



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**PANORAMA EPIDEMIOLOGICO DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO  
1 EN PACIENTES MENORES DE 25 AÑOS ATENDIDOS EN EL  
CMN “20 DE NOVIEMBRE” DEL 2011 AL 2021.**

CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“20 DE NOVIEMBRE”

I.S.S.S.T.E.

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA  
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ELLIOTH ALONSO FEDERICO QUINTANA GARCIA

ASESOR DE TESIS:

DRA. FARINA ESTHER ARREGUIN GONZALEZ

Ciudad Universitaria, CD. MX. Octubre 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**PANORAMA EPIDEMIOLOGICO DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN PACIENTES  
MENORES DE 25 AÑOS ATENDIDOS EN EL CMN “20 DE NOVIEMBRE” DEL 2011 AL  
2021**

---

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá  
Subdirector de Enseñanza e Investigación  
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

Dr. Paul Mondragón Terán  
Coordinador de Investigación

---

Dra. Farina Esther Arreguin Gonzalez  
Profesor titular de Posgrado de Oncología Pediátrica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

Dra. Farina Esther Arreguin Gonzalez  
Asesor de Tesis  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

Dr. Elioth Alonso Federico Quintana García  
Médico Residente de Oncología Pediátrica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE



## Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes.....	5
4. Planteamiento del Problema.....	9
5. Justificación.....	9
6. Hipótesis.....	10
7. Objetivos.....	10
8. Metodología de la investigación.....	11
9. Resultados.....	14
10. Discusión.....	24
11. Conclusiones.....	27
12. Referencias Bibliográficas.....	29

## Resumen

### **Introducción:**

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno autosómico dominante que afecta a múltiples sistemas orgánicos y tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas variables. Es un trastorno autosómico, el 50% de los casos son secundarios a mutaciones de novo. Existe una variabilidad considerable con diferentes mutaciones e incluso dentro de aquellas que portan las mismas familiares. La tumorigénesis en NF1 resulta de la pérdida somática de la expresión del gen NF1 que conduce a la activación de RAS y las vías de señalización aguas abajo y, en consecuencia, el crecimiento celular desregulado. La NF1 predispone a varios tumores benignos y malignos. Los más característicos son los neurofibromas que se presentan en casi todos los pacientes con NF1 en algún momento de la vida. La NF1 es un síndrome de predisposición tumoral hereditario que conduce a una mayor incidencia de malignidad, que es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad

### **Objetivo:**

Determinar la epidemiología de pacientes con NF1 del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

### **Metodología:**

Estudio retrospectivo, observacional analítico, transversal de pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 menores de 25 años en diagnóstico y tratamiento por cualquier especialidad médica del CMN "20 de Noviembre"

**Resultados:** Se evaluó un total de 102 pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 del año 2011 al 2021 de 0 a 25 años de edad; registrando la edad al diagnóstico, la edad actual, sexo y lugar de origen así como la valoración por los distintos servicios médicos necesarios así como la presencia de neoplasias y el tipo de estas y el estatus actual del tratamiento.

### **Conclusión:**

La atención de las personas con neuro fibromatosis tipo 1 pone de relieve muchos de los problemas complejos de la medicina moderna, como el acceso a la atención, la coordinación de múltiples especialidades, el equilibrio de la vigilancia proactiva de la enfermedad con no abrumar al paciente con pruebas y citas médicas, y atemperando la esperanza de nuevos tratamientos evitando afirmaciones no comprobadas. Como tal, el manejo de niños con neurofibromatosis tipo 1 representa un esfuerzo de equipo, que incluye tanto a especialistas médicos como a pacientes, y el desarrollo de tratamientos efectivos, dada la complejidad de este trastorno, requerirá de manera similar la colaboración y el trabajo en equipo interdisciplinarios.

## Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno autosómico dominante que afecta a múltiples sistemas orgánicos y tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas variables. Es una de las tres condiciones descritas bajo el amplio título de "neurofibromatosis"; los otros dos, neurofibromatosis tipo 2 y schwannomatosis, son clínicamente y genéticamente distintos de la NF1. 01

La NF1 se debe a una mutación heterocigótica de pérdida de función en el gen NF1, que codifica un supresor de tumores, la neurofibromina (NFM). Es un trastorno autosómico, el 50% de los casos son secundarios a mutaciones de novo. Existe una variabilidad considerable con diferentes mutaciones e incluso dentro de aquellas que portan las mismas familiares, lo que indica que el vínculo entre genotipo y fenotipo no se explica únicamente por el alelo mutante; aunque hay algunas mutaciones excepcionales que conducen a un fenotipo clínico consistente. Las mutaciones somáticas pueden conducir a una forma de mosaico de NF1. Si se produce una mutación somática temprana, el fenotipo puede ser muy similar al de la enfermedad sin mosaico, aunque invariablemente es menos grave; las mutaciones posteriores en mosaico causan una enfermedad más localizada, que a menudo es unilateral. 03

La prevalencia global promedio de NF1 es de aproximadamente 1 caso por cada 3000 personas, aunque las estimaciones de prevalencia varían según el país y oscilan entre 1 caso por 960 personas en Israel y 1 caso por 7,812 personas en Rusia. Aunque estas estimaciones de prevalencia variable podrían representar diferentes tasas del trastorno en distintas poblaciones, es un desafío probar si se deben a verdaderas diferencias. Las verdaderas diferencias en la prevalencia pueden deberse a efectos fundadores o factores que influyen en las tasas de mutación de novo que también varían según la población, como la edad paterna o la etnia más avanzada. Es importante destacar que, independientemente de la población, el 50% de los casos de neurofibromatosis tipo 1 son familiares (hereditarios) y el resto surge de una mutación de novo NF1. 01

La esperanza de vida de las personas con NF1 se reduce entre 8 y 21 años y se produce un exceso de muertes en las personas más jóvenes (<40 años), en comparación con la población general; la causa más común de muerte prematura es la neoplasia maligna. Las personas tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades malignas y no malignas en comparación con la población general. 01

El diagnóstico de NF1 en casos pediátricos no familiares puede ser difícil porque ciertas manifestaciones clínicas dependen de la edad. La variabilidad de la expresividad clínica de la NF1 también dificulta predecir las manifestaciones futuras de la NF1 en un niño afectado. El diagnóstico de NF1 en un niño generalmente se sospecha primero sobre la base de máculas café con leche (CALM). 05

Otras características clínicas son crecimientos benignos conocidos como nódulos de Lisch que a menudo se forman dentro del iris pero que no suelen afectar la visión y se observan en menos del 10% de los pacientes menores de 6 años, sin embargo, se pueden encontrar en la mayoría de los pacientes mayores de 10 años, lo

que los convierte en un rasgo característico de la NF1. Además, entre el 10 y el 15% de los pacientes afectados también pueden desarrollar gliomas ópticos, tumores que crecen a lo largo del nervio óptico hasta el cerebro, lo que conduce a una visión reducida o incluso a la ceguera. Otros síntomas asociados con la NF1 incluyen hipertensión, talla baja y macrocefalia. Las anomalías esqueléticas también son evidentes, como la escoliosis. Los pacientes con NF1 pueden desarrollar neurofibromas que son tumores benignos de la vaina nerviosa que se encuentran en la piel o justo debajo de ella y que también pueden surgir comúnmente de los nervios cercanos a la médula espinal y el cerebro. Los neurofibromas se componen de una mezