

DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i43.407>

# Neurofibromatosis tipo I en paciente femenino y su manejo multidisciplinario

## *Neurofibromatosis type 1 in a woman patient and its multidisciplinary management*

 Pablo Aparicio Verdun<sup>1</sup>.  Jamil Joel Machicao Cáceres<sup>1</sup>.

1. Universidad Privada del Valle. Cochabamba, Bolivia.
2. Universidad Privada del Valle. Cochabamba, Bolivia.

Recibido:12/11/2022      Revisado:23/11/2022      Aceptado:03/12/2022

**Cita:** Aparicio Verdun, P., & Machicao Cáceres, J. J. Neurofibromatosis tipo I en paciente femenino y su manejo multidisciplinario. *Revista De Investigación E Información En Salud UNIVALLE* 2022; 17(43): p.73-80 <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i43.407>

**Correspondencia:** Pablo Aparicio Verdun, Cochabamba, Bolivia. +591 76957768, [pabloaparicioverdun@gmail.com](mailto:pabloaparicioverdun@gmail.com)

**Nota:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a esta publicación y se responsabilizan del contenido vertido, teniendo acuerdo informado del paciente y sus familiares. Todos los autores participaron activamente en la realización del artículo, que además fue autofinanciado.

### RESUMEN

La neurofibromatosis (NF) es un grupo de síndromes neurocutáneos de cáncer tipo hereditario que se asocian a tumores del sistema nervioso central y periférico. Existen 3 subtipos: Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y la Schwannomatosis; la NF1 es la más representativa con el 96 % de todos los casos, también conocida como la enfermedad de *Von Recklinghausen*, se hereda de carácter autosómico dominante, debida a una mutación en el gen NF1.

Abarcaremos el caso de una paciente de 18 años con NF1 que fue diagnosticada en la infancia que se nos presentó en la consulta de medicina interna con múltiples padecimientos óseos, neurológicos, oftalmológicos, dermatológicos, entre otros; fue acompañada por su madre para buscar un mejor manejo subsecuente a sus patologías; se abordaron exámenes complementarios, tratamiento paliativo, demostrando un estado estable y mejoría sintomática posterior.

**Palabras claves:** Enfermedad genética, gen NF, neurofibromatosis, *síndrome neurocutáneo*.

### ABSTRACT

Neurofibromatosis (NF) is a group of hereditary neurocutaneous cancer syndromes associated with tumors of the central and peripheral nervous system. There are 3 subtypes: Neurofibromatosis type 1 (NF1), neurofibromatosis type 2 (NF2) and Schwannomatosis; NF1 is the most representative with 96% of all

cases, also known as Von Recklinghausen's disease, it is inherited as an autosomal dominant, due to a mutation in the NF1 gene.

We will cover the case of an 18-year-old patient with NF1 who was diagnosed in childhood who presented to us in the internal medicine consultation with multiple bone, neurological, ophthalmological, and dermatological conditions, among others; she was accompanied by her mother to seek a better subsequent management of her pathologies; Complementary examinations, palliative treatment were addressed, demonstrating a stable state and subsequent symptomatic improvement.

**Keywords:** Genetic disease, neurofibromatosis, neurocutaneous syndrome, NF1 gene,

## INTRODUCCIÓN

La NF1 es el más común de los síndromes neurocutáneos que pertenece al grupo de síndromes supresores tumorales, es de carácter genético autosómico dominante con aproximadamente un 50 % de mutaciones de novo, progresivo, de evolución impredecible y con capacidad para afectar a prácticamente la totalidad de las estructuras orgánicas. Por otro lado, tiene una incidencia de 1 cada 3000 recién nacidos vivos con una distribución similar en cuanto al sexo, la NF1 es la más frecuente de los casos y constituye un 80 a 85 % (1).

