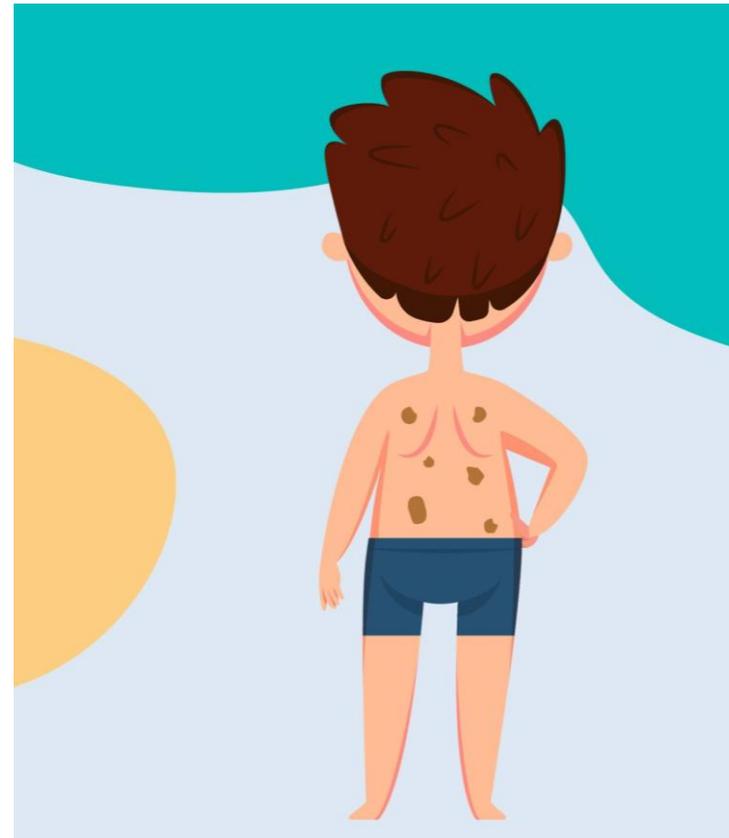


# “Manejo de la neurofibromatosis. Protocolo de actuación y manejo en pediatría”

Carmela Albert Barrachina . R4 Pediatría Hospital General  
Universitario Dr.Balmis de Alicante

Tutoras:

- Rocío Jadraque . Adjunta de Neuropediatría
- María Tasso. Adjunta de Oncología Pediátrica



# ABREVIATURAS

AD: autosómico dominante

AP: atención primaria

AV: agudeza visual

CCEE: consultas externas

FO: fondo de ojo

GNO: glioma de nervio óptico

MCL: manchas café con leche

MPNST: tumor maligno de la vaina del nervio periférico

NF1: neurofibromatosis tipo 1

NFP: neurofibroma plexiforme

SNP: sistema nervioso periférico

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. GENÉTICA
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
5. SEGUIMIENTO
6. TRATAMIENTO
7. CASUÍSTICA EN NUESTRO CENTRO
8. CONCLUSIONES
9. BIBLIOGRAFÍA

# 1 INTRODUCCIÓN

## La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) = Enfermedad de Von Recklinghausen

- ❑ Síndrome **neurocutáneo** (genodermatosis)
- ❑ Puede afectar a varios órganos de nuestro cuerpo (piel y sistema nervioso)
- ❑ Predispone a la aparición de **tumores** (neurofibromas)
- ❑ Enfermedad **genética** (5% genética negativa)
- ❑ Incidencia: 1 de cada 3000 recién nacidos vivos
- ❑ **Pronóstico global bueno:** mediana de expectativa de vida 8 años menor a la población general
- ❑ **Morbilidad** e impacto en calidad de vida significativos
- ❑ **Cronología** de aparición de **síntomas** conocida



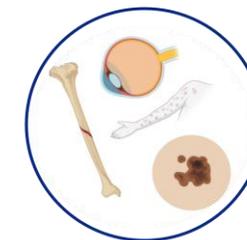
Prevalencia 1/3000



Hombres  
Mujeres



↓ Esperanza de vida (8-15 años)

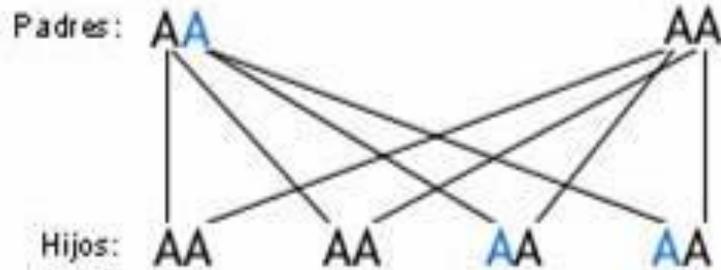


Clínica heterogénea

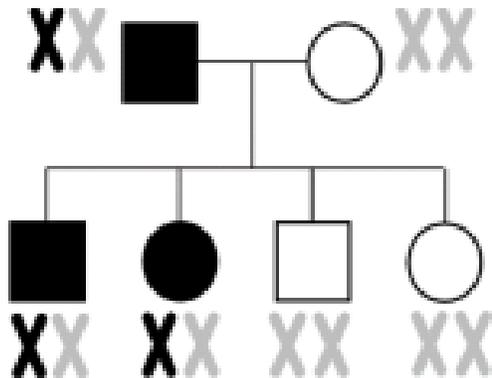
# 2 GENÉTICA

Padre con un gen anormal en el cromosoma autosómico

Madre con un cromosoma autosómico normal



Las probabilidades de transmitir el gen anormal son del 50% con cada embarazo

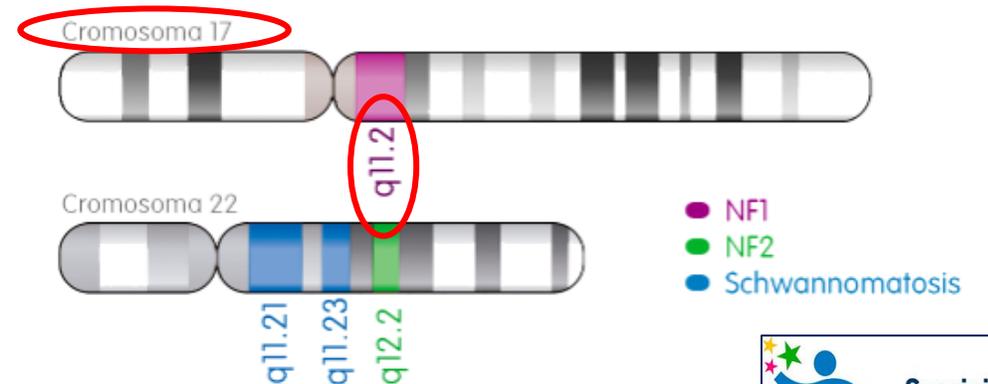


- ● Varón / mujer NF1
- ○ Varón / mujer sanos
- X Cromosoma con mutación NF1
- X Cromosoma normal

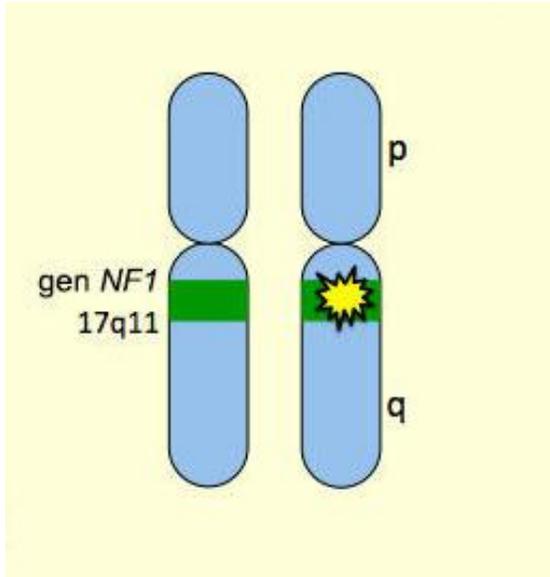
Gen NF1: 17q11.2

**HAD:** 50% de posibilidades de transmisión en cada hijo, **sin preferencia de sexo**

50% de los diagnósticos son mutaciones **de novo**



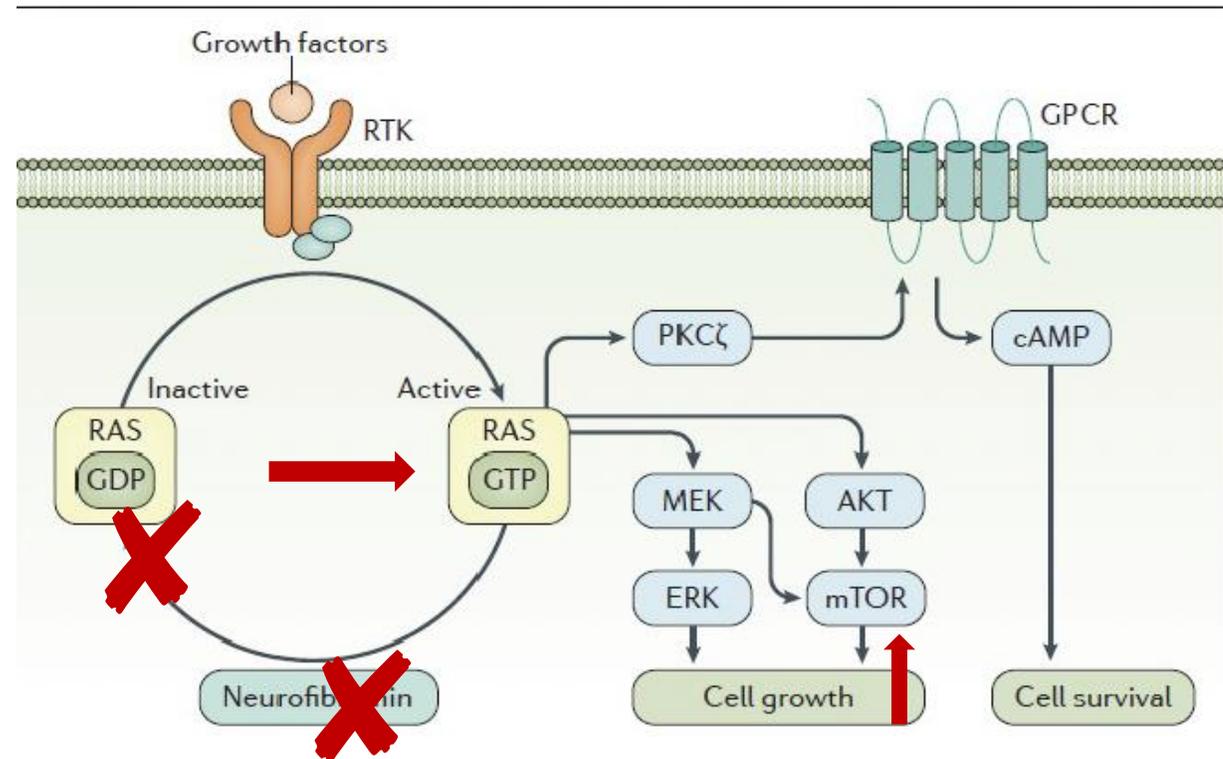
# 2 GENÉTICA



Mutación en el **gen supresor de tumores NF1** localizado en el **cromosoma 17** que sintetiza la proteína Neurofibromina 1 → Inhibe la **vía de quinasas RAS-MAPK**

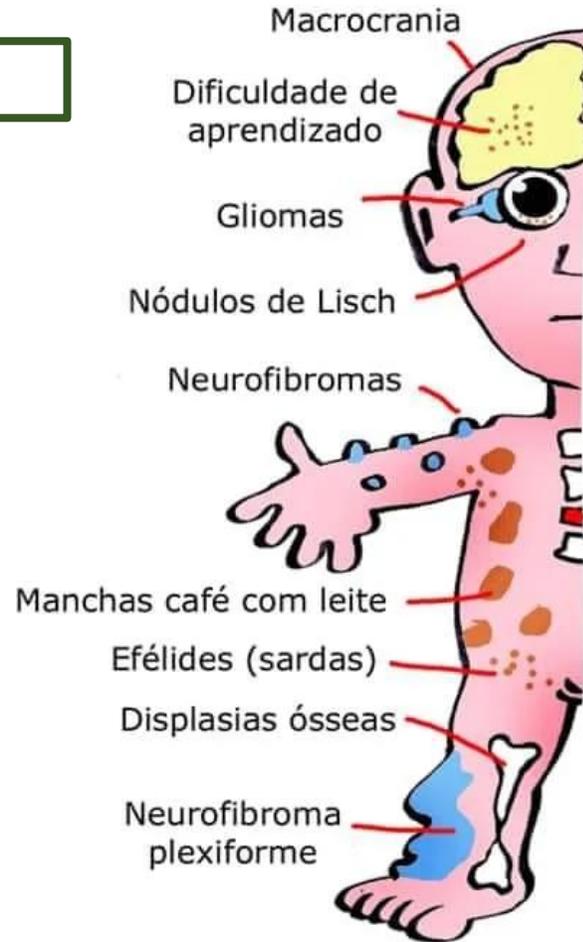
La alteración del gen resulta en una activación incontrolada de la vía RAS (**rasopatía**) que causa la **predisposición al crecimiento tumoral**

- Mutaciones intragénicas**
- Mutaciones puntuales (SNVs)
  - Microdeleciones

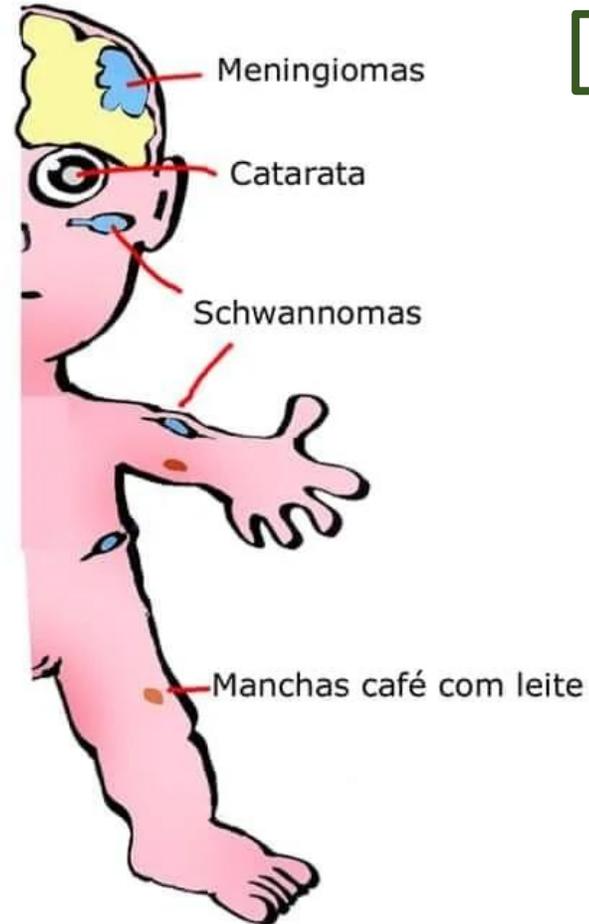


# 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Expresividad variable



**NF1**



**NF2**

Penetrancia completa

# 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Algunas características pueden estar presentes al nacer, pero la mayoría de las manifestaciones aparecerán con la edad

