

1/258
11
1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Frecuencia y aspectos clínicos de la Neurofibromatosis en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MEDICA EN
COMUNICACIÓN AUDIOLÓGICA Y FONIATRÍA
PRESENTA

Nelly Eugenia Robles Luján.

ASESORES

Francisco Javier Sánchez Aguirre.
Kathrine Jáuregui Renaud.

Autorizo a la Dirección General de UNAM a difundir en formato electrónico el contenido de esta tesis.
NOMBRE: Nelly Eugenia Robles Luján.
FECHA: 25/05/03
FIRMA: [Firma]

México D.F.

Mayo 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Francisco Sánchez y a la Dra. Kathrine Jáuregui por su valioso apoyo, y participación, por su tiempo y su paciencia en la elaboración de éste trabajo.

A mis profesores, porque en medio de la adversidad, me enseñaron que el conocimiento y la dedicación son la base del éxito profesional.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3

DEDICATORIA

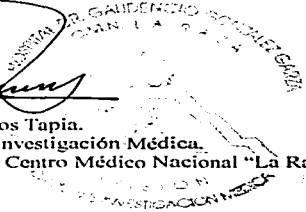
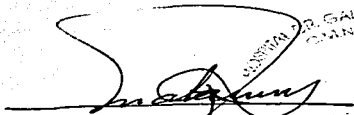
A ti Sócrates, mi esposo, por el esfuerzo compartido, y por enseñarme que el Amor es el camino hacia la felicidad verdadera.

A Papá por aferrarse a la vida y continuar con nosotros, a Mamá por su magnífica devoción a la familia.

A mis suegros por su infinito cariño y apoyo.

A mi DIOS por estar siempre a mi lado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Dr. José Luis Matamoros Tapia.
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica.
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza".



Dr. Mariano Hernández Goribar.
Jefe del Servicio de Otorrinolaringología.

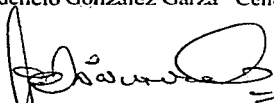
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza".



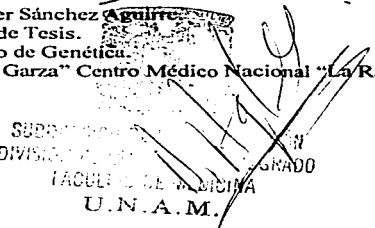
Dr. Jorge Eduardo Ramírez.
Encargado del Departamento de Audiología y Otoneurología.
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza".



Dra. Kathrine Jauregui Renaud.
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Comunicación, Audiología y Foniatría y
Co-Asesor de Tesis.
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza"



Dr. Francisco Javier Sánchez Aguirre.
Asesor de Tesis.
Departamento de Genética.
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza".



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

| | No. Pág. |
|---|----------|
| Resumen----- | 4 |
| Summary----- | 5 |
| Antecedentes Científicos----- | 6 |
| Justificación, Objetivos y Diseño del Estudio ----- | 14 |
| Material y Métodos ----- | 15 |
| Resultados ----- | 17 |
| Discusión ----- | 23 |
| Conclusiones ----- | 27 |
| Referencias Bibliográficas ----- | 28 |
| Anexo ----- | 31 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

CONTEXTO. La neurofibromatosis (NF) es una enfermedad sistémica, que afecta a los derivados del neuroectodermo y mesénquima. Por su presentación clínica y aspectos genéticos, se clasifica en los tipos periférico (I), central (II) y mixto (III).

OBJETIVO. Identificar la frecuencia relativa y las manifestaciones clínicas, con atención a las manifestaciones audiológicas y otoneurológicas, de cada uno de los tipos de NF (I, II, y III) en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", del Centro Médico Nacional "La Raza".

DISEÑO DEL ESTUDIO. Estudio descriptivo, retrolectivo, observacional y transversal.

METODOLOGIA. En 15 089 pacientes evaluados por primera vez en el servicio de Genética durante los años de 1990 al 2002, se identificaron 123 casos con diagnóstico probable de NF. En este subgrupo se corroboró el diagnóstico en 55 casos. A los 55 casos confirmados se les identificaron las manifestaciones clínicas, así como la frecuencia relativa de cada tipo de NF.

RESULTADOS. Los 55 casos que cumplieron los criterios diagnósticos de NF constituyeron el 0.4% de los pacientes con enfermedad genética evaluados durante ese período. La edad fue de 1 a 60 años (media 14.8, \pm D.E. 14.5) 29 eran mujeres y 26 hombres. El 43.6% (N= 24) correspondió a mutaciones de novo. La principal manifestación clínica fue manchas café con leche en el 100% de los casos. Se identificó hipoacusia relacionada a NF en 1 caso con el tipo III. La afectación del sistema nervioso central se observó en 7 casos: 4 en la tipo I, 2 en la tipo II y 1 en la tipo III.

CONCLUSIONES. En el Hospital General del Centro Médico La Raza la frecuencia relativa de la neurofibromatosis fue de 0.4%. La variedad de las manifestaciones clínicas implica que se requiere de una evaluación multidisciplinaria para efectuar un diagnóstico adecuado.

Palabras clave: neurofibromatosis, manchas café con leche, neurofibromas, hipoacusia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY

CONTEXT. Neurofibromatosis (NF) is a systemic disease, which can affect multiple organs. It has been classified in three types: peripheral (NF I), central (NF II) and mixed (NF III).

OBJECTIVE. To assess the relative frequency of the different types of NF and to analyze the frequency of the clinical characteristics of each type in the *Hospital General CMN "La Raza"*. Special attention was taken to identify the audiological and otoneurological symptoms and signs.

STUDY DESIGN. A retrospective cross-sectional study.

METHODS. We analyzed the clinical records of 123 patients evaluated because of possible NF, among 15 089 genetic cases studied during the period between 1990 – 2002. After identifying the diagnostic criteria for each type of NF, cases were classified and the clinical characteristics were studied.

RESULTS. 55 patients met the diagnostic criteria of NF, 0.4% of the 15 089 genetic cases. The 55 patients were aged 1 to 60 years old (mean 14.8, \pm S.D. 14.5), 29 were female and 26 were male. Forty three point eight percent of the cases (N 24) were a result of *de novo* mutation. The most frequent clinical sign was the presence of *café au lait* spots, in 100% of the patients. Hearing loss was evident in 1 patient with NF III. The CNS was affected in 7 patients: 4 with NF I, 2 with NF II, 1 with NF III.

CONCLUSION. In the *HG CMN La Raza* the relative frequency of neurofibromatosis is 0.4%. The adequate diagnosis of this group of patients requires a multidisciplinary evaluation.

Key words: neurofibromatosis, café au lait spots, neurofibroma, hearing loss

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

Definición y Clasificación

La Neurofibromatosis (NF) fue descrita por Fredrich Daniel von Recklinghausen en una monografía en 1882. En 1902 Henneberg y Koch reconocieron una forma clínica distinta de la NF con alteraciones de la piel pero además la presencia de neurinomas del acústico, denominando a esta alteración NF central en contraste con los hallazgos periféricos de la enfermedad de von Recklinghausen (1). En 1987 y 1992 se desarrolló un consenso de los Institutos Nacionales de Salud, para estudiar y determinar las variedades clínicas y tipos de NF, como resultados de éstas conferencias se establecieron estudios clínicos genéticos, y criterios clínicos para el diagnóstico de los diferentes tipos de NF (2), y la adopción del nombre NF tipo II, central, vestibular bilateral, o NF acústica bilateral, y el término schwannoma vestibular fue preferido en vez de neurinoma del acústico, por la observación de que éstos tumores se originan de la rama vestibular del VIII par craneal y no de la rama auditiva (3). Riccardi y Eichner (1986) describieron la variedad NF III, como una combinación de la NF I y NF II, la palma de la mano es el sitio característico de los neurofibromas cutáneos en la NF III (4). Cohen (1997) sugirió que el tipo intestinal de la NF III, podría ser designada como NF III tipo intestinal o NF III B, considerándose a la NF III ya descrita como NF III A o de Riccardi (162220) (5).

La NF es una enfermedad neurocutánea sistémica, que involucra a los derivados del neuroectodermo y del mesénquima (6). A ésta enfermedad se le ha clasificado en NF periférica o tipo I, con el código de Mendelian Inheritance in Man (MIM*162200), NF central o tipo II, (MIM*101000) y recientemente se ha propuesto la existencia de la NF mixta o tipo III (MIM162260) (5). Se ha informado de otras variedades de NF, sin embargo no se ha determinado aún si tienen un locus diferente a las primeras variedades, o si son variantes de esas mismas.

En el tipo segmentario (NF V), las manchas café con leche están restringidas a una zona del cuerpo ipsilateral a las lesiones tumorales. Se debe a mutaciones somáticas que se presentan en etapas tempranas de la embriogénesis. El tipo "café con leche" (NF VI) en el que se presentan sólo las manchas café con leche, en algunos se observa pectum excavatum. El tipo de inicio tardío (NF VII), en el cual las manchas café con leche y los nódulos de Lisch están ausentes y los neurofibromas se hacen evidentes hasta la tercera década de la vida o aún después. El tipo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

gastrointestinal (NF VIII), en el que la NF sólo afecta el tracto gastrointestinal y se manifiesta en la edad adulta. El tipo Noonan (NF IX) en el que los pacientes presentan características tanto de NF como del síndrome de Noonan. El tipo de variante (NF IV) en el que se clasifican los fenotipos que no coinciden con los tipos descritos, todas con patrón de herencia dominante, y presentación esporádica (7).

Para efectuar el diagnóstico diferencial se deben de considerar algunos síndromes que cursan con signos que caracterizan a la NF, tales como el síndrome de Mc Cune-Albright que presenta manchas café con leche, sin ninguna relación con la NF, esto asociado a una displasia fibrosa poliostótica y pubertad precoz. El síndrome de Watson presenta manchas café con leche, estenosis pulmonar, compromiso intelectual, y un pequeño número de neurofibromas. En una variedad del síndrome de Noonan se puede observar talla baja, hipoplasia medio facial, debilidad muscular, pectum excavatum, y además nódulos de Lisch. El síndrome de Turcot también con manchas café con leche y tumores en el sistema nervioso central tales como gliomas, glioblastoma multiforme, astrocitoma y en colon, la presencia de poliposis. Existen síndromes hereditarios que se asocian a los tumores del Sistema nervioso central entre los que destacan el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Werner, la Esclerosis tuberosa en los que debe realizarse el diagnóstico diferencial con la NF (8).

Las manifestaciones clínicas generales de la NF son: manchas café con leche, neurofibromas periféricos, nódulos de Lisch, etcétera. El inicio de los síntomas suele presentarse desde el nacimiento, y a lo largo de toda la vida, se hacen presentes otros datos clínicos característicos para cada tipo de NF. La expresión fenotípica de la enfermedad, dependerá de cada tipo de NF, para lo cual existen criterios clínicos internacionales, para su diagnóstico (9, 10).

Neurofibromatosis Tipo I.

Es la forma clásica o periférica de la NF. Se caracteriza por la presencia de 2 o más de las siguientes características (11):

1. Más de 6 manchas café con leche con diámetro mayor a 5 mm en personas prepúberes, o mayor a 15 mm en personas pospúberes.
2. Dos o más Neurofibromas, o un neurofibroma plexiforme.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. Pecas en región axilar o inguinal.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch o hamartomas del iris.
6. Displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudoartrosis.
7. Un familiar en primer grado con diagnóstico de NF I, de acuerdo con los criterios anteriores.

Neurofibromatosis Tipo II.

También llamada central, se diagnostica ante la presencia de cualquiera de los tres siguientes criterios (12):

1. Schwanoma vestibular bilateral.
2. Un familiar de primer grado con Schwanoma vestibular bilateral y en el paciente la presencia de schwanoma vestibular unilateral o 2 de los siguientes: meningiomas, schwanoma, glioma, neurofibroma, opacidad subcapsular posterior del cristalino o calcificación cerebral.
3. La presencia de al menos dos de los siguientes: schwanoma vestibular unilateral, meningiomas múltiples, glioma, neurofibroma, opacidad subcapsular del cristalino o calcificación cerebral.

Neurofibromatosis Tipo III.

Esta entidad combina las características clínicas de la NF I y de la NF II con algunos datos adicionales. En su presentación clínica se observan escasas manchas café con leche, generalmente pálidas, y relativamente largas, y neurofibromas cutáneos los cuáles son pocos en número y en forma característica en las palmas de las manos, y tumores cerebrales múltiples. Los nódulos de Lisch no están presentes. Las principales neoformaciones intracraneales asociadas son: Schwanomias vestibulares y meningiomas (4, 5).

Patrón de Herencia

El patrón de herencia de la NF es autosómico dominante en todos los tipos, con penetrancia del 100%, en la NF I, y del 95% en la NF II. En la NF I, el locus afectado se encuentra en el cromosoma 17q11.2 y en la NF II en el 22q12.2, (1,5). En la NF III, no se ha identificado el locus, se sospecha que se trate de una mutación alélica de la NF II (5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La tasa de mutación en la NF-I es de 1×10^{-4} por gameto por generación. En el caso de la NF II ésta tasa es de 6.5×10^{-6} por gameto por generación. De la NF I se han reportado en total hasta la fecha 456 mutaciones (Tabla I) (13). De la NF II, se han reportado en total hasta la fecha 184 mutaciones (Tabla II) (14). El gen de la NF tipo II, es un gen supresor tumoral, que también puede presentar una mutación somática en una de las más de 10 000 000 células de schwan (9), se le ha denominado neurofibromina 2, schwanomina o merlina (8,11). Las mutaciones de punto predominan en los schwanomomas vestibulares bilaterales, y las deleciones pequeñas en los schwanomomas vestibulares unilaterales (9).

Tabla I. Mutaciones reportadas para el gen de la NF I.

| Tipo de mutación | Número total de mutaciones |
|--|----------------------------|
| Sustitución de nucleótidos (missense / nonsense) | 128 |
| Sustitución de nucleótidos (splicing) | 90 |
| Sustitución de nucleótidos (regulatory) | 0 |
| Deleciones pequeñas | 134 |
| Inserciones pequeñas | 62 |
| Indels pequeñas | 3 |
| Deleciones grandes | 30 |
| Inserciones grandes & duplicaciones | 4 |
| Rearreglos complejos | 5 |
| TOTAL | 456 |

The Human Gene Mutation Database Cardiff. In association with CELERA. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120231.html>

Tabla II. Mutaciones reportadas para el gen de la NF II.

| Tipo de Mutación | Número total de mutaciones |
|--|----------------------------|
| Sustitución de nucleótidos (missense / nonsense) | 50 |
| Sustitución de nucleótidos (splicing) | 45 |
| Sustitución de nucleótidos (regulatory) | 1 |
| Deleciones pequeñas | 47 |
| Inserciones pequeñas | 11 |
| Indels pequeñas | 2 |
| Deleciones grandes | 24 |
| Inserciones grandes & duplicaciones | 3 |
| Rearreglos complejos | 1 |
| TOTAL | 184 |

The Human Gene Mutation Database Cardiff. In association with CELERA. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120232.html>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aspectos epidemiológicos

La incidencia de la NF I se estima en 1 en 2 500 a 5 000 nacidos vivos. (11,15,16) y de la NF II de 1 en 33 000 a 50 000 nacidos vivos (17,18,19) Ver Tabla III (15). La incidencia de la NF III, aún se desconoce, sólo se han reportado casos esporádicos. En la NF II los síntomas pueden observarse desde los 18 años a los 24 años de edad con un rango de 2 a 70 años (19). Pueden desarrollar Schwannoma vestibular bilateral a los 30 años de edad, schwannomas craneales y en nervios periféricos, meningiomas, y raramente ependimomas. El promedio de edad de muerte es de 36 años. la supervivencia al tiempo de establecerse el diagnóstico es de 15 años.

Aspectos Clínicos

En la NF además de las manifestaciones clínicas que constituyen los criterios de selección, descritos arriba, puede haber otros signos y síntomas como acúfeno, hipoacusia lentamente progresiva, inestabilidad, parestesias faciales, parálisis del nervio facial, diplopía y eventualmente hidrocefalia y aún muerte por compresión del tallo cerebral (9,10). Los neurofibromas plexiformes pueden extenderse a tejidos cercanos, con alteraciones funcionales, estos tumores tienen alto grado de malignidad en los nervios periféricos (20). Los tumores en la vía óptica se describen en el 20% de los niños con NF I (10). En un estudio realizado por Evans (1992), en Gran Bretaña, en 120 pacientes con NF II, el síntoma más frecuente fue la hipoacusia seguida por debilidad focal, como se muestra en la Tabla IV (17).

En México, en 1998, en el Instituto Nacional de Pediatría, se estudiaron las manifestaciones oftalmológicas de la facomatosis en el niño. (21) El análisis retrospectivo de los casos permitió identificar a 111 niños con NF. Los cuales tuvieron: nódulos de Lisch (74%), glioma del nervio óptico (1.8%), glaucoma (2.7%), hamartoma astrocítico de la retina (0.9%), displasia del esfénoides (2.7%), neurofibroma plexiforme (10%). Entre otras manifestaciones clínicas, destacaron por su frecuencia las manchas café con leche (100%), pecas en los pliegues (51%), neurofibromas cutáneos (20%), neurofibromas plexiformes nodulares (12%) y profundos (4.5%), escoliosis dorso-lumbar (18%), escoliosis torácica (5.4%), pseudoartrosis de rodilla (6.3%), neurofibromas cerebrales (5.4%), y atrofia cortical (1.8%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla III. Estudios de la prevalencia de la NF I.

| Sitio del estudio | Número escrutinizado | Origen étnico de la población estudiada | Método de Investigación | Edad de los casos investigados | Prevalencia estimada. |
|-------------------|----------------------|--|---|--------------------------------|-----------------------|
| URSS | 94,000 | Principalmente rusos. | Examen de escrutinio, la presencia de 6 manchas café con leche como parte de la evaluación en las bases militares, y un examen detallado en los inicialmente identificados. | 16 años | 1/7,800† |
| Michigan | 252,092 | Residentes del estado de Michigan | Encuestas en admisión del Hospital General, y en instituciones estatales para enfermos con retraso mental y epilépticos (estimación extrapolada a éstas poblaciones). | Todas las edades. | 1/2,500 - 1/3,300* |
| Suiza | 440,082 | Residentes de Góteborg, Suiza | Revisión de expedientes clínicos, cartas a instituciones médicas y a los Doctores, asesoría de miembros de familias con casos afectados. | > de 20 años. | 1/4,600 |
| Sureste de Gales | 668,100 | Residentes del sureste de Gales. | Revisión de expedientes clínicos, cartas a instituciones médicas y a los Doctores, asesoría de miembros de familias con casos afectados. | Todas las edades. | 1/4,150‡ |
| Nueva Zelanda | 113,700 | Nacidos descendientes con componente escocés. | Revisión de expedientes clínicos, cartas a instituciones médicas y a los Doctores, asesoría de miembros de familias con casos afectados. | Todas las edades. | 1/2,190 |
| Italia | 2,375,304 | Noreste de Italia. | Casos de los servicios de Genética, y registros computarizados del Hospital. | Todas las edades. | 1/6,711 |
| Israel | 374,440 | Principalmente de Europa y Norte de América, Asia, Norte de África e Israel. | Examen físico como parte de la evaluación en sanos de la base militar. | 17 años | 1/962 |
| Finlandia | 732,000 | Residentes del norte de Finlandia. | Revisión de expedientes clínicos. | Todas las edades. | 1/3,716 |

Kasmussen SA, Friedman JM, NF I Gene and Neurofibromatosis Type I. Am Journ Epidem 2000;151:33-40.

* Incidencia estimada al nacimiento.

† Se Asume que acerca de ¼ de los casos de NF I, podrían ser investigados a través de un examen médico masivo, en la búsqueda de al menos seis manchas café con leche.

‡ Corrección de la estimación en los casos posiblemente afectados, especialmente niños.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla IV. Presentación de los síntomas de 120 pacientes con NF II.

| Síntomas | % de pacientes |
|---|----------------|
| Hipoacusia unilateral | 35% |
| Debilidad focal | 12% |
| Acúfeno | 10% |
| Hipoacusia Bilateral | 9% |
| Alteraciones del equilibrio | 8% |
| Crisis convulsivas | 8% |
| Hipoestesia focal | 6% |
| Ceguera | 1% |
| Sin síntomas, valorados por presentar un familiar afectado. | 11% |

Evans DG., et al: A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Quart J Med* 1992; 84: 603-18.