Es causado por mutaciones a nivel del gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2, las mutaciones en un 90 % derivan del cromosoma paterno (2). El gen NF1 es codificante de una proteína supresora tumoral la neurofibromina, esta inhibe la vía enzimática de la RAS/MAPK (mitogen activated protein kinase pathway), implicada en funciones de crecimiento celular, proliferación, diferenciación y apoptosis (3). En la NF1 esta vía se activa de forma descontrolada, es por esto que pertenece al grupo de las rasopatías; la enfermedad tiene una penetrancia del 100 %, aunque con un fenotipo muy variable sin poderse predecir que mutación provocaría (3) (4).

La enfermedad se caracteriza por máculas color café con leche, efélides axilares e inguinales, neurofibromas periféricos y nódulos de Lisch; dentro las manifestaciones esqueléticas encontramos displasia de huesos largos, displasia del esfenoides, displasia vertebral y pseudoartrosis; la displasia de huesos largos es un hallazgo infrecuente y característico de la NF1 que afecta principalmente a la tibia y peroné de forma unilateral, además con frecuencia los pacientes con NF1 sufren de escoliosis (4). Las manifestaciones oculares

incluyen nódulos de Lisch con hamartomas del iris pigmentado y asintomáticos, un 0.7 % de pacientes con NF1 tienen glaucoma congénito; neurológicamente los pacientes presentan alteraciones del aprendizaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), problemas en la función motora, la memoria, el lenguaje y alrededor del 4 % presentan trastorno del espectro autista, además de malformaciones del sistema nervioso central (SNC) (4); un 4 al 9 % padece de epilepsia relacionada con algún tumor o malformación que lo justifique; un hallazgo común son los neurofibromas que son tumores benignos que derivan de la vaina de los nervios periféricos y pueden afectar cualquier nervio del cuerpo, se pueden clasificar en 2 grandes grupos (2) (3).

1. Neurofibromas superficiales.
2. Neurofibromas profundos.

Los neurofibromas tienen una transformación maligna rara, los síntomas de alarma incluyen un aumento brusco del tamaño, cambio de textura, dolor intenso o incoercible y sintomatología neurológica distinta de lo habitual; pueden existir gliomas de la vía óptica que en un 7 al 17 % de los casos serán sintomáticos, presentando disminución de la agudeza visual, proptosis, estrabismo, nistagmus (2) (4). Por otro lado, presenta otras alteraciones, como el compromiso del crecimiento, cambios en la pubertad, osteoporosis, alteraciones del sistema cardiovascular, hipertensión arterial idiopática, feocromocitoma, vasculopatía renal o aórtica, además pueden presentar mayor riesgo de desarrollar otras neoplasias (4) (5). Dentro del diagnóstico consideramos los criterios clínicos propuestos por el NIH (National Institutes of Health) (3) (4) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la NF1

### Criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Al menos, 2 de los siguientes criterios:

1. Al menos, 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes
2. Presencia de moteado axilar inguinal y axilar
3. Dos o más nódulos de Lisch
4. Al menos 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme
5. Glioma de la vía óptica
6. Lesión ósea sugerente de NF1
7. Familiar de primer grado con NF1 definida

Dado el avance de las técnicas diagnósticas, se debería añadir un octavo criterio: la presencia de lesiones hiperintensas en la resonancia magnética (RM) potenciada en T2 que se encuentra en el 60 al 70 % de los niños (4) (5). Dentro del tratamiento, en primera instancia se toma en cuenta una atención multidisciplinaria, supervisión periódica para una detección oportuna de las complicaciones; la RM es la modalidad diagnóstica y de seguimiento para el glioma óptico. Además de realizar un tratamiento sintomático paliativo; actualmente existen nuevas estrategias terapéuticas antineoplásicas, los resultados más alentadores son los inhibidores de MEK como el Selumetinib (proteínas quinasas activadas por mitógenos) (4).

#### PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO

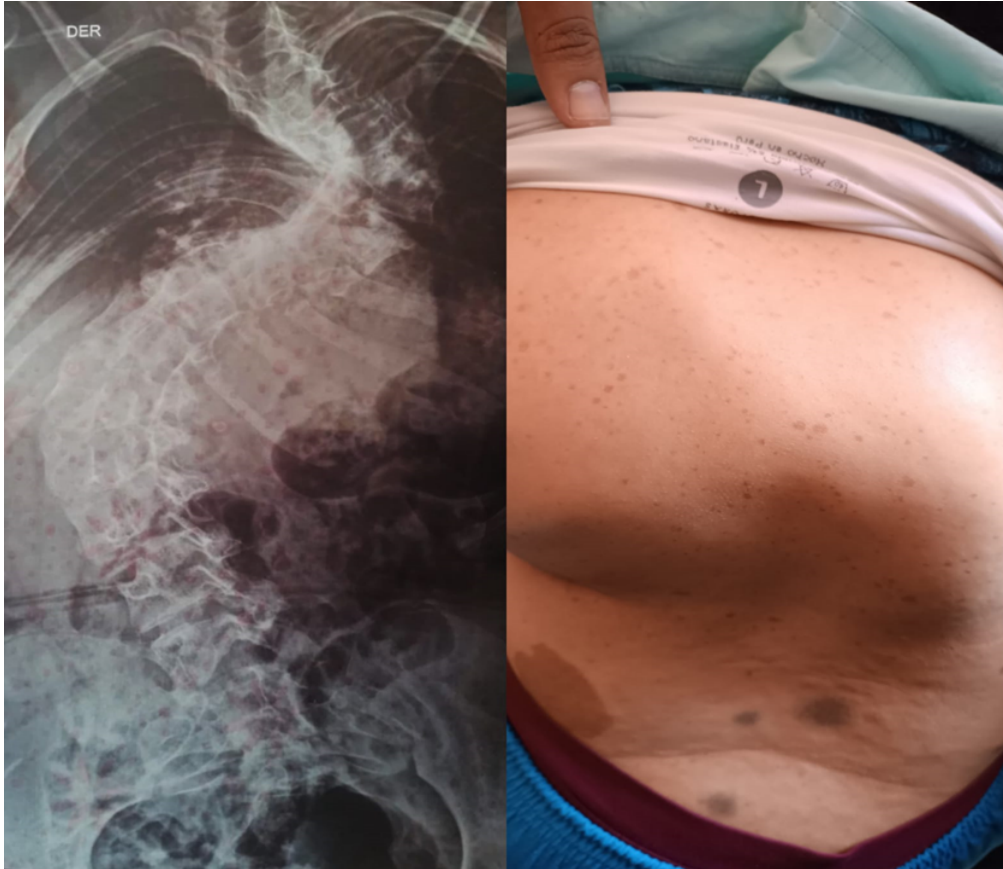
Paciente femenina de 18 años procedente de la ciudad de La Paz con actual residencia en Cochabamba, se presenta por primera vez a consulta de medicina interna referido por médico familiar con los motivos de consulta de insuficiencia cardíaca, síndrome convulsivo con ataques epilépticos tónico-clónicos generalizados con pérdidas de conocimiento y metrorragia. Antecedentes de importancia de un familiar de primer grado con NF1 (padre), anoxia de recién nacido y neurofibromatosis.

Se presenta la paciente en silla de ruedas con alteraciones del lenguaje con una presión arterial de 108/70 mmHg, frecuencia respiratoria de 18 l/min, temperatura de 36°C y saturación de oxígeno de 92 % por pulsioximetría; es acompañada por su madre quien refiere que su hija presenta sangrado vaginal y ataques convulsivos, por lo que busca continuidad del manejo y tratamiento de la neurofibromatosis diagnosticada y previamente manejada en la ciudad de La Paz.

