

Neurofibromatosis tipos 1 y 2

María Florencia Correa y Natalia Inés Pasik

RESUMEN

La *neurofibromatosis* (NF) comprende un grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica dominante, que se clasifican de la siguiente manera: *neurofibromatosis tipo 1* (NF1), *neurofibromatosis tipo 2* (NF2) y *schwannomatosis* (también conocida como neurofibromatosis tipo 3). Esta última es una enfermedad muy infrecuente, con una prevalencia aproximada de 1/126 000 personas, por lo que solo profundizaremos las dos primeras. La NF1, también conocida como la *enfermedad de Von Recklinghausen*, es la más frecuente de las tres y afecta principalmente la piel y el sistema nervioso periférico. Se caracteriza por la presencia de máculas “café con leche”, pecas axilares o inguinales, nódulos de Lisch (hamartomas en el iris) y neurofibromas (tumores de la vaina de nervios periféricos). Otras manifestaciones menos frecuentes, aunque de mayor gravedad, incluyen gliomas del nervio óptico, meningiomas, neurofibromas malignos, escoliosis y displasia de la tibia. Su diagnóstico se suele realizar al nacimiento o durante los primeros años de vida, y se estima que un 50% de quienes la padecen presenta dificultades cognitivas. No hay datos concluyentes sobre la mortalidad en los pacientes con NF1, aunque se sabe que la expectativa de vida es menor que en la población general. La NF2 tiene una prevalencia considerablemente menor que la NF1 y su inicio es más tardío, afectando principalmente a adultos jóvenes. La presentación clínica típica se caracteriza por acúfenos, hipoacusia y ataxia en contexto de la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales. Otros hallazgos menos frecuentes incluyen schwannomas de nervios periféricos, meningiomas, ependimomas o astrocitomas. La esperanza de vida es de unos 36 años, con una supervivencia media desde el momento del diagnóstico de 15 años.

Palabras clave: neurofibromatosis, neurofibroma, schwannoma, meningioma, mancha café con leche, neurofibroma plexiforme, neurofibromina, schwannomina, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, glioma óptico, nódulo de Lisch, bevacizumab, schwannoma vestibular, enfermedad de Von Recklinghausen, selumetinib.

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AND 2

ABSTRACT

Neurofibromatosis (NF) includes a group of genetic diseases with an autosomal-dominant inheritance pattern, and they are classified as follows: Neurofibromatosis type 1 (NF1), neurofibromatosis type 2 (NF2) and Schwannomatosis (also known as neurofibromatosis type 3). This last one is a very rare disease, with an approximate prevalence of 1/126000, so we will only deepen in the first two. NF1, also known as von Recklinghausen disease, is the most frequent, and mainly affects the skin and peripheral nervous system. Its typical manifestations are the presence of café-au-lait macules, axillary or inguinal freckles, Lisch nodules (hamartomas in the iris) and neurofibromas (peripheral nerve sheath tumors). Less frequent manifestations, although more serious, include optic nerve gliomas, meningiomas, malignant neurofibromas, scoliosis and tibial dysplasia. The diagnosis is usually made at birth or during the first years of life, and approximately 50% of patients present cognitive difficulties. There is no conclusive data on mortality in patients with NF1, although it is known that life expectancy is lower than in general population. NF2 has a considerably lower prevalence than NF1, and its onset is later in life, mainly affecting young adults. Its typical clinical presentation is characterized by tinnitus, hearing loss and ataxia in the context in the presence of bilateral vestibular schwannomas. Less frequent findings include peripheral nerve schwannomas, meningiomas, ependymomas or astrocytomas. Life expectancy is about 36 years old, with a median survival from the moment of diagnosis of 15 years.

Key words: neurofibromatosis, neurofibroma, schwannoma, meningioma, café-au-lait macules, plexiform neurofibroma, neurofibromin, schwannomin, malignant peripheral nerve sheath tumors, optic pathway gliomas, Lisch nodule, bevacizumab, vestibular schwannomas, von Recklinghausen disease, selumetinib.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2019; 39(4): 115-127.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2 es una enfermedad de origen genético, que se produce como consecuencia de mutaciones en distintos genes, lo cual explica su presentación clínica tan diversa. La NF1 suele diagnosticarse tempranamente, durante el primer año de vida, por la presencia de hallazgos típicos en piel (máculas o manchas

“café con leche” y pecas axilares o inguinales), displasia de la tibia y la presencia de neurofibromas cutáneos. Por otro lado, la NF2 suele pasar inadvertida hasta la edad adulta, cuando comienzan a manifestarse los síntomas asociados a la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales (acúfenos, hipoacusia y ataxia).

En la actualidad, no existe un tratamiento curativo para ninguna de estas dos enfermedades, por lo que su manejo se limita al control de los síntomas, principalmente a partir de la resección quirúrgica de los tumores. Sin embargo, se encuentran en desarrollo diversos estudios de investigación que ponen a prueba la utilización de fármacos para

Recibido: 7/05/19

Aceptado: 19/12/19

Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
Correspondencia: maria.correa@hospitalitaliano.org.ar

disminuir el volumen tumoral y así mejorar la calidad y expectativa de vida.

A continuación desarrollaremos una revisión de ambas entidades.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Epidemiología

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

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia completa. Sin embargo, hasta en el 50% de los casos se asocia a mutaciones *de novo*. Las mutaciones se producen en el gen *NF1*, ubicado en el cromosoma 17q11.2, que codifica para una proteína denominada neurofibromina, involucrada en la regulación de distintas cadenas de señalización responsables de la proliferación y diferenciación celular. Es una proteína que pertenece a la familia de proteínas activadoras de GTP-asa. Su función se relaciona con la supresión tumoral, ya que actúa regulando (inhibiendo) el oncogén Ras. En pacientes con NF1 existen deleciones o mutaciones de la neurofibromina que provocan un aumento de los niveles de Ras activado y del crecimiento celular (responsable de la generación de tumores, tanto benignos como malignos; así como también determina la presencia de anomalías fenotípicas y alteraciones en los procesos de aprendizaje y memoria). Se han identificado más de 1400 mutaciones diferentes del gen *NF1*, todas ellas responsables de generar una proteína disfuncional.

