



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. Abril 2008; 12(1):

ARTICULO ORIGINAL

Estudio clínico y radiológico de pacientes con neurofibromatosis tipo 1, Pinar del Río, 2006

A clinical and radiological study in patients suffering from type 1 neurofibromatosis. Pinar del Río.2006

Miladys Orraca Castillo ¹, Araceli Lantigua Cruz ², Deysi Licourt Otero ³, Mabel Reyes Llanes ⁴.

¹ Dra. Especialista de segundo grado en Genética Clínica. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río.

² Dra. Profesora titular. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad Habana.

³ Dra. Especialista de primer grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Instructora.

⁴ Dra. Especialista de segundo grado en Radiología. Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Abel Santamaría. Pinar del Río.

RESUMEN

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), es uno de las enfermedades autosómicas dominantes más comunes y está causado por defectos en el gen NF1 situado en el cromosoma 17q11.2. Se realizó un estudio descriptivo y transversal en pacientes con NF1 en Pinar del Río durante el año 2005, con el objetivo de describir las características clínicas y radiológicas craneales de esta entidad, seleccionando así 42 pacientes con NF1, asociado a dismorfias, retraso mental, degeneración maligna, neurofibromas plexiformes y tumores del SNC. Predominaron las manchas café con leche, las pecas inguinales y axilares y los nódulos de Lisch, fue frecuente la macrocefalia, el retraso mental y la disminución de la agudeza visual, el aumento de la silla turca fue uno de los hallazgos radiológicos más llamativos. La totalidad de las características clínicas predominantes en el estudio constituyen criterios diagnósticos de la NF1. Los hallazgos radiológicos constituyen una herramienta fundamental para el diagnóstico. Predominaron los casos productos de una nueva mutación.

Palabras clave: NEUROFIBROMATOSIS, DEGENERACIÓN

ABSTRACT

Type 1 Neurofibromatosis (NF1) is one of the most common autosomal and dominant diseases and is produced by defects in the NF1-gen located in 17q11.2 chromosome. A descriptive and transversal study was carried out in patients with NF1 in Pinar del Río during the year 2005, aimed at describing the brain clinical and radiological characteristics of this entity, selecting 42 patients suffering from NF1 associated with dimorphism, mental retardation, malignant degeneration, plexiform neurofibromas and masses of the CNS, predominating the milk-coffee colour spots, the inguinal and axillary freckles and Lisch's node, being frequent acromegaly, the mental retardation and the decrease in visual acuity; the increase of sella turcica was one of the most relevant radiological finding. The total of the predominant clinical characteristics in the study are diagnostic criteria of NF1. The radiological findings are a principal tool for diagnosis, predominating in those cases from a new mutation.

Key words: Neurofibromatosis, degeneration

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos más importantes para la sociedad actual lo constituye la atención a personas que presentan alguna discapacidad enfocada a la prevención, a mejorar su calidad de vida y a la integración social en igualdad de derechos.

En este sentido se realizó en Cuba un estudio psicopedagógico, social y clínico genético de las personas con retraso mental y otras discapacidades durante los años 2001-2003 ¹. Como resultado de este estudio se encontró en la provincia de Pinar del Río un elevado número de casos con retraso mental a expensas de una enfermedad genética: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Se trata de un trastorno del sistema nervioso que se encuentra en cualquier grupo racial y afecta a ambos sexos por igual. Es el tipo más común de neurofibromatosis, se presenta en uno de cada 200 pacientes con retraso mental. Esta enfermedad tiene una prevalencia de 1 por cada 3000 nacidos vivos ², cuyo diagnóstico es esencialmente clínico. Su conocimiento es de gran importancia para todos aquellos que tienen responsabilidad en la salud, pudiendo prevenir la aparición de complicaciones mediante el diagnóstico precoz y tratar la enfermedad de forma oportuna.

Lo anterior motivó la realización de este trabajo en la Provincia de Pinar del Río y para ello nos propusimos describir las características clínicas de la NF1 y relacionar los hallazgos clínicos de la enfermedad con las alteraciones radiológicas craneales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y transversal desde enero- diciembre del año 2005 en toda la Provincia de Pinar del Río, a partir de 120 familias registradas con el diagnóstico de NF1, en las consultas del Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. La muestra estuvo constituida por 42 pacientes con NF1 de cualquier edad, sexo y color de la piel, siempre y cuando cumplieran con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1- Todo paciente con NF1 que presente, neurofibromas sin retraso mental.
- 2- Todo paciente con el diagnóstico de NF 1, retraso mental y que el cuadro clínico se acompañe de uno o más de los siguientes hallazgos:
 - Dismorfias de la cara, miembros o genitales.
 - Degeneración maligna.
 - Neurofibromas plexiformes.
 - Tumores del Sistema Nervioso Central.
- 3- Los pacientes que cumplieran los requisitos anteriores y que dieron el Consentimiento para la investigación.

El universo de los pacientes se citó para el Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Se realizaron entrevistas e interrogatorios a padres y familiares para completar los datos y obtener la información necesaria, donde fueron sometidos a un examen físico minucioso.

Los pacientes fueron citados posteriormente para realizar exámenes necesarios, como la radiografía de cráneo en vista antero-posterior y lateral que fueron hechos al 100%. Todos los datos obtenidos se registraron en un modelo de recolección de datos.

Con los resultados obtenidos se confeccionó una base de datos, la cual recoge los aspectos clínicos, complementarios realizados, y otros datos generales de los pacientes estudiados. Cada indicador investigado se procesó utilizando tablas de frecuencia univariadas y divariadas. Se empleó el Software Estadístico (Stadistic 6.1) y la hoja de cálculo Microsoft Excell.

RESULTADOS

De los 42 pacientes que constituyen la muestra del estudio, 26 fueron del sexo femenino y 16 del sexo masculino. Se trabajó por grupos etáreos correspondiendo 11 pacientes al grupo de menores de 10 años, 10 con edades comprendidas entre 11 y 20 años y el resto con más de 21 años.

Las manifestaciones clínicas de la NF1 son múltiples y variadas, lo cual se refleja en la tabla 1. En la población estudiada las más frecuentes fueron las manchas color café con leche que aparecieron en el 100% de los pacientes seguidas de pecas axilares o inguinales (66,6%). Es llamativa la frecuencia de aparición de las displasias óseas craneales con un 47.6% existiendo un mayor número de casos en las edades entre 11-20 años de edad.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en la NF1, según grupos etáreos. Pinar del Río, 2005.

Manifestaciones Clínicas	Edad (años)			Total	
	0- 10	11 a 20	>21	No.	%
Manchas color café con leche	11	10	21	42	100,0
Pecas inguinales y axilares	9	11	8	28	66,7
Nódulos Lisch	3	8	4	15	35,7
Neurofibromas periféricos		2	13	15	35,7
Neurofibromas plexiformes		2	5	7	16,7
Glioma óptico					0
Baja talla	1		1	2	4,8
Macrocefalia	4	4	1	9	21,4
Epilepsia	3	2	3	8	19,0
Displasias óseas de cráneo	4	11	5	20	47,6
Trastornos del aprendizaje	1	5		6	14,3
RM leve	1	7	4	12	28,6
RM severo	2	4	2	8	19,0
Dolor en las lesiones		1	2	3	7,1
Disminución de la agudeza visual	1	4	4	9	21,4
Sordera			2	2	4,8

Fuente: Historias clínicas del Centro Provincial de Genética Médica, Pinar del Río.

En la tabla 2, se reflejan los antecedentes de familias con la enfermedad, así como los casos en los que no se confirmó otro familiar afectado, destacándose que en el 71.4% de los casos no existen antecedentes familiares de la enfermedad, por lo que se consideró de nueva aparición, el 28.6 % restante tuvo historia familiar positiva. En la mayoría de los casos con antecedentes familiares, la transmisión de

la enfermedad fue por vía materna para un 26.2% con respecto al total de casos estudiados.

Tabla 2. Antecedentes familiares según criterios de selección. Pinar del Río, 2007.

		Sin RM, con neurofibromas		RM, Tumores, Dismorfias y otras alteraciones		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%
	Maternos	5	11,9	6	14,3	11	26,2
Casos Heredados							
	Paternos	1	2,4			1	2,4
Casos de novo		16	38,1	14	33,3	30	71,4
Total		22	52,4	20	47,6	42	100

Fuente: Historias Clínicas del Centro Provincial de Genética Médica, Pinar del Río.

En la tabla 3, se representan los estudios radiológicos craneales relacionados con el criterio de selección. Se analizan las displasias óseas de cráneo por su gran relación con los neurofibromas plexiformes y gliomas ópticos. En este estudio, se reportó un mayor número de casos con alteraciones óseas craneales en el grupo de RM con dismorfias, neurofibromas plexiformes y otras alteraciones, se debe resaltar que el número de displasias óseas que se presentan es mayor que el número de pacientes debido a que en un mismo paciente pueden haber 2 ó más tipos de alteraciones óseas craneales.

Tabla 3. Alteraciones radiológicas craneofaciales según criterio de selección. Pinar del Río, 2005.

Criterio de Selección	Aumento de la silla turca		Displasia de las alas mayores del esfenoides		Displasias de las órbitas		Otras		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sin RM, con neurofibromas			1	2,3	1	2,4			2	4,7
RM Severo, Tumores, Dismorfias y otras alteraciones	6	14,3	6	14,3	4	9,5	9	21,4	25	59,5
Total	6	14,3	7	16,6	5	11,9	9	21,4	27	64,2

Fuente: Historias Clínicas del Centro Provincial de Genética Médica, Pinar del Río.

DISCUSIÓN

Tanto las manchas café con leche como las pecas inguinales y axilares constituyen manifestaciones dependientes de la edad, las primeras pueden estar presentes en el nacimiento o incrementarse su número durante la infancia y no muestran relación con la severidad del trastorno, las pecas no son comunes al nacer, aparecen entre los tres y cinco años de edad, por lo general su tamaño no pasa de

5 mm los resultados obtenidos anteriormente concuerdan con otros estudios realizados en los cuales tampoco se demuestra una correlación del número de manchas con la severidad del trastorno ³. También se reporta en este trabajo la presencia de las displasias óseas de cráneo a la edad de 11- 20 años de edad, lo cual es explicado porque los tumores pueden aparecer ya en el útero, o en la infancia temprana y se van desarrollando para interactuar con las estructuras craneales, orbitales y extraorbitales produciendo consecuencias clínicas serias. ⁴

Algunos autores han reportado que la NF1 transmitida por vía materna incrementa la severidad del defecto en la descendencia afectada, otros plantean que la severidad no está influida por la edad materna, el fenómeno de impronta genómica ha sido propuesto para estas mutaciones preferenciales en los alelos paternos, resaltando la hipermetilación como factor silenciador de los genes y por tanto contribuyendo con la expresión de la información génica, la metilación quizás explica el por qué hijos de madres afectadas con NF1 muestran una mayor severidad clínica que los hijos de padres afectados. ^{5, 6}

Las alteraciones óseas de cráneo descritas en este trabajo se conocen como neurofibromatosis cráneo- facial donde la deformidad ósea orbital ocurre muy frecuentemente y siempre está presente con glioma del nervio óptico o neurofibromas plexiformes, estos están asociados con cambios óseos de la órbita en 4 aspectos: ⁷

- Expansión de la fosa media craneal en la parte posterior de la órbita.
- Aumento del reborde orbital.
- Erosión ósea y descalcificación por tumores contiguos.
- Aumento del diámetro de los agujeros de la base del cráneo.

Las alteraciones óseas de las órbitas suponen el concepto de displasia secundaria en la cual la interacción de los neurofibromas con el desarrollo craneal es un componente significativo de los multifacéticos cambios craneofaciales, la descripción radiológica clásica de displasia del esfenoides incluye: el alargamiento en forma de huevo de la pared orbital anterior, defectos óseos en la órbita posterior y aumento del diámetro anteroposterior de la fosa craneal media. Estos cambios pueden estar presentes aún en ausencia de tumores. ^{7- 11} El aumento del diámetro vertical o anteroposterior de la silla turca se ha relacionado con infiltración tumoral que involucra la órbita posterior y además senos maxilares.

En esta investigación se resalta que la totalidad de las características clínicas predominantes constituyen criterios diagnósticos de la NF1, merecen especial atención la presencia de retraso mental, macrocefalia y disminución de la agudeza visual, los hallazgos radiológicos craneofaciales constituyen una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad sugiriendo la presencia de tumores, aún sin manifestaciones clínicas sugestivas de ellos.

El diagnóstico temprano de la neurofibromatosis es esencial a fin de que las personas afectadas puedan ser tratadas, asesoradas y referidas a centros especializados, además de facilitar una intervención oportuna en el tratamiento de las complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robaina Jiménez Z, Clark Feoktistova Y, Ruene Domech C, Fragoso Arbelo T, García Bacallao E, Castañeda Guillot C. Aspectos Clínico-Genéticos en pacientes cubanos con diagnóstico presuntivo de enfermedad de Wilson. Revista Cubana de Genética Comunitaria [revista en internet]. 2008[citado enero 2008]; 2(1): Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n1/rcgc06108%20.htm>.
2. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrolment. Arch Dermatol 2005; 141(1):78-9.
3. Huson SM, Rasser EM. The Phacomatoses. En: Emery EH, Rimoin D dir. Principles and Practice of Medical Genetics. 4th ed. United Kingdom: Churchill Livingstone; 2002. p.1861-1898.
4. Descheemaeker MJ, Ghesquiere P, Symons H, Fryns JP, Legius E. Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. J Intellect Disabil Res 2005; 49(1):33-46.
5. Las neurofibromatosis (monografía en Internet). National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 2004(citado el 22 de julio del 2005). Disponible en: http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/Las_neurofibromatosis.htm
6. De Luca A, Schirinzi A, Buccino A, Bottillo I, Sinibaldi L, Torrente I et.al. Novel and recurrent mutations in the NF 1 gene in Italian patients with neurofibromatosis type 1. Hum Mut 2004; 23(6):629.
7. Ward BA, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1: from lab bench to clinic. Pediatr Neurol 2005; 32(4):221-9.
8. Jacquemina C, Bosleyb MT, Suedberge H. Orbit Deformities in Craniofacial Neurofibromatosis Type1. Am J Neuroradiology 2003; 24:1678-1682.
9. Kardic R, Sabol Z, Cerouski B, Katusic D, Jukic T. Eye disorders in neurofibromatosis(NF1). Coll Antropol 2005; 29(1):29-31.
10. De Guede-Bolder A, Cnossen MH, Dooijes D, Vanden Ouweland AM, Niermeijer MF. From gene to disease:neurofibromatosis type1. Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145(36):1736-8.
11. Carey JC, Viscochil 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.

Recibido: 11 de julio de 2007

Aprobado: 15 de octubre de 2007

Dra. Miladys Orraca Castillo. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río.