



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2024,
Volumen 8, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1

NEUROFIBROMATOSIS, GENERALIDADES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**NEUROFIBROMATOSIS, GENERALITIES AND CLINICAL
MANIFESTATIONS; A BIBLIOGRAPHIC REVIEW**

Ruth Alexandra Hinojoza Rémache

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

Alyne Betzabe Moreno Carillo

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

Adrian Elías Valero Ortega

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

Antonio Javier Burgos Paladines

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

Neurofibromatosis Generalidades y Manifestaciones Clínicas Una Revisión Bibliográfica

Ruth Alexandra Hinojoza Remache¹

ruth.hinojoza@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0000-3038-0452>

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

Alyne Betzabe Moreno Carillo

alyne.morenoz@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0009-7940-2291>

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

Adrian Elías Valero Ortega

adrian.valero01@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0002-3412-6472>

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

Antonio Javier Burgos Paladines

antonio.burgos@cu.ucsg.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-8443-2282>

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

La neurofibromatosis entra dentro de la categoría de alteraciones genéticas de carácter multisistémico las cuales influyen en el desarrollo durante la vida fetal. Se cataloga en subtipos que se dividen según sus características, morfología, ubicación y grado de afección, Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), usualmente denominada enfermedad de Von Recklinghausen, Neurofibromatosis tipo 2 (NF2) que se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos de crecimiento lento en los oídos y Schwannomatosis (SWN), afección menos frecuente de la NF y suele presentarse a partir de los 20 años, sin embargo, no presenta síntomas si no hasta los 25-30 años. Se caracteriza por la aparición y el desarrollo de tumores en los nervios, espinales, craneales y periféricos. Su diagnóstico se realiza a partir de una evaluación genética para determinar si existen alteraciones en los genes del NF1, NF2, SMARCB1 y LZTR1, se puede también realizar una resonancia magnética y tomografía computarizada. Para la presencia de las pigmentaciones denominadas café con leche y neurofibromas benignos no se aplica tratamiento, a excepción de si el paciente presenta lesiones sintomáticas, lo que conlleva a una intervención quirúrgica para su escisión; En el caso de la neurofibromatosis 2 es necesaria una evaluación oftalmológica, audiología, potenciales evocados del tronco encefálico y resonancia magnética, esto para determinar si se requiere de cirugía lo cual es común en tumores que sí presentan síntomas.

Palabras clave: neurofibromatosis, tumores, schwannomas, nervios

¹ Autor principal

Correspondencia: ruth.hinojoza@cu.ucsg.edu.ec

Neurofibromatosis Generalities and Clinical Manifestations; a Bibliographic Review

ABSTRACT

Neurofibromatosis falls within the category of genetic alterations of a multisystem nature which influence development during fetal life. It is classified into subtypes that are divided according to their characteristics, morphology, location and degree of affection, Neurofibromatosis type 1 (NF1), usually called Von Recklinghausen disease, Neurofibromatosis type 2 (NF2) which is characterized by the development of benign growth tumors slow in the ears and Schwannomatosis (SWN), a less common condition of NF and usually occurs after the age of 20, however, it does not present symptoms until the age of 25-30. It is characterized by the appearance and development of tumors in the spinal, cranial and peripheral nerves. Its diagnosis is made based on a genetic evaluation to determine if there are alterations in the NF1, NF2, SMARCB1 and LZTR1 genes. Magnetic resonance imaging and computed tomography can also be performed. For the presence of pigmentations called café au lait and benign neurofibromas, no treatment is applied, except if the patient presents symptomatic lesions, which leads to surgical intervention for excision; In the case of neurofibromatosis 2, an ophthalmological evaluation, audiology, brainstem evoked potentials and magnetic resonance imaging are necessary to determine if surgery is required, which is common in tumors that do present symptoms.

Keywords: neurofibromatosis, tumors, schwannomas, nerves

*Artículo recibido 20 diciembre 2023
Aceptado para publicación: 18 enero 2024*



INTRODUCCIÓN

Existe una extensa gama de alteraciones genéticas que originan mutaciones las cuales influyen en el desarrollo durante la vida fetal, entre ellas destaca la neurofibromatosis, una patología que posee una representación diversa en lo que respecta a sus signos y síntomas los cuales se presentan a nivel cutáneo, cerebral, medular e incluso en los nervios en forma de nódulos que se desarrollan en tumores cuya evolución repercute en la vida de quienes padecen de este trastorno, a pesar de que en su mayoría no suelen ser cancerosos en el caso de los benignos en algunos casos se desarrollan en malignos (AANS, 2020).

Se cataloga en subtipos que se dividen según sus características, morfología, ubicación y grado de afección; Neurofibromatosis tipo 1, usualmente denominada enfermedad de Von Recklinghausen, se diagnostica durante la infancia e inicialmente se levanta la sospecha cuando el paciente presenta neurofibromas con pigmentaciones de un tono ligeramente más oscuro al tono de piel del paciente en distintas zonas; Neurofibromatosis tipo 2, no es común su diagnóstico hasta la edad adulta y se caracteriza por la aparición y el desarrollo de tumores benignos de crecimiento lento en el área auditiva denominados schwannomas vestibulares; y Schwannomatosis que se refiere al desarrollo de schwannomas en los nervios periféricos, craneales y espinales, además de esto también puede presentarse junto con meningiomas en médula espinal y cerebro, su crecimiento es lento y aproximadamente un 33% de quienes la padecen presentan el desarrollo de tumores en una zona específica bien delimitada (Fernández & otros, 2001).

En la actualidad no existe un tratamiento registrado que sea efectivo para ninguno de los subtipos de esta enfermedad, solo se lleva un registro de los síntomas y se maneja un control de estos, ya sea por medio de intervención quirúrgica en el caso de la resección de tumores o la administración de fármacos que retrasen y a su vez disminuyan el desarrollo y volumen de los tumores, respectivamente (Le & Bédocs, 2023).

Al tratarse de una enfermedad que ataca a estructuras relevantes para el desarrollo de actividades motrices, la neurofibromatosis repercute en la vida diaria de quienes la padecen, es por esto por lo que destaca la importancia de tener un conocimiento claro de las generalidades del mismo, para así en caso de sospecha poder realizar un diagnóstico correcto y poder tratarlo de manera eficaz.

METODOLOGÍA

El siguiente trabajo fue redactado con una metodología que sienta sus bases en la revisión bibliográfica de textos de forma retrospectiva y observacional, en referencia al tema: Neurofibromatosis, de carácter teórico. Se utilizaron una variedad extensa de plataformas para la recolección de artículos y trabajos de investigación, por medio de palabras de búsqueda como: neurofibromatosis, tumor, tipos de neurofibromatosis, que fueron indispensables para el análisis y la clasificación de fuentes fidedignas entre las cuales se escogió aquellas que formaran parte de sitios y textos de alto calibre y relevancia en el área de salud como Pubmed, Scielo, UpToDate, Elsevier, entre otros. Dentro de un parámetro de búsqueda que no exceda en su mayoría la fecha de publicación en un rango de 5 años previos a la fecha, esto con el fin de asegurar que la información este actualizada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Conceptualización

La neurofibromatosis se hereda de forma autosómica dominante por lo que forma parte de un grupo de enfermedades denominada genéticas multisistémicas cuya afección se ve implicada principalmente en áreas cutáneas, huesos, ojos, sistema nervioso y endocrino caracterizada por la aparición de tumores benignos y malinos, hematomas y alteraciones congénitas (AANS, 2020).

Con respecto a la ubicación y grado de afección de los tumores y otras alteraciones, la neurofibromatosis se cataloga en 3 subtipos según National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2020):

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Su diagnóstico suele ser a edad temprana durante la niñez, generalmente antes de los 10 años, representa el 97% de casos registrados de neurofibromatosis y afecta a 1 de cada 3,000 neonatos. Otras denominaciones son Neurofibromatosis Periférica, Neurofibromatosis Clásica o Enfermedad de Von Recklinghausen. Se origina a consecuencia de una mutación en el gen de la NF-1 localizado en el cromosoma 17q11.2 que posee 350 kb de ADN, 60 exones y es el encargado de codificar una proteína, la neurofibromina familia de las proteínas GAP, la cual actúa regulando e inhibiendo el oncogén, que se trata de un gen que a causa de una mutación tiene un alto potencial de desarrollar cáncer en el organismo; es por esto por lo que si existe una alteración en el gen de la NF-1 no se va a dar la supresión

del oncogén lo que se desarrolla en la aparición de hamartomas y tumores (Kinori, Hodgson & Zeid, 2018).

Conformados por neurofibromas que corresponden a tumores benignos conformados por células mixtas, entre ellas células parineurales, células de Schwann y fibroblastos. En algunos casos estos tumores pueden contener también, procesos axonales, una matriz extracelular colágena y mastocitos (AANS,2020).

Sus síntomas presentan los siguientes aspectos según (Mayo Clinic, 2021);

- Pigmentaciones ligeramente más oscuras que el tono de piel del paciente, suelen aparecer entre 6 o más con un diámetro mayor a 5 milímetros en infantes y el diámetro aumenta a 15 milímetros de diámetro en adolescentes y adultos. Comienzan a desarrollarse en los primeros años de vida y son el indicio de una alteración en el gen NF1.
- Aparición de 2 o más protuberancias del tamaño de un guisante, cuando están presentes en la piel son denominados neurofibromas, sin embargo, cuando estos aumentan su tamaño comprometiendo varios nervios estos se denominan neurofibromas plexiformes los cuales se ubican principalmente en la periferia del cerebro y la médula espinal.
- Pecas en el área axilar y la ingle, su primera aparición se da entre los 3 y 5 años, aunque a primera vista son muy similares a las pigmentaciones que se mencionaron inicialmente, estas son de menor tamaño.

Nódulos de Lish, también llamados hamartomas del iris: son crecimiento en el iris del ojo, aparecen 2 o más y generalmente no producen alteraciones en la visión por lo que no se realiza y seguimiento ni tratamiento del mismo.

- Glioma en la vía óptica: son tumores que suelen aparecer alrededor de los 6 años, a pesar de que si pueden producir un leve grado de afección en la visión en su mayoría no son sintomáticos.
- Deformación ósea en el área orbitaria del ojo es decir el esfenoides, o también el esfenoides.
- Baja estatura y diámetro de la cabeza mayor al promedio.
- Defectos cardíacos de forma congénita que producen complicaciones cardiovasculares, presión arterial alta, constricción de vasos sanguíneos, dañados o bloqueados.
- Cefaleas y convulsiones.

Diagnóstico del NF1: Se realiza una prueba genética para determinar si existe alguna alteración en el gen 17q11.2 y también si el paciente cumple con los criterios descritos en la sección de signos y síntomas.

Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

Su frecuencia es menor que la NF1 y se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos de crecimiento lento en los oídos, a esto se le denomina neurinoma del acústico, lo que puede desarrollarse en la pérdida de la audición. Son llamados schwannomas vestibulares y se extienden por el nervio responsable del transporte de información del equilibrio y sonido hacia el cerebro desde el oído interno (Evans, 2020). Tiene una incidencia de 1 en cada 33,000 neonatos y prevalece en 1 de cada 60,000 casos, su herencia es de carácter autosómico dominante y en la mitad de los casos los pacientes presentan mutaciones esporádicas. Se debe a una alteración en el gen NF2 que se localiza en el cromosoma 22, este gen es responsable de codificar una proteína denominada merlina que se ubica en la membrana, también llamada schwannomina, la cual actúa inhibiendo o suprimiendo la actividad tumoral (Correa & Pasik, 2019).

Conformados por neurofibromas plexiformes que corresponden a un surgenimiento de los fascículos de los nervios musculares que se infiltran en las estructuras de la periferia y posee células perineurales, de Schwann y mixtas (Evans, 2020).

Sus síntomas presentan los siguientes aspectos según (Mayo Clinic, 2021);

Tumores benignos cuyo crecimiento se da de manera lenta comprometiendo áreas como las meninges y médula espinal, además de los nervios craneales, periféricos y espinales, estos se catalogan en; **Schwannomas**, también llamados neuromas acústicos, están conformados por células de Schwann, aunque en algunos casos se forman a partir de las células que producen mielina y recubren los nervios periféricos en el cuerpo. Es común que se presente en el nervio vestibulococlear que posee 2 ramas, la acústica que tiene la función de transportar señales de equilibrio y posición; *Meningioma*, corresponde al segundo tipo de tumor más frecuente en personas con NF2, se desarrollan en el tejido que recubre la médula espinal y el cerebro; y *Ependimomas*, se desarrollan en el interior de la médula espinal, son de carácter benignos y suelen ser asintomáticos.

Alteraciones en la visión como cataratas a una edad temprana y/o cambios en la retina.

Neuropatía periférica: alteración en la función nerviosa que desarrolla entumecimientos y debilidad en ambos hemisferios y extremidades del cuerpo, puede o no haber pérdida muscular.

Tinnitus: pérdida de audición o presencia de zumbidos en ambos oídos.

Diagnóstico del NF2: Se realiza una prueba genética para determinar si existe alguna alteración en el gen NF2 ubicado en el cromosoma 22 y también la evaluación del paciente para saber si cumple con los criterios descritos en la sección de signos y síntomas. Además de esto se puede realizar una resonancia magnética o tomografía computarizada, junto con una biopsia para identificar schwannomas bilaterales (Correa & Pasik, 2019).

Se divide la neurofibromatosis en 2 tipos basándose en ciertos criterios según (Le & Bédocs, 2023):

Neurofibromatosis definitiva tipo 2: cuando el paciente presenta un schwannoma vestibular bilateral o tiene un relativo sanguíneo parental con neurofibromatosis tipo 2 en conjunto con un schwannoma vestibular unilateral y es menor de 30 años. Debe contar con al menos 2 de las siguientes características:

- Meningioma
- Glioma
- Schwannoma
- Catarata cortical juvenil

Neurofibromatosis tipo 2 presunta o probable: cuando el paciente presenta un schwannoma unilateral acompañado de:

- Meningioma
- Glioma
- Schwannoma
- Catarata cortical juvenil

O presenta meningiomas múltiples, a partir de 2, en conjunto con schwannoma vestibular unilateral, es menor de 30 y va acompañado de:

- Meningioma
- Glioma
- Schwannoma

- Catarata cortical juvenil

Schwannomatosis (SWN)

Es la afección menos frecuente de la NF y suele presentarse a partir de los 20 años, sin embargo, no presenta síntomas si no hasta los 25-30 años. Se caracteriza por la aparición y el desarrollo de tumores en los nervios, espinales, craneales y periféricos, escanzamente en el octavo par craneal. A diferencia del NF2 este subtipo no suele presentarse en ambos nervios auditivos por lo que los pacientes que padecen de schwannomatosis no suele sufrir alteraciones graves en la audición (Gutmann & Hirbe, 2014).

Se debe a una alteración en 2 genes que son SMARCB1 y LZTR1, sin embargo, en algunos casos no se logra determinar el origen del desorden genético. Suelen desarrollarse varios tumores y alrededor de un tercio de los pacientes los presenta en una zona específica bien delimitada (NINDS, 2023):

Sus síntomas presentan los siguientes aspectos según (Mayo Clinic, 2021);

- Dolor crónico que puede resultar incapacitante y se presenta en cualquier área del cuerpo.
- Reducción de la masa muscular.
- Entumecimiento y debilidad en varias áreas del cuerpo.

Diagnóstico del SWN: Se realiza una prueba genética para determinar si existe alguna alteración en los genes SMARCB1 y LZTR1 (Correa & Pasik, 2019).

Tratamiento

Para la presencia de las pigmentaciones denominadas café con leche y neurofibromas benignos no se aplica tratamiento, a excepción de si el paciente presenta lesiones sintomáticas, lo que conlleva a una intervención quirúrgica para su escisión. Si el neurofibroma es plexiforme este tiene una alta probabilidad de tornarse maligno entre el 8% y 13% de los casos en el nervio periférico, por lo que se levanta sospecha si existen un dolor persistente por más de 1 mes, cambios de textura neurofibroma tornándose duro y aumentando progresivamente rápido su diámetro y nuevos déficits neurológicos; este tipo de neoplasias son tratadas por medio de escisión local amplia acompañado de la administración de Imatinib que previene y detiene el crecimiento de células cancerosas Si se identifican gliomas ópticos se utiliza como terapia principal la quimioterapia acompañado de una evaluación constante por medio de un oftalmólogo para así poder observar su desarrollo (Kalamarides & Goutagny, 2018).

En el caso de la neurofibromatosis 2 es necesaria una evaluación oftalmológica, audiología, potenciales evocados del tronco encefálico y resonancia magnética, esto para determinar si se requiere de cirugía lo cual es común en tumores que sí presentan síntomas, su prevalencia es de alrededor del 44% de los casos. Por otro lado, se administra Bevacizumab un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la VEGF. Es importante destacar que este tratamiento solo se realiza si el tumor se encuentra comprimiendo el tronco encefálico o se ha perdido la audición (Gutmann & Hirbe, 2014).

CONCLUSIONES

La neurofibromatosis es una enfermedad que se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos que pueden tornarse en malignos con el tiempo, dependiendo de su zona de ubicación estos se clasifican en subtipos los cuales presentan características similares entre sí.

Si la neurofibromatosis cumple con los criterios de pigmentaciones, dos o más neurofibromas, pecas axilares o en la ingle, glioma óptico, nódulos de Lisch, lesiones óseas en esfenoides y un relativo sanguíneo parental de primer grado con NF1, nos referimos a la neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Por otro lado, si cumple con los criterios de schwannomas bilateral o unilateral en el nervio vestibulococlear, meningiomas y un relativo de primer grado con NF2, nos referimos a la neurofibromatosis tipo 2. Además, existe un tipo muy similar al anterior, la Schwannomatosis (SWN) que se caracteriza por presentar los mismos criterios, sin embargo, se diferencia porque la NF2 afecta a ambos oídos, mientras que en esta se ve afectado un solo hemisferio lo que altera gravemente el equilibrio y audición.

Es importante que se analicen correctamente estos criterios para así poder catalogar la enfermedad en su tipo correcto y administrar un manejo y tratamiento adecuado para que quien la padece pueda evolucionar de manera favorable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mayo Clinic. (2021). Neurofibromatosis. Obtenido de: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/neurofibromatosis/symptoms-causes/syc-20350490>
- Correa, M., Pasik, N. (2019). Neurofibromatosis tipos 1 y 2. Revista Hospitalaria Italiana e Buenos Aires. 39(4). Págs. 115-126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/>
- NINDS. (2023). Neurofibromatosis. Obtenido de:

<https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/neurofibromatosis>

Le, C., Bédocs, P. (2023). Neurofibromatosis. Obtenido de:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/>

Kalamarides, M., Goutagny, S. (2018). Tratamiento médico en neurofibromatosis. Revista de Neurocirugía. 64(5). Págs. 370-374 89

Gutmann, D., Hirbe, A. (2014). Neurofibromatosis 1, enfoque multidisciplinario de atención. Revista Neurológica. 13(8). Págs. 43-834.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2020). Neurofibromatosis fact sheet.

Kinori, M., Hodgson, N., Zeid, J. (2018). Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis tipo 1. 63(4). Págs. 518-533. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.10.007

Evans, D. (2020). Neurofibromatosis tipo 2. Obtenido de: <https://www.uptodate.com/contents/search>.

AANS. (2020). Neurofibromatosis. Obtenido de: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Neurofibromatosis>.

Fernández, S., Rogriguez, G., Trasobares, L., Medina, M. (2001). Neurofibromatosis. Elsevier. 38(2). Págs. 64-68.

Bergqvist, C., Sevy, A. Ferkal, S. (2020). Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. OJRD. 15(31)

Sandru, F., Carsote, M., Valea, A., Albu, S. (2020). Somatostatinoma: Beyond neurofibromatosis type 1 (Review). Obtenido de: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.8965>

Ahlawat, S., Langmead, S., Fayad. M (2020). Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. Skeletal Radiology. 49(1). Págs, 199-219.

Plotkin, S., Messiaen, L., Legius, E., Pancza, P. (2022). Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. Genetics in Medicine. 24(9). Págs. 1967-1977.