Síntoma más frecuente



## De 0 a 2 años

- Manchas café con leche
- Pseudoartrosis o displasia ósea
- Displasia ala esfenoidal
- Glioma nervio óptico
- Neurofibroma plexiforme (más raro)



## De 2 a 6 años

- Efélides axilares
- Glioma nervio óptico
- Tumores del SNC
- Problemas del aprendizaje
- Retraso del habla
- Neurofibroma plexiforme
- Epilepsia



## De 6 a 10 años

- Problemas del aprendizaje
- TDAH
- Nódulos de Lisch
- Escoliosis
- Neurofibroma plexiforme
- Cefalea
- Mayor riesgo de patología tumoral
- Moyamoya

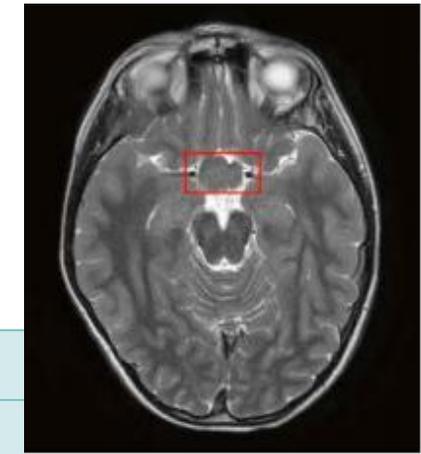


## Adolescentes

- Neurofibromas subcutáneos y cutáneos
- Transformación maligna de neurofibromas plexiformes
- Hipertensión arterial
- MPNST

A mayor intensidad de síntomas, de aparición a edades tempranas, más probable presentar una evolución desfavorable

# 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS



## Cronología de aparición de patología tumoral

	Edad
<b>SNP</b> Neurofibromas periféricos Neurofibromas plexiformes	7 años en adelante De 0 a 18 años
<b>SNP</b> GNO Otros tumores SNC Neurofibromas espinales	Infancia pico de aparición 2-6 años Toda la vida Toda la vida
<b>Malignos</b> MPNST Randomiosarcoma embrionario Tumores gastrointestinales Feocromocitoma Carcinoide duodenal <i>Glomus</i> y tumores del lecho ungual	Toda la vida 5 primeros años de vida Toda la vida De los 10 años en adelante De los 10 años en adelante Vida adulta



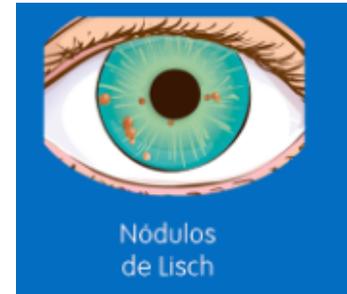
# 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

<b>Cánceres que son más comunes en las personas con NF1</b>		<b>Cánceres a una edad más temprana en las personas con NF1</b>	<b>Cánceres potencialmente más mortales en las personas con NF1</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glioma (de grado bajo y alto)</li><li>• Sarcoma (de muchos tipos)</li><li>• Cáncer de seno (mama)</li><li>• Cánceres endocrinos (incluso los feocromocitomas y los tumores neuroendocrinos)</li><li>• Melanoma</li><li>• Leucemia linfoblástica aguda</li><li>• Cáncer de ovario</li><li>• Cáncer de próstata</li><li>• Meningioma</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Glioma de grado bajo</li><li>• Glioma de grado alto</li><li>• Tumor maligno de vaina de nervio periférico (TMVNP)</li><li>• Cáncer de seno</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sarcoma pleomórfico indiferenciado</li><li>• Glioma de grado alto</li><li>• TMVNP</li><li>• Cáncer de ovario</li><li>• Melanoma</li></ul>

# 4 DIAGNÓSTICO

**Criterios diagnósticos clásicos NIH:** se deben cumplir 2 o más de los siguientes criterios clínicos

- 6 o más MCL,  $\geq 5$  mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes
- 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme
- Presencia de efélides en axilas o ingles
- Glioma de NO
- 2 o más nódulos de Lisch
- Lesión ósea definida: displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella
- Un familiar de primer grado afecto en función de los criterios descritos



# 4 DIAGNÓSTICO

## ARTICLE

Genetics in Medicine (2021)

### Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation

Eric Legius<sup>1,85</sup>, Ludwine Messiaen<sup>2,85</sup>, Pierre Wolkenstein<sup>3,85</sup>, Patrice Pancza<sup>4,85</sup>, Robert A. Avery<sup>5</sup>, Yemima Berman<sup>6</sup>, Jaishri Blakeley<sup>7</sup>, Dusica Babovic-Vuksanovic<sup>8</sup>, Karin Soares Cunha<sup>9</sup>, Rosalie Ferner<sup>10</sup>, Michael J. Fisher<sup>11</sup>, Jan M. Friedman<sup>12</sup>, David H. Gutmann<sup>13</sup>, Hildegard Kehrer-Sawatzki<sup>14</sup>, Bruce R. Korf<sup>2</sup>, Victor-Felix Mautner<sup>15</sup>, Sirkku Peltonen<sup>16,17</sup>, Katherine A. Rauen<sup>18</sup>, Vincent Riccardi<sup>19</sup>, Elizabeth Schorry<sup>20</sup>, Anat Stemmer-Rachamimov<sup>21</sup>, David A. Stevenson<sup>22</sup>, Gianluca Tadini<sup>23</sup>, Nicole J. Ullrich<sup>24</sup>, David Viskochil<sup>25</sup>, Katharina Wimmer<sup>26</sup>, Kaleb Yohay<sup>27</sup>, International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC)\*, Susan M. Huson<sup>28,85</sup>, D. Gareth Evans<sup>29,85</sup> and Scott R. Plotkin<sup>30,85</sup>

Se reconoce el estudio genético dentro de los criterios diagnósticos con/sin antecedente familiar

**Table 1.** Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1).

A: The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if two or more of the following are present:

- Six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals<sup>a</sup> (Supplementary Fig. 6)
- Freckling in the axillary or inguinal region<sup>a</sup> (Supplementary Fig. 7)
- Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma (Supplementary Fig. 8a, b)
- Optic pathway glioma (Supplementary Fig. 9)
- Two or more iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or two or more choroidal abnormalities (CAs)—defined as bright, patchy nodules imaged by optical coherence tomography (OCT)/near-infrared reflectance (NIR) imaging (Supplementary Fig. 10a, b)
- A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia,<sup>b</sup> anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone (Supplementary Fig. 11)
- A heterozygous pathogenic *NF1* variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells

B: A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present

<sup>a</sup>If only café-au-lait macules and freckling are present, the diagnosis is most likely NF1 but exceptionally the person might have another diagnosis such as Legius syndrome. At least one of the two pigmentary findings (café-au-lait macules or freckling) should be bilateral.