Existen formas mosaico de la enfermedad, en las que una mutación somática tardía puede dar lugar a una neurofibromatosis mosaica con manifestaciones limitadas a uno o varios segmentos corporales (mosaicismo localizado o neurofibromatosis segmentaria), mientras que mutaciones más tempranas cursan con una clínica indistinguible de las formas generalizadas (mosaicismo generalizado).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede establecerse por los criterios clínicos propuestos por el NIH (National Institutes of Health) o por un estudio genético (Cuadro 1).

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

Los criterios del NIH han demostrado ser muy sensibles y específicos para el diagnóstico de la enfermedad en adultos; sin embargo, en niños pequeños, hay que tener en cuenta ciertas consideraciones (apenas el 45% de los niños menores de 1 año cumplen los criterios diagnósticos). Solo el 50% de los niños con NF1 que no presentan historia familiar positiva de la enfermedad cumplen los criterios diagnósticos al año de vida, ya que la mayoría de las manifestaciones clínicas van apareciendo con la edad. Así, el diagnóstico definitivo según los criterios del NIH puede hacerse en la mayoría de los niños aproximadamente a los 4 años de vida y en el 95% de los casos a los 11 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MANEJO ACTUAL

La NF1 puede afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas, provocando trastornos del aprendizaje y problemas oftalmológicos, neurológicos, ortopédicos, cardiovasculares y tumorales.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de NF1 definidos por el NIH en 1987

Deben estar presentes dos o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más manchas “café con leche”, de 5 mm o mayores, en pacientes prepúberes, o mayores de 15 mm en pacientes pospúberes
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno plexiforme
3. Presencia de pecas en axilas o ingles
4. Glioma del nervio óptico
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas en el iris)
6. Lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella
7. Un familiar de primer grado afectado (madre, padre, hermano), de acuerdo con los criterios mencionados

Máculas "café con leche"

Aproximadamente el 95% de los pacientes con NF1 las presenta (Fig. 1). Son máculas planas, hiperpigmentadas (levemente más oscuras que el color de la piel), de bordes definidos y de un tamaño promedio de 1-3 cm. Aparecen durante el primer año de vida y aumentan en número durante la infancia para luego ir desapareciendo en la adultez. Un 15% de la población general puede presentar hasta tres máculas "café con leche"; por lo que para sospechar NF1 se deben contar por lo menos seis o más de estas lesiones. Si la mácula se encuentra sobreelevada o su textura se diferencia de la piel circundante, se debe sospechar la presencia de un neurofibroma plexiforme subyacente.

Pecas axilares e inguinales

Son de menor tamaño que las máculas "café con leche" (1 a 2 mm) y se localizan generalmente en zonas de roce como las axilas e ingles, aunque también pueden observarse en otras localizaciones como en la cara, el cuello y el tronco (Fig. 2). No suelen estar presentes desde el nacimiento, sino se hacen evidentes recién entre los 3 y 5 años.

Otras manifestaciones cutáneas de la NF1

Además de las manifestaciones dermatológicas diagnósticas de la NF1, existen otras alteraciones cutáneas muy frecuentes, algunas de las cuales pueden tener un importante valor predictivo en los niños con manchas "café con leche" típicas sin diagnóstico definitivo de NF1.

- **Nevus anémicos (NA)** (Fig. 3): son máculas pálidas de contorno polilobulado, cuyo tamaño oscila entre pocos milímetros y varios centímetros. Son muy sutiles desde el punto de vista clínico: se ponen de manifiesto al frotar ligeramente la zona. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y localizarse en cualquier zona del cuerpo, aunque son más frecuentes en la región preesternal. Su prevalencia oscila en las distintas series entre el 8,8 y el 51% (esto se explica ya que son difíciles de diagnosticar, salvo que se



Figura 1. Máculas "café con leche".



Figura 2. Pecas axilares.



Figura 3. Nevus anémico.

busquen de manera sistemática). Los NA pueden aparecer en individuos sanos, particularmente en proximidad de malformaciones capilares.

- **Xantogranulomas juveniles (XGJ)** (Fig. 4): son la forma más frecuente de histiocitosis de células no Langerhans, y un hallazgo relativamente común en la NF1. Las lesiones desaparecen espontáneamente al cabo de pocos años y es

raro encontrarlas en la infancia tardía y la edad adulta. Su prevalencia estimada en pacientes con NF1 oscila entre el 0,7% en adultos y el 37,5% en niños. Su coexistencia con manchas “café con leche” en niños pequeños no debe considerarse un hecho casual, sino un hallazgo altamente indicativo de la enfermedad.

- Tumores glómicos: son lesiones vasculares benignas que se originan en el cuerpo del glomus, un organismo neuro-mioarterial especializado en la regulación del flujo vascular. Suelen localizarse en zonas acrales, particularmente en la región subungueal, y se caracterizan por producir un dolor paroxístico a la presión y con los cambios de temperatura. En los pacientes con NF1 tienden a ser múltiples y recidivantes. Son raros en los niños y se estima una prevalencia del 5% en pacientes adultos con NF1. Aunque pueden aparecer en individuos sanos, en torno al 30% de los pacientes con tumores glómicos sufren NF1.

- El prurito, la hiperpigmentación generalizada, la presencia de máculas hipocrómicas y la suavidad de la piel en los pacientes son hallazgos fácilmente constatables en los pacientes con NF1.



Figura 4. Xantogranuloma juvenil.

Nódulos de Lisch

Los nódulos de Lisch son hamartomas del iris. Representan un hallazgo característico y específico de NF1 (Fig. 5). No provocan defectos en la visión y se diagnostican con lámpara de hendidura. Afectan a la mayoría de los pacientes con NF1 y son de gran utilidad para realizar diagnóstico en niños y determinar si los padres también están afectados.

Glioma del nervio óptico

Afecta a un 15% de los niños menores de seis años con NF1, pero es raro su hallazgo en niños mayores y adultos (Fig. 6). Generalmente se trata de astrocitomas pilocíticos de bajo grado que involucran a la vía óptica anterior. Su evolución suele ser benigna, con baja tasa de crecimiento y regresión espontánea. Habitualmente cursan de forma asintomática, pero pueden causar proptosis, estrabismo y disminución de la agudeza visual (esto ocurre aproximadamente en el 4% de los pacientes). Su elevada incidencia hace aconsejable un estrecho seguimiento oftalmológico en los niños con NF1. La quimioterapia es el tratamiento de elección en aquellos tumores de rápido crecimiento; la

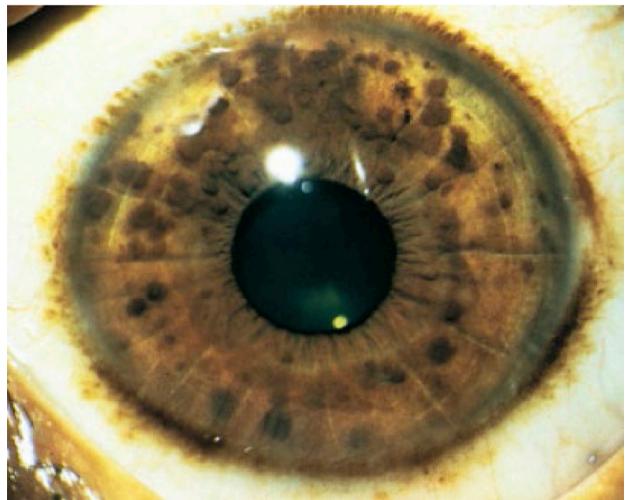


Figura 5. Nódulos de Lisch.

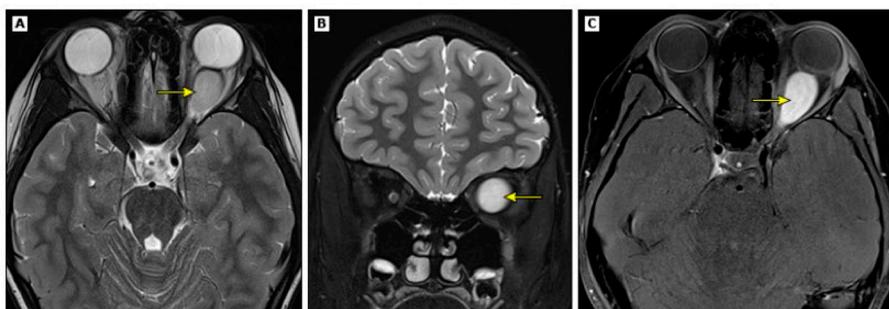


Figura 6. Resonancia nuclear magnética de cerebro que muestra glioma del nervio óptico izquierdo.

radioterapia está contraindicada ya que puede aumentar el riesgo de transformación maligna, y la cirugía se reserva para optimizar los resultados estéticos.

Neurofibromas

Los neurofibromas son tumores benignos que derivan de la vaina de los nervios periféricos y pueden afectar cualquier nervio del cuerpo. Están compuestos por células de Schwann (célula precursora), fibroblastos, mastocitos y células perineurales. Su extensión puede ser local, longitudinal o comprometer varios fascículos (neurofibromas plexiformes). Afectan principalmente la piel y los nervios periféricos superficiales o profundos (raíces nerviosas adyacentes a la médula espinal).

La presencia de al menos 2 neurofibromas cutáneos o al menos un neurofibroma plexiforme constituye un criterio diagnóstico de NF1. Sin embargo, no suelen desarrollarse (o hacerse evidentes) en la primera infancia, por lo que pueden pasar años antes de que el paciente cumpla este criterio.

Neurofibromas cutáneos

Los neurofibromas cutáneos son los más frecuentes y se caracterizan por ser tumores blandos, sésiles y pediculados (Fig. 7). Habitualmente aparecen en la periadolescencia y aumentan en cantidad y tamaño con la edad. Se encuentran en cualquier localización, pero tienen especial predilección por el tronco y, en el caso de las mujeres adultas, por la zona periareolar. A veces se observan de manera solitaria en individuos sanos; sin embargo, se requiere un mínimo de 2 lesiones para que se puedan considerar criterio de NF1. No presentan riesgo aumentado de malignizar, por lo que su principal consecuencia es la estética o, eventualmente, funcional; ocasionalmente pueden asociarse a

prurito. La resección de estos tumores puede ser quirúrgica o con láser, dependiendo de la cantidad de neurofibromas que se desee reseñar.

Neurofibromas plexiformes

Son lesiones congénitas que se presentan en el 50% de los pacientes con NF1 y constituyen la principal causa de morbimortalidad en esta enfermedad (Fig. 8). Su presentación clínica depende principalmente de la localización y extensión de las lesiones. Los neurofibromas superficiales y extensos provocan un sobrecrecimiento excesivo de la piel y tejidos blandos, generando una importante desfiguración e impacto estético. Por otro lado, cuando la localización es profunda, pueden pasar inicialmente inadvertidos y comprometer en su crecimiento estructuras



Figura 7. Neurofibromas cutáneos múltiples.



Figura 8. Neurofibromas plexiformes.

adyacentes vitales (vía aérea o médula espinal), o sufrir transformación maligna.

El abordaje de los neurofibromas plexiformes es quirúrgico. Sin embargo, los resultados generalmente no son satisfactorios debido a la alta incidencia de secuelas neurológicas posquirúrgicas y a la recidiva local. En pacientes sin disfunción neurológica, o con una alteración leve, la vigilancia con seguimiento imagenológico puede permitir preservar la función neurológica durante muchos años. Al igual que para los gliomas del nervio óptico, la radioterapia está contraindicada por el riesgo de transformación maligna.

En cuanto al tratamiento de los neurofibromas plexiformes de crecimiento masivo en los que la cirugía es impracticable, se está estudiando la utilidad de nuevos fármacos biológicos con el objetivo de disminuir la progresión tumoral. El selumetinib, un inhibidor MEK, ha logrado demostrar, en un estudio de fase 1, una disminución de un 20% del volumen tumoral en 17 de 24 pacientes con tumores inoperables o localmente riesgosos (Dombi y cols.). En ninguno de los casos se demostró progresión tumoral en el tiempo, y los efectos adversos no fueron significativos. Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio en fase 2 para establecer la eficacia del selumetinib en una población más amplia de pacientes (NCT02407405).

Lesiones óseas: displasia del esfenoides y adelgazamiento de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella

La *displasia del ala del esfenoides* puede detectarse de forma incidental en una imagen del sistema nervioso central (Fig. 9) o manifestarse clínicamente con estrabismo o asimetría de las órbitas. Tiene generalmente una evolución benigna, aunque en ocasiones puede progresar, interrumpiendo la integridad de la órbita y generando un enoftalmos pulsátil.

La *displasia de huesos largos* es un hallazgo infrecuente y característico de la NF1. Está presente desde el nacimiento y afecta principalmente la tibia y el peroné de forma unilateral (Fig. 10). Se manifiesta como un desaje anterolateral de la tibia que progresa a un estrechamiento del canal medular, engrosamiento cortical y fracturas. El diagnóstico puede pasar inadvertido hasta que se produce una fractura patológica, cuando el niño comienza a cargar peso o a dar sus primeros pasos (la mitad de las fracturas ocurren antes de los dos años). El diagnóstico precoz de la displasia de la tibia permite un tratamiento ortopédico oportuno con el objetivo de prevenir las fracturas.

La NF1 es la causa más frecuente de *pseudoartrosis de huesos largos*: se presenta en un 50 a 80% de los casos. Es fundamental que un niño con esta condición sea eva-



Figura 9. Tomografía axial computarizada que muestra displasia del ala derecha del esfenoides.



Figura 10. Displasia de tibia y peroné.

luado para confirmar o descartar el diagnóstico de NF1. El abordaje suele ser dificultoso y la amputación puede llegar a ser necesaria para permitir la deambulación de estos pacientes.

La *escoliosis* ocurre en un 10 a 25% de los pacientes con NF1. Se hace evidente a los 10 años o durante la adolescencia y afecta principalmente la columna dorsal. Puede ser distrófica o no distrófica. La primera se presenta a edades más tempranas y tiene una evolución más agresiva, lo que habitualmente requiere un abordaje quirúrgico.

Osteoporosis: los individuos con NF1 presentan una masa ósea disminuida en comparación con la población general, con un grado de severidad que puede ir de osteopenia hasta osteoporosis. Se desconoce la causa de esta afección.

Manifestaciones neurológicas

La mayoría de los pacientes con NF1 tienen un coeficiente intelectual similar al de la población general, aunque hasta un 50-80% puede tener dificultades de aprendizaje y trastornos de la conducta. Un 30% de los niños puede presentar algún trastorno del espectro autista, y cerca de un 40%, un trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En este contexto es fundamental realizar un seguimiento estricto del desarrollo de las funciones cognitivas y del desempeño escolar en los niños con diagnóstico de NF1. Se recomienda realizar periódicamente tests de coeficiencia intelectual y evaluaciones neuropsicológicas para detectar tempranamente alteraciones cognitivas e iniciar un apoyo escolar diferenciado.

La incidencia de convulsiones en los pacientes con NF1 es mayor que en la población general debido a la presencia de tumores o infartos del sistema nervioso central. Pueden ocurrir a cualquier edad y, por lo general, se expresan como convulsiones focales. Para que el tratamiento sea exitoso habitualmente se requiere de la combinación de distintos fármacos antiépilépticos o de la resección quirúrgica de la región afectada.

Hipertensión arterial

Es un hallazgo frecuente en adultos con NF1, que puede desarrollarse incluso en la infancia. Se considera a la hipertensión primaria (esencial) la causa más frecuente. Sin embargo, debe descartarse la afección renovascular con estenosis arterial, que presenta una incidencia mayor que en la población general. Otra causa menos frecuente para considerar es la presencia de un feocromocitoma (que se detecta en hasta un 5% de los pacientes con NF1).

Pubertad precoz o retraso puberal

Se asocia a afectación hipotalámica. Debe descartarse en estos casos la presencia de tumores del nervio óptico, ya que su tratamiento puede minimizar la afección ósea secundaria y la alteración en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Neurofibromatosis segmentaria o mosaica localizada (NFML)

Se produce a causa de una mutación poscigótica que determina que la presencia de las manifestaciones típicas de la enfermedad se limite a un segmento corporal. Se distinguen 4 tipos en función de los hallazgos clínicos: 1) NFML con cambios cutáneos pigmentarios (manchas "café con leche" y efélides) exclusivamente (Fig. 11); 2) NFML con neurofibromas solamente; 3) NFML con cambios cutáneos pigmentarios y neurofibromas, y 4) NFML con neurofibromas plexiformes exclusivamente.

Se estima una prevalencia de entre 1:30 000 y 1:40 000 personas sanas, pero probablemente sea mayor, ya que a menudo pasa inadvertida por médicos y padres. El desarrollo de las lesiones sigue el mismo curso cronológico que las de la forma sistémica de la enfermedad. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes presentarán lesiones exclusivamente pigmentarias durante la niñez y desarrollarán neurofibromas a partir de la pubertad. Las complicaciones sistémicas que se asocian con frecuencia a la NF1 parecen ser menos frecuentes en la NFML. Los pacientes deben saber que existe un riesgo de transmitir la enfermedad generalizada a sus descendientes; este riesgo va del 0 al 50%

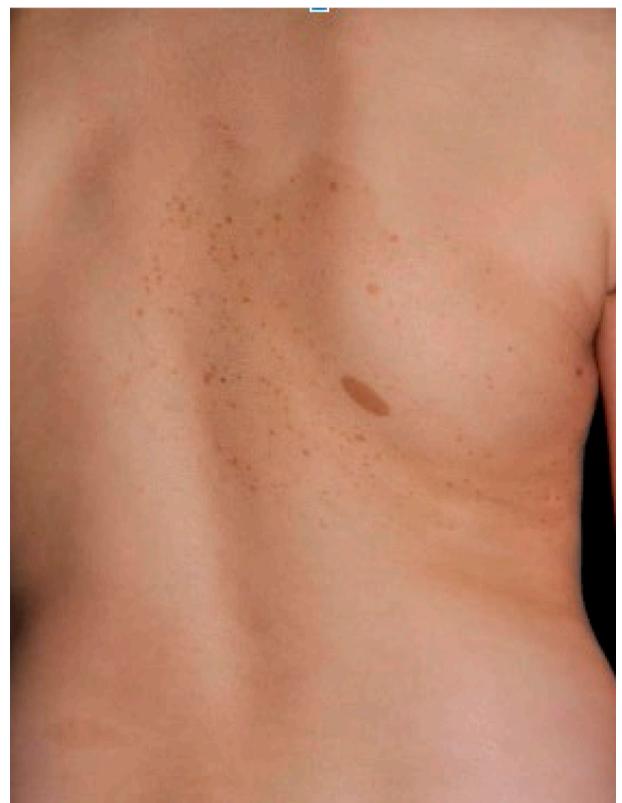


Figura 11. Neurofibromatosis mosaica localizada con lesiones exclusivamente pigmentarias.

según estén o no afectadas las gónadas en el mosaicismo. En estos casos, la prueba genética puede considerarse en la etapa preconcepcional.

Neurofibromatosis tipo 1 y cáncer

Los tumores malignos son, probablemente, la complicación más temida de la NF1. La implicación de la neurofibromina en la vía RAS-MAPK va a interferir con la proliferación y diferenciación celular y, por lo tanto, aumentará la predisposición al desarrollo de tumores malignos en estos pacientes. Los menores de 50 años tienen 2,5 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar un tumor maligno que la población general. La ruta de señalización mediada por las MAP-quinasas ERK1 y 2 desempeña un papel esencial en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en condiciones fisiológicas, por lo que las fallas que se presentan en la regulación de dicha ruta contribuyen significativamente a la transformación celular y están involucradas en la progresión tumoral.

En orden decreciente, las neoplasias más frecuentes en la NF1 son los gliomas del nervio óptico (GVO) (15-20%), el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) (8-13%), los tumores estromales gastrointestinales (4-25%) y los feocromocitomas (0,1-5%). Además, presentan una probabilidad de 5 a 7 veces mayor que la población general de sufrir leucemia, tumores cerebrales y cáncer de mama. Por último, aunque no está clara la relación de la NF1 y el melanoma, recientes hallazgos involucran a la neurofibromina en la génesis de dicho tumor.

- Glioma del nervio óptico: forma parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad (fue desarrollado en la sección correspondiente).

- Otros gliomas: el 15% restante de los gliomas de bajo grado también son más frecuentes en la primera década de la vida. Asientan en cualquier parte del cerebro, manifestándose clínicamente con cefalea, marcha inestable o letargia. Por el contrario, los gliomas de alto grado (glioblastomas multiformes) son propios de los adultos jóvenes. El riesgo de padecerlos es 5 veces mayor que en la población general y tienen mal pronóstico.

- Tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (TMVNP): son sarcomas que derivan de la vaina neural. En los pacientes con NF1 se desarrollan generalmente a partir de neurofibromas plexiformes, aunque en raras ocasiones pueden generarse *de novo*. Cabe destacar que los neurofibromas cutáneos no malignizan, por lo cual los pacientes con múltiples tumores cutáneos no tienen un riesgo aumentado de presentar TMVNP. El riesgo de que un paciente con NF1 desarrolle a lo largo de su vida TMVNP es del 10% y debe sospecharse cuando un neurofibroma preexistente aumenta rápidamente su tamaño, cambia su consistencia o se genera un incremento abrupto de la intensidad del dolor. En estos casos se debe realizar una evaluación radiológica y toma de biopsia para confirmar

el diagnóstico. Hasta la fecha no existe una estrategia de tamizaje de estos tumores, aunque la PET (tomografía por emisión de positrones) con fluorodeoxiglucosa tiene una excelente sensibilidad y especificidad para identificarlos (además de que permite detectar posibles metástasis). El diagnóstico precoz de los TMVNP es determinante para el pronóstico.

La cirugía radical es la única alternativa terapéutica curativa, pero a menudo resulta imposible o demasiado mutilante. El tratamiento quimioterápico coadyuvante es controvertido y no es estándar, salvo en el caso de las antraciclinas en pacientes con tumores metastásicos. En la actualidad, el TMVNP tiene un pobre pronóstico de supervivencia y es aún peor en los pacientes con NF1 que en la población general.

- Tumores estromales gastrointestinales (GIST): tienen una incidencia aumentada en pacientes con NF1. El 70% se presenta en intestino delgado y suelen ser multifocales.

- Feocromocitoma: se presenta en hasta un 5% de los pacientes con NF1. En la mayoría de los casos se trata de tumores unilaterales (84%), 10% bilaterales y 6% extraadrenales o paragangliomas. Su diagnóstico debe sospecharse especialmente ante la presencia de un cuadro de hipertensión arterial de difícil manejo, o incluso hipertensión arterial en la infancia o adolescencia. Se encuentra aún en revisión la indicación de tamizaje (*screening*) en pacientes asintomáticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales son el síndrome de Legius, la NF2, el síndrome de Noonan y el síndrome de deficiencia constitucional de reparación de errores de apareamiento. El diagnóstico genético puede ser necesario para diferenciarlos.

El síndrome de Legius o *NF1-like* es una rasopatía fenotípicamente muy parecida a la NF1 descrita en 2007. Es de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de manchas “café con leche” y/o efélides, a lo que ocasionalmente se asocian macrocefalia, lipomas, un fenotipo tipo Noonan y/o dificultades de aprendizaje. A menudo estos pacientes cumplen criterios pigmentarios suficientes para diagnosticar una NF, pero en el síndrome de Legius se excluye específicamente la presencia de nódulos de Lisch, neurofibromas, tumores del sistema nervioso central y mutaciones en el gen *NF1*.

El síndrome de Noonan se caracteriza por baja estatura, dismorfia facial típica y anomalías cardíacas congénitas. Es de transmisión autosómica dominante, asociada a una mutación en la vía RAS. Los pacientes pueden presentar manchas “café con leche”, a veces de tamaño y en número suficiente para cumplir criterio diagnóstico de NF1.

El síndrome de deficiencia constitucional de reparación de errores de apareamiento es un síndrome poco frecuente de predisposición al cáncer hereditario, caracterizado por el desarrollo

de un amplio espectro de neoplasias durante la infancia, que incluyen principalmente tumores cerebrales (primariamente glioblastomas), oncohematológicos y cáncer colorrectal. Comparte con la NF1 la presencia de manchas “café con leche” (se han informado también pecas axilares y nódulos de Lisch).

EVOLUCIÓN, SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Luego del diagnóstico de NF1 se debe realizar un seguimiento longitudinal, con la finalidad de detectar y tratar tempranamente las posibles complicaciones de la enfermedad. La decisión de realizar estudios diagnósticos debe individualizarse en cada paciente, teniendo en cuenta sus antecedentes, síntomas y los hallazgos en el examen físico. No se recomienda indicar estudios de tamizaje (*screening*) en pacientes asintomáticos debido a la falta de un tratamiento eficaz para los tumores relacionados con la NF1. La resonancia magnética nuclear es la modalidad diagnóstica de elección debido al riesgo aumentado de malignización que provoca la radiación ionizante de la tomografía axial computarizada. Las imágenes de cerebro deben reservarse para pacientes con síntomas progresivos o inexplicables, ya que la identificación de un glioma óptico asintomático puede provocar un 10-15% de procedimientos innecesarios. Por otro lado, se recomienda el tamizaje del glioma óptico sintomático (disminución de la agudeza visual o de la visión de colores, alteración del campo visual o atrofia del nervio óptico) con un control oftalmológico anual entre los 2 y 7 años y un seguimiento del crecimiento longitudinal y del desarrollo puberal para detectar una disfunción hipotalámica. El laboratorio de rutina no está indicado en pacientes con NF1. Como destacamos previamente, no existen tratamientos curativos. El tratamiento se basa en el manejo de síntomas y posibles complicaciones (especialmente asociadas al crecimiento tumoral). La indicación quirúrgica va a depender del tipo de tumor, su localización, el compromiso de tejidos adyacentes y las complicaciones asociadas. Se estima que la expectativa de vida de los pacientes con NF1 es alrededor de 8 años menor que en la población general. La presencia de tumores malignos es la primera causa de esta disminución de la sobrevida.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2

EPIDEMIOLOGÍA

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

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR

La NF2, al igual que la NF1, reconoce una herencia autosómica dominante y en el 50% de los pacientes las mutaciones se producen *de novo* (mutaciones esporádicas). El gen afectado se denomina *NF2* y está localizado

en el cromosoma 22. Codifica una proteína de membrana denominada merlina, también conocida como schwannomina, que actúa como supresora tumoral. El desarrollo de schwannomas y otros tumores requiere la inactivación de ambos alelos *NF2*, ya que los tumores solo se desarrollan en células que han perdido la función de su alelo *NF2* normal. Las personas con *NF2* pueden heredar un alelo *NF2* anormal de un padre. Alternativamente, una mutación *de novo* puede tener lugar después de la fertilización, dando como resultado una expresión en mosaico de dos líneas celulares. Las pruebas moleculares identificarán una anomalía en *NF2* en más del 93% de las familias con múltiples miembros afectados con *NF2*. Para las personas que se cree que albergan una nueva mutación *de novo*, el mosaicismo somático puede impedir que se establezca el diagnóstico molecular, a menos que se analice el tejido tumoral. Dentro de una familia que incluye múltiples miembros con *NF2*, la expresión fenotípica y la historia natural de la enfermedad son similares. Sin embargo, se han observado diferencias significativas entre las familias que albergan diferentes anomalías de *NF2*.

DIAGNÓSTICO

En 1988, el NIH (National Institutes of Health) ha definido los criterios clínicos para el diagnóstico de esta entidad (Cuadro 2). Tal como lo referido acerca de la NF1, en la mayoría de los casos se reserva la prueba genética confirmatoria para aquellos dudosos, estudio de familiares de primer grado y diagnóstico prenatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MANEJO ACTUAL

En el caso de la NF2, las manifestaciones clínicas suelen expresarse entre los 18 y 24 años, aunque el diagnóstico se puede realizar en cualquier etapa de la vida. Como regla general, a los 30 años la mayoría de los pacientes ha desarrollado schwannomas vestibulares bilaterales. Además de la localización vestibular, los pacientes con *NF2* desarrollan schwannomas en otros nervios (periféricos y craneales), así como meningiomas y más raramente ependimomas y astrocitomas. El hallazgo ocular más frecuente es la catarata subcapsular posterior y puede ser el primer signo de *NF2*. Durante la infancia se puede detectar una mononeuropatía, a menudo en forma de parálisis facial o estrabismo (por compromiso del III par craneal). Debido a que la *NF2* es habitualmente una enfermedad de inicio en el adulto joven, puede ser subdiagnosticada en niños, en los que los tumores cutáneos y las alteraciones oculares pueden ser las primeras manifestaciones clínicas.

Schwannoma vestibular

Los síntomas típicos del schwannoma vestibular (Fig. 12) incluyen acúfenos (*tinnitus*), hipoacusia y alteración del

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de NF2 definidos por el NIH. Solo se requiere la presencia de un criterio para hacer el diagnóstico

1. Schwannomas bilaterales del VIII par craneal diagnosticados por RNM o TAC (la biopsia para confirmación anatomopatológica no es necesaria) (antes de los 70 años)	
2. Familiar de primer grado con NF2 y:	a) Schwannoma unilateral del VIII par, de inicio temprano (antes de los 30 años de edad) b) Dos de los siguientes: Meningioma Glioma Schwannoma no vestibular Niños con opacidad lenticular subcapsular posterior (catarata cortical juvenil)
3. Schwannoma del VIII unilateral diagnosticado por TAC o RNM de inicio temprano (detectado en paciente menor de 30 años) y 2 de los siguientes:	a) Meningioma b) Glioma c) Schwannoma no vestibular d) Catarata cortical juvenil
4. Meningiomas múltiples y:	a) Schwannoma del VIII par unilateral b) Dos de los siguientes: Glioma Schwannoma no vestibular Catarata cortical juvenil

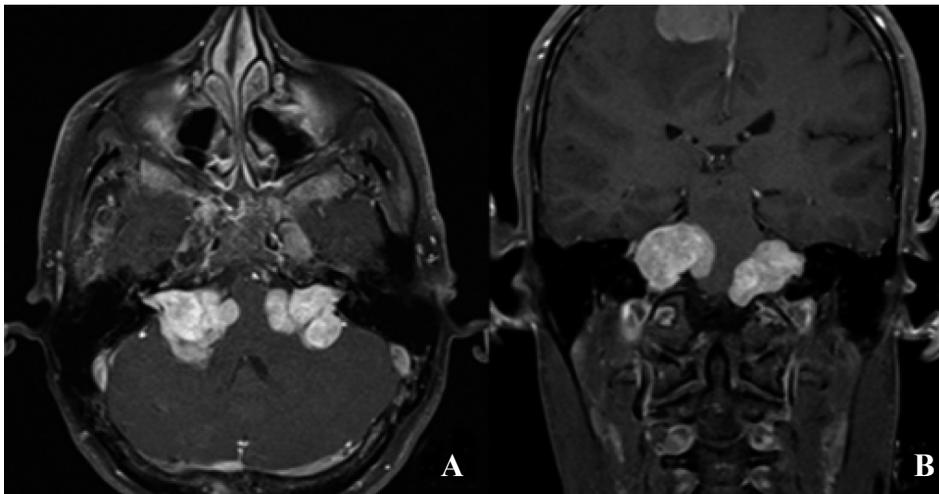


Figura 12. Resonancia nuclear magnética de cerebro que muestra schwannoma vestibular bilateral.

equilibrio. Habitualmente se presenta en forma insidiosa, aunque en raras ocasiones la hipoacusia puede ser de aparición brusca, presumiblemente debida al compromiso vascular del tumor. Raramente provoca parálisis facial, incluso en los tumores de gran tamaño. Si no se diagnostican y tratan a tiempo, pueden causar compresión del cerebelo e hidrocefalia. Los schwannomas también pueden desarrollarse en otros nervios, craneales y periféricos, y son más frecuentes en los nervios sensitivos que en los motores.

El tratamiento de los schwannomas vestibulares es eminentemente quirúrgico. Cuando son pequeños (< 1,5 mm), es posible la resección completa con preservación de la audición y la función del nervio facial. Los tumores de mayor tamaño representan un desafío al momento de realizar una resección completa sin dañar el nervio facial o el coclear. Debido a la alta tasa de recurrencia cuando las resecciones son incompletas (hasta un 15%), se opta por la exéresis total de la lesión, considerando la colocación de

implantes cocleares o implantes de tronco cerebral durante el mismo acto quirúrgico. La radioterapia externa convencional está contraindicada por el riesgo de transformación maligna de los tumores.

Una alternativa a la cirugía es la radiocirugía estereotáctica, que es posible en pacientes seleccionados (con tumores muy agresivos o para aquellos pacientes que se niegan a una intervención quirúrgica tradicional). Sin embargo, en estos casos, los resultados no son tan buenos como los alcanzados en pacientes con schwannomas vestibulares unilaterales.

En los pacientes con hipoacusia, el seguimiento y el tratamiento deben realizarse en conjunto con fonaudiología. Existe evidencia reciente que intenta demostrar la eficacia de distintos agentes biológicos en el tratamiento de la NF2. Este es el caso del bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, que ha arrojado resultados prometedores en estudios preclínicos. Un estudio prospectivo de fase 2 en pacientes con NF2 y schwannomas vestibulares progresivos informó una mejoría en la audición en un 36% y ningún caso de empeoramiento clínico. Sumado a esto, un 43% de los schwannomas tratados tuvo respuesta radiológica positiva (Blakeley y cols.).

Tumores medulares

Hasta dos tercios de los pacientes con NF2 desarrolla tumores en la médula espinal, siendo estos los más difíciles de manejar. Los más comunes son los schwannomas, que usualmente se originan en el canal intervertebral, en las raíces dorsales. Hasta el 30% de los pacientes pueden desarrollar tumores intramedulares que suelen ser astrocitomas o ependimomas. La mayoría de los pacientes con afectación medular tienen múltiples tumores, aunque muchos de ellos permanecen asintomáticos. En estos casos se realizan resonancias magnéticas nucleares seriadas para el seguimiento de dichos tumores (como también en el caso de los meningiomas). Cuando por su volumen producen síntomas como efecto de masa sobre las estructuras adyacentes, se evalúa la posibilidad de researlos.

Meningiomas

Aproximadamente la mitad de los pacientes con NF2 desarrolla meningiomas; la mayoría de ellos son intracraneales y principalmente supratentoriales (Fig. 13). Los meningiomas en la órbita provocan pérdida de visión por compresión del nervio óptico, y los que se originan en la base del cráneo pueden causar neuropatía, compresión cerebral e hidrocefalia. Un meningioma puede ser la forma de presentación de una NF2; esto se ve especialmente en la infancia. El tratamiento de elección es la cirugía, que se reserva únicamente para los meningiomas sintomáticos y progresivos. Es frecuente que los pacientes con NF2 presenten múltiples meningiomas, por lo que es esencial que se realice una selección cuidadosa sobre qué tumores operar, ya que no se recomienda la resección de todas las lesiones. El papel de la radioterapia no está bien definido aunque, dada la benignidad histológica de la mayoría de estos tumores, el tratamiento quirúrgico es suficiente para lograr un buen control.

Afectación ocular

Una tercera parte de los casos de NF2 padece disminución de la agudeza visual unilateral o bilateral. La opacidad subcapsular posterior es el hallazgo ocular más común, aunque raramente evoluciona hasta una catarata significativa. Dichas opacidades corneales suelen aparecer antes del inicio de los síntomas de los schwannomas vestibulares y pueden observarse en niños. Más del 33% de los individuos pueden tener hamartomas retinianos y membranas epirretinianas. Por otro lado, tanto los tumores intraorbitarios como los intracraneales pueden producir disminución de la agudeza visual y diplopía.

Mononeuropatía o polineuropatía

Se manifiesta especialmente durante la infancia. La presentación más frecuente es la parálisis facial, aunque también se puede manifestar como estrabismo. (por parálisis del nervio motor ocular común), o como pie o mano caídas. En el adulto puede aparecer una polineuropatía progresiva que no está relacionada directamente con las masas tumorales.

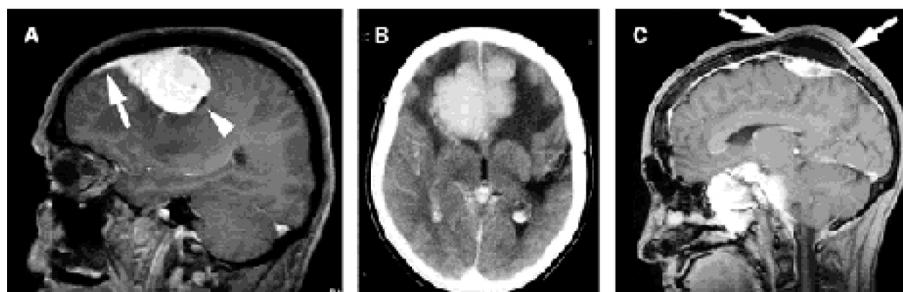


Figura 13. Meningiomas supratentoriales.

Afectación cutánea

La exploración de la piel es una ayuda en el diagnóstico de la NF2, aunque los hallazgos cutáneos son menos útiles que los de la NF1. Hasta el 70% de pacientes pueden tener tumores cutáneos. El tipo más frecuente son lesiones tipo placa intradérmica más pigmentada que la piel circundante y a menudo con exceso de vello; también pueden presentarse schwannomas subcutáneos.

La NF2 puede presentar manchas “café con leche” en un 30-50% de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales de la NF2 son los schwannomas vestibulares esporádicos, la NF1, la schwannomatosis y el síndrome familiar de meningiomas múltiples. Los schwannomas vestibulares esporádicos son relativamente frecuentes en la población general y, si bien suelen ser unilaterales, pueden causar confusión en algunos casos. La posibilidad de que un schwannoma unilateral sea la primera expresión de una NF2 depende principalmente de la edad de aparición. En menores de 30 años, el riesgo de desarrollar un schwannoma contralateral es significativo, por lo que los controles deben ser estrictos. En cambio, la probabilidad de que un individuo mayor de 30 años con un schwannoma unilateral desarrolle una NF2 es mínima. La schwannomatosis se debe a mutaciones en los genes

SMARCB1 y *LZTR1* (localizados también en el cromosoma 22). Puede ser de presentación esporádica o familiar. Debe sospecharse en pacientes con schwannomas vestibulares unilaterales y múltiples schwannomas no cutáneos. Las mutaciones en el gen *LZTR1*, el segundo gen más frecuente de la schwannomatosis, se asociaron recientemente a la aparición de schwannomas vestibulares, lo que genera una gran superposición diagnóstica.

El síndrome familiar de meningiomas múltiples es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la presencia de múltiples meningiomas (o raramente solitarios) en dos o más miembros de una familia.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La expresividad variable de la NF2 entre distintos individuos explica las diferencias de tamaño, localización y número de los tumores. Aunque estos no son malignos, su multiplicidad y localización anatómica determinan una importante morbilidad asociada y pueden generar una muerte temprana.

La esperanza de vida aproximada en esta población es de 36 años, con una supervivencia media desde el momento del diagnóstico de 15 años. Actualmente, la supervivencia está mejorando gracias al diagnóstico temprano de la enfermedad y un mejor tratamiento de sus complicaciones en centros especializados.

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, et al. Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet.* 2002; 71:715-2.
- Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol.* 2016; 18:624-38.
- Blakeley JO, Ye X, Duda DG, et al. Efficacy and biomarker study of bevacizumab for hearing loss resulting from neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannomas. *J Clin Oncol.* 2016; 34(14):1669-75.
- Chung LK, Nguyen TP, Sheppard JP, et al. A systematic review of radiosurgery versus surgery for neurofibromatosis type 2 vestibular schwannomas. *World Neurosurg.* 2018; 109:47-58.
- de Miguel V, Paissan A, García Marchiñena P, et al. Bilateral Pheochromocytoma after Kidney Transplantation in Neurofibromatosis Type 1. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019; 2019:18-0162.
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000; 105(3pt1):608-14.
- Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016; 375(26):2550-60.
- Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindler A, et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A:2327-38.
- Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002; 39:311-4.
- Evans DG, Baser ME, O'Reilly B, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005; 19:5-12.
- Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour

- prone syndromes. *J Med Genet.* 2006; 43:289-94.
- Evans DG, Bowers N, Huson SM, et al. Mutation type and position varies between mosaic and inherited NF2 and correlates with disease severity. *Clin Genet.* 2013; 83:594-5.
 - Evans DG, O'Hara C, Wilding A, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19:1187-91.
 - Fangusaro J, Arzu Onar T, Young Poussaint T, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20:1011-22.
 - Friedrich RE, Stelljes C, Hagel C, et al. Dysplasia of the orbit and adjacent bone associated with plexiform neurofibroma and ocular disease in 42 NF-1 patients. *Anticancer Res.* 2010; 30:1751-64.
 - Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol.* 2010; 99:341-7.
 - Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, et al. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Rev Neurother.* 2018; 18:29-39.
 - Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte I. Actualización sobre los criterios dermatológicos diagnósticos de la enfermedad. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(6):454-64.
 - Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte II. Actualización sobre otras manifestaciones cutáneas características de la enfermedad. NF1 y cáncer. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(6): 465-73.
 - Hexter A, Jones A, Joe H, et al. Clinical and molecular predictors of mortality in neurofibromatosis 2: a UK national analysis of 1192 patients. *J Med Genet.* 2015; 52:699-705.
 - Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, et al. Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromatosis bright objects. *Seizure.* 2011; 20:606-11.
 - Karajannis MA, Ferner RE. Neurofibromatosis-related tumors: emerging biology and therapies. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:26-33.
 - Kriechbaumer LK, Susani M, Kircher SG, et al. Comparative study of CO2- and Er:YAG laser ablation of multiple cutaneous neurofibromas in von Recklinghausen's disease. *Lasers Med Sci.* 2014; 29:1083-91.
 - Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005; 141:71-4.
 - Lehtonen A, Howie E, Trump D, et al. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol.* 2013; b55:111-25.
 - Morris KA, Golding JF, Axon PR, et al. Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and prospective evaluation. *Neurooncol Pract.* 2016; 3:281-9.
 - Plotkin SR, Wick A. Neurofibromatosis and Schwannomatosis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7):1011-22.
 - Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2012; 160:461-7.
 - Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:1110-8.
 - Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016; 36:345.
 - Sellmer L, Farschtschi S, Marangoni M, et al. Serial MRIs provide novel insight into natural history of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):62.
 - Valeyrie-Allanore L, Ismaïli N, Bastuji-Garin S, et al. Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *Br J Dermatol.* 2005; 153:79-82.