El diagnóstico, la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con Neurofibromatosis requieren de antecedentes familiares, evaluación y control multidisciplinario respectivamente. A todos los pacientes con NF, se les debe realizar estudios de imagen tales como la Tomografía computada y Resonancia Magnética de órbitas y conductos auditivos internos. Se considera a la Imagen de Resonancia magnética con gadolinio como el estándar de oro para identificar schwannomas de hasta 2 mm de diámetro. Si no se cuenta con estudio de resonancia magnética se deberá efectuar una tomografía computada y/o estudio de potenciales provocados auditivos de tallo cerebral (9, 12).

También es importante efectuar pruebas de desarrollo mental, estudios audiológico y otoneurológico, examen oftalmológico, electroencefalograma, radiografías de columna vertebral, de huesos cortos y largos, presión arterial, evaluaciones urológicas, examen de la piel. Haciendo entonces un examen integral que requiere la intervención multidisciplinaria de las Especialidades de Pediatría, Genética, Dermatología, Audiología y Otoneurología, Higiene Mental, Oftalmología, Neurología, Radiología, Neurocirugía, Oncología, Cirugía Plástica Reconstructiva, Otorrinolaringología, Ortopedia etcétera (11, 12). En el caso de la NF II, la importancia del diagnóstico temprano ha motivado la propuesta de protocolos para evaluación temprana (22), así como la pertinencia de efectuar estudios moleculares a niños de 8 a 15 años con riesgo de NF II (23).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El diagnóstico diferencial entre la NF I y la NF II, con su variedad NF III, se establece principalmente por la presencia de lesiones intracraniales, neurofibromas periféricos, y en las palmas de las manos, característica de la NF III. También es importante distinguir entre la presencia de NF y de un schwanoma vestibular esporádico. Los schwanomas vestibulares solitarios o esporádicos suelen diagnosticarse en adultos jóvenes o mayores. El 5% de los pacientes en quienes se diagnostica tempranamente un schwanoma vestibular unilateral pueden desarrollar schwanoma vestibular bilateral con diagnóstico de NF II o bien asociado a otros criterios diagnósticos (24, 25).

El tratamiento quirúrgico de las lesiones puede realizarse con varios fines, conservar la función de los nervios, y corregir los defectos faciales y corporales que originan las mismas. Existen técnicas quirúrgicas que incluyen la microcirugía, tratamiento con rayos gamma knife, y el monitoreo intraoperatorio de la función del VIII nervio craneal en el caso de pacientes con schwanomas vestibulares y NF II, en el que uno de los principales objetivos del tratamiento es la conservación de la audición, ésta puede lograrse con éxito en schwanomas vestibulares intracanaliculares de < 1.5 mm, así como también la función del nervio facial y otro de los objetivos es prevenir por un largo período de tiempo el crecimiento del tumor.

El tratamiento de los tumores craneales, espinales, incluyendo meningiomas, schwanomas de otros nervios craneales, ependimomas, que pueden llegar a comprimir el tallo cerebral, la conducta quirúrgica es expectante, con monitoreo de los mismos de acuerdo a la sintomatología (25, 26). Sin embargo ocasionalmente pueden ser tratados con radioterapia y quimioterapia, pero en éstos tumores asociados a NF, ésta terapéutica podría inducir, acelerar, o transformar los tumores en un paciente con el gen tumor supresor inactivo (11).

En el caso de que la audición esté afectada antes o después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes con hipoacusia, deben recibir orientación sobre la rehabilitación de la audición y del lenguaje. Algunos pacientes pueden sufrir isquemia coclear sin daño en el nervio, en ellos podría estar indicado el implante coclear, los implantes de tallo cerebral están indicados en pacientes con alteraciones en la función del nervio coclear (26).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN.

La NF es un padecimiento genético que se manifiesta en aproximadamente 1 de cada 2500 a 5000 recién nacidos vivos (11, 15, 16). En México se desconoce la incidencia de la enfermedad. El Centro Médico Nacional "La Raza" es el centro de atención al que se refieren todos los pacientes que requieren evaluación por médico genetista, residentes de la zona Norte de la ciudad de México que son derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por lo que en el mismo se concentra la información de estos padecimientos. Sin embargo, hasta la fecha, no se había efectuado ningún estudio para identificar la frecuencia relativa ni el perfil clínico de la enfermedad en la población de afluencia al Centro Médico Nacional "La Raza". Esta información es de particular importancia para procurar el diagnóstico temprano de la enfermedad, antes de que su evolución comprometa la calidad de vida y aún la propia vida del paciente.

OBJETIVOS.

1. Identificar la frecuencia relativa de la NF en general y la de los tipos I, II, y III en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", del Centro Médico Nacional "La Raza".
2. Identificar las manifestaciones clínicas, con atención a las audiológicas y otoneurológicas, de cada uno de los tipos de NF en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza".

DISEÑO DEL ESTUDIO.

El estudio fue descriptivo, retrolectivo, observacional, y transversal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS.

Sujetos.

Durante los años de 1990 al 2002, en el Servicio de Genética del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza", se otorgaron 15 089 consultas de primera vez. En el mismo período se identificaron un total de 123 pacientes con diagnóstico probable de NF. La edad de estos pacientes fue de 1 mes a 60 años (media 11.35 ± 11.49 , recorrido de 59.9 años).

Después de analizar los 123 expedientes clínicos de los pacientes se incluyeron sólo 55 casos con registro clínico completo y diagnóstico confirmado, con edad media de 14.8 (D.E. 14.5), 29 (52.7%) eran mujeres y 26 (47.2%) eran hombres. 48 casos no se incluyeron por tener registro incompleto, los cuales correspondieron a NF I en 44 (91.6%), NF II en 3 (6.2%), y NF III en 1 (1.8%). En otros 20 casos, el caso no se incluyó porque el diagnóstico no estaba confirmado. Estos últimos correspondieron a NF I en 17 (85%), NF II en 2 (10%), y NF III en 1 (5%).

Procedimientos.

Para identificar a los pacientes se revisó la libreta de control de pacientes de la consulta externa de 1ra. vez en el Departamento de Genética, desde 1990 al 2002, documentando la siguiente información, fecha, nombre, número de afiliación, edad, diagnóstico y médico tratante, y se capturó en una lista por fecha a partir de 1990, con esta información se procedió a buscar los registros de las notas médicas en el Archivo del Departamento así como en el Archivo Clínico del Hospital General.

En la hoja de recolección de datos (Anexo I) se registró la siguiente información: fecha, nombre, número de afiliación, edad, sexo, antecedentes heredo-familiares, manifestaciones clínicas, manifestaciones audiológicas y otoneurológicas, otras manifestaciones, exploración física, estudios para-clínicos como, estudio audiológico, otoneurológico, y de imagen diagnóstica. Se realizó después el concentrado de ésta información en una base de datos en el programa computado Excel (Microsoft, Palo Alto).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los casos evaluados se agruparon por tipo de NF de acuerdo a los criterios diagnósticos, y se identificó el número de pacientes en quienes se observaron manifestaciones audiológicas, otoneurológicas y otras manifestaciones como lesiones intracraneales, crisis convulsivas, manifestaciones focales, parestesias y disminución de la agudeza visual. A los que se les realizaron estudio audiológico, vestibular, tomografía computada, resonancia magnética y los resultados de cada uno de éstos estudios.

