeunesse D R, McCartney B M, Fehon R G. Structural analysis of Drosophila merlin reveals functional domains important for growth control and subcellular localization. *J Cell Biol* 1998; 141: 1589-99.
25. Fehon R G, Oren T, LaJeunesse D R et al. Isolation of mutations in the Drosophila homologues of the human Neurofibromatosis 2 and yeast

- CDC42 genes using a simple and efficient reverse-genetic method. *Genetics* 1997; 146: 245-52.
26. Sherman L, Xhu H-M, Geist R T et al. Interdomain binding mediates tumor growth suppression by the NF2 product. *Oncogene* 1997; 15: 2505-9.
  27. Gutman D H, Geist R T, Xhu H-M et al. Defects in neurofibromatosis type 2 function can arise at multiple levels. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 335-45.
  28. Haase V H, Trofatter J A, MacCollin M et al. The murine NF2 homologue encodes a highly conserved merlin protein with alternative forms. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 407-11.
  29. McClatchey A I, Saotome I, Mercer K et al. Mice heterozygous for a mutation at the Nf2 tumor suppressor locus develop a range of highly metastatic tumors. *Genes Dev* 1998; 12: 1121-33.
  30. Giovannini M, Robanus-Maandag E, Niwa-Kawakita M et al. Schwann cell hyperplasia and tumors in transgenic mice expressing a naturally occurring mutant NF2 protein. *Genes Dev* 1999; 13: 978-86.
  31. Nigro J M, Baker S J, Preisinger A C et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 242: 705-8.
  32. Giovannini M, Robanus-Maandag E, van der Valk M et al. Conditional biallelic Nf2 mutation in the mouse promotes manifestations of human neurofibromatosis type 2. *Genes Dev* 2000; 14: 1617-30.
  33. Kimura Y, Hisashi K, Araki N et al. The involvement of calpain-dependent proteolysis of the tumor suppressor NF2 (merlin) in schwannomas and meningiomas. *Nature Med* 1998; 4: 915-22.

## CAPÍTULO 17

# EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LAS NEUROFIBROMATOSIS

**Dra. Concepción Hernández-Chico**

**Dra. M. Carmen Valero**

Las neurofibromatosis tipos 1 y 2 son enfermedades hereditarias, autosómicas dominantes. Antes de los años 80 el diagnóstico de estas enfermedades se basaba, exclusivamente, en la sintomatología de los pacientes. Ambas enfermedades presentan una expresión muy variable, dependiente de la edad, la mayoría de los síntomas no aparecen en los primeros años de vida, en muchas ocasiones es necesario esperar a la pubertad o a la edad adulta para que aparezcan un número de signos y síntomas suficientes para poder emitir un diagnóstico certero de estas enfermedades. Esta espera resulta angustiada, sobre todo, para los padres con hijos pequeños que pueden haber heredado la enfermedad.

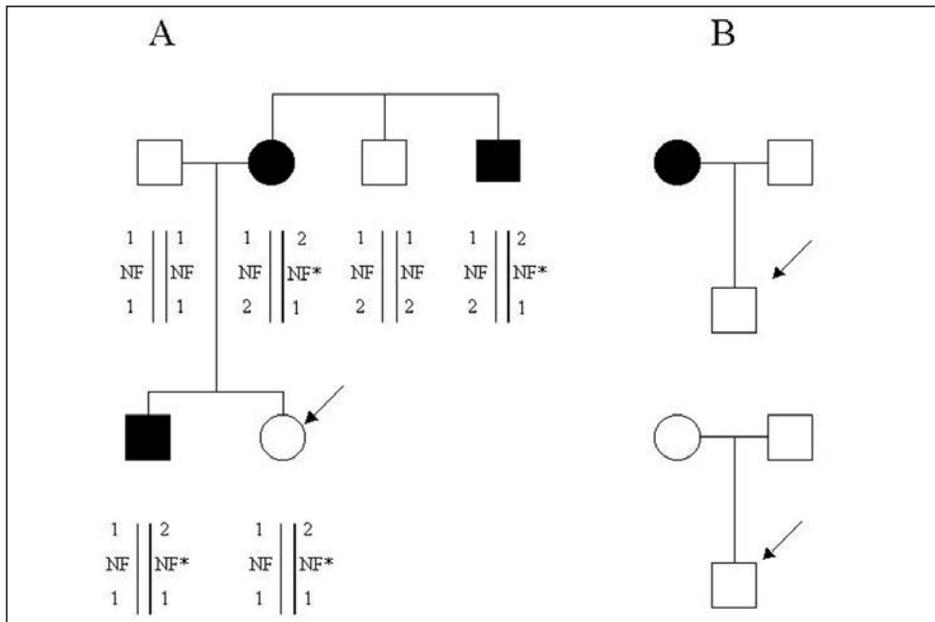
La identificación de los genes NF1 y NF2 ha posibilitado la realización de estudios genéticos moleculares que permiten el diagnóstico de individuos asintomáticos que pueden haber heredado la enfermedad de sus progenitores, o de individuos con sospecha de padecer la enfermedad, sin antecedentes familiares (casos esporádicos).

Describiremos a continuación los dos tipos de estudios genéticos que pueden realizarse para el diagnóstico de las neurofibromatosis.

### **Estudios de ligamiento genético (estudios genéticos indirectos).**

En un capítulo anterior hemos tratado de las mutaciones y los polimorfismos. Las mutaciones son cambios que aparecen en la secuencia de ADN, en algunos individuos. Existen regiones del ADN que presentan mayor variabilidad, estos loci se denominan loci polimórficos o polimorfismos. Los diferentes alelos de un polimorfismo aparecen con igual frecuencia en la población sana y en la afectada, es decir, los cambios que ocurren en los loci polimórficos no producen ninguna enfermedad.

En el genoma humano se han identificado diferentes tipos de polimorfismos, los más frecuentes son:



**Fig.17-1A y B** Estudio genético indirecto. A. Análisis de dos marcadores polimórficos que flanquean el gen NF1, representados en la parte superior e inferior del locus NF1. Cada marcador polimórfico tiene dos alelos denominados 1 y 2 (los alelos de los dos marcadores polimórficos son diferentes aunque se nombran igual). Los individuos afectados portan un gen NF1 mutado (NF\*). Mediante el estudio de segregación se ha determinado el haplotipo (alelos que aparecen en la misma columna alineados a una barra vertical) de cada una de las dos regiones cromosómicas recíprocas. El haplotipo que segrega con la enfermedad es: (2, NF\*, 1) marcado con una barra vertical gruesa. El caso índice (marcado con una flecha) es un individuo afectado porque ha heredado el haplotipo que segrega con la enfermedad. B. Ejemplo de dos familias para las cuales el estudio genético indirecto no es adecuado.

**SNPs:** polimorfismos originados por el cambio de una sola base.

**Microsatélites:** son secuencias que presentan el dinucleótido (C,A) repetido un número variable de veces. Cada repetición (C,A) se encuentra flanqueada por secuencias únicas que aparecen una sola vez en el genoma. Dos secuencias únicas que flanquean una repetición (C,A) junto con la repetición constituyen un microsatélite. Los microsatélites se localizan en las regiones no codificantes del genoma humano, fuera de los genes o en los intrones de los genes, y son relativamente frecuentes ( uno cada 50 Kb). Cada microsatélite presenta diferentes alelos que corresponden a secuencias con un número diferente de repeticiones del dinucleótido (C,A) (ej.: alelo 1, (C, A) = 15; ale-

lo 2, (C,A) = 11; alelo 3, (C,A) = 10). Analizando un número suficiente de individuos determinamos el número, el tamaño y la frecuencia de aparición de los alelos de un determinado marcador. Los microsatélites más polimórficos son aquellos que presentan un mayor número de alelos con frecuencias alélicas similares. En principio, cada individuo porta dos alelos de cada polimorfismo (uno en cada cromosoma), los dos alelos pueden ser iguales o diferentes. Sólo aquellos individuos que hayan sufrido una delección en la región cromosómica presentarán un solo alelo (pérdida de heterocigosidad).

El estudio del genoma humano ha permitido caracterizar multitud de polimorfismos y determinar su posición exacta en el genoma.

Los microsatélites han sido utilizados en el análisis del genoma, principalmente para determinar la posición de los genes causantes de diferentes enfermedades, mediante estudios de ligamiento. Decimos que existe ligamiento genético entre dos marcadores (dos polimorfismos o un polimorfismo y un gen) cuando los respectivos alelos de un cromosoma se heredan conjuntamente en sucesivas meiosis (se transmiten juntos de padres a hijos). Esto ocurre cuando ambos marcadores están próximos físicamente, por lo que es improbable que ocurra un suceso de recombinación entre ambos marcadores que los “separe”. Utilizando marcadores de una determinada región cromosómica podremos determinar el patrón de herencia de dicha región, sabremos cual de las dos regiones recíprocas (una de cada cromosoma) ha heredado cada hijo de los respectivos parentales (Fig 17-1). Esto sólo es posible si los individuos, en particular los padres, son heterocigotos para los marcadores polimórficos en cuestión. Para evitar el problema de la homocigosis (falta de informatividad), en los estudios de ligamiento se utilizan varios marcadores de la misma región cromosómica.

Cada una de las dos regiones cromosómicas recíprocas de un individuo está caracterizada por el conjunto de alelos (haplotipo) de los marcadores polimórficos analizados. Utilizando marcadores próximos a los genes NF1 o NF2, en una determinada familia afectada de neurofibromatosis, podremos determinar el haplotipo de la región cromosómica que porta la mutación causante de la enfermedad, aunque desconozcamos la naturaleza de la mutación. Deducimos el haplotipo de la región cromosómica utilizando el siguiente razonamiento: en la figura 17-1A, el haplotipo que hereda el hijo afectado de su madre también afectada es el haplotipo que segrega con la enfermedad. Los individuos que portan este haplotipo (haplotipo afectado) son o serán afectados. Los hermanos sanos

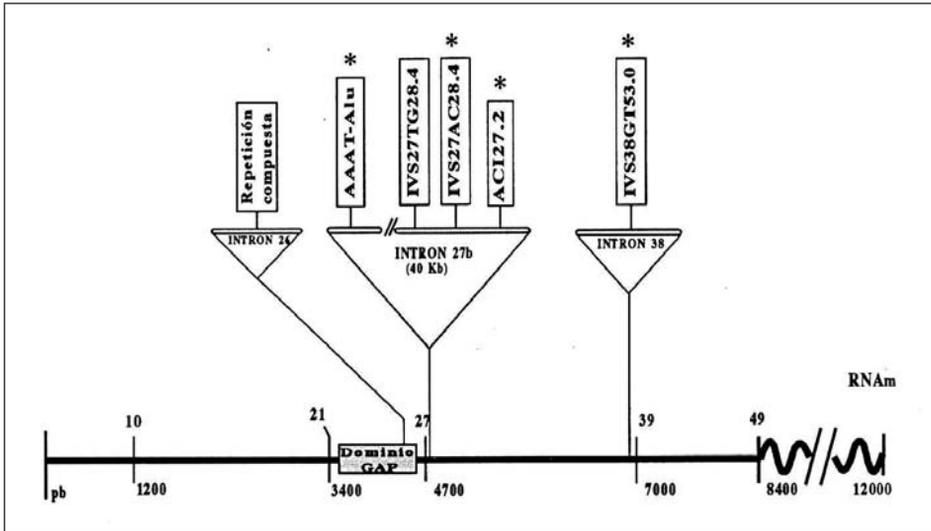
deben heredar el haplotipo recíproco que corresponde al cromosoma sano. Es evidente que para obtener conclusiones de este tipo de estudios es necesario que en la familia existan, al menos, dos individuos afectados, con diagnóstico clínico certero. Además, aumentaremos la informatividad y la fiabilidad del estudio analizando el mayor número posible de individuos de la familia (abuelos, padres, hermanos y tíos), afectados y sanos, cuya situación clínica sea conocida y cierta. Mediante el estudio de ligamiento podremos determinar la condición genética de los miembros de la familia con situación clínica incierta. Es evidente que el análisis de ligamiento no podrá ser utilizado para el diagnóstico de los casos esporádicos (Fig 17-1B), ya que ninguno de los dos parentales presentan la enfermedad.

Para realizar los estudios de ligamiento es necesario elegir polimorfismos adecuados: informativos, cercanos al gen o en el mismo gen para evitar la recombinación entre el marcador polimórfico y la mutación causante de la enfermedad, cuyo análisis sea simple y rápido. En nuestro laboratorio, para el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 utilizamos cuatro marcadores polimórficos localizados en el gen NF1 (Fig 17-2), tres de ellos son microsatélites (IVS27AC28.4, ACI27.2, IVS38GT53.0) y el cuarto es un polimorfismo generado por la inserción de una secuencia Alu (AAAT.Alu). Hemos comprobado que, utilizando tres de estos marcadores, el 92,5 % de los individuos presentan heterocigosidad y tipando los cuatro, prácticamente la totalidad de los individuos son heterocigotos al menos para un marcador (1). Si detectamos alguna anomalía en el patrón de segregación de los haplotipos que pudiera ser debida a la aparición de una recombinación, genotipamos otros cuatro marcadores polimórficos proximales y distales (localizados delante y detrás del gen).

En ocasiones, mediante los estudios de ligamiento genético con marcadores polimórficos localizados en los genes NF, podremos detectar la existencia de deleciones que afectan a dichos genes (2). La ausencia de uno de los dos alelos (paterno o materno) del marcador polimórfico (pérdida de heterocigosidad, LOH) en un paciente esporádico nos indicará la existencia de una deleción (Fig. 17-3). Después, será necesario confirmar y caracterizar dicha deleción utilizando análisis genéticos complementarios.

### **Identificación de la mutación causante de la enfermedad (consejo genético directo).**

Otro estudio genético que permite el diagnóstico de las neurofibromatosis es la caracterización de la mutación causante de la enfermedad en un individuo particular.



**Fig. 17-2.** Marcadores polimórficos para el estudio de ligamiento genético de la NF1. Se muestra la posición de los marcadores polimórficos marcados con (\*) que utilizamos en el estudio genético indirecto.

En los capítulos anteriores, hemos descrito la naturaleza de los genes NF1 y NF2. Estos son dos genes grandes, sobre todo NF1, con secuencias codificantes de 8.454 pb (NF1) y 1.785 pb (NF2). Por otra parte, se ha comprobado que las mutaciones que ocurren en estos genes pueden ser de naturaleza diversa: deleciones e inserciones grandes y pequeñas, y diferentes tipos de mutaciones puntuales (sin sentido, con cambio de sentido y mutaciones que alteran el patrón de procesamiento del ARN). Estas mutaciones aparecen en cualquier localización en el gen. Estos tres hechos complican la búsqueda de mutaciones en los genes NF. Para llevar a cabo dicha tarea es necesario realizar un análisis exhaustivo del gen, utilizando ADN y ARN del paciente, aplicando diversas técnicas, las más adecuadas para identificar cada uno de los tipos de mutación que pueden aparecer. Diferentes grupos de investigadores han abordado la búsqueda de mutaciones en los genes NF, y los trabajos más satisfactorios han conseguido identificar la mutación en un 70–80 % de los casos estudiados. En 1995 se publicó un trabajo en el que los autores indicaban que aplicando una técnica particular (PTT, ensayo de la proteína truncada) se podía identificar la mutación que generaba una proteína truncada en el 75% del total de pacientes NF1 estudiados (3). Esto fue cierto en la muestra analizada (21 pacientes), pero también es cierto que la técnica es extremadamente laboriosa y sólo per-

mite la identificación de mutaciones que producen una proteína truncada y, se ha confirmado que otros tipos de mutaciones también ocurren en el gen NF1.

Una vez identificada la mutación, es necesario demostrar que dicha mutación es patogénica. Generalmente, la naturaleza de la mutación nos va a informar sobre el tipo de análisis necesario para confirmar dicho punto. De cualquier manera, cuando estudiamos un caso esporádico es necesario confirmar que ninguno de los padres portan la mutación, y cuando estudiamos un caso familiar, que el progenitor afectado presenta la mutación y los miembros sanos de la familia no tienen dicha mutación. De lo anteriormente expuesto se concluye que la identificación de la mutación causante de la enfermedad es un trabajo difícil y laborioso, que puede demorarse bastante tiempo y, en ocasiones, no ser fructífero.

En cualquier caso, este análisis es el único estudio genético que permite el diagnóstico de los casos esporádicos para confirmar su situación clínica si no presentan signos o síntomas suficientes para el diagnóstico clínico, o para determinar la condición genética de sus descendientes.

Los estudios comentados son los dos tipos de diagnóstico de las neurofibromatosis que pueden realizarse actualmente. Sin embargo, con el desarrollo de las nuevas tecnologías genéticas, en particular de los microchips o microarrays de ADN, es muy probable que el diagnóstico genético de estas enfermedades pueda realizarse de forma rápida y rutinaria, en un futuro próximo.

## **La realización del estudio genético y la información derivada del mismo.**

Antes de realizar el estudio genético es absolutamente necesario conocer la historia familiar del paciente y confirmar la situación clínica de los familiares, al menos de los padres y de los hermanos, mediante las pruebas diagnósticas adecuadas. Para la interpretación de los estudios genéticos es necesario disponer de un diagnóstico clínico certero de los familiares del paciente, si la información clínica de los familiares no es correcta, la interpretación del estudio genético podría ser errónea.

El análisis genético puede realizarse utilizando cualquier tipo de célula nucleada del individuo, generalmente se utiliza una muestra de sangre periférica para purificar ADN o ARN de las células blancas. Será necesario una muestra de sangre de cada uno de los individuos de la familia que sean informativos para el estudio genético. En ocasiones, si el genetista sospecha

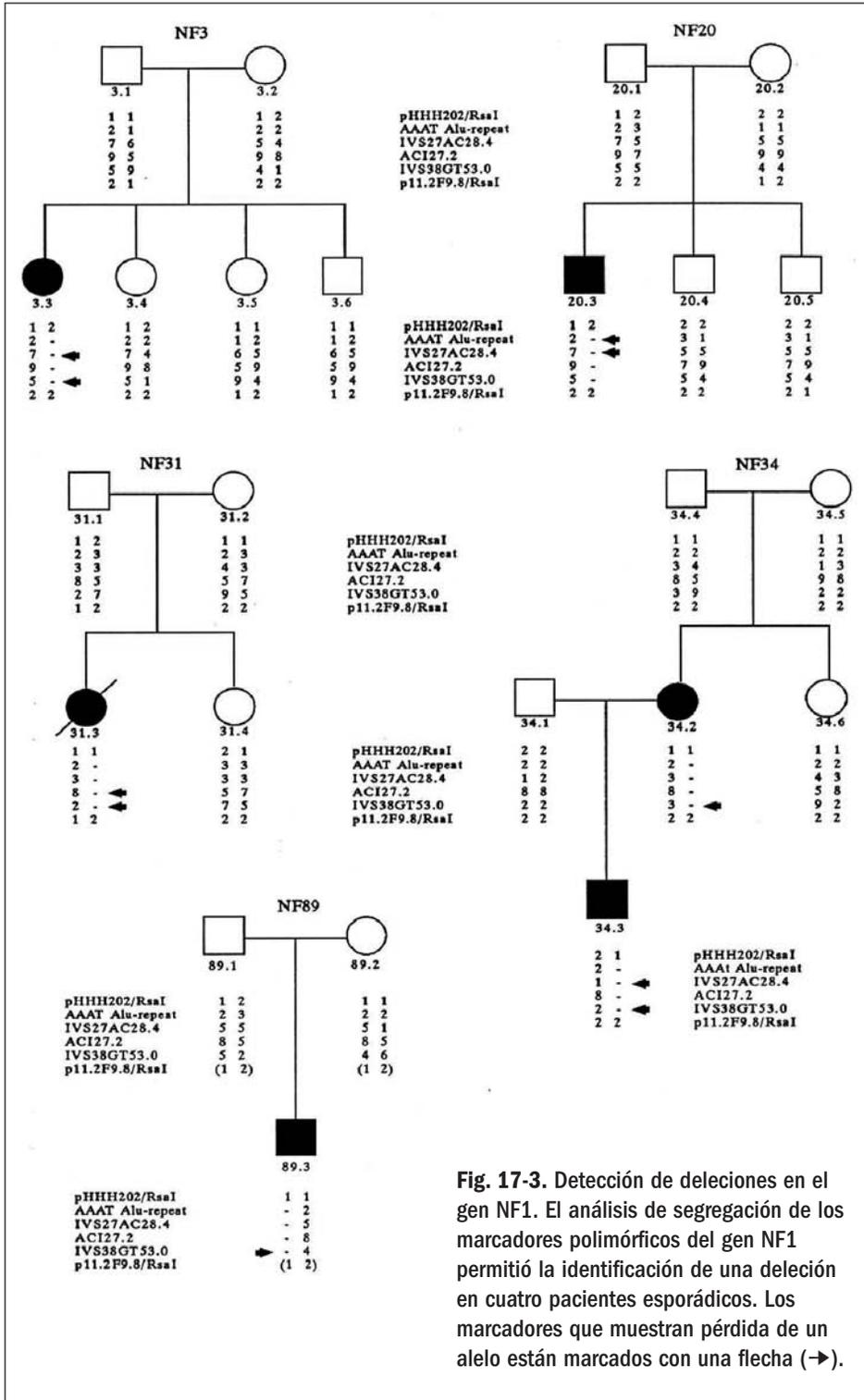


Fig. 17-3. Detección de deleciones en el gen NF1. El análisis de segregación de los marcadores polimórficos del gen NF1 permitió la identificación de una deleción en cuatro pacientes esporádicos. Los marcadores que muestran pérdida de un alelo están marcados con una flecha (→).

de la existencia de algún problema genético particular (ej.: mosaicismo), podrá solicitar muestra de otros tejidos del paciente: tumores, pelos, epitelio bucal, etc.

También es posible realizar un estudio genético prenatal para determinar la condición genética del feto. Antes de decidir la realización de este estudio, es necesario haber realizado previamente el estudio genético familiar, sólo si alguno de los dos tipos de estudios genéticos ha resultado informativo se podrá realizar el estudio genético prenatal. Para obtener ADN fetal se pueden utilizar dos tipos de muestras. La muestra más favorable es la microvellosidad de corion, con una pequeña cantidad de tejido corial obtenido entre la 9 y la 11 semana de gestación se puede realizar el estudio genético del feto. También se puede utilizar líquido amniótico para conseguir células fetales. Sin embargo, este tipo de muestra presenta algunos inconvenientes, la amniocentesis se realiza en un periodo de gestación más avanzado (entre la 16 y la 20 semana), y las células fetales tienen que ser cultivadas en el laboratorio para conseguir la cantidad necesaria, esto retrasa el inicio del estudio prenatal. La ventaja de este segundo tipo de muestra es que su realización está mucho más extendida y es bastante segura, el riesgo de complicaciones serias debidas a la prueba es generalmente menor de 1 en 200.

La duración y el coste económico del estudio genético depende del tipo de análisis que se realice y del número de individuos que se investiguen. El estudio genético indirecto se puede realizar en un plazo de tiempo corto (1 semana a 1 mes). Sin embargo el estudio genético directo tardará mucho más tiempo ya que requiere una gran cantidad de trabajo experimental. Por las mismas razones, el coste económico del estudio genético directo es superior.

Una cuestión importante es comprender la información que se puede obtener de los estudios genéticos. En el caso de los estudios de ligamiento, se determinará la situación genética de todos aquellos individuos que han participado en el estudio. Teniendo en cuenta que la penetrancia de las dos enfermedades es próxima al 100%, todos aquellos individuos que porten la región cromosómica que segrega con la enfermedad desarrollarán la enfermedad en algún momento de su vida y aquellos individuos que no porten dicha región cromosómica no sufrirán la enfermedad y, por lo tanto, no la transmitirán a sus hijos. Por el mismo razonamiento, sólo los individuos que porten la mutación causante de la enfermedad sufrirán de neurofibromatosis. En ningún caso podremos determinar la gravedad de la enfermedad que desarrollará una determinada persona, ni cuándo aparecerán los síntomas, ni qué alteraciones específicas de la enfermedad sufrirá.

## El consejo genético.

Es importante que las familias que padecen de neurofibromatosis, o cualquier otra enfermedad hereditaria, reciban consejo genético. Según la publicación de la Sociedad Americana de Genética (4) el consejo genético es:

Un proceso de comunicación para tratar los problemas humanos asociados al padecimiento, y el riesgo de padecer una enfermedad hereditaria en la familia. Un profesional o grupo de profesionales deben de ayudar al individuo y a la familia a:

1. Comprender los actos médicos, incluyendo el diagnóstico, el pronóstico de la enfermedad y los tratamientos disponibles.
2. Entender cómo la herencia determina la enfermedad y el riesgo de recurrencia de cada familiar.
3. Comprender las opciones disponibles para afrontar el riesgo de recurrencia (el riesgo de transmitir la enfermedad).
4. Elegir la actuación que parece más apropiada para ellos teniendo en cuenta el riesgo y los intereses de la familia, y actuar de acuerdo a la decisión.
5. Conseguir la mejor aceptación posible de la enfermedad y/o del riesgo de recurrencia por parte de la familia afectada.

*(Traducción del texto inglés).*

El consejo genético es un proceso de comunicación entre el especialista, los pacientes y sus familiares, que abarca múltiples facetas, no es sólo el estudio genético y el informe del estudio genético. El consejo genético debe informar de los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad, orientar a las personas para que decidan aquello que más les conviene y ofrecerles ayuda psicológica para aceptar su enfermedad, si la necesitan.

## RESUMEN

Gracias a la identificación de los genes de las neurofibromatosis (NF1 y NF2) se pueden realizar estudios genéticos para diagnosticar a las personas asintomáticas con riesgo de padecer la enfermedad.

Existen dos tipos de estudios: el directo y el indirecto, aunque cada uno de ellos presenta ciertas limitaciones. En el estudio indirecto, mediante análisis de ligamiento genético se determina el haplotipo de la región cromosómica que segrega con la enfermedad y se identifican los individuos que han heredado este haplotipo que, por tanto, sufrirán la enfermedad. Este estudio sólo se puede aplicar a los casos familiares cuando existen, al menos, dos individuos afectados



con diagnóstico certero. En el estudio genético directo se busca la mutación causante de la enfermedad, en el gen NF1 o NF2, Este trabajo es complejo y laborioso, y puede no ser fructífero. Este estudio permite el diagnóstico de los casos esporádicos con sospecha clínica de padecer la enfermedad.

### Bibliografía

1. Valero MC, Velasco E, Valero A, Moreno F, Hernandez-Chico C. Linkage disequilibrium between four intragenic polymorphic microsatellites of the NF1 gene and its implications for genetic counselling. *J Med Genet* 1996; 33: 590-3.
2. Valero MC, Pascual-Castroviejo I, Velasco E, Moreno F, Hernandez-Chico C. Identification of de novo deletions at the NF1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients. *Hum Genet* 1977; 99: 720-6.
3. Heim R A, Kam-Morgan L N W, Binnie C G et al. Distribution of 13 truncating mutations in the neurofibromatosis 1 gene. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 975-81.
4. Fraser F C Genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 636-59.

## ÍNDICE ALFABÉTICO

A	
Aborto	80
Abultamientos arrosariados dolorosos	153
Acido araquidónico	273
Acido desoxirribonucleico	237,240
Acido fosfatídico	273
Acido ribonucleico mensajero	35,168
Acido vanililmandélico	165
Acortamiento de la pierna	96
Acromegalia	213
Actitud terapéutica con los tumores de tronco cerebral	144
Actividad GAP	269
Actividad proliferativa	144
Adenina	240
Adenocarcinoma de colon	266
Adenocarcinoma de páncreas	168
Adenoma hipofisario	213
Adenoma paratiroideo	213
Adición de lípidos	242
Afectación del sistema arterial periférico	78
Afectación oftalmológica	124
Afectación vascular	75
Afectación vascular cardíaca	78
Afectaciones orbitopalpebrales	121
Agnesia de cuerpo calloso	60
Alargamiento de la pierna	106
Alcaptonuria	235
Alelo	243
Alelo NF1	273,316
3'ALT (3'alternatively spliced exon)	257
5'ALT1 (5'alternatively spliced exon 1)	257
5'ALT2 (5'alternatively spliced exon 2)	257
Alteración local del colágeno	90
Alteraciones de la médula espinal	113
Alteraciones del comportamiento	197
Alteraciones en la esfera sexual	53,140
Alteraciones en genes causantes de patología	246
Alteraciones oculares en la NF1	32,48
Alteraciones oculares en la NF2	229
Alteraciones óseas	125
Alteraciones vasculares	75
Alteraciones vertebrales	114
Aminoácidos	241
Amputación	104,106
Análisis genéticos complementarios	326
Análisis mutacional del gen NF2	300
Análogos de la vitamina D3	32
Anatomía celular básica	236
Aneurisma gigante intracraneal	213
Aneurismas	213
Angiodisplasias	213

Angiografía con verde-indocianina	33
Angiografía convencional	49
Angiosarcoma	163
Angiostatina	158
Angulo pontocerebeloso	219
Animal transgénico	318
Anomalía de Ebstein	38
Anomalías de carótidas	75
Anomalías de la diferenciación ósea	90
Anomalías de vertebrales	75
Anomalías esqueléticas	124
Anomalías faciales	212
Anomalías otorrinolaringológicas	213
Anomalías vasculares congénitas	51
Anormalidades coroideas en la NF1	32
Anormalidades coroideas del ojo	33
Anormalidades retinianas	229
Anormalidades vasculares	75
Arbol genealógico	47
Áreas de Antoni-A y Antoni-B	153
Arteria aorta	79
Arteria braquial	80
Arteria pancreático-duodenal	80
Arterias cerebrales	79
Arterias coronarias	78
Arterias mesentéricas	79
Arterias renales	79
Artrodesis vertebral	114,115
Asimetría de alguna estructura corporal	46
Asimetría facial	58,59,72
Asimetría ósea	58,126
Astrocitoma intramedular	228
Astrocitoma maligno	169
Astrocitoma pilocítico	137,205,207
Astrocitomas	14,70,138,147
Ataxia	67
Ataxia-telangiectasia	133
Atrofia muscular sectorial	222
Atrofia óptica bilateral	67
Atrofia papilar	48
Audiometría	223
Ausencia de componente neuronal en el tumor	144
Ausencia del ala mayor del esfenoides	125
Autismo	197
Autoestima	198
Ayuda psicológica	197,198
<b>B</b>	
B-catenina	306
Bases de la herencia	235
Bases moleculares de la NF1	249
Bases moleculares de la NF2	229,295
Bases nitrogenadas	240
Biología celular básica	235

Biología molecular	169
Biopsia diagnóstica	139
Biopsias de nervios	138
Bloqueador de los mastocitos	214
Buftalmia	211
Búsqueda de mutaciones	259,300

## C

Calpaina	319
Callo fracturario	92
Cambio de sentido	244
Cambio de un aminoácido	244
Cambios de tipo aneurismático	75
Cambios distróficos	115
Cambios esqueléticos	15
Cambios puntuales	244
Campos electromagnéticos	103
Cáncer gástrico	306
Capacidad cognitiva global	197
Caracteres sexuales primarios	73
Carboplatino	139
Carcinoma tiroideo de células C	213
Casos "frontera"	229
Cataratas	221,229
Catecolaminas específicas	165
Cavidad siringohidromiélica	53
Células Antoni A y Antoni B	222
Células de la capa basal	31
Células de la cresta neural	166
Células de Schwann	34
Células somáticas	237
Cerebelo	26
Cicatriz postoperatoria	187
Ciclo celular	237
Cifoescoliosis	47,53,113,118,212
Cifoescoliosis distrófica	119
Cifosis	114,118
Cígoto	237
Círculo de Willis	75
Cirugía	46,51,136
Cisretinoico	188
Citocina	240
Citoplasma	241
Clonación del gen NF1	251
Coartación de aorta	79
Codón	241,242
Colina	144,146
Columna vertebral	114
Combinación de schwannomas y meningiomas	226
Comportamiento autista	197
Compresión medular	113
Concepto básicos	13
Conducto arterioso	38
Consejo genético	331

Consejo genético directo	326
Consortio de análisis genético de la NF1	258
Contracturas del tobillo	103
Copia del material genético	240,246
Correlación genotipo-fenotipo en la NF1	262,263
Correlación genotipo-fenotipo en la NF2	298,301
Creatina	144,146
Crecimiento de los neurofibromas plexiformes	156
Crecimiento “en reloj de arena”	149
Crecimiento intrauterino	80
Crecimiento neurosegmentario	106
Cresta neural	33,254
Crisis epilépticas	59,67,210
Crisis febriles	70
Criterios diagnósticos de la NF1	25
Criterios diagnósticos de la NF2	220,295
Criterios de inclusión como NF1	16
Cromatina	236
Cromosoma 17	16
Cromosoma 22	16
Cromosoma X	237
Cromosoma Y	237
Cualidades deportivas	199
Cuerpo calloso	198

**D**

Defectos cardíacos	315
Deficiencia cognitiva	196
Deficiencia mental	196
Déficit de atención	57
Déficit vascular crónico	78
Deformidades cervicales	114
Deformidades hemifaciales	156
Deformidades vertebrales	113
Degeneración a neurofibrosarcoma	184
Deleción	244
Deleción completa del gen de la NF1	36
Delgadez	137
Demenciación progresiva	67
Depresión	67,195
Derivación del LCR ventricular	138
Desarrollo ponderal	72
Desdiferenciación glial	144
Desviación de la pelvis	80
Desviación en valgo del tobillo	93
Detección de mutaciones puntuales	259
Deterioro psicomotor progresivo	67
Diagnóstico de la NF2	295,297
Diagnóstico genético de las neurofibromatosis	235,323,326
Dificultades para el aprendizaje	56,196
Dificultades para la marcha	67
Disminución de la inteligencia	140,155
Displasia de la tibia	90
Displasia congénita de la tibia	89,93

Displasia del nervio	106
Displasia esfenoidal	59
Displasia fibromuscular	213
Displasia fibrosa	91,96
Displasia maxilo-facial	48
Displasia mesodérmica	114
Displasia ósea	125
Displasias craneofaciales	32,48,49,53
Displasias meníngeas	210,212
Disrupción membranal intratumoral	144
Distribución tisular de la neurofibromina	267
Distrofia progresiva del cuerpo vertebral	118
“Doble impacto”	264,300
Dodecil-b-D-maltósido	274
Dotación genética	238
Drosophila melanogaster	270

**E**

Ecografía	49,50
Ectasia dural	116
Edema intersticial	67
Editing del RNAm	255,257
Efectos colaterales de la cirugía	139
Efectos colaterales de la quimioterapia	139
Efectos colaterales de la radioterapia	139
El “hombre elefante”	16
El “hombre verruga”	15
Electroforesis de campos pulsantes	259
Elefantiasis	105
Embarazo	80
Enfermedad de Gardner	297,302
Enfermedad de von Hippel-Lindau	13
Enfermedad de Wishart	297,303
Enfermedad genética	235
Enfermedad multisistémica	249
Enfermedad pleiotrópica	250
Enfermedades monogénicas	246,249
Enfermedades sistémicas	15,133
Engrosamiento del saco tecal	116
Enoftalmos	48,124
Ensanchamiento del canal medular	116
Ensayo de la proteína truncada	327
Enucleación ocular	128
Ependimomas	149,221,227
Epidemiología de la NF1	13,17
Epidemiología neoplásica	133
Epifisiodesis tempranas	106
Epilepsia en la NF1	70,210
Epinefrina	165
Epineurotomía	186
Epitelio pigmentado retiniano	33
Esclerosis tuberosa de Bourneville	13,70
Escoliosis	15,53,80,113,114,119,212
Escoliosis distrófica	115

Escoliosis idiopática	115
Escoliosis no distrófica	115
Espacios viscerales	49
Espectro mutacional germinal	258
Esquema de Powell	45
Esquema patológico humano	15
Estatura corta	71
Estenosis de arterias renales	60,75,79
Estenosis del acueducto de Silvio	50,66,67,68,69,72,137,209
Estenosis pulmonar	38,79
Estimulantes no farmacológicos	199
Estrabismo	135
Estructura de exones e intrones	252
Estructura de los cromosomas	244
Estructura del NF1-GRD	272
Estudio de la NF1	45
Estudio electromiográfico	151
Estudio genético directo	330,332
Estudio genético familiar	330
Estudio genético prenatal	330
Estudios de ligamiento genético	323
Estudios genéticos indirectos	323,330
Estudios genéticos para el diagnóstico de las neurofibromatosis	323,328
Exenteración orbitaria	130
Exéresis del neurofibroma	127
Exoftalmos	33,46,48,49,58,135,136,156
Exoftalmo pulsátil	130
Exones alternativos	255
Expectativas de tratamiento de tumores	317
Exploración física	47
Exploración oftalmológica	48
Expresión alélica desigual en la NF1	262
Expresión del gen NF1	256
Extirpación quirúrgica	147
Ezrina	300,304,317

**F**

Facies tosca	59
Facomatosis	13
Factores ambientales	243,262
Factores de crecimiento	266
Factores de transcripción CREB	254
Factores de transcripción SP1	254
Factores epigenéticos en la NF2	303
Factores estocásticos en la NF1	262
Farnesilación	170
Fenilacetato	158
Fenilbutarato	158
Fenómeno del mosaicismo en la NF2	303
Fenotipo	242,243
Feocromocitoma	79,80,164,213
Feocromocitomas abdominales	165
Fibroma no osificante	107
Fibrosarcomas	127

Fijación externa	101
Forma orbitopalpebral	124
Formas atípicas de NF	34
Formas de la NF1	36
Formas de la NF2	297,302,303
Formas órbito-craneo-faciales	203
Forskolina	254
Fosfatidil-inositol-4,5-bifosfato	273
Fosforilación	242
Fractura espontánea de la tibia	91
Fracturas espontáneas	92
Frameshift	244
Frecuencia de retinoblastoma	264
Frustraciones	200
Función de la proteína merlina (schwannomina)	304,318

**G**

Gametos	237,238
Gangliocitomas	138
Ganglioglioma espinal	227
Gangliogliomas	140,146
Ganglioneurofibromas plexiformes	160
Ganglioneuroma	164
Ganglioneuromatosis	212
Ganglios basales	49
Ganglios de la base	26
GAP I	270
GAP III	270
GapiP4BP	271
Gemelos monocigóticos con NF2	226
Gen de la E-cadherina	306
Gen de la NF1	35,251
Gen EVI2A	253
Gen EVI2B	253
Gen merlin	300
Gen NF1 de Drosophila	314
Gen Nf1 de ratón	315
Gen OMGP	253
Gen p53	166
Gen schwannomin (SCH)	299,300
Gen supresor de tumores	253,259,264,316
Gen transmisor de la NF2	16
Generación de los tumores asociados	258
Genes	241
Genes como unidades que mutan	242
Genes "ligados"	236
Genes modificadores	261
Genes no ligados al gen NF1	261
Genetic Mutation Analysis Consortium	258
Genética de la neurofibromatosis tipo 1	249
Genética de las neurofibromatosis	242
Genética del feto	330
Genética molecular	239
Genoma de Drosophila melanogaster	257

Genoma humano	243,324,325
Genotipo	242,243
Giba	113
Glaucoma	167
Glicosilación	242
Glioma de nervio óptico	167
Glioma de nervio óptico “en espejo”	68
Glioma de tronco cerebral	61,137,140
Glioma de vías ópticas	15,26,45,48,61,72,73,122,126,133,137,140,142
Gliomas	221,227
Gliomas de las paredes del acueducto	69
Gliomas de nervios ópticos en hermanos gemelos	135
Gliosia periacueductal	69
Granulaciones polipoides endimarias	66
Granuloma eosinófilo	70,147
Guanina	240

**H**

Hamartoma	70
Hamartomas melanocitarios	125
Hamartomas pigmentados	33
Haplotipo	325
Hemangioma cutáneo	30,48
Hemangioma hepático	30
Hemangiomas	105
Hemihipertrofia	59
Hemihipertrofia de miembro	162
Hemihipertrofia facial	58
Hemihipertrofia generalizada	59
Hemihipertrofia lingual	60
Hemihipertrofia localizada	59
Hemihipertrofia verdadera cerebral	58
Hemimegalencefalia	59,156
Hemorragia aracnoidea	77
Herencia a nivel molecular	239
Herencia autosómica dominante	246
Heterocigoto	243,244
Heterogeneidad de la NF1	34
Hibridación “in situ” fluorescente	259
Hidrocefalia	69,70,73,137,138,208
Hidrocefalia no tumoral	209,218
Hidroftalmía	211
Hiperactividad	46,57,137,195
Hiperplasia de las células de Schwann	319
Hiperplasias arteriales	51
Hiperseñal en T2	49,50
Hipertelorismo	59
Hipertensión arterial	75,79,80,165
Hipertensión intracraneal	67,69,137,206
Hipertricosis	184
Hipertrofia de una extremidad	59
Hipertrofia elefantoide	107
Hipertrofia hemifacial homolateral	211
Hipertrofia muscular	79

Hipertrofia segmentaria	106
Hipertrofia verdadera	59,156
Hipomelanosis de Ito	70
Hipotálamo-hipofisario	71
Historia clínica	46
Historia de la genética	235
Historia de la NF1	13, 4
Historia familiar de NF1	47
Homocigosis	325
Homocigoto	243,244
Homocigoto dominante	244
Hormona del crecimiento	72,73
Hot spots de mutación	258,261

**I**

Identificación de la mutación causante de la enfermedad	326
Identificación del gen NF2	298
Imagen	49
Impacto psíquico	211
Impercepción social	198
Implante auditivo en tronco cerebral	225,226
Implante coclear	225,226
Impresión basilar	67
Impulsividad	57
Incidencia de la NF2	220,297
Incurvaciones de las piernas	89,96
Incurvaciones tibiales	89,92
Indicaciones para el tratamiento de radiocirugía	224
Inestabilidad del RNAm NF1 mutado	262
Infección de los clavos	103
Información genética de la célula	236,240
Ingeniería genética	313
Inhibidores de la angiogénesis	158
Inhibidores de la farnesiltransferasa	170
Inhibidores del ras	170
Injerto de peroné vascularizado	101
Injertos libres	100,128
Injertos óseos	98
Inositol	146
Intentos terapéuticos	169
Interacción de la merlina con la F-actina	306
Interferón	158
Interferón alfa-2 <sup>a</sup>	188
Introducción	13
Intrones	239
Investigación en neurofibromatosis	313,317
Investigación sobre neurofibromina	317
Isoformas de neurofibromina	79
Isoformas de merlina	318
Isótopos radiactivos	49

**K**

Ketotifeno	214
Klippel-Trenaunay	19

**L**

Lámpara de hendidura	.27
Lesiones arteriales	.78
Lesiones cervico-torácicas	.122
Lesiones coriorretinianas	.48
Lesiones hamartomatosas	.229
Lesiones hiperplásicas	.122
Lesiones óseas	.27
Lesiones primarias del globo ocular	.33
Lesiones quísticas del hueso	.103,106
Lesiones raquídeas	.212
Leucemia	.163,165
Leucemia en adultos con NF1	.166
Leucemia mieloide	.265,271,315
Leucemia mieloide crónica en el niño	.166
Leucemia mieloide juvenil	.167,253
Leucemia mieloide juvenil crónica	.165
Lesiones de cara y cuello	.188
Línea alélica de la NF1	.37
Linfangiomatosis	.105
Linfomagénesis	.273
Lípidos móviles	.144
Localización intracelular de la neurofibromina	.267
Locus transmisor de la NF1	.16
Luxación rotatoria vertebral	.118
Luz infrarroja	.26
Luz monocromática infrarroja	.33

**M**

Macrocefalia	.59
Macrocrania	.209
Macroductilia	.105
Macroglosia	.125
Máculas pigmentadas	.124
Madres con NF1	.80
Malformación de Chiari	.53,65,212
Malformación vascular	.213
Malformaciones arteriovenosas	.51
Malformaciones cardíacas	.78
Malignización de los tumores del SNP	.151
Malignización de los tumores espinales	.228
Malignización secundaria	.163,168
Maloclusión dentaria	.124
Manchas café con leche	.27,28,29,46,52,125
Manchas café con leche familiares	.37
Manifestaciones cutáneas de la NF1	.28
Manifestaciones intestinales	.37
Manifestaciones ortopédicas	.212
Manipulaciones genéticas	.313
Mano talámica	.145
Marcadores de la NF1	.208
Marcadores genéticos	.31
Marcadores microsátélites	.263,326

Marcadores polimórficos	265,298,326
Mecanismo de actuación de un gen supresor tumoral	264
Médula espinal	49
Meduloblastoma	148
Mega arteria	75
Meiosis	239
Melanina	30,33
Melanocitos gigantes	31
Melanoma maligno cutáneo	167,266
Melanoma uveal	167
Melanosomas gigantes	30
Meningioma intraorbitario de vías ópticas	226
Meningiomas	14,221,222,226,296,298
Meningiomas familiares	226
Meningiomas intracraneales	227
Meningiomas meningoteliales	229
Meningoangiomatosis	229
Meningocele	66
Meningocele intratorácico	66
Meningoceles raquídeos	65
Menor cociente intelectual	195
Merlina	305,306,314,317,318,319
Merlina de Drosophila	317,318
Merlina en metástasis	318
Merlina tipo 1	300
Merlina tipo 2	300
Metabolismo de la dopamina	198
Metabolismo tumoral	144
Metanefrina	165
Metástasis intramedular	161
Metayodobenzilguanidina-131-I	165
Metilfenidato	199
Microcefalia	59
Microhamartomas gliales	229
Microsatélites	324,325,326
Microvellosidades de corion	330
Miopatía	79
Missence	244
Mitosis	237,238
Modelos experimentales	313,314
Modificaciones postranscripcionales en la NF1	262
Moesina	300,304
Moesina de Drosophila	317
Mosaicismo	247,304
Mosaicismo genético germinal	251,304
Mosaicismo genético somático	251,261
Mosaicismo germinal en uno de los progenitores	251
Mosaicismo somático de una mutación NF1	36
Moscas Drosophila melanogaster	274,313
Moscas Nf1 (-/-)	274,314
Moyamoya	60,75,77
Mutación	243,244,323,328
Mutación en nf1 (nf1+/-)	314
Mutación espontánea	246

Mutaciones “de novo”	18,250
Mutaciones de splicing	246
Mutaciones en el gen p53	
Mutaciones germinales en el gen NF1	264
Mutaciones inactivadoras de los GSTs	264
Mutaciones missense en el gen NF1	272
Mutaciones missense en el gen NF2	305
Mutaciones NF1	262
Mutaciones no silenciosas	245
Mutaciones oncogénicas	170
Mutaciones puntuales	258
Mutaciones puntuales en tumores malignos	265
Mutaciones somáticas en el gen NF1	264

## N

N-Acetil-Aspartato	144,146
Necrosis de colgajos cutáneos	192
Necrosis del cartílago	103
Neoplasias endocrinológicas múltiples	212
Nervio vestibular	221
Nervios craneales	49
Nervios estatoacústicos	14
Nervios periféricos	49
Neurileomas	122,151
Neurinomas acústicos	220,295
Neuroblastoma	163,164
Neurofibromas	53,114,122,147,150,151,155,221,229,166,271,274,298,315
Neurofibromas cervicales	192,193
Neurofibromas coroides	34
Neurofibromas cutáneos	31,36,39,53,153,162,169,183,184,185,200
Neurofibromas de boca	159
Neurofibromas de cara y cuello	188
Neurofibromas de faringe	159
Neurofibromas de la base del cráneo	190
Neurofibromas de la cavidad pélvica	80
Neurofibromas de laringe	159
Neurofibromas de lengua	159
Neurofibromas de mejilla	126
Neurofibromas de mediastino	213
Neurofibromas de órbita	210
Neurofibromas de párpado	32,48,136,210
Neurofibromas dérmicos	204
Neurofibromas espinales	149
Neurofibromas faciales	188,190
Neurofibromas generalizados	153
Neurofibromas infiltrantes	154
Neurofibromas intestinales	37
Neurofibromas intrapulmonares benignos	213
Neurofibromas plexiformes	53,58,105,122,124,149,150,155,156,157,
Neurofibromas plexiformes	158,160,169,184,186,187,200,211
Neurofibromas plexiformes de cabeza y cuello	188
Neurofibromas plexiformes de localizaciones específicas	158
Neurofibromas plexiformes de párpado	33,49
Neurofibromas plexiformes del aparato genitourinario	158,159

Neurofibromas plexiformes del glossofaríngeo	156
Neurofibromas plexiformes del trigémino	156
Neurofibromas plexiformes del vago	156
Neurofibromas plexiformes gastrointestinales	161
Neurofibromas plexiformes mesentéricos	162
Neurofibromas plexiformes simples del plexo autonómico pélvico	158
Neurofibromas plexiformes subcutáneos	155
Neurofibromas por cuerpos cavernosos	159
Neurofibromas radiculares	204,216
Neurofibromas solitarios	53,149,150,204
Neurofibromas subcutáneos	27,47,52,73,183
Neurofibromas tronculares	203
Neurofibromatosis central	14
Neurofibromatosis difusa	150
Neurofibromatosis espinal familiar	38,149
Neurofibromatosis intestinal	37
Neurofibromatosis orbitopalpebral	128
Neurofibromatosis periférica	13,113
Neurofibromatosis radicular múltiple	204,208
Neurofibromatosis segmentaria	33,36,251
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	13,113,133
Neurofibromatosis tipo 1 en la edad adulta	203
Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)	13,133,219
Neurofibromatosis de von Recklinghausen	13
Neurofibromina	26,134,168,259,266,271,273,274,314,315
Neurofibromina durante el desarrollo	268
Neurofibromina en las vías de señalización intracelular	270
Neurofibromina en células de Schwann	267
Neurofibromina en neuronas	267
Neurofibrosarcoma	36,122,134,151,169,204,271,315
Neurofibrosarcoma en región glútea	154
Neuomas acústicos esporádicos	298
Neuropéptido PACAP38	274
Nevus hipocrómico de Ito	59
NF1-GRD	252
NF1-REPs	263
Nivel intelectual	50,55,56,195
Nódulos coroideos	34
Nódulos hamartomatosos del iris	15
Nódulos de Lisch	26,27,32,33,39,48,51,52,125
Nonsense	244
Noonan	60
Nuevas tecnologías genéticas	328
Nuevos neurofibromas subcutáneos	80

**O**

Obstrucción del acueducto	68,69,70,73,137
Obstrucciones arteriales	51,78
Obstrucciones coronarias	78
Ojos	32
Oncogénesis de los tumores	166
Opacidad corneal	229
Origen tumoral	168
Osteogénesis imperfecta	96

Osteomalacia vertebral	114
Osteosíntesis intramedular	99,101
Osteotaxo de Ilizarov	102,103
Osteotomía del marco orbitario	130
Osteotomías correctoras	93
Organización del gen NF1	252

## P

Paraplejía	53,118
Parénquima cerebral	49
Partos	31
Patogénesis de la NF1	258
Patología asociada	45,47
Patología vascular cardíaca	78
Patologías más frecuentes en la NF1	51
Patrimonio hereditario nuclear	238
Patrón de metilación del promotor NF1	254
Pecas axilares	52
Penetrancia de las mutaciones	18
Pérdida de audición	221
Pérdida de heterocigotidad en el 17q11.2	149
Pérdida de los dos alelos Nf2	319
Pérdida de material genético	244
Pérdida del alelo normal de Nf2	318
Pérdida de visión	67
Pérdidas de heterocigotidad	259,265,325
Piel sucia	30
Pies grandes	59
Plasticidad de expresión del gen NF1	262
Poca vitalidad	73
Polígono de Willis	76
Polimorfismos	243,323,325
Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral	223
Powell	15
Preleucemia	167
Prevalencia de la NF1	13,17
Prevalencia de la NF2	220,297
Prevalencia de tumores malignos del SNP	151
Problemas de aprendizaje escolar	55,196
Problemas esfinterianos	53
Proptosis ocular	135
Propulsión del ojo	124
Procesamiento del mRNA NF1	255
Proteína S-100	222
Proteína P120GAP	272,274
Proteína truncada	245,258
Proteínas	241
Proteínas GAP de Ras	266,270
Proteínas Ras	269
Protooncogenes ras	168,316
Prurito	214
Pseudoartrosis	47,53,54,57,89,90,91,92,93,96,100,101,103,104,105
Pseudoartrosis atrófica infectada	106
Pseudoartrosis atróficas	101

Pseudoartrosis congénita	89
Pseudoartrosis congénita de tibia	94
Pseudoartrosis de huesos largos	73
Pseudoartrosis del peroné	105
Pseudoartrosis experimental	90
Pseudoartrosis hipertrófica	102
Pseudoartrosis osteodisplásica	97
Pseudogenes	254
Pubertad	31
Pubertad precoz	59,60,71,72,73,137

**Q**

Quimioterapia	46,51,136,145,158
Quistes óseos	96

**R**

Rabdomiosarcoma	134,163
Rabdomiosarcoma de testículo	164
Radiocirugía	223,224,227
Radiocirugía de los schwannomas auditivos	225
Radiología simple	49
Radioterapia	46,51,136,158
Radixina	300,304,317
Raíces nerviosas	49
Ras1	270
RasGAPs	270
Rasgos mendelianos	246
Ratones con mutaciones en NF1	316
Ratones Nf1 (-/-)	274,315
Ratones Nf2 (+/-)	318
Ratones "quimera"	316
Reacción granulomatosa	91
Recombinación genética	236,238
Reconstrucción ósea craneofacial	190
Refracturas	100,104
Refrescos de cola con cafeína	199
Región promotora y 3'UTR	254
Regiones intergénicas	239
Regulación de la transcripción del gen NF1	254
Regulación de Ras por las proteínas GAPs y GEFs	269
Relación entre genotipo y fenotipo	261
Rendimiento escolar	199
Replicación del ADN	240
Resección	103
Resección quirúrgica de nervios ópticos	138
Resonancia magnética (RM)	49
Retinoblastoma	167,298
Retinoides	158
Retraso en el desarrollo psicomotor	47
Retraso en el lenguaje	47
Retraso mental	196
Ribosomas	241,242
Riesgo de metástasis	162
Riesgo de recurrencia	331

Riesgo de recurrencia local	162
Rigideces articulares	103
RM-angiográfica	49
RM-espectroscópica	49,51,141,142,144,146,147
RNA mensajero (RNAm)	242,255
RNAm inestable	258
RNA de transferencia (RNAt)	242

## S

Saccharomyces cerevisiae	270
“Saco de gusanos”	122
Sarcoma neurogénico	151
Sarcomas agresivos	154
Sarcomas derivados de la cresta neural	316
Scalloping de los cuerpos vertebrales	212
Schizosaccharomyces	270
Schwannoma coclear	221
Schwannoma cutáneo	221
Schwannoma del VIII par craneal	14,221
Schwannoma del espinal	224
Schwannoma del facial	223
Schwannoma del glosofaríngeo	224
Schwannoma del hipogloso	224
Schwannoma del neumogástrico o vago	224
Schwannoma del trigémino	223
Schwannoma intracerebral	146
Scwannoma maligno	127,151
Schwannoma vestibular	221,222,223,296
Schwannomas	149,151,153,154,186,221,222,229
Schwannomas espinales	228
Schwannomas familiares	226
SDAHA	195,198
Secuencias NF1-REPs	263
Seguimiento de la NF1	19
Serina	266
Signo de la rosquilla	107
Signos de malignidad biológica	141
Síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA)	59,195,198
Síndrome de François	211
Síndrome de moyamoya	51,76,78,213
Síndrome de Noonan	38,39
Síndrome de Pascual-Castroviejo II	30
Síndrome de Proteus	17
Síndrome de Turner	38
Síndrome de Watson	39,315
Síndrome de Zollinger-Ellison	213
Síndrome del glomus yugular	122
Síndrome mielodisplásico preleucémico	165
Síndrome mieloproliferativo	165
Síndrome proliferativo mieloide	165
Síndromes de cáncer hereditario	264
Síntesis intramedular	101
Siringohidromielia	65,208,212
Sistema cardiovascular	75

Sistema vértebro-basilar	76
Sordera bilateral	219,220,295
Southern blot	259
Splicing alternativo	262
Splicing alternativo del pre-RNAm NF1	256
Splicing alternativo del RNAm	255
Sturge-Weber	19
Subluxación lateral de los cuerpos vertebrales	118
Subluxación vertebral	118
Subtipos clínicos de NF2	297
Supresión de grasa	151
Supresor tumoral	36
Sustitución de una base	244

**T**

Tálamos	26
Talidomida	158
Talina	304
Talla baja	73
Talla corta	71,72
Tasa de mutación de la NF2	297
TC helicoidal	50,58
TC tridimensional	126,129
Técnicas de manipulación de genomas	313
Tibia de alto riesgo	95
Timina	240
Tirosina-fosfatasas	304
Tomografía computarizada (TC)	49
Tortuosidades del acueducto	69
Tracto gastrointestinal	161
Transcripción	241
Transcritos alternativos NF1 en humanos	256,258
Transcrito tipo I	256
Transcrito tipo II	256,257
Transformación maligna	127,154,169
Translocación	244
Trastorno circunscrito de la osificación	90
Trastornos comórbidos del SDAH	198
Trastornos del aprendizaje	196
Trastornos del crecimiento óseo	105
Trastornos endocrinológicos	71,72,114,139
Trastornos esqueléticos	127
Trastornos mieloides malignos	165
Trastornos neurocutáneos	13
Trastornos psiquiátricos	199
Trastornos vasculares	75
Tratamiento con corsés	117
Tratamiento con radioterapia	224
Tratamiento conservador	128
Tratamiento de la NF1	214
Tratamiento de la pseudoartrosis	97
Tratamiento de las displasias craneofaciales	127
Tratamiento de los gliomas de vías ópticas	138
Tratamiento de los neurofibromas orbitofaciales	191

Tratamiento de los neurofibromas plexiformes	157
Tratamiento de los meningiomas	226
Tratamiento de los schwannomas del nervio vestibular	224
Tratamiento quirúrgico de la escoliosis	107
Tratamiento quirúrgico de la neurofibromatosis facial	192
Tratamiento quirúrgico de la pseudoartrosis	97,98
Tratamiento quirúrgico de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos	184
Tratamiento radical	128,146
Treonina	266
Tripletes	244
Trombosis de la arteria renal	80
Tronco aórtico	79
Tronco cerebral	26,49
Tubulina	267,273
Tumor de testículo	164
Tumor de Wilms	163,164,167
Tumor difuso infiltrante en tronco cerebral	146
Tumor mediastínico	161
Tumor neuroepitelial	147
Tumor pineal	148
Tumor Triton maligno	164
Tumores	27,133
Tumores benignos	154
Tumores de cavidad torácica	160
Tumores de colon	306
Tumores de cualquier localización	60
Tumores de cerebelo	147,205
Tumores de fosa posterior	147
Tumores de la línea media cerebral	148
Tumores de los hemisferios cerebrales	145
Tumores de mediastino	66,160
Tumores de nervios periféricos	50
Tumores de paratiroides	168
Tumores de pulmón	160
Tumores de tiroides	168
Tumores de tronco bien circunscritos	141
Tumores de tronco cerebral	73,142,145,205,206
Tumores de vías ópticas	32,48,51,72,73,134,137,139,206
Tumores del encéfalo	140,205
Tumores del nervio óptico	32,48,145
Tumores del sistema nervioso periférico	149,315
Tumores del tracto gastrointestinal	161,212
Tumores "en reloj de arena"	229
Tumores en zonas blandas	51
Tumores espinales	38,148,227
Tumores gigantes	139
Tumores gliales	122
Tumores hipotalámicos	73
Tumores histológicamente malignos	162
Tumores intercostales	160
Tumores intramedulares	65
Tumores intratorácicos	156
Tumores intrínsecos de techo	142
Tumores malignos	134,151,154,158,162,227

Tumores malignos cerebrales .....	206
Tumores malignos primitivos .....	163,168
Tumores óseos .....	96
Tumores paravertebrales .....	151
Tumores plexiformes malignos .....	157
Tumores viscerales .....	212
Tumorogénesis .....	168
Tumorogénesis del astrocitoma .....	149

**U**

3'UTR del gen NF1 .....	254
-------------------------	-----

**V**

Variabilidad fenotípica en la NF1 .....	261
Variación genética .....	242
Vascularización del neurofibroma .....	190
Vasculopatía .....	75
Vasculopatía sistémica .....	79
Verborrea .....	137
Verde-indocianina .....	26,27,48
Vía de la adenilato ciclasa-rutabaga .....	274
Vía transmastoidea-translaberíntica .....	226
Vías ópticas intracerebrales .....	138
Vimentina .....	222
Vincristina .....	139
Vitamina D3 .....	31

**X**

Xantogranuloma cutáneo .....	48
Xantogranuloma juvenil .....	167

**Y**

Yatrogenia quirúrgica .....	46
Yatrogenia radioterapéutica .....	46
Yatrogenia secundaria a la quimioterapia .....	46

**Z**

Zonas cerebrales de hiperseñal en T2 .....	26,197
--	--------