



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Aspectos clínicos y moleculares de
pacientes con neurofibromatosis
tipo 1 en Hospital pediátrico de
tercer nivel: inicio de una relación
genotipo-fenotipo.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA



P R E S E N T A:


Dra. Dasanhi María Cedillo Luján

TUTORAS:

Dra. Daniela Castillo García
Dra. América Villaseñor Domínguez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Hoja de firmas	3
Dedicatorias	4
Antecedentes	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación	20
Justificación	21
Hipótesis	22
Objetivos	23
Métodos	24
Plan de análisis estadístico	25
Descripción de variables	26
Resultados del estudio	29
Discusión	35
Conclusión	44
Cronograma de actividades	45
Referencias bibliográficas	46
Limitación del estudio	50

Hoja de firmas

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez Instituto Nacional de Salud



Dra. Daniela Castillo García

Tutora académica
Hospital Infantil de México Federico Gómez Instituto Nacional de Salud



Dra. América Villaseñor Domínguez

Tutora metodológica
Hospital Infantil de México Federico Gómez Instituto Nacional de Salud

Dedicatorias

Dedico este trabajo a Dios, por permitirme llegar hasta este momento de mi formación profesional.

A mis padres y hermana, por demostrarme su amor y apoyo incondicional.

A mis tutoras, por su ayuda y disposición en todo momento.

A mis compañeras de residencia, sin el equipo que formamos, no habiéramos logrado esta meta.

A los niños y niñas, por enseñarme a ver el mundo con compasión y a no rendirme.

Antecedentes

La neurofibromatosis tipo I es un síndrome neurocutáneo, caracterizado por la presencia de manchas café con leche, nódulos de Lisch, efélides, neurofibromas y un riesgo mayor de desarrollar tumores malignos. Se expresa de manera clínica con una amplia variabilidad y la morbimortalidad está asociada a sus complicaciones multisistémicas.

Se ha hablado de una relación genotipo-fenotipo, con el fin de predecir la evolución clínica de los pacientes y establecer espectros clínicos al momento del diagnóstico.

A pesar de ello, no ha sido descrita ampliamente la correlación genotipo-fenotipo en población pediátrica latinoamericana. Las únicas descritas hasta el momento son las siguientes: 1) en la delección tipo 1 microdeleciones completas del gen *NF1* de 1.4 megabases, presenta una forma mas grave de la enfermedad, anomalías cognitivas, múltiples neurofibromas, rasgos dismórficos y mayor riesgo de malignización, 2) las delecciones de 3 pares de bases en el exón 17, afectando un aminoácido (c.2970-2972 delAAT) se manifiesta menos grave con manchas café con leche, efélides y ausencia de neurofibromas ¹, 3) las variantes patogénicas en el codón 1809 del exón 29, cursan con estenosis pulmonar y talla baja, características fenotípicas del síndrome de Noonan ², 4) las delecciones de un único aminoácido, p.Met992del, producen un fenotipo indistinguible del síndrome de Legius ³.

Sin embargo, no existe información sobre si hay alguna relación entre las características clínicas y moleculares de pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1 en población mexicana.

Marco teórico

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), también conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, descrita por primera vez por Von Recklinghausen en 1882 ⁴. Tiene una incidencia a nivel mundial de 1 en 2,500 a 3,000 individuos⁵. No contamos con datos epidemiológicos en México. Es una enfermedad autosómica dominante y es considerada una de más frecuentes de este tipo. No presenta predilección por grupo étnico o sexo.

Es un síndrome neurocutáneo, que se caracteriza por una expresividad clínica muy variable y mayor riesgo de desarrollar tumores malignos.

La NF1 es causada por variantes patogénicas en el gen *NF1*. El gen *NF1* esta localizado en el cromosoma 17q11.2. Es un gen muy largo que contiene 60 exones y codifica a la neurofibromina, la cual tiene 2,818 aminoácidos. La proteína neurofibromina regula negativamente la actividad del oncogén RAS.

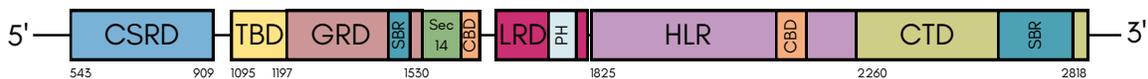


Figura 1. Dominios de la proteína neurofibromina. CSRD cysteine and serine rich domain, TBD tubulin-binding domain, GRD RAS-GAP-related domain, CTD C-terminal domain, HLR HEAT-like repeats, LRD leucine-rich domain, PH pleckstrin homology, SBR syndecan-binding region, TBD tubulin-binding domain.

Entre los principales dominios de la neurofibromina se encuentran los siguientes:

1. **Dominio rico en cisteína y serina (CSRD).** Comprende los aminoácidos 593-999, codificada por los exones 14-21. Este dominio

incrementa la asociación de neurofibromina con actina gracias a la fosforilación. Los pacientes con mutación en este dominio tienen mayor riesgo de desarrollar glioma óptico.

2. **Dominio de unión a tubulina (TBD).** Comprende los aminoácidos 1905-1197, codificada por los exones 25-27. Este dominio interactúa con los microtubulos para controlar la actividad de la neurofibromina y también regula la expresión de melanina. Actualmente no se conoce la función de estos dominios.
3. **Dominio relacionado con RAS-GAP (GRD).** Comprende los aminoácidos 1198-1530, codificados por los exones 27-34. Este dominio tiene actividad RAS-GAP y cuando se muta, la actividad RAS aumenta y altera varias vías moleculares posteriores, incluidas MEK-ERK y PI3K-mTOR. Este dominio interactúa con la proteína precursora de amiloide en los melanosomas de los melanocitos, sugiriendo un rol potencial de las manifestaciones clínicas pigmentarias de NF1. Se menciona que pacientes con NF1 y feocromocitoma han presentado variantes patogénicas en este dominio.
4. **Dominio de unión a sindecanos (SBR).** Comprende los aminoácidos 1357-1473, codificados por los exones 30-33, dentro de la región del dominio de unión a RAS. Se cree que las funciones de este dominio están asociadas con la adhesión celular y la señalización intracelular.
5. **Dominio sec14.** Comprende los aminoácidos 1560-1698, codificados por los exones 35-36. Actualmente no se conoce la función de estos dominios.

6. **Dominio rica en leucina (LRD).** Comprende los aminoácidos 1579-1971, codificado por los exones 35-39. Participa en la inhibición de la metástasis tumoral. Un estudio encontró que 9 de 18 pacientes con variantes patogénicas en esta región, presentaron alteraciones de aprendizaje, problemas esqueléticos incluyendo talla baja, alteraciones tibiales y escoliosis.
7. **Dominio de unión a caveolina.** Son 4 dominios que comprenden los siguientes aminoácidos: 1606-1613, 1658-1666, 1678-1685 y 2102-2109. Son codificados por los exones 28-32. Se ha comprobado que la neurofibromina y la caveolina co-inmunoprecipitan en gran variedad de células. Estos dominios están involucrados en la proteína cinasa C y el AMPc cíclico y participan en la vía FAK, que mantienen el tamaño de las neuronas y afectan la organización del citoesqueleto, respectivamente.
8. **Dominio de homología de pleckstrina (PH).** Comprende los aminoácidos 1715-1816, codificado por los exones 36-37. Este dominio regula la actividad del receptor de serotonina 5-HT₆, para afectar la señalización de AMPc en la corteza.
9. **Dominio de repetición tipo HEAT (HLR).** Comprende los aminoácidos 1825-2428, codificado por los exones 37-49. Se desconoce la función molecular de este dominio, sin embargo las mutaciones en este dominio se asocian con un menor riesgo de glioma de la vía óptica en pacientes con NF1.

10. **Dominio C-terminal (CTD).** Comprende los aminoácidos 2260-2818, codificado por los exones 45-57. Regula el AMPC mediante la activación de la adenilil ciclasa dependiente de la proteína G y la transición de la metafase a la anafase ⁶.

Respecto a las variantes patogénicas en el gen *NF1*, son variantes de novo en aproximadamente el 50% de los casos ⁷. Esto es debido a que se trata de uno de los genes humanos con mayor tasa de mutagénesis. El 80% de las variantes patogénicas de novo se originan en el cromosoma paterno. Cuando se trata de grandes deleciones, se originan principalmente en el cromosoma materno ⁸.

Más de 3,000 mutaciones han sido reportadas (HGMD- Human Gene Mutation Database), sin embargo, son pocas las relaciones genotipo-fenotipo descritas. Esta enfermedad se caracteriza por su amplia variabilidad clínica entre miembros afectados de una familia, individuos afectados no relacionados y en un individuo afectado en las diferentes etapas de su vida. Adicionalmente, la frecuencia de complicaciones aumenta con la edad.

El diagnóstico clínico se basaba en los criterios establecidos desde 1987, por el Consenso del Instituto Nacional de Salud, los cuales fueron revisados y actualizados en 2021. Estos criterios tienen una alta sensibilidad y especificidad en adultos, no se presentan en ciertos niños afectados menores de 8 años.

Criterios establecidos en el Consenso Internacional sobre criterios diagnósticos de neurofibromatosis 1, 2021 ⁹.

A. 2 o más de los siguientes criterios diagnósticos para NF1 en un paciente sin padres afectados:

1. Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm de diámetro máximo en individuos prepúberes y de más de 15 mm de diámetro máximo en individuos pospuberales.
2. Pecas en la región axilar o inguinal (signo de Crowe).
3. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
4. Glioma de la vía óptica.
5. Dos o más nódulos de Lisch del iris identificados mediante examen con lámpara de hendidura o dos o más anomalías coroideas, definidas como brillantes e irregulares obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica.
6. Lesiones óseas típicas (displasia del esfenoides, curvatura anterolateral de la tibia o pseudoartrosis de un hueso largo).
7. Una variante patógena heterocigota de NF1 con una fracción variante del 50% en tejido aparentemente normal, como los glóbulos blancos.

B. Paciente con padres con los criterios diagnósticos especificados en A, se integra diagnóstico con uno o más criterios de los A presentes.

Durante la primera infancia, el diagnóstico de NF1, en pacientes sin antecedentes familiares es difícil, ya que antes esta edad no han presentado todas las manifestaciones de la enfermedad.

En estos casos, el diagnóstico molecular es útil, ya que, la mitad de los afectados no presentan antecedentes familiares y la mayoría de ellos, cumplirán con los criterios hasta los 8 años ¹⁰.

En adultos, el reconocimiento de estos criterios es más fácil que en niños pequeños, sin antecedentes heredofamiliares. Se ha visto en las series pediátricas de mayor tamaño muestral que la edad media al momento del diagnóstico oscila entre los 2,65 y los 4,5 años ¹¹.

Las primeras manifestaciones clínicas, en casi todos los casos, son las lesiones cutáneas. Aproximadamente el 50% de los diagnósticos de NF1, proviene de los dermatólogos ¹².

La presencia de múltiples manchas café con leche (MCCL), durante los primeros meses de vida, en ausencia de antecedentes heredofamiliares, supone el primer criterio diagnóstico o criterio de sospecha de la enfermedad.

La gran variabilidad clínica hace que esta enfermedad pueda afectar prácticamente cualquier sistema. Incluye rasgos menores, mayores y complicaciones sistémicas.

Los rasgos mayores, que corresponden a el patrón clínico característico, consisten en manchas café con leche, nodulos de Lisch, efélides y neurofibromas, se encuentra en la mayoría de los pacientes con NF1 ¹³.

Los rasgos físicos menores, se encuentran en una menor proporción de pacientes. Estos no se incluyen en los criterios diagnósticos. Los mas habituales son talla baja, macrocefalia, rasgos faciales (epicanto, ptosis, hipertelorismo y orejas en rotacion posterior con hélix engrosada) y anomalías torácicas (excavatum y ectus carinatum) ¹⁴.

Otras enfermedades que también intervienen en la vía RAS, comparten estos rasgos por lo que, en ocasiones se dificulta la diferenciación entre unas y otras.

Edad	Rasgos	Complicaciones
Del nacimiento a los 2 años	Manchas café con leche	Neurofibroma
	Macrocefalia	plexiforme
	Talla baja	Displasias óseas
	Anomalías torácicas	Hipertensión
		secundaria
		Glaucoma
		Glioma de la vía óptica
		Escoliosis

Preescolares	Manchas café con leche	Retraso mental
	Efélides	Glioma de vía óptica
	Macrocefalia	Escoliosis
	Talla baja	Hipertensión secundaria
Infancia tardía adolescencia	– Manchas café con leche	Retraso mental
	Efélides	Glioma de via optica
	Macrocefalia	Escoliosis
	Nodulos de Lisch	Hipertension
	Neurofibromas	secundaria
Adultos	Manchas café con leche	Hipertension
	Efélides	secundaria
	Macrocefalia	Neurofibromas
	Nodulos de Lisch	espinales
	Neurofibromas	Tumores endocrinos Carcinoide duodenal

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y complicaciones más frecuentes según grupo de edad ¹⁵.

Manifestaciones cutáneas.

Manchas café con leche. Durante la edad pediátrica, las MCCL son el criterio clínico más importante. Representan el signo cutáneo más frecuente y están presentes en casi el 100% de los pacientes. Suponen el primer indicio de la enfermedad, ya que se pueden observar desde el nacimiento o hacerse

evidentes durante los primeros meses de vida. Se deben contar al menos 6 manchas café con leche, las cuales deben de medir más de 5 mm en la edad infantil y mas de 15 mm en la pubertad, para que sean consideradas criterio diagnóstico. Aumentan de tamaño de manera proporcional al desarrollo del niño y su tono parece depender del fototipo basal del paciente. Tienden a oscurecerse progresivamente a lo largo de la infancia, para aclararse de nuevo durante la edad adulta ¹⁶.

Efélides. Las efélides son lesiones pigmentadas de color marrón de 1 a 2 mm. Corresponden al segundo criterio clínico diagnóstico. El signo de Crowe se refiere a la presencia de pecas axilares e inguinales, es muy característica. Aparecen habitualmente a partir de los 2 años y progresivamente a partir de los cuatro o cinco años de la vida.

Neurofibromas. Los neurofibromas son las neoplasias neurales cutáneas más frecuentes. Para que se considere criterio diagnóstico, deben presentar al menos dos neurofibromas cutáneos o un único neurofibroma plexiforme. A excepción de los neurofibromas plexiformes, que pueden estar presentes en la etapa neonatal, la mayoría de los neurofibromas no se evidencian hasta la pubertad ¹⁷. Aproximadamente el 84% de los pacientes presenta al menos un neurofibroma a los 20 años ¹⁸.

Criterios sin repercusión cutánea.

Nódulos de Lisch. Corresponden a máculas hiperpigmentadas localizadas en el irisi. Son asintomáticas y no repercuten en la visión. Generalmente

aparecen entre los 5 y 10 años ¹⁹. Se diagnostican con valoración oftalmológica con lámpara de hendidura.

Alteraciones coroideas. Recientemente se agregaron como criterio oftalmológico por su alta especificidad y sensibilidad para la NF1.

Glioma de la vía óptica. El glioma de la vía óptica es un tumor del nervio óptico. Esta presente en aproximadamente el 15 al 30% de los pacientes. La mayoría de los niños con glioma de la via optica (59%) padecen NF1 ²⁰. Generalmente tiene localizacion unilateral o quiasmatica y aparecen durante los primeros años de vida. La edad media de diagnóstico oscila entre los 3,8 y los 5,1 años en las diferentes series pediátricas publicadas ²¹. Entre los síntomas asociados de encuentra cefaleas acompañadas de vómitos, pérdida de la agudeza visual y proptosis.

Alteraciones óseas. Son dos manifestaciones óseas características, la displasia del ala del esfenoides y la displasia de huesos, que tambien corresponden a un criterio diagnóstico. Se sospechan por la clínica y posteriormente se confirman mediante pruebas de imagen. La frecuencia de la displasia de huesos largos es de 3 a 5% de los pacientes con NF1. El hueso más frecuentemente afectado es la tibia y se evidencia al inicio de la deambulación por la curvatura anterolateral de la pierna ²². Puede dar lugar a fracturas patológicas y pseudoartrosis ²³. La displasia del ala del esfenoides se presenta en 1% de los pacientes con NF1, suele manifestarse unilateralmente afectando al hueso frontal y a la órbita. Puede dar lugar a

exoftalmos pulsátil con herniación cerebral en la órbita ²⁵. El tratamiento de elección es la reconstrucción quirúrgica del techo de la órbita ²⁶.

Relación genotipo-fenotipo.

No ha sido descrita ampliamente la correlación genotipo-fenotipo. Algunas de las descritas hasta el momento son las siguientes:

1. Delección completa del gen NF1 de 1,4 megabases (tipo 1): condiciona una forma de la enfermedad de mayor gravedad. Se asocia con un mayor número y aparición más temprana de neurofibromas cutáneos y plexiformes, mayor riesgo de desarrollar tumor maligno de la vaina del nervio periférico, anomalías cognitivas más frecuentes y graves, sobrecrecimiento somático y manos y pies grandes y rasgos dismórficos (apariencia facial tosca, frente plana, hipertelorismo ocular, punta nasal ancha, orejas de implantación baja y cuello ancho).

2. Variantes de sentido equivocado de uno de los cinco codones entre 844 y 848 [NM_000267.3], que codifican el dominio rico en cisteína-serina de la neurofibromina: Asociadas a un fenotipo con neurofibromas plexiformes, gliomas de la vía óptica, neoplasias malignas y anomalías esqueléticas en adultos ²⁷.

3. Variante sin sentido Arg1038Gly: se asocia a un fenotipo leve, con características dermatológicas típicas de NF1 pero no con neurofibromas plexiformes cutáneos, subcutáneos o superficiales.

4. Variantes sin sentido que afectan a p.Met1149: se han asociado con un fenotipo leve caracterizado por características dermatológicas, problemas de aprendizaje y características del síndrome NF1-Noonan.

5. Variantes sin sentido que afectan a p.Arg1276: se han asociado con una frecuencia mayor de malformaciones cardiovasculares, especialmente estenosis pulmonar, fenotipo NF1-Noonan y neurofibromas espinales sintomáticos.

6. Variantes sin sentido que afectan a p.Lys1423: se han asociado con frecuencias más altas de neurofibromas plexiformes, problemas de aprendizaje, malformaciones cardiovasculares (especialmente estenosis pulmonar) y fenotipo NF1-Noonan.

7. Variantes sin sentido que afectan a p.Arg1809: se han asociado con múltiples manchas café con leche, problemas del aprendizaje, talla baja y estenosis pulmonar con ausencia de neurofibromas cutáneos o plexiformes.

Planteamiento del problema

La neurofibromatosis tipo 1 es la enfermedad neurocutánea más frecuente, pero el número de trabajos en que se recogen los datos clínicos y genéticos en pacientes pediátricos es escaso. Aunado a la dificultad del diagnóstico clínico de la neurofibromatosis tipo 1 en edades pediátricas tempranas, puesto que los signos no están presentes desde el nacimiento y algunas veces solo aparecen en la adolescencia o adultez, es un reto la identificación de la enfermedad.

Se ha tratado de establecer una relación genotipo-fenotipo en NF1 con la finalidad de realizar intervenciones tempranas o de manera preventiva, para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las variantes patogénicas que se destacan por presentar un fenotipo clínico en particular, han sido descritas por M. Upadhyaya (2007). La mayor parte de estas descripciones fueron realizadas de pacientes del reino unido y de población norteamericana, en su mayoría, adultos.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un hospital de tercer nivel en el que se atiende multidisciplinariamente a pacientes con neurofibromatosis tipo 1. A pesar de haber descripciones previas de una relación genotipo-fenotipo en la NF1, no hay reportes de esta relación en México y no se conoce si puede existir una relación fenotipo-genotipo en particular en pacientes pediátricos.

Pregunta de investigación

¿Existe una relación genotipo-fenotipo en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1?

Justificación

Hasta el momento han sido pocas las relaciones genotipo-fenotipo descritas. Este trabajo permitirá mostrar en base a el diagnóstico clínico y genético, el análisis detallado del comportamiento y evolución de la enfermedad. Ofreciendo una mirada integral, ya que además de describir la clínica característica en población pediátrica, también se plantea identificar las complicaciones a corto y largo plazo, especialmente la relación con patología tumoral maligna, lo que puede disminuir drásticamente la expectativa de vida de los pacientes, contribuyendo el seguimiento, tratamiento y toma de decisiones de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

Hipótesis

Más del 20% de los pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1 tienen una relación en la expresión genotipo-fenotipo.

Objetivos

Objetivo general

- Describir las características clínicas y moleculares de pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1.

Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de las manifestaciones clínicas de NF1 en pacientes pediátricos.
- Identificar y describir la frecuencia de las complicaciones en pacientes pediátricos con NF1.
- Evaluar aspectos clínicos asociados a buen o mal pronóstico.

Métodos

Tipo de estudio	- Observacional, retrospectivo.
Población de estudio	- Pacientes entre 0 y 18 años. - Sexo femenino o masculino. - Pacientes con diagnóstico clínico basado en el consenso internacional sobre criterios diagnósticos de neurofibromatosis publicados en 2021 y con estudio molecular confirmatorio de neurofibromatosis tipo 1. - Pacientes a cargo del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).
Período de estudio	- Expedientes recabados del año 2018 al 2024.
Recolección de la muestra	- Revisión de expedientes.
Desarrollo del estudio	- De manera retrospectiva, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con neurofibromatosis tipo 1 con diagnóstico clínico y molecular con la finalidad de determinar su evolución clínica.
Lugar de trabajo	- HIMFG.
Criterios de inclusión	- Pacientes en seguimiento vistos en el HIMFG. - Edad entre 0 y 18 años.
Criterios de exclusión	- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Plan de análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva.

Descripción de variables

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Designación
Sexo	Cualitativa. Independiente. Dicotómica.	Identidad sexual a la que pertenecen los seres humanos, que incluye las características, biológicas, anatómicas, fisiológicas y socioculturales que poseen.	Designación como femenino y masculino.	Nominal.	Femenino. Masculino.
Edad	Cuantitativa. Independiente.	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el día actual.	Se expresa en años cumplidos al momento de la evaluación.	Nominal. Discreta.	0 – 18 años.
Edad al diagnóstico	Cuantitativa. Independiente.	Momento en el que tras un proceso se identifica una enfermedad,	Edad reportada en el expediente.	Nominal. Discreta.	0 – 18 años.

		afección o lesión por sus signos y síntomas.			
Complicación	Dependiente. Cualitativa. Nominal.	Problema médico que se presenta durante el curso de la enfermedad.	Fecha reportada en el expediente.	Ordinal.	Neurológicas Neoplásicas Óseas Vasculares Dermatológicas Cardiológicas
Edad al momento de la aparición de complicaciones	Cuantitativa. Independiente.	Momento en el que, tras el diagnóstico de la enfermedad, presenta complicaciones asociadas a la misma.	Fecha reportada en el expediente.	Nominal. Discreta.	0 – 18 años.
Tiempo entre el diagnóstico de NF1 y aparición de complicaciones	Cuantitativa. Dependiente.	Intervalo entre el momento en que se realiza el diagnóstico y la aparición de complicaciones.	Intervalo entre el momento en que se realiza el diagnóstico y la aparición de las complicaciones de acuerdo con las fechas	Nominal.	Años.

			reportadas en el expediente.		
Signos y síntomas frecuentes	Dependiente. Cualitativa.	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza.	Signos y síntomas reportados en los criterios diagnósticos de NIH para neurofibromatosis tipo 1.	Ordinal.	Los mencionados en el consenso internacional sobre criterios diagnosticos de neurofibromatosis publicados en 2021.
Variante patogénica molecular	Cualitativa.	Cambio en la secuencia de ADN de un gen, que hace que una persona tenga o esté en riesgo de presentar determinadas enfermedades o trastornos genéticos.	Variante patogénica reportada en diagnóstico molecular confirmatorio en expediente.	Nominal.	Sin sentido. Cambio en el marco de lectura. Sitio de splicing.

Resultados del estudio

Se evaluaron 50 expedientes de pacientes que tuvieron el diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1 de acuerdo con los criterios del consenso internacional publicados en 2021. De éstos, se descartaron 38 expedientes debido a que no contaban con diagnóstico molecular confirmatorio, reduciendo la población de estudio a 12 pacientes.

Aspectos demográficos.

De los 12 casos evaluables, se encontró que el 66.6% fueron del género femenino y el 33.3% del género masculino, con una relación F:M de 2:1.

El rango de edad actual de los pacientes estudiados fue de 2 a 18 años, con una media de 9.5 años.

El rango de edad al diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 fue de 1 año hasta 7 años, con una media de 2 años 9 meses.

En el 41.6% de los casos, el diagnóstico de neurofibromatosis se estableció en el primer año de vida.

Respecto al diagnóstico nutricional actual de los pacientes, 41.6% se mostraron eutróficos, el 33.3% con desnutrición y el 25% con sobrepeso.

Respecto a la talla, la mitad de los pacientes contaban con talla baja y el resto presentaron talla normal.

El perímetro cefálico de los pacientes se encontraba normal en el 75% de los pacientes y un 25% de los pacientes con macrocefalia.

Tabla 1. Aspectos demográficos.

Paciente	Sexo	Tipo de variante	Variante (cDNA)	Variante (proteína)	Edad actual	Peso actual	Diagnóstico nutricional	Talla actual	PC
1	M	Sin sentido (patogénica)	c.4537C>T	p.Arg1513*	18 años	46.9 kg (p50)	Eutrófico	172 cm (p27)	55.5 cm (p50)
2	F	Sin sentido (patogénica)	c.3562C>T	p.Gln1188*	12 años	48.5 kg (p79)	Eutrófico	149 cm (p41)	55.3 cm (p74)
3	F	Sentido equivocado (probablemnete patogénica)	c.1885G>A	p.Gly629Arg	8 años	33.35 kg (p85)	Sobrepeso	133 cm (p67)	56 cm (p99) Macrocefalia
4	M	Sin sentido (patogénica)	c.7095dup	p.Asn2366*	10 años	40.7 kg (p90)	Sobrepeso	136.4 cm (p10)	56 cm (p95) Macrocefalia
5	M	Sin sentido (patogénica)	c.6347C>G	p.Ser2116*	4 años	17 kg (p50)	Eutrófico	104 cm (p45)	52 cm (p74)
6	F	Sin sentido (patogénica)	c.3301C>T	p.Gln1101*	8 años	28.1 kg (p65)	Eutrófico	126 cm (p34)	52 cm (p96) Macrocefalia
7	F	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	c.1756_1759del	p.Thr586valfs*18	6 años	14.9 kg (p1)	Desnutrición	103 cm (p1) Talla baja	50.2 cm (p26)
8	F	Sitio de splicing (patogénica)	c.3113+1G>T	Splice donor	15 años	44.9 kg (p19)	Eutrófico	142 cm (p1) Talla baja	55 cm (p55)
9	F	Sitio de splicing (VUS)	c.1062+3A>C	Sitio donador del splicing	13 años	29.1 kg (p1)	Desnutrición	143 cm (p1) Talla baja	53.5 cm (p12)
10	F	Sitio de splicing (patogénica)	c.2991-1G>A	Sitio donador del splicing	10 años	23.5 kg (p1)	Desnutrición	124 cm (p1) Talla baja	54 cm (p63)
11	F	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	c.823_827del	p.Ile275Valfs*14	9 años	20.5 kg (p1)	Desnutrición	121.5 cm (p1) Talla baja	52.3 cm (p37)
12	M	Indel con corrimiento del marco de lectura (VUS*)	c.6661_6672delin sGCAGATTGCA TT	p.Pro2221Alafs*15	2 años	14.9 kg (p91)	Sobrepeso	94 cm (p1) Talla baja	48 cm (p29)

VUS*: variante de significado incierto (variant of uncertain significance).

Manifestaciones clínicas.

Respecto a las manifestaciones clínicas, el 100% de los pacientes presentó como manifestación clínica inicial las manchas café con leche y este dato fue también el más frecuente.

Entre otras manifestaciones de la enfermedad se presentaron neurofibromas en el 66.6% de los pacientes. De estos pacientes el 62.5% presentó neurofibromas subcutáneos y el 37.5% correspondió a neurofibromas de tipo plexiformes.

Las efélides se presentaron en el 33.3% de los pacientes.

Respecto a las complicaciones oftálmicas se presentaron nódulos de Lisch en el 25% de los pacientes.

El tiempo entre la edad de diagnóstico y la aparición de la primera complicación asociada a la enfermedad es de 3.4 años (figura 6).

Se buscaron complicaciones de tipo neurológicas, neoplásicas, óseas, vasculares, dermatológicas y cardiológicas.

Las complicaciones neurológicas (glioma del nervio óptico unilateral o bilateral, epilepsia focal estructural, discapacidad intelectual, hipoacusia) se presentaron en el 75% de los pacientes. El 55.5% presentó glioma del nervio óptico. De estos casos, el 60% fueron de manera bilateral y el 40% de manera unilateral. La segunda complicación neurológica más frecuente fue la discapacidad intelectual, presentándose en el 22%. Esta discapacidad intelectual en todos los pacientes afectados fue catalogada como leve.

Las complicaciones neurológicas menos frecuentemente observadas fueron la epilepsia focal estructural, presente en el 11.1% de los pacientes y la hipoacusia moderada bilateral, en el 11.1% de los pacientes.

La única complicación esquelética que se presentó en nuestra población estudiada fue la escoliosis, en el 16.6% de los pacientes, siendo leve en todos los casos.

Otro tipo de complicaciones que se encontraron fueron las cardíacas. La presencia de un fibroma intracardiaco (localizado en el anillo tricúspideo) en el 8.3% de los pacientes. En las dermatológicas se encontró la presencia de un paciente con xantogranuloma juvenil, correspondiendo al 8.3%.

Ninguno de los pacientes presentó complicaciones de tipo neoplásicas malignas ni vasculares al momento de realizar este estudio.

Tabla 2. Variante identificada y tiempo de aparición de complicaciones.

Paciente	Variante (cDNA)	Variante (proteína)	Tipo de variante	Edad	Edad al diagnóstico	Edad al momento de la aparición de complicaciones	Tiempo entre el diagnóstico de NF1 y aparición de complicaciones
1	c.4537C>T	p.Arg1513*	Sin sentido (patogénica)	18 años	1 año	13 años	12 años
2	c.3562C>T	p.Gln1188*	Sin sentido (patogénica)	12 años	7 años	7 años	< 1 año
3	c.1885G>A	p.Gly629Arg	Sentido equivocado (probable mutación patogénica)	8 años	2 años	2 años	< 1 año
4	c.7095dup	p.Asn2366*	Sin sentido (patogénica)	10 años	7 años	9 años	1 año
5	c.6347C>G	p.Ser2116*	Sin sentido (patogénica)	4 años	2 años	2 años	< 1 año
6	c.3301C>T	p.Gln1101*	Sin sentido (patogénica)	8 años	5 años	6 años	1 año
7	c.1756_1759del	p.Thr586Valfs*18	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	6 años	1 año	4 años	3 años
8	c.3113+1G>T	Splice donor	Sitio de splicing (patogénica)	15 años	2 años	13 años	11 años
9	c.1062+3A>C	Sitio donador del splicing	Sitio de splicing (VUS*)	13 años	1 año	10 años	10 años
10	c.2991-1G>A	Sitio donador del splicing	Sitio de splicing (patogénica)	10 años	1 año	1 año	1 año
11	c.823_827del	p.Ile275Valfs*14	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	9 años	5 años	8 años	3 años
12	c.6661_6672delinsGCAGATTGCATT	p.Pro2221Alafs*15	Indel con corrimiento del marco de lectura (VUS*)	2 años	1 año	1 año	< 1 año

VUS*: variante de significado incierto (variant of uncertain significance).

Aspectos genéticos y moleculares.

En el 66.6% de los casos, los pacientes no contaban con ningún antecedente familiar, por lo que se trató de casos de presentación de novo y en el 33.3% se trató de pacientes con antecedentes familiares (figura 2).

Respecto a los tipos de variantes patogénicas que se presentaron, el 41.6% corresponde a variantes sin sentido, seguida de variantes patogénicas en corrimiento de marco de lectura en el 25 %, variantes en el sitio de splicing en el 25% y variante de sentido equivocado en 8.3% (figura 3).

Las variantes genéticas identificadas fueron clasificadas de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG). El 75% presentó una variante genética patogénica en estado heterocigoto, el 16.6% presentó una variante VUS, es decir de significado incierto y el 8.3% una variante genética probablemente patogénica.

Tabla 3. Variante identificada y sus manifestaciones clínicas.

Paciente	Variante (cDNA)	Variante (proteína)	Tipo de variante	Presentación	MCCL	Neurofibromas	Eférides	Lisch	Gloma del nervio óptico	Otras
1	c.4537C>T	p.Arg1513*	Sin sentido (patogénica)	De novo	+	+	-	-	-	-
2	c.3562C>T	p.Gln1188*	Sin sentido (patogénica)	De novo	+	+	-	+	+	Epilepsia focal estructural. Escoliosis.
3	c.1885G>A	p.Gly629Arg	Sentido equivocado (probablemente patogénica)	De novo	+	-	-	-	+	-
4	c.7095dup	p.Asn2366*	Sin sentido (patogénica)	Familiar	+	+	-	+	+	-
5	c.6347C>G	p.Ser2116*	Sin sentido (patogénica)	Familiar	+	+	+	-	-	-
6	c.3301C>T	p.Gln1101*	Sin sentido (patogénica)	De novo	+	+	+	-	+	-
7	c.1756_1759del	p.Thr586Valfs*18	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	De novo	+	+	-	-	-	Discapacidad intelectual. Escoliosis. Fibroma en anillo triscuspidado.
8	c.3113+1G>T	Sitio donador del splicing	Sitio de splicing (patogénica)	De novo	+	+	-	-	+	-
9	c.1062+3A>C	Sitio donador del splicing	Sitio de splicing (VUS*)	Familiar	+	+	+	-	-	-
10	c.2991-1G>A	Sitio aceptor del splicing	Sitio de splicing (patogénica)	De novo	+	-	+	-	-	Xantogranuloma juvenil. Escoliosis.
11	c.823_827del	p.Ile275Valfs*14	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	Familiar	+	-	-	+	-	Discapacidad intelectual.
12	c.6661_6672delinsGCAGATTG CATT	p.Pro2221Alafs*15	Indel con corrimiento del marco de lectura (VUS*)	De novo	+	-	-	-	-	Hipoacusia moderada bilateral.

VUS*: variante de significado incierto (variant of uncertain significance).

Ningún paciente presentó la misma variante en el gen NF1. En la tabla 3, se enlista el tipo de variante identificada en cada paciente y las manifestaciones clínicas descritas.

En la tabla 4, se puede observar el tipo de variante, así como el exón y el dominio afectados en cada paciente.

Tabla 4. Tipo de variante, exón y dominio afectado en cada paciente.

Paciente	Variante (cDNA)	Variante (proteína)	Tipo de variante	Exón	Intrón	Dominio afectado
1	c.4537C>T	p.Arg1513*	Sin sentido (patogénica)	35	-	Dominio sec14
2	c.3562C>T	p.Gln1188*	Sin sentido (patogénica)	27	-	Dominio TBD
3	c.1885G>A	p.Gly629Arg	Sentido equivocado (probablemente patogénica)	17	-	Dominio rico en cisteína
4	c.7095dup	p.Asn2366*	Sin sentido (patogénica)	48	-	Dominio HLR
5	c.6347C>G	p.Ser2116*	Sin sentido (patogénica)	41	-	Dominio HLR
6	c.3301C>T	p.Gln1101*	Sin sentido (patogénica)	25	-	Dominio TBD
7	c.1756_1759del	p.Thr586valfs*18	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	16	-	Primer dominio
8	c.3113+1G>T	Splice donator	Sitio de splicing (patogénica)	23	22	Entre primer y segundo dominio
9	c.1062+3A>C	Sitio donador del splicing	Sitio de splicing (VUS*)	9	9	Antes del inicio, extremo 5 prima
10	c.2991-1G>A	Sitio donador del splicing	Sitio de splicing (patogénica)	23	22	Entre primer y segundo dominio
11	c.823_827del	p.Ile275Valfs*14	Delección con corrimiento de marco de lectura (patogénica)	8	-	Antes del inicio, extremo 5 prima
12	c.6661_6672delinsGCAGATTGCATT	p.Pro2221Alafs*15	Indel con corrimiento del marco de lectura (VUS*)	45	-	Dominio HLR

VUS*: variante de significado incierto (variant of uncertain significance).

Discusión

En este trabajo el principal objetivo fue describir las características clínicas y moleculares de pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1 y de esta manera, conocer si en la población pediátrica hay una relación fenotipo-genotipo. Es evidente la diversidad clínica de la población pediátrica con neurofibromatosis tipo 1, con base a nuestra revisión de expedientes en 5 años en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

De un total de 50 pacientes con diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1, solo se contó con 12 pacientes con estudio molecular confirmatorio de neurofibromatosis tipo 1.

Respecto al género de los pacientes, su mayoría (66.6%) correspondió al género femenino, en más de un 50%, a pesar de que la literatura comenta que afecta por igual a ambos géneros.

El rango de edad al diagnóstico fue de 1 año hasta 7 años, con una media de 2 años 9 meses, bastante similar a los que las series pediátricas de mayor tamaño muestral mencionan, oscilando entre los 2,65 a los 4,5 años ²⁸.

En nuestro estudio se encontró que hasta el 41.6%, es decir la mayoría estos pacientes se encontraron eutróficos, seguido de un 33.3% de pacientes con desnutrición y el 25% con sobrepeso. Hasta este momento no se ha descrito en la literatura algún tipo de asociación entre algún estado nutricional específico con la NF1.

El perímetro cefálico de los pacientes se encontraba normal en el 75% de los pacientes y un 25% de los pacientes con macrocefalia, el cual es otro hallazgo relacionado a la NF1. La mayoría de los pacientes con variante sin sentido y de sentido equivocado presentaron macrocefalia, a diferencia de los pacientes con variante de sitio splicing o con corrimiento del marco de lectura los cuales no presentaron alteraciones en el perímetro cefálico.

Entre las alteraciones esqueléticas, el 50% de nuestros pacientes presentaron talla baja ¹, la cual como se menciona en la literatura es uno de los hallazgos más comunes en pacientes con NF1. Todos los pacientes con tipo de variante de sitio splicing y con corrimiento del marco de lectura presentaron talla baja, por el contrario, los pacientes con los tipos de variante sin sentido y de sentido equivocado no presentaron alteración en la talla.

Las lesiones óseas son las menos comunes, pero se consideran patognomónicas la pseudoartrosis de tibias, sin embargo, no presentó ninguno de nuestros pacientes dicha complicación, únicamente presentaron escoliosis en un 16%, asociadas a variantes con corrimiento de marco de lectura y en sitio de splicing.

En cuanto a las características clínicas de la paciente se observó que las manchas café con leche son la primera manifestación clínica de la enfermedad, siendo del 100%, lo cual apoya los datos reportados con la literatura. Todas las variantes estuvieron asociadas en un 100% a las manchas café con leche.

Los neurofibromas se reportan en el 66.6% de los pacientes, de los cuales el 62.5% fueron de tipo subcutáneos y en el 37.5% de tipo plexiformes. Los neurofibromas estuvieron presentes en casi todos los pacientes con variante sin sentido, siendo más frecuentes los de tipo subcutáneo en el 80% y 20% de tipo plexiforme. Los neurofibromas plexiformes estuvieron presentes en pacientes con variante de corrimiento de marco de lectura y sitio de splicing.

En contraste con lo anterior, los nódulos de Lisch no fueron tan comunes como lo reportado en la literatura, los cuales han sido reportados en hasta el 90% de los casos ¹, a diferencia del 25% encontrado en esta revisión. Esto se podría explicar por la edad a la que estos pacientes fueron examinados oftalmológicamente, pues es reconocido que la incidencia de estos aumenta en etapa de adolescencia y adultez.

Las efélides, referidas en hasta un 80% en menores de 6 años, no fueron un hallazgo característico en el presente grupo pues solo estuvo presente en 33.3% de los pacientes. Las efélides estuvieron asociadas a las variantes sin sentido en un 40% y con sitio de splicing en un 66.6%.

La discapacidad intelectual estuvo presente en todos los pacientes con corrimiento de marco de lectura. La discapacidad intelectual está ligada a una discapacidad social grave para estos pacientes, lo cual repercute en su calidad de vida.

La epilepsia focal estructural se asoció a la variante sin sentido.

La variante de sitio splicing se asoció al xantogranuloma juvenil, el cual, a su vez, se encuentra asociado a la leucemia mielomonocítica juvenil, por tanto,

se beneficiaría de una vigilancia aún más estrecha, pues necesitan un manejo temprano multidisciplinar e individualizado.

La neurofibromatosis tipo 1, predispone a los pacientes al desarrollo de neoplasias benignas, como malignas. Se realizó vigilancia en cada uno de los pacientes por el alto riesgo de presentar tumores malignos y neoplasias hematológicas en la NF1, con el objetivo de iniciar de manera temprana su manejo terapéutico, como quimioterapia, radioterapia o manejo quirúrgico. En nuestro estudio no se encontró ninguna variante asociada a complicaciones de tipo neoplásicas malignas, hasta este momento. Sin embargo, estas malignidades pueden desarrollarse en etapas posteriores de la vida. Cnoseen reporta que sólo el 4% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, tendrán complicaciones durante la edad pediátrica. En el grupo de Sorensen et al, de 212 pacientes seguidos por más de 40 años, el 45% presentó neoplasias en los siguientes 40 años. Lo cual nos indica la importancia del seguimiento de estos pacientes.

Por otro lado, respecto a las tumoraciones de tipo benignas, el glioma del nervio óptico fue en general, la complicación más frecuente, con una frecuencia más alta de la que nos reportan estudios previos. Estuvieron altamente asociados a las variantes sin sentido, con una incidencia de 83.3%, distinto a lo que nos comenta la literatura, que ocurre entre un 15-20% de los pacientes ¹.

La importancia del diagnóstico genético y molecular para un diagnóstico clínico preciso de un paciente recae en que como lo dice la literatura hasta el 50% de los pacientes serán casos de novo, es decir sin antecedentes

familiares. En nuestro estudio es incluso más alto el porcentaje de lo que nos dice la literatura, siendo de 66.6% y un 33.3% contaba con antecedentes familiares de neurofibromatosis tipo 1.

Ninguno de nuestros pacientes presentó la misma variante genética de las ya descritas en esta investigación, lo cual concuerda con lo ya reportado, ya que la gran mayoría de las variantes son privadas. Por esta razón, no fue posible establecer una relación fenotipo-genotipo en un gran número de pacientes. De acuerdo con esto, por el tamaño de muestra, no es posible responder a la pregunta de investigación y se requieren investigaciones futuras para poder aceptar o rechazar la hipótesis planteada.

Sin embargo, al no haber anteriormente una descripción clínica y molecular de estos pacientes, consideramos que este estudio es el primer paso para poder establecer una relación fenotipo-genotipo en un futuro.

De acuerdo con Mo J. et al, puede existir una relación fenotipo-genotipo en la NF1, dependiendo del dominio afectado de la neurofibromina. A continuación, se describe el tipo de variante de cada paciente, las manifestaciones clínicas asociadas y la posición de la variante en los dominios de la proteína (figura 2):

- **Paciente 1:** Variante sin sentido c.4537C>T p.Arg1513*. Esta variante se asoció a manchas café con leche y neurofibromas subcutáneos. En esta variante se encuentra afectado el dominio sec14, el cual aun se desconoce su función.
- **Paciente 2:** Variante sin sentido c.3562C>T p.Gln1188*. Esta variante se asoció a manchas café con leche, neurofibromas subcutáneos,

nódulos de Lisch, glioma del nervio óptico, epilepsia focal estructural y escoliosis. En esta variante se encuentra afectado el dominio TBD, el cual aún se desconoce su función.

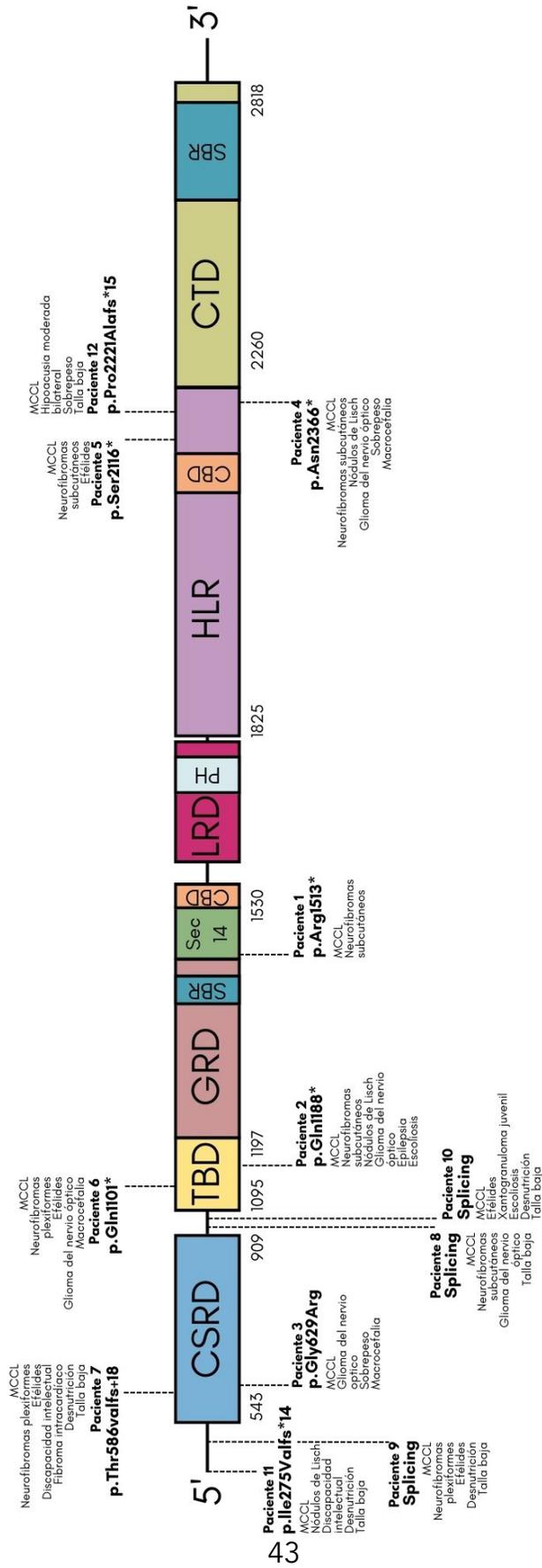
- **Paciente 3:** Variante de sentido equivocado c.1885G>A p.Gly629Arg. Esta variante se asoció a manchas café con leche, glioma del nervio óptico, sobrepeso y macrocefalia. En esta variante se encuentra afectado el dominio CSRD, los pacientes con mutación en este dominio tienen mayor riesgo de desarrollar glioma óptico, lo cual concuerda con la expresión clínica de este paciente.
- **Paciente 4:** Variante sin sentido c.7095dup p.Asn2366*. Esta variante se asoció a manchas café con leche, neurofibromas subcutáneos, nódulos de Lisch, glioma del nervio óptico, sobrepeso y macrocefalia. En esta variante se encuentra afectado el dominio HLR, los pacientes con mutación en este dominio tienen menor riesgo de desarrollar glioma óptico, sin embargo, no fue el caso de este paciente pues si presento glioma del nervio óptico.
- **Paciente 5:** Variante sin sentido c.6347C>G pSer2116*. Esta variante se asoció a manchas café con leche, neurofibromas subcutáneos y efélides. En esta variante se encuentra afectado el dominio HLR, los pacientes con mutación en este dominio tienen menor riesgo de desarrollar glioma óptico, lo cual concuerda con la expresión clínica de este paciente hasta este momento.
- **Paciente 6:** Variante sin sentido c.3301C>T pGln1101*. Esta variante se asoció a manchas café con leche, neurofibromas plexiformes, efélides,

glioma del nervio óptico y macrocefalia. En esta variante se encuentra afectado el dominio TBD, el cual aún se desconoce su función.

- **Paciente 7:** Variante deleción con corrimiento en el marco de lectura c.1756_1759del pThr586valfs*18. Esta variante se asoció a manchas café con leche, neurofibromas plexiformes, efélides, discapacidad intelectual, fibroma en anillo tricúspideo, desnutrición y talla baja. En esta variante se encuentra afectado el dominio CSRD, los pacientes con mutación en este dominio tienen mayor riesgo de desarrollar glioma óptico.
- **Paciente 8:** Variante sitio de splicing c.3113+1G>T. Esta variante se asoció a manchas café con leche, neurofibromas subcutáneos, glioma del nervio óptico y talla baja. Esta variante afecta el intrón 22, localizado entre el primer y segundo dominio.
- **Paciente 9.** Variante sitio de splicing c.1062+3A>C. Esta variante se asoció a manchas café con leche, neurofibromas plexiformes, efélides, desnutrición y talla baja. Esta variante afecta el intrón 9, localizado en la región anterior al primer dominio. Según Mo J. et al, hay controversia en las variantes que se encuentran en la región del extremo 5', algunos reportes indican que hay mayor frecuencia de asociación con glioma óptico, lo cual concuerda con la presentación de nuestro paciente.
- **Paciente 10.** Variante sitio de splicing c.2991-1G>A. Esta variante se asoció a manchas café con leche, efélides, xantogranuloma juvenil, escoliosis, desnutrición y talla baja. Esta variante afecta el intrón 22, localizado entre el primer y segundo dominio.

- **Paciente 11:** Variante deleción con corrimiento de marco de lectura c.823_827del p.lle275Valfs*14. Esta variante se asoció a manchas café con leche, nódulos de Lisch, discapacidad intelectual, desnutrición y talla baja. Esta variante afecta los aminoácidos anteriores al primer dominio, hacia el extremo 5'. En este caso, no hay relación con el desarrollo de glioma óptico, como lo describe Mo J. et al.
- **Paciente 12:** Indel con corrimiento del marco de lectura c.6661_6672delinsGCAGATTTGCATT p.Pro2221Alafs*15. Esta variante se asoció a manchas café con leche, hipoacusia moderada bilateral, sobrepeso y talla baja. En esta variante se encuentra afectado el dominio HLR, los pacientes con mutación en este dominio tienen menor riesgo de desarrollar glioma óptico, lo cual concuerda con la expresión clínica de este paciente hasta este momento.

Figura 2.



Conclusión

Hasta el momento no hay nada descrito en pacientes pediátricos mexicanos con neurofibromatosis tipo 1 y su relación entre genotipo y fenotipo.

Desde la identificación del gen *NF1* en la década de 1990, se han logrado grandes avances en la comprensión de esta proteína. Décadas de investigación han arrojado importantes conocimientos sobre los diferentes dominios de la proteína y ha quedado claro que, si bien la actividad RAS-GAP de la neurofibromina es la característica molecular clave, otros dominios también desempeñan un papel en la generación de síntomas clínicos.

Esta investigación contribuyó con nueva información sobre la caracterización clínica de la enfermedad en nuestra población, ya que sugiere una correlación entre genotipo y fenotipo de NF1. Estos hallazgos de tienen el potencial de ser clínicamente útiles, por lo que es necesario que todos nuestros pacientes con diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1, cuenten con el diagnóstico molecular confirmatorio.

Cronograma de actividades

- Agosto 2022 – Julio 2023: Elaboración del protocolo de tesis.
- Agosto 2023 – Diciembre 2023: Recolección de datos.
- Enero 2024 – Marzo 2024: Análisis de resultados.
- Abril 2024 – Mayo 2024: Redacción de resultados y análisis.

Referencias bibliográficas

1. Upadhyaya, M. et al., 2007. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970- 2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotypephenotype correlation. *American journal of human genetics*, 80(1), pp.140–51.
2. Santoro, C. et al., 2015. Arg1809 substitution in neurofibromin: further evidence of a genotype–phenotype correlation in neurofibromatosis type 1. *European Journal of Human Genetics*, 23(11), pp.1460–1461.
3. Rojnueangnit, K. et al., 2015. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: GenotypePhenotype Correlation. *Human Mutation*, 36(11), pp.1052–1063.
4. G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu S, Dan D, Vlad AM. Von Recklinghausen's disease--elements of clinical practice. *Rom J Intern Med*. 2006;44(4):377-87. PMID: 18386614.
5. GutmannDH, AylsworthA, CareyJC, KorfB, MarksJ, PyeritzRE, MD,etal. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278 (1): 51-60.
6. Mo, J., Moye, S. L., McKay, R. M., & Le, L. Q. (2022). Neurofibromin and suppression of tumorigenesis: beyond the GAP. *Oncogene*, 41(9), 1235-1251.
7. Huson SM. Neurofibromatosis: historical perspective, classification and diagnostic criteria. *The Neurofibromatoses: A Pathogenic and Clinical Overview*. Edited by SM Huson, RAC Hughes. London, Chapman & Hall Medical, 1994. P. 1-22.
8. Ruggieri M, Upadhyaya M, Di Rocco C, Gabriele A, Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis type 1 and related disorders. In: Ruggieri M, Pascual- Castroviejo I, Di Rocco C, eds. *Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes* NewYork: Springer, 2008 51-151.
9. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ,

- Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. Epub 2021 May 19. PMID: 34012067; PMCID: PMC8354850.
10. Legius Eric, Messiaen Ludwine, Wolkenstein Pierre, et al. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45:575-578
 11. Legius Eric, Messiaen Ludwine, Wolkenstein Pierre, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine* (2021) 23:1506 – 1513.
 12. M.H. Cnossen, A. de Goede-Bolder, K.M. van den Broek, C.M.E. Waasdorp, A.P. Oranje, H. Stroink, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child.*, 78 (1998), pp. 408-412
 13. M.H. Cnossen, F.J. Smit, A. de Goede-Bolder, P.G. Frets, H.J. Duivenvoorden, M.F. Niermeijer. Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr.*, 156 (1997), pp. 482-487
 14. Ruggieri M, Upadhyaya M, Di Rocco C, Gabriele A, Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis type 1 and related disorders. In: Ruggieri M, Pascual- Castroviejo I, Di Rocco C, eds. *Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes* NewYork: Springer, 2008 51-151.
 15. Friedman D. Neurofibromatosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. Updated 2019. Duat Rodríguez, G.Á. Martos Moreno, Y. Martín Santo-Domingo, A. Hernández Martín, J.M. Espejo-Saavedra Roca, M.L. Ruiz-Falcó Rojas, J. Argente, Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica, *Anales de Pediatría*, Volume 83, Issue 3, 2015, Pages 173- 182, ISSN 1695-4033.

16. Duong, T.A. et al., 2011. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology*, 222(3), pp.269–273.
17. Williams, V.C. et al., 2009. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, 123(1), pp.124–33.
18. DeBella, K., Szudek, J. & Friedman, J.M., 2000. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, 105(3), pp.608–614.
19. Williams, V.C. et al., 2009. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, 123(1), pp.124–33.
20. Nicolin, G. et al., 2009. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatric Blood and Cancer*, 53(7), pp.1231–1237.
21. Boulanger, J.M. & Larbrisseau, A., 2005. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 32(2), pp.225–31.
22. Feldman, D.S., Jordan, C. & Fonseca, L., 2010. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 18(6), pp.346–357.
23. Stevenson, D.A. et al., 2013. Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. *Journal of pediatric orthopedics*, 33(3), pp.269–75.
24. Rommel, F.R. et al., 2016. Sphenoid Wing Dysplasia with Pulsatile Exophthalmos in Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics*, 47(4), pp.278–9.
25. Niddam, J. et al., 2014. Treatment of sphenoid dysplasia with a titanium- reinforced porous polyethylene implant in orbitofrontal neurofibroma: Report of three cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(8), pp.1937–1941.
26. Bettegowda C, Upadhyaya M, Evans DG, Kim A, Mathios D, Hanemann CO, et al. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis and their potential clinical use. *Neurology*. 2021;97:S91–S98.

27. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S, Hsiao MC, Chen Z, Balasubramanian M, Barnett CP, Becker TA, Ben-Shachar S, Bertola DR, Blakeley JO, Burkitt-Wright EMM, Callaway A, Crenshaw M, Cunha KS, Cunningham M, D'Agostino MD, Dahan K, De Luca A, Destrée A, Dhamija R, Eoli M, Evans DGR, Galvin-Parton P, George-Abraham JK, Gripp KW, Guevara-Campos J, Hanchard NA, Hernández-Chico C, Immken L, Janssens S, Jones KJ, Keena BA, Kochhar A, Liebelt J, Martir-Negron A, Mahoney MJ, Maystadt I, McDougall C, McEntagart M, Mendelsohn N, Miller DT, Mortier G, Morton J, Pappas J, Plotkin SR, Pond D, Rosenbaum K, Rubin K, Russell L, Rutledge LS, Saletti V, Schonberg R, Schreiber A, Seidel M, Siqveland E, Stockton DW, Trevisson E, Ullrich NJ, Upadhyaya M, van Minkelen R, Verhelst H, Wallace MR, Yap YS, Zackai E, Zonana J, Zurcher V, Claes K, Martin Y, Korf BR, Legius E, Messiaen LM. Genotype-phenotype correlation in NF1: evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting NF1 codons 844-848. *Am J Hum Genet.* 2018;102:69–87.
28. García-Martínez, F., & Hernández-Martín, A. (2023). [Translated article] Neurofibromatosis Type 1: Diagnostic Timelines in Children. *Actas Dermo-sifiliográficas/Actas Dermo-sifiliográficas*, 114(3), T187-T193. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.10.043>

Limitación del estudio

La mayoría de los pacientes diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1, no cuentan con diagnóstico molecular confirmatorio, secundario a este tuvimos una población pequeña de estudio.