<sup>b</sup>Sphenoid wing dysplasia is not a separate criterion in case of an ipsilateral orbital plexiform neurofibroma.

# 4 DIAGNÓSTICO

Las guías británicas, internacionales y francesas anteriores abogaban por el uso de los criterios de consenso del NIH (1988) para el diagnóstico de la NF1<sup>1-5</sup>. En 2021, se revisaron los criterios diagnósticos de la NF1,<sup>6</sup> para incorporar hallazgos clínicos y moleculares:

**A. Los criterios diagnósticos de la NF1 se cumplen en una persona que no tiene un progenitor con diagnóstico NF1 si están presentes dos o más de los siguientes hallazgos:**

<b>Manchas café con leche</b>	Seis o más (> 0,5 cm en niños o >1,5 cm en adultos)*
<b>Neurofibromas</b>	Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno o más neurofibromas plexiformes
<b>Efélides</b>	Región inguinal o axilar
<b>Glioma del nervio óptico</b>	Presencia
<b>Nódulos de Lisch / anomalías coroideas</b>	Dos o más nódulos Lisch (identificados mediante exploración con lámpara de hendidura) o dos o más anomalías coroideas
<b>Lesión ósea distintiva</b>	Displasia del ala del esfenoides, <sup>†</sup> arqueamiento anterolateral de la tibia, pseudoartrosis de hueso largo
<b>Riesgo genético</b>	Variante patógena NF1 heterocigótica con una fracción alélica variante del 50 % en tejido aparentemente normal, como leucocitos

**B. Un niño con un progenitor que cumpla los criterios diagnósticos especificados en A tendrá un diagnóstico de NF1 si están presentes uno o más de los criterios indicados en A.**

\* Si solo hay manchas color café con leche y efélides, el diagnóstico más probable es NF1, pero excepcionalmente podría tratarse de otro diagnóstico como el síndrome de Legius.

Al menos uno de los dos hallazgos relacionados con la pigmentación (manchas de color café con leche o pecas) deben ser bilaterales;

† La displasia del ala del esfenoides no es un criterio independiente en caso de un NP orbitario ipsilateral. NP = neurofibroma plexiforme; NF1 = neurofibromatosis de tipo I.

# 4 DIAGNÓSTICO

Diferentes tipos de genotipos que no necesariamente se correlacionan con los fenotipos:

## Deleción completa del gen (2-7%)

- Manifestaciones fenotípicas más graves
- Mayor incidencia de lesiones malignas

## Deleción de tres pares de bases c. 2970- 2972 delAAT:

- Presenta solo MCL

## Sustitución de aminoácido en el codón 1809 (arginina)

- Manifestaciones pigmentarias sin neurofibromas
- Fenotipo Noonan-like: estenosis pulmonar y talla baja

## Missense o splicing (spinal NF)

- MCL
- Neurodesarrollo normal
- +/- neurofibromas cutáneos
- Alta frecuencia de neurofibromas profundos

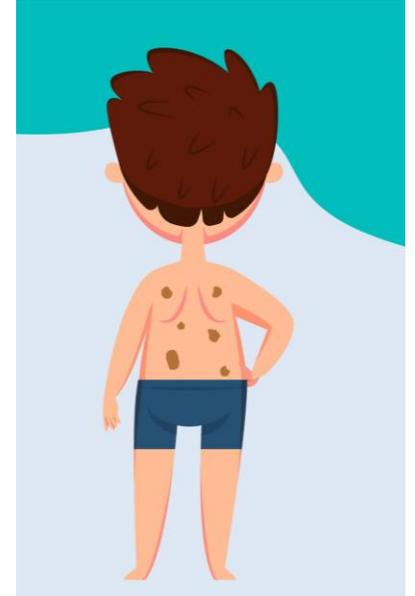
## NF segmentaria

- MCL + efélides + neurofibromas circunscritos
- Mutaciones somáticas postcigóticas gen NF1
- No complicaciones extracutáneas
- Estudio genético en melanocitos procedentes de biopsia de dos MCL por negatividad en los estudios genéticos en sangre periférica

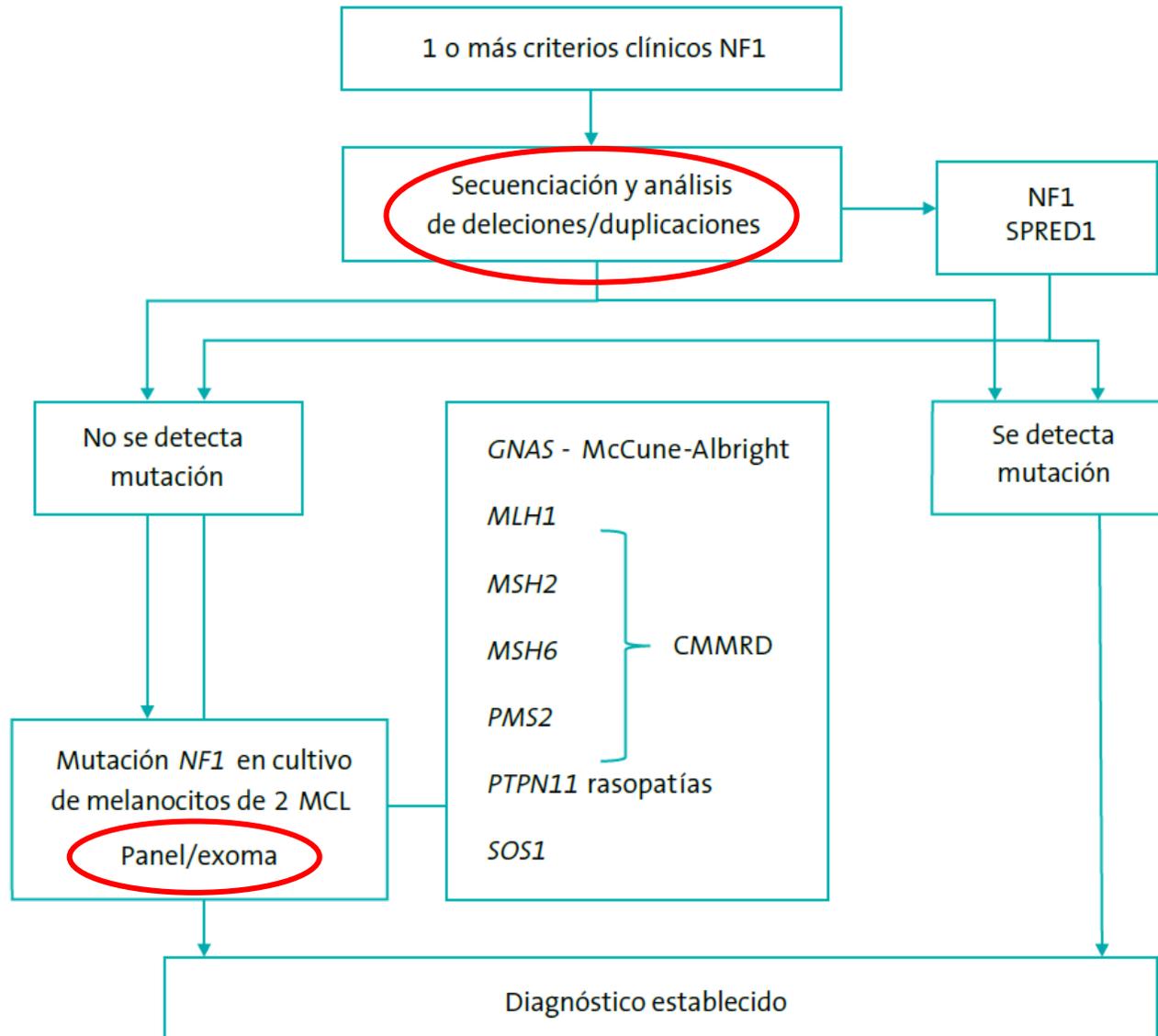
# 4 DIAGNÓSTICO

Mutaciones gen SPRED1 → Síndrome de Legius → síndrome NF1-*like*

- Patrón de herencia autosómico dominante
- Cromosoma 15
- Pérdida de función de una proteína de la vía RAS-MAPK similar a la neurofibromina
- Cercanía fenotípica a NF1: MCL, efélides, lipomas
- No predisposición tumoral. Mejor pronóstico que la NF1
- Un 2% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de NF1 tienen una mutación en *SPRED1*



# 4 DIAGNÓSTICO



Se deben estudiar otros genes relacionados con el síndrome de deficiencia de reparación constitucional (CMMRD) si el estudio previo ha sido negativo y/o en el caso de existir antecedentes familiares de linfomas, leucemia linfoide aguda, cáncer colorrectal y gliomas de alto grado como diagnóstico diferencial con la NF1

# 5

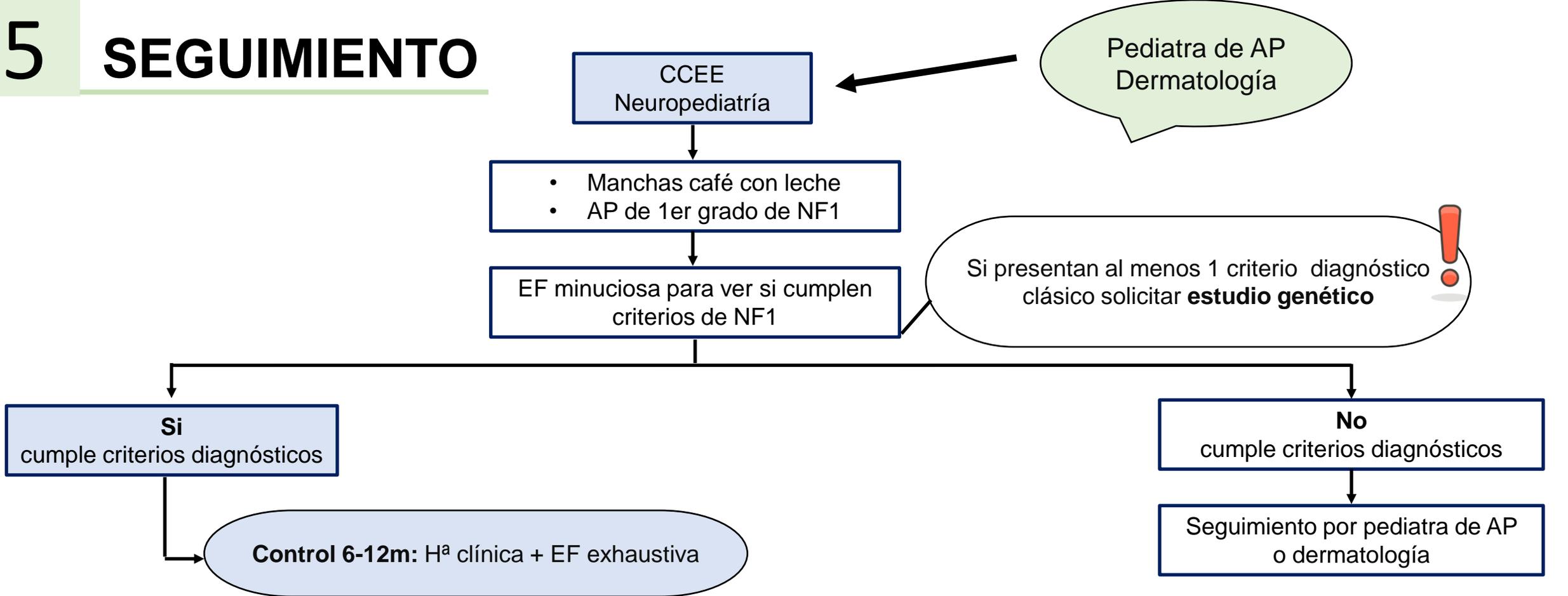
## SEGUIMIENTO

- **Multidisciplinar** (neuropediatría, dermatología, oftalmología, endocrinología...)
- **Neuropediatra** médico de **referencia** (coordina)
- Control de las manifestaciones clínicas: **historia clínica + exploración física exhaustiva** 
- **Control 6-12m** en los casos no complicados
- El seguimiento se adapta a la **aparición** de **signos y síntomas** y según progresión
- Informar a las familias y los pacientes sobre síntomas por los que consultar
- Seguimiento **de por vida**

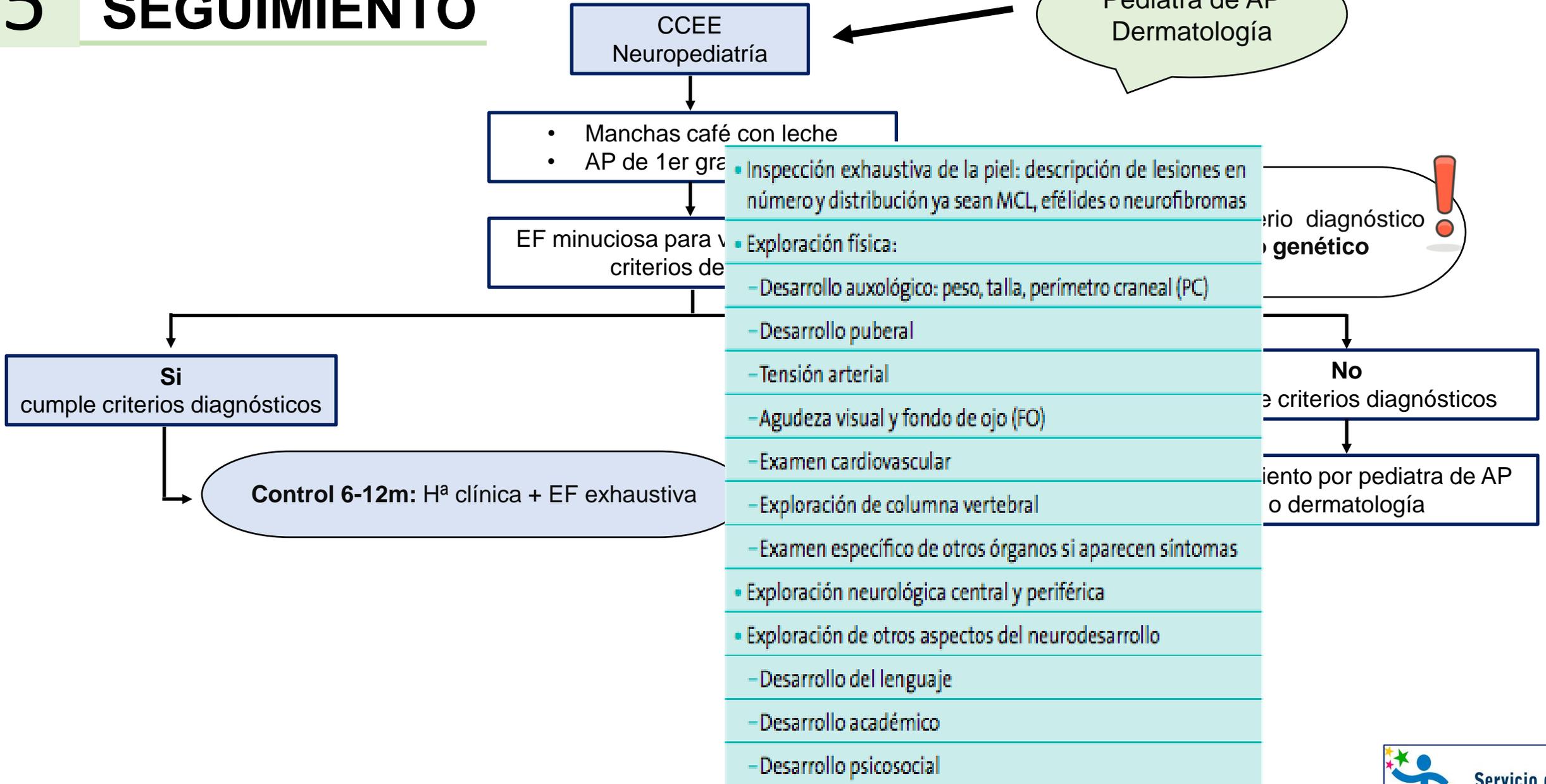
### Ítems a explorar al paciente con NF1

- Inspección exhaustiva de la piel: descripción de lesiones en número y distribución ya sean MCL, efélides o neurofibromas
- Exploración física:
  - Desarrollo auxológico: peso, talla, perímetro craneal (PC)
  - Desarrollo puberal
  - Tensión arterial
  - Agudeza visual y fondo de ojo (FO)
  - Examen cardiovascular
  - Exploración de columna vertebral
  - Examen específico de otros órganos si aparecen síntomas
- Exploración neurológica central y periférica
- Exploración de otros aspectos del neurodesarrollo
  - Desarrollo del lenguaje
  - Desarrollo académico
  - Desarrollo psicosocial

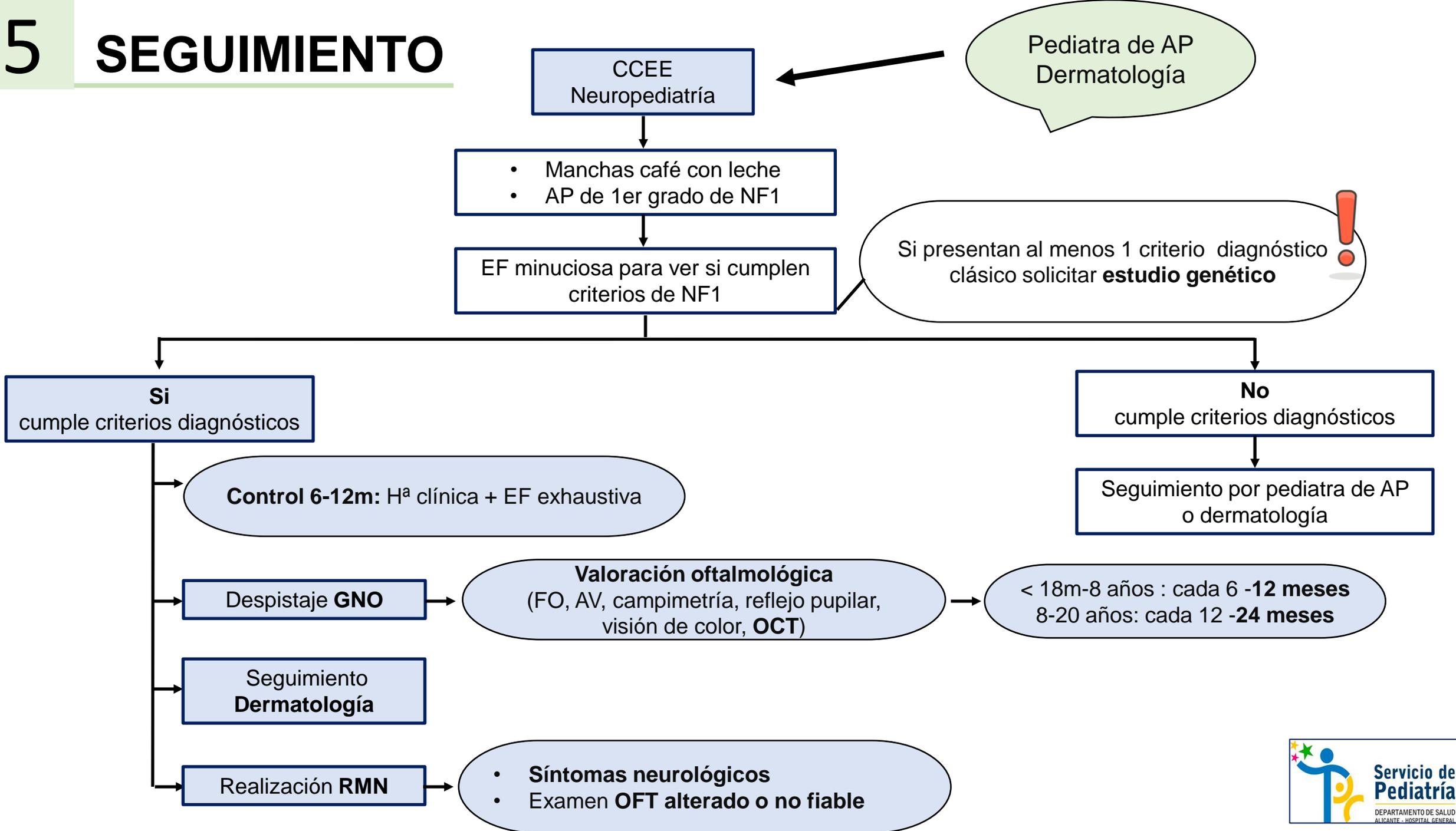
# 5 SEGUIMIENTO



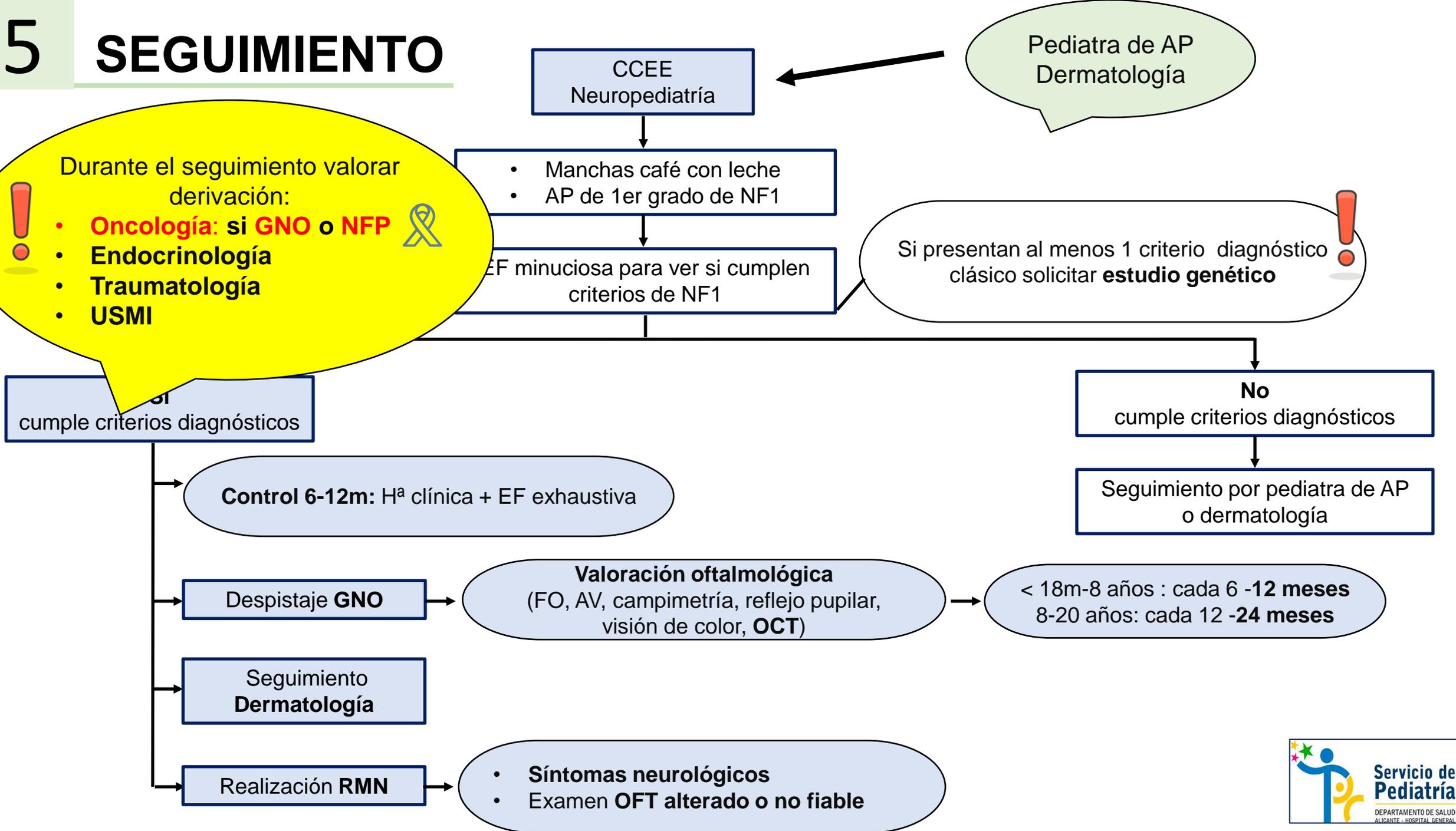
# 5 SEGUIMIENTO



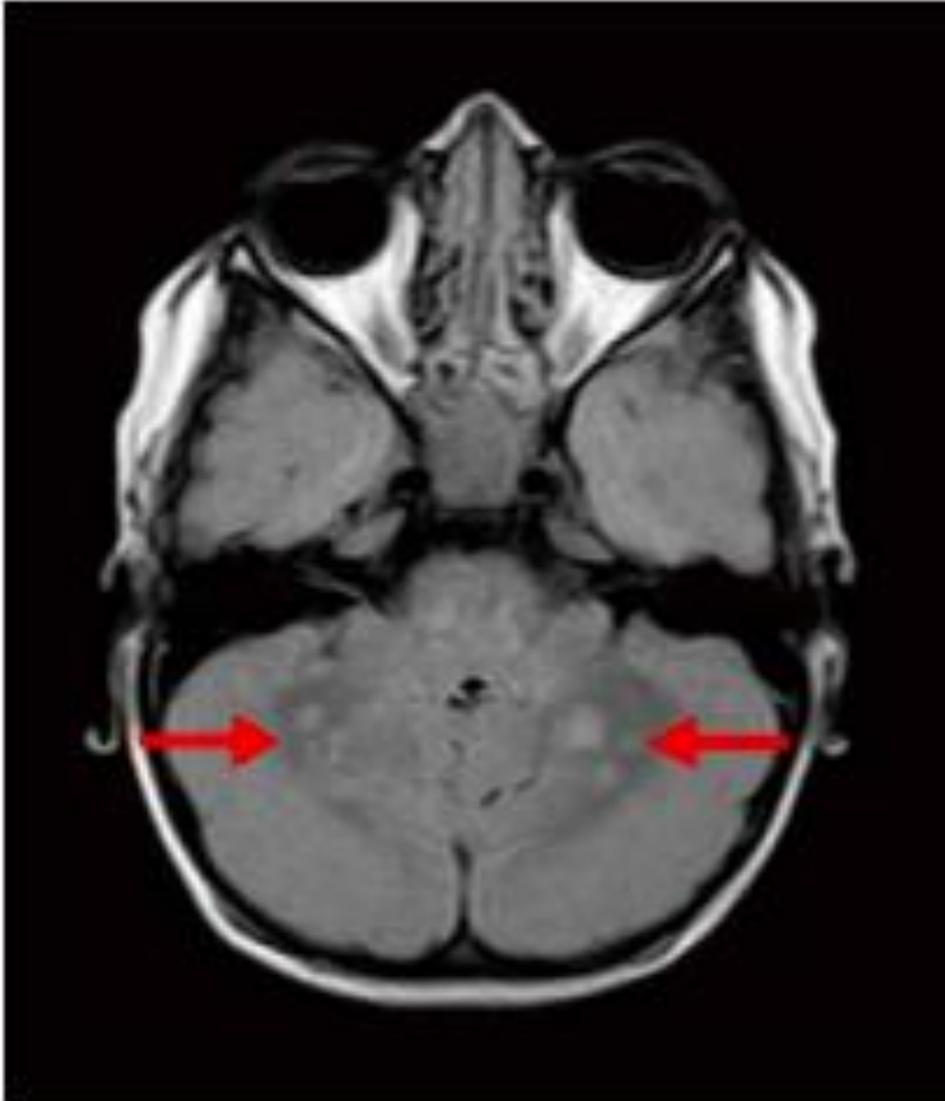
# 5 SEGUIMIENTO



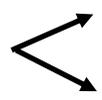
# 5 SEGUIMIENTO



# 5 SEGUIMIENTO

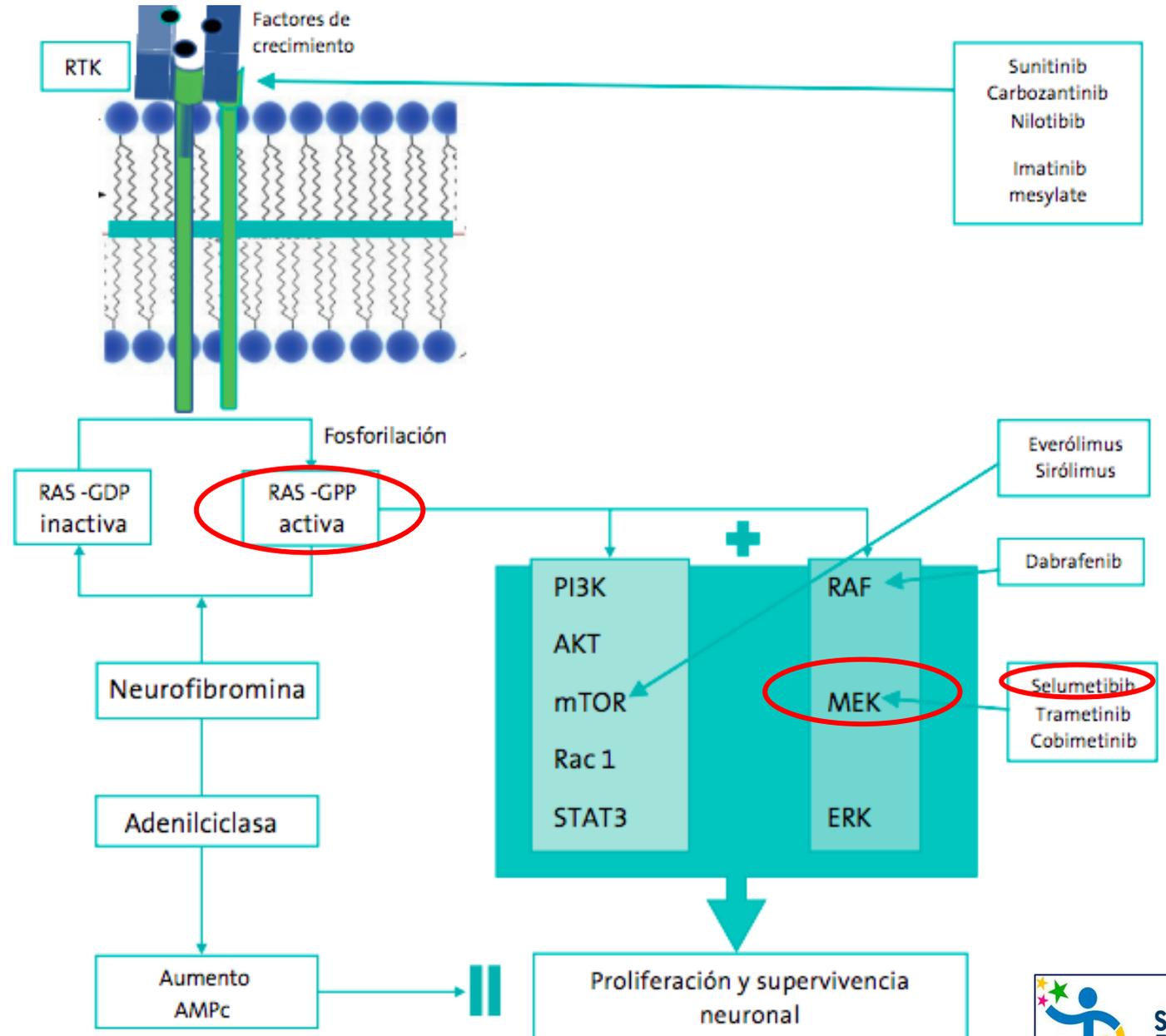


- Lesiones hiperintensas cerebrales en secuencias T2 → **FASI**
- No captan gadolinio a diferencia de los gliomas
- Afectan a sustancia blanca cerebral, cerebelo, troncoencéfalo y ganglios basales
- **No traducción clínica**
- **No** son lesiones de comportamiento **maligno**

- **No existe un tratamiento médico eficaz que elimine por completo la enfermedad**
- **Objetivo: detectar complicaciones de forma precoz, para actuar en consecuencia**
  - **Tratamientos farmacológicos:** como metilfenidato por TDAH o antihipertensivos
  - **Tratamientos quirúrgicos** por diversos motivos: escoliosis, neurofibromas, hidrocefalia o tumores
  - **Tratamiento GNO:** Suele ser **conservado** (mayoría asintomáticos y pueden involucionar)  
Tratamiento si afectación de AV y cambios en la neuroimagen
    - 1º línea : **quimioterapia** (vincristina y carboplatino)
    - Cirugía {
      - tumores de gran tamaño sin visión útil, con proptosis o exposición corneal
      - hidrocefalia obstructiva o compresiones
  - **Neurofibromas:**
    - Cutáneos no suelen requerir tratamiento  prurito: antihistamínicos o gabapentina  
motivo estético: exéresis
    - NF plexiformes: cirugía si progresión de los síntomas y déficits neurológicos

# 6 TRATAMIENTO

En 2020, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de **Selumetinib (Inh. MEK)** en pacientes mayores de 2 años con neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperables



# CASUÍSTICA EN NUESTRO CENTRO

## Base de datos de Neuropediatría desde 2014

- Pacientes en seguimiento 2014-2024

TOTAL DE PACIENTES CON SOSPECHA DE NF1	MANCHAS CAFÉ CON LECHE	CONFIRMACIÓN NF1
35 pacientes	10 pacientes	25 pacientes

- Pacientes en seguimiento actual (2024)

TOTAL DE PACIENTES CON SOSPECHA DE NF1	MANCHAS CAFÉ CON LECHE	CONFIRMACIÓN NF1
12 pacientes	7 pacientes	5 pacientes

20 pacientes fuera de edad pediátrica en seguimiento por NF1

SEGUIMIENTO EN ONI	SEXO	PROCEDENCIA	GNO	NFP	OTROS TUMORES	SELUMETINIB
12 pacientes	7 varones 5 mujeres	1 propio centro 11 otros centros	8 pacientes	8 pacientes	1 astrocitoma bajo grado 1 ependimoma fosa posterior 1 glaucoma	6 pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>1 en 2021</li> <li>4 en 2023</li> <li>1 en 2024</li> </ul>

# 8 CONCLUSIONES

- La NF1 es una enfermedad **multisistémica**, cuya expresión clínica es **heterogénea** y **progresión impredecible**
- Importancia de la **genética** como **criterio diagnóstico** en los últimos años
- **Cronología** de aparición de **síntomas característica**
- El amplio abanico de manifestaciones clínicas requiere un **enfoque multidisciplinar** para su manejo
- **Neuropediatra coordina** el seguimiento
- Seguimiento basado en una **EF exhaustiva** y una completa **historia clínica**, así como seguimiento **oftalmológico y dermatológico**
- **No se solicitan pruebas complementarias de rutina**, solo si aparición de síntomas

# 8 CONCLUSIONES

- Los niños con NF1 tienen un riesgo aumentado de desarrollar **tumores**, siendo típico de la infancia el glioma de vías ópticas y algunos neurofibromas plexiformes
- La **identificación precoz** de la NF1 permite establecer un **seguimiento** adecuado, así como la **intervención temprana** sobre los síntomas asociados
- El **Selumetinib** es un fármaco **inhibidor de MEK**, aprobado por la FDA para el tratamiento de los **NFP sintomáticos e inoperables** en pediatría

# 9 BIBLIOGRAFÍA

E. Legius et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation . *Genetics in Medicine* (2021) 23:1506–1513

Hernández Muela S, Navío Anaya M, De la Osa Langreo A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A, et al. Neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:341-352

Duat Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (6): 334–341

Packer RJ, Iavarone A, Jones DTW, Blakeley JO, Bouffet E, Fisher MJ, et al. Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: report of a consensus conference. *Neuro Oncol*. 2020;22:773-84

# “Manejo de la neurofibromatosis. Protocolo de actuación y manejo en pediatría”

¡¡ MUCHAS GRACIAS !!

caralba@mail.ucv.es