Aspectos Estadísticos. Se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, representadas en tablas. Se calculó la frecuencia relativa de cada tipo de NF, así como la frecuencia de cada uno de los síntomas y signos registrados, utilizando el programa computado Excel (Microsoft, Palo Alto).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

En las 15 089 consultas otorgadas durante 1990 a 2002, se identificaron 55 casos diagnosticados como NF que cumplieron todos los criterios diagnósticos, con una frecuencia relativa de NF en el Centro Médico Nacional "La Raza" de 1 en 274.3 casos (0.4%). La distribución de los 55 casos por tipo de NF fue de 50 casos con NF I (91%), 3 casos con NF II (5.4%) y 2 con NF III (3.6%) (Tabla V). Cincuenta y cuatro de estos casos fueron caso índice. En un solo caso, la evaluación de la paciente se efectuó después de haberse diagnosticado NF I a su hija.

La distribución por edad en quinquenios (Tabla VI), mostró que la edad del diagnóstico en todos los casos de NF II y NF III fue antes de los 15 años, lo que sucedió también en el 72% (N= 36) de los pacientes con diagnóstico de NF I. Hecho que se encuentra asociado a que, en la mayoría de los casos, el envío del paciente para la evaluación genética fue realizada por un médico pediatra. La frecuencia fue similar en hombres y mujeres (Tabla VII), en todos y cada uno de los tipos de NF.

En los 55 pacientes, se identificaron antecedentes heredo-familiares de la enfermedad en el 56.4% de los casos (N= 31): en los pacientes con NF I este antecedente se encontró en el 60% de los casos (N= 30), en los pacientes con NF II en el 33% (N= 1) y en los 2 casos de NF III no se identificó este antecedente. En la tabla VIII se muestran los casos de NF I con herencia por rama materna y paterna respectivamente. Se observa que el número de hijos con sexo masculino y femenino afectados es muy similar independientemente de que la NF haya sido heredada por rama materna o paterna. La media de la edad de los padres al tiempo del nacimiento de los casos índice en pacientes con NF I por mutación de novo fue para el padre de 30.2 ± 12 años y para la madre de 25.3 ± 6.5 años.

Tabla V. Distribución por tipo de NF.

| TIPO | MUJERES | HOMBRES | TOTAL | FRECUENCIA |
|--------|---------|---------|-------|------------|
| NF I | 27 | 23 | 50 | 91% |
| NF II | 2 | 1 | 3 | 5.4% |
| NF III | 0 | 2 | 2 | 3.6% |
| TOTAL | 29 | 26 | 55 | 100% |

Tabla VI. Distribución por grupo de edad.

| TIPO | NF I | NF II | NF III | TOTAL |
|--------------|-----------|----------|----------|-----------|
| 0 - 5 años | 12 | 0 | 0 | 12 |
| 6 - 10 | 14 | 1 | 1 | 16 |
| 11 - 15 | 10 | 2 | 1 | 13 |
| 16 - 20 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 21 - 25 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 26 - 30 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 31 - 35 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| 36 - 40 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 41 - 45 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 46 - 50 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 51 y más | 3 | 0 | 0 | 3 |
| TOTAL | 50 | 3 | 2 | 55 |

Tabla VII. Distribución por sexo.

| TIPO | NF I (n=50) | NF II (n=3) | NF III (n=2) | TOTAL (n=55) |
|-----------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| FEMENINO | 27 (54%) | 2 (66.6%) | 0 | 29 (52.7%) |
| MASCULINO | 23 (46%) | 1 (33.3%) | 2 (100%) | 26 (47.2%) |

Tabla VIII. Casos de NF tipo I, heredada por rama materna o paterna.

| EDAD | PADRE | SEXO | | EDAD | MADRE | SEXO | |
|--------------|-----------|----------|-----------|--------------|-----------|----------|----------|
| | | H | M | | | H | M |
| 0-5 | 3 | 1 | 2 | 0-5 | 5 | 3 | 2 |
| 6-10 | 5 | 1 | 4 | 6-10 | 2 | 1 | 1 |
| 11-15 | 1 | 1 | 0 | 11-15 | 3 | 1 | 2 |
| 16-20 | 1 | 0 | 1 | 16-20 | 1 | 1 | 0 |
| 21-25 | 0 | 0 | 0 | 21-25 | 1 | 0 | 1 |
| 26-30 | 0 | 0 | 0 | 26-30 | 1 | 0 | 1 |
| 31-35 | 2 | 0 | 2 | 31-35 | 0 | 0 | 0 |
| 36-40 | 1 | 0 | 1 | 36-40 | 0 | 0 | 0 |
| 41-45 | 1 | 1 | 0 | 41-45 | 0 | 0 | 0 |
| 46-50 | 0 | 0 | 0 | 46-50 | 0 | 0 | 0 |
| 51 y más | 2 | 2 | 0 | 51 y más | 1 | 1 | 0 |
| Total | 16 | 6 | 10 | Total | 14 | 7 | 7 |

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Lesiones cutáneas

La manifestación clínica más frecuente en todos y cada uno de los tres tipos de NF fue la presencia de alteraciones de la pigmentación cutánea, en particular las manchas café con leche, en el 100% de los casos (Tabla IX). En los tipos NF II y NF III el número de manchas fue menor que en los casos con NF I. En estos dos tipos, NFII y NF III, no se identificaron pecas con distribución específica, mientras que en el tipo NF I se observaron pecas axilares en el 18% de los casos (N= 9) y pecas con localización inguinal en el 4% de los 50 casos (N= 2).

Lesiones Neurales

Los neurofibromas con distribución en diferentes partes del cuerpo se observaron en aproximadamente la mitad de los casos con NFI y NFII y en los dos casos con NF III (Tabla IX). En estos dos últimos casos la localización fue palmar y en un caso se acompañó de neurofibroma en oro-faringe (Fig 1).

En 4 pacientes con NF I se observó neurofibroma plexiforme. Un paciente masculino de 6 años de edad, lo tuvo en la región retro-auricular izquierda. Otra paciente de 15 años de edad en la palma de la mano izquierda, con recidiva en 4 ocasiones. La tercer lesión se observó en una paciente de 13 años de edad, en la cresta ilíaca izquierda: el cuarto y último neurofibroma plexiforme se observó en un paciente de 4 años de edad, en la región cigomática derecha. En todos los casos se efectuó el diagnóstico histopatológico.