En la valoración neurológica del examen físico se objetó los siguientes aspectos importantes: déficit neurocognitivo, responde a órdenes y comunica necesidades, evaluación de la fuerza neuromuscular dentro de la escala de Daniels 4/5, coordinación dinámica y diadococinesia conservada; por otro lado se identifica en ojo derecho leucoma corneal, en ojo izquierdo se evidencia nistagmus, se realiza prueba de reflejo corneal siendo ausentes en ambos ojos y disminución en la agudeza visual, siendo necesaria la valoración oftalmológica.

En la inspección torácica se evidencia deformación anatómica, además de manchas café con leche en número aproximado de 4 (Figura 1). A la valoración cardíaca se evidencia una frecuencia cardíaca de 86 latidos por minuto, aparentemente soplo sistólico en foco tricúspideo. A la auscultación pulmonar se identifica una disminución del murmullo vesicular. Se pide interconsulta con cardiología.

Se identifica numerosas deformaciones óseas siendo las más destacables una cifoescoliosis cervicodorsal importante hacia el lado derecho (Figura 1). Porta en miembro inferior izquierdo férula termoplástica en 90° de tornillo, herida quirúrgica resuelta en tercio distal anterior producto de dos cirugías previas a sus tres y seis años con resultados negativos, además movilidad anormal. Deformidades de ambas muñecas tipo abocanadas, además a la inspección se evidencia manchas color café con leche en número aproximado de 6 en brazo izquierdo y 4 en brazo derecho de un tamaño aproximado de 6 mm (Figura 2). Por la cual se decide hacer la valoración por el servicio de traumatología.



**Figura 1. Se observa escoliosis sigmoidea confirmada por Radiografía AP y manchas de color café con leche y numerosas efélides**



**Figura 2. Se observa deformidad en muñeca y las manchas color café con leche en ambas extremidades.**

Sen forma posterior se solicita una reconsulta para control y manejo adecuado dentro un mes, con laboratorios: Hemograma, bioquímica sanguínea, examen general de orina, perfil tiroideo y portando las valoraciones de los demás servicios; la paciente retorna después de un mes con valoraciones interconsultas correspondientes, reflejando a los laboratorios dentro de parámetros normales.

La valoración oftalmológica confirma amaurosis y leucoplasia corneal de ojo derecho y nistagmus de ojo izquierdo con pupila ligeramente midriática; en la valoración por el servicio de cardiología, se solicitó una ecocardiografía que reportó una dilatación leve de aurícula izquierda, disfunción diastólica tipo uno e hipertensión arterial pulmonar leve con una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) 40 mmHg, además el electrocardiograma muestra una

taquicardia sinusal de aproximadamente 124 latidos por minuto, por lo cual se establece tratamiento con propanolol 40 mg media tableta cada 8 horas por 30 días y se le pide retornar para control mensual.

El servicio de traumatología solicitó radiografía de columna que muestra escoliosis cifolumbar sigmoideforme distal leve convexa a 90° y lumbar dextroconvexa (Figura 1), a la radiografía de pierna izquierda AP y Lateral (Figura 3) de tibia y peroné en un tercio distal en punta de lápiz hipoplásico tipo pseudoartrosis congénita de tibia en pierna izquierda. Se decide tratamiento paliativo debido a que en el análisis riesgo beneficio se concluye que una cirugía representa altas posibilidades de complicaciones en el trans y post operatorio.



**Figura 3. Se observa tibia y peroné izquierdo en un tercio distal en punta de lápiz debido a hipoplasia, además de fractura de tibia.**

Desde otro punto de vista en Servicio de Ginecología reporta sangrado escaso disfuncional, probablemente por la previa administración de acetato de medroxiprogesterona, la ecografía pélvica y ginecológica reporta vejiga con moderada distensibilidad con volumen residual postmiccional de 2 % y hematometra con volumen aproximado de 8.4 cc.

El manejo del dolor crónico es la indicación permitió el inicio de tramadol y pregabalina, respecto a las crisis convulsivas se inició la administración de ácido valproico demostrando efectividad; finalmente se recomendó control mensual para la detección precoz de complicaciones y verificación de la efectividad del tratamiento.

### **DISCUSIÓN**

La neurofibromatosis es una enfermedad compleja de poco conocimiento en el ámbito social y médico, lo que conlleva a un retardo de su diagnóstico, debiendo ser precoz debido a la morbimortalidad que presenta (5) (6). Actualmente existen nuevas técnicas diagnósticas en el ámbito molecular y genómico, que lamentablemente no está distribuido a nivel mundial debido a la complejidad y al costo elevado; en relación al tratamiento, actualmente se manejan nuevas estrategias dentro de las cuales la más importante es la terapia antineoplásica, que no está disponible en gran parte de nuestro medio (4) (6).

La guía peruana recomienda un seguimiento estrecho, con diversas pruebas complementarias para el diagnóstico y tratamiento oportuno de complicaciones, además del seguimiento de las diversas morbilidades, en el caso presentado se hace un seguimiento mensual, aún carente de algunos estudios, ya sea por omisión o por la falta de equipos, sin embargo, a pesar de estas dificultades la paciente se encuentra en buen estado y con tratamiento de las numerosas morbilidades para preservar su calidad de vida (6).

En Bolivia el manejo y los recursos no son los adecuados, como en el caso presentado, hizo falta exámenes de control y una valoración neurológica correspondiente, a pesar de las dificultades que implicó desde su diagnóstico, la paciente se presenta estable, con controles mensuales en las diferentes especialidades y sobre todo apoyo del ámbito familiar (6).

Se recomienda hacer el seguimiento de las complicaciones que se puede desarrollar:

1. RM para la identificación del glioma óptico y de las nuevas neoplasias que puede desarrollar.
2. Progresión del déficit cognitivo.

3. Control regular de la presión arterial.
4. Evaluaciones por psicopedagogía, debido a los problemas psicosociales que se pueden desarrollar.
5. Radiografía de columna anuales y de extremidades en caso sea necesario.
6. Control anual por oftalmología.
7. Evaluar signos de alarma: Hipertensión arterial, cefalea intensa y convulsiones.

Según el caso expuesto es importante la identificación temprana de la patología para un manejo de las comorbilidades en forma oportuna y prevención de las complicaciones; se debería estandarizar a nivel nacional criterios de diagnóstico y manejo en coordinación con las diferentes unidades de salud, además una plataforma de reporte de casos para una cuantificación y seguimiento de cada caso (5) (6). Por todas las comorbilidades que presenta la paciente, el manejo terapéutico es paliativo, sintomático, soporte y de supervisión periódica.

Se brinda un agradecimiento especial al Dr. Víctor Manuel Aguilar Velásquez del PAISE de la Caja Nacional de Salud, quien participó en la recolección de datos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferner RE, Bakker A, Elgersma Y, Evans DGR, Giovannini M, Legius E, Lloyd A, Messiaen LM, Plotkin S, Reilly KM, Schindeler A, Smith MJ, Ullrich NJ, Widemann B, Sherman LS. From process to progress-2017 International Conference on Neurofibromatosis 1, Neurofibromatosis 2 and Schwannomatosis. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):1098-1106. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61112>
2. R. Suárez Fernández, L. Trasobaresb, S. Medinab, M. García Rodríguezb. Neurofibromatosis. *ELSERVIER* [Internet]. julio de 2001; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-neurofibromatosis-13015324>
3. Correa MF. Neurofibromatosis de tipo 1 y 2. *Revista del Hospital Italiano*. 2019;13.
4. Neurofibromatosis tipo 1 [Internet]. *Pediatriaintegral.es*. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-09/neurofibromatosis-tipo-1/>
5. Solaresa D. Vinalb M. Morales-Conejo I. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes adultos con neurofibromatosis tipo 1 en una unidad de referencia española. *Elservier*. octubre de 2022;222. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2022.02.001>
6. Manassero Morales G. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de neurofibromatosis tipo 1. Ministerio de salud Perú, Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja. diciembre de 2020;19.