El schwannoma vestibular bilateral solo se observó en un caso con NF III (Fig 2), un paciente del sexo masculino de 14 años de edad, en el que también se identificó el neurofibroma en la orofaringe así como un meningioma en región fronto-parietal izquierda. Las otras lesiones neurales se observaron tanto en pacientes con NF I como en pacientes con NF II (Tabla IX). En 3 casos con NF I se observaron lesiones medulares: dos neurofibromas intra-medulares, en pacientes de 7 y 30 años de edad, y un schwannoma maligno de sacro en una paciente de 32 años de edad. En 2 de los casos de NF II se observaron neurofibromas de nervio óptico y neurofibroma paracelular en el III nervio craneal derecho.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Lesiones oftalmológicas

En cuanto a las lesiones oftalmológicas, se observaron nódulos de Lisch en la quinta parte de los pacientes con NF I. También en pacientes con NF I se observó hipertelorismo ocular en un paciente y proptosis ocular en dos casos. En estos últimos dos casos, el signo se asoció a un caso de hipogenitalismo y retraso en el desarrollo psicomotor y en el otro a hipotiroidismo, talla baja y alteraciones del aprendizaje. Cabe mencionar que otro paciente con NF I, a quien se le diagnosticó hipotiroidismo y talla baja no presentó proptosis asociada.

Manifestaciones Audiológicas y Otoneurológicas

La manifestación audiológica más frecuente fue el acúfeno (Tabla IX). La hipoacusia, como parte de las manifestaciones de NF se observó solo en un caso con NF III, el paciente con schwannoma vestibular bilateral. El estudio audiológico mostró hipoacusia superficial y simétrica, de tipo sensorineural, para las frecuencias altas con mala discriminación de la palabra hablada. Cabe mencionar que se identificó la concurrencia de Cortipatía bilateral en un paciente masculino de 54 años con NFI, en quien el estudio audiológico mostró hipoacusia superficial a severa de tipo sensorial, con discriminación de la palabra hablada congruente con los umbrales de percepción sonora. El síntoma otoneurológico predominante fue la sensación de inestabilidad, seguida por las alteraciones de la marcha, ésta última observada en un paciente con NF I. Sin embargo, solo se observó alteración vestibular en un paciente con NF III, en quien esta alteración estuvo asociada a la presencia de schwannoma vestibular bilateral.

Otras manifestaciones neurológicas

En los pacientes con los tres tipos de NF se observaron algunas manifestaciones de afección del sistema nervioso. La más frecuente fue crisis convulsivas. Estas se observaron en 5 pacientes con NF I (10%) sin causa especificada. Aunque en un caso, de un paciente de 32 años de edad, las crisis convulsivas estuvieron asociadas a retraso en el desarrollo psicomotor. También se observaron crisis convulsivas en 2 pacientes con NF II (66.6%). En estos dos casos también se observó disminución de la agudeza visual, asociada a neurofibroma en nervio óptico en un caso y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a un neurofibroma paracelular del III nervio craneal y catarata ojo derecho en el segundo caso, además de atrofia cerebral en región frontal derecha. El retraso en el desarrollo psicomotor se observó, además del paciente con crisis convulsivas, en el paciente con proptosis, talla baja e hipotiroidismo.

Lesiones poco frecuentes

Además de las lesiones ya descritas se observaron otras poco frecuentes en pacientes con NF I. Un paciente de 2 meses de edad fue evaluado por un lipoma intrarraquídeo y el diagnóstico de NF I se efectuó después de su evaluación neurológica. Un paciente de 3 años de edad, acudió al Servicio de Dermatología por un xantogranuloma juvenil, donde se le identificaron pecas axilares y manchas café con leche. En un tercer paciente de 6 meses de edad, con antecedente paterno de NF I, la evaluación integral documentó una pseudoartrosis de tibia izquierda.

Tabla IX. Manifestaciones clínicas

| Manifestaciones | NF I (n=50) | NF II (n=3) | NF III (n=2) |
|---|----------------|----------------|-----------------|
| Neurofibromas periféricos | 25 (50%) | 2 (66.6%) | 2 (100%) |
| Neurofibromas Palmares | 1 (2%) | 0 | 2 (100%) |
| Schwanomas vestibulares | 0 | 0 | 1 (50%) |
| Manchas café con leche | 50 (100%) | 3 (100%) | 2 (100%) |
| Pecas axilares e inguinales | 11 (22%) | 0 | 0 |
| Nódulos de Lisch | 10 (20%) | 0 | 0 |
| Lesiones en Sistema Nervioso Central | 4 (8%) | 2 (66.6%) | 1 (50%) |
| Manifestaciones Audiológicas | | | |
| Hipoacusia | 1 (2%) | 0 | 1 (50%) |
| Acúfeno | 5 (10%) | 1 (33.3%) | 1 (50%) |
| Algiaacusia | 0 | 0 | 0 |
| Manifestaciones Otoneurológicas | | | |
| Sensación de inestabilidad | 0 | 0 | 1 (50%) |
| Vértigo | 0 (0%) | 0 | 0 |
| Alteraciones de la marcha | 1 (2%) | 0 | 0 |
| Manifestaciones neurológicas | | | |
| Alteraciones motoras | 2 (4%) | 0 | 1 (50%) |
| Crisis convulsivas | 5 (10%) | 2 (66.6%) | 0 |
| Alteraciones de la sensibilidad en extremidades | 3 (6%) | 0 | 1 (50%) |
| Disminución de la agudeza visual | 2 (4%) | 2 (66.6%) | 0 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fig. 1. Neurofibroma en la palma de la mano.



Fig. 2. Schwannoma vestibular bilateral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION.

La incidencia y prevalencia de la NF en México no se conoce. En estudios realizados en otros países sobre la prevalencia y la incidencia de éste padecimiento, destacan los efectuados en Canadá e Italia, en lo que estiman la incidencia de la NF en la población general de 1/2000 a 1/5000 recién nacidos vivos para la tipo I (27), mientras que en el Reino Unido se estimó una incidencia de 1/33 000 a 40 000 para la tipo II, utilizando el total de nacimientos en un período de 10 años (19). Sin embargo para la NF III aun se desconoce ya que se han reportado sólo casos esporádicos.

En este estudio se identificó la frecuencia relativa en un centro de atención médica especializada del Instituto Mexicano del Seguro Social. El número de pacientes con NF en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, entre los años de 1990 a 2002, fue de 55, con una frecuencia relativa de la NF de 1 en 274.3 casos en pacientes con enfermedad genética atendidos en el hospital. Entre ellos 50 correspondieron a la NF I, 3 a la NF II y 2 a la NF III. El 91% de los casos correspondieron a la NF tipo I. Este resultado está de acuerdo a lo ya informado por Gorlin y Cohen (7). En el presente estudio el 72 % de los pacientes con NF I y el 100% de los pacientes con NF II y NF III se diagnosticaron antes de los 15 años de edad. En un estudio realizado por Friedman en 1230 pacientes con NF I la edad del diagnóstico fue a los 8 años (28). Con relación a la distribución de NF por el sexo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en dicha distribución.

En los 50 casos con NF I evaluados en este estudio, se encontró que el 40% fueron mutaciones *de novo*, y en los 5 casos con NF II y III la frecuencia de mutaciones *de novo* fue del 80%. En el caso de los pacientes con NF I, este resultado es consistente con otros informes, en los que se refieren mutaciones *de novo* en el 30 a 50% de los casos de NF I (11) (29). Sin embargo, la frecuencia de estas mutaciones en los 5 pacientes con NF II y NF III estudiados es poco confiable por el pequeño tamaño de la muestra. En el estudio de Evans y colaboradores en Inglaterra, la frecuencia de mutaciones *de novo* en pacientes con NF II fue de 49% en 150 casos (19).

Riccardi y colaboradores (30) han sugerido que las mutaciones *de novo* en pacientes con NF I podrían estar asociadas a una edad avanzada del padre. Algunos autores sugieren que este se debe

a un mayor ciclo de replicación del ADN de las células germinales masculinas (31). Sin embargo otros autores no han observado esta asociación (29). En nuestro trabajo encontramos en los casos de mutaciones de novo, que la edad promedio del padre al nacimiento del propósito fue de 30.2 ± 12 años y en el caso de la madre de 25.3 ± 6.5 años. Estas edades son menores de las reportadas por Riccardi, para el padre fue de 32.8 años y para la madre 27.4 años. En el reporte previo en nuestro país, esa edad paterna fue de 34 años (32).

En México solo se han publicado dos estudios sobre éste padecimiento. El primero de ellos, fue publicado en 1979 (32), antes de que se concertaran los criterios actuales para la clasificación de la enfermedad, los autores estudiaron 62 casos de NF, pero no identificaron el período en que fueron captados ni señalaron el número de sujetos en la población de referencia. En ese estudio los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la clasificación de Riccardi (33), por la severidad de las manifestaciones clínicas. Por el tiempo en el que se efectuó el estudio y las diferencias en los criterios para el diagnóstico y clasificación, no es pertinente efectuar comparaciones con los resultados del presente trabajo. El segundo estudio realizado en México (21), se efectuó para estudiar las manifestaciones clínicas, en particular las oftalmológicas. Se evaluaron 111 niños con diagnóstico de NF I, sin considerar otros tipos de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las manchas café con leche, en el 100% de los casos, los nódulos de Lisch en el 74% y los neurofibromas plexiformes en el 10% de los casos. En el presente trabajo se observó una frecuencia similar en las manchas café con leche (100%), y congruente con lo reportado en la literatura internacional. Se observó también una diferencia menor en el porcentaje de nódulos de Lisch, del 20%. Esta diferencia pudiera explicarse por el objetivo de ese trabajo, al enfocarse específicamente al área oftalmológica. En nuestro caso pudo haber sido menor el porcentaje de esos nódulos de Lisch, porque en varios casos no se requirió la valoración oftalmológica, ya que se había confirmado el diagnóstico de NF por los otros criterios.

La frecuencia de los neurofibromas plexiformes también fue similar (8%). En un estudio realizado por Huson (34) el 26.7% de los pacientes con NF I tenían neurofibromas plexiforme, y Gorlin (7) reporta que el 6% de éstos tumores pueden evolucionar hacia la malignidad.

Aunque se ha sugerido que por la similitud de las manifestaciones neurológicas de la NF II y de la NF III, es posible que algunos pacientes se clasifiquen erróneamente. Es oportuno destacar que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en el presente estudio, entre los 5 pacientes con NF II y III sólo uno tuvo la característica principal que es la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales y un meningioma intracraneal, los demás reunieron los criterios diagnósticos pero sin tener esta característica. Este hecho nos hace considerar que puede haber un sub-diagnóstico de la NF II, y aun errores en la clasificación de los pacientes a menos que se efectuó una evaluación intencionada.

En el presente estudio la frecuencia del deterioro funcional, particularmente la pérdida auditiva se observó únicamente en la NF III en 1 caso (50%) y desde el punto de vista neurológico las alteraciones focales en los tipos I y III se observaron en 2 (4%) y 1 (50%) respectivamente. Sin embargo, una limitante de estos resultados es el escaso número de pacientes que se evaluó, por lo que los resultados no pueden considerarse como representativos. En el estudio de Evans y colaboradores (17), las alteraciones audiológicas se observaron con una frecuencia del 54% en 120 pacientes estudiados y las alteraciones focales en el 13% de los casos.

De las lesiones poco frecuentes se observaron 2 casos (4%) de talla baja cabe destacar que en la literatura internacional se ha reportado que del 16% al 33% de los pacientes con NF I presentan talla baja y la causa aún se desconoce (12,35). En los niños con NF I que tienen xantogranuloma juvenil tienen un alto riesgo de presentar leucemia mieloide crónica juvenil (36). Bonifazi reporta una frecuencia de 6.6% de casos de xantogranuloma juvenil asociados a NF I (37). En nuestro estudio encontramos un caso en una paciente de 3 años de edad. El retraso en el desarrollo psicomotor observado en 2 de nuestros pacientes con NF I (4%), es similar a lo reportado por Gorlin (7) y Novice (38) del 2% al 9% . La frecuencia de los siguientes hallazgos observados también en los pacientes con NF I en éste trabajo, como hipertelorismo, pseudoartrosis, pecas axilares e inguinales, retraso en el desarrollo psicomotor, crisis convulsivas, y neurofibromas espinales, son similares a lo reportado por Riccardi y Friedman (28), Baskin (6) y Gorlin (7).

En el presente estudio se confirmó el diagnóstico de 55 casos entre 123 sospechosos. En los que desafortunadamente no se pudo confirmar el diagnóstico se debió a que algunos contaban en sus registros clínicos con evaluaciones clínicas y estudios para-clínicos incompletos ya que el paciente sólo acudió a la primera cita o no acudió a realizarse los estudios solicitados. Cabe

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mencionar que, en los casos sin seguimiento, aún cuando el paciente contara con sólo un criterio clínico que hacía sospechar el diagnóstico y que los estudios para-clínicos y la evaluación multidisciplinaria no reportaban otra alteración se mantenía en vigilancia con controles periódicos anuales en espera de la expresión de algún otro síntoma o signo de la enfermedad sin embargo durante éste tiempo no se presentaba ningún otro síntoma por lo que algunos se dieron de alta con controles y vigilancia en su Unidad de Medicina Familiar y otros pacientes aún permanecen bajo sospecha con citas subsecuentes en éste Departamento de Genética.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

En el Hospital General del Centro Médico La Raza la frecuencia relativa de la neurofibromatosis, en el período entre los años 1990 y 2002, fue de 0.4%.

Los pacientes con NF pueden acudir para su atención médica por manifestaciones aisladas y aún poco frecuentes de la enfermedad. La asociación de estas lesiones con las manchas café con leche es fundamental para el diagnóstico.

Al identificarse lesiones centrales y/o periféricas en la NF es importante buscar neurofibromas en las palmas de las manos para diferenciar los tipos II, y III de la NF. Aunque los pacientes con NF I, también pueden presentar neurofibromas palmares.

La variedad de manifestaciones clínicas implica que se requiere de una evaluación integral y multidisciplinaria para efectuar un diagnóstico adecuado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Mc Collin M, James G. Neurofibromatosis type 2. In: Volgestein B. The Genetic Basis of Human Cancer. Estados Unidos de América. Mc Graw Hill 1998: 443-3.
2. National Institutes of Health Consensus Development- Conference. Neurofibromatosis: conference statement. Arch Neurol 1988;45:575-8.
3. Martuza RL, Eldridge R. Neurofibromatosis 2. (Bilateral Acoustic Neurofibromatosis). N Engl J Med 1988; 318: 684-8.
4. Mc Kusick VA. Neurofibromatosis, type III, of Riccardi. In: Mc Kusick VA. Mendelian Inheritance in Man. A catalog of Human genes and genetic disorders. Estados Unidos de América. Johns Hopkins 1994; 1 : 1014-8.
5. OMIM Home Page. On line Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbinpost/omim/dispmim?162200,101000,162260>.
6. Baskin KM, Chang J. Pheripheral Neurofibromatosis 1995. <http://www.vh.org/providers/Teachingfiles/RCW/080495/NeurofibroHome.html>
7. Gorlin RJ, Cohen MM. The Neurofibromatosis. (NF I Recklinghausen type, NF II acoustic type, other types). In: Cohen. Syndromes of the Head and Neck. New York, Oxford University Press 1990: 392-9.
8. Stephen M, Mark AI. (1998) Tumores del Sistema Nervioso y Enfermedades neurológicas. En: Wilson JD., Fauci A. Principios de Medicina Interna. Aravaca, Mc Graw-Hill; 2731-8.
9. Bradley WD. Clinical Manifestations of mutations in the Neurofibromatosis type 2 gene in vestibular schwannomas. (Acoustic neuromas). Laryngoscope 1998; 108: 178-89.
10. Parry DM. Gene mapping and tumor genetics, pp. 41-42. In: Mulvihill JJ., moderator. Neurofibromatosis 1, (von Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis): an update. Ann Int Med 1990; 113: 39-52.
11. Gutman DH, Collins FS. von Recklinghausen Neurofibromatosis. In: Scriver CR. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, Mc Graw Hill 1995 : 677-96.
12. Karnes PS. Neurofibromatosis: A common neurocutaneous disorder. Mayo Clinic proceedings 1998; 73: 1071-6.
13. The Human Gene Mutation Database Cardiff. In association with CELERA. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120231.html>.
14. The Human Gene Mutation Database Cardiff. In association with CELERA. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120232.html>.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Rasmussen SA, Friedman JM. NF 1 Gene and Neurofibromatosis Type 1. *Am Journ Epidem* 2000;151: 33-40.
16. Lazaro C, Ravella A, Gaona A, Volpini V, Estivill X: Neurofibromatosis type 1 due to germline mosaicism in a clinically normal father. *New Eng. J. Med* 1994. 331: 1403-7.
17. Evans, D. G. R.; Huson, S. M.; Donnai, D.; Neary, W.; Blair, V.; Newton, V.; Harris, R. : A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Quart. J. Med.* 1992 84: 603-18
PubMed ID : 1484939
18. Abaza MM, Makariou E. Growth Rate Characteristics of Acoustic Neuromas Associated With Neurofibromatosis type 2. *Laryngoscope* 1996; 106: 694-9.
19. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, Newton V, Strachan T, Ramsden R, Harris R. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992; 841-6.
20. Woodruff JM. Pathology of Tumors of the Peripheral Nerve Sheath in Type 1 Neurofibromatosis. *Am J Med Genet (Semin. Med. Genet.)* 1999: 23-30.
21. López RE, Fernández AH, Ordaz FJ. Manifestaciones oftalmológicas de las facomatosis en niños. *Rev Mex Oftalmol* 1998; 72: 302-6.
22. Mauthner VF, Tatagiba M. Neurofibromatosis 2 in the Pediatric Age Group. *Neurosurgery* 1993; 33: 92-6.
23. Harsh GR, Mc Collin M. Molecular Genetic Screening for Children at risk of Neurofibromatosis 2. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 590-1.
24. Mc Collin M, Mohny T. DNA Diagnosis of Neurofibromatosis 2. *Am J Med.* 1993; 270: 2316-0.
25. Wertelecki W, Rouleay GA. Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of Large Kindred. *N Engl J Med* 1988; 319: 278-9.
26. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-7.
27. Friedman JM. Epidemiology of Neurofibromatosis Type I. *Am J Med Gen* 1999; 89: 1-6.
28. Friedman JM, Birch PH. Type I Neurofibromatosis: A Descriptive Analysis of the Disorder in 1, 728 Patients. *Am J Med Gen* 1997; 70: 138-43.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

29. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26: 704-11.
30. Riccardi VM, Dobson CE, Chakraborty R. The Pathophysiology of neurofibromatosis.IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations. *Am J Med Gen* 1984;18: 169-76.
- 31 Nussbaum RL. Genetic Variation in Individuals: Mutation and Polymorphism. In: McInnes RR, THOMPSON & THOMPSON GENETICS IN MEDICINE. Philadelphia, W.B. Saunders Company Sixth Edition 2001: 79-94
- 32.Carnevale A, Del Castillo V, Ruíz MR, Tamayo L. Estudio clínico y Genético de la Neurofibromatosis. *Rev Invest Clin (Mex)* 1979; 31:363-8.
33. Person JR, Perry HO. Recent advances in the phakomatoses. *Int J Dermatology* 1978;17:1.
34. Korf BR. Plexiform Neurofibromas. *Am J Med Gen (Semen. Med. Genet)* 1999; 89: 31-7.
35. Riccardi VM. Neurofibromatosis and Albright's Syndrome. In: Alper JC. Genetic Disorders of the Skin. St Louis. Mosby Year Book 1991: 163-9.
- 36.Friedman JM. Neurofibromatosis Type 1. 1998.
<http://www.geneclinics.org/promes/html/detans.hum>
37. Bonifazi E, Ciampo L. Istiocitosis. *Eur J Pediat Dermatol* 1999; 9: 417-32.
38. Novice FM, Collison DW. Neurocutaneous Disorders. In: Burgdorf WH. Handbook of Genetic Skin Disorders. Philadelphia; W.B. Saunders Company 1994: 453-81.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO I.

Fecha: _____

Nombre del paciente: _____

Edad: _____

Sexo: _____

No. de Afiliación: _____

Antecedentes**Heredofamiliares:** _____**Manifestaciones clínicas:**

| Manifestaciones focales | Crisis convulsivas | Parestesias en miembros superiores e inferiores | Manchas café con leche | Neurofibromas | Disminución de la agudeza visual | Lesiones en SNC |
|-------------------------|--------------------|---|------------------------|---------------|----------------------------------|-----------------|
| | | | | | | |

Manifestaciones audiológicas y Otoneurológicas:

| Hipoacusia unilateral | Hipoacusia bilateral | Acúfeno | Vértigo/inestabilidad | Alteraciones de la marcha. |
|-----------------------|----------------------|---------|-----------------------|----------------------------|
| | | | | |

Estudios Audiológico y Otoneurológico:

Otras Lesiones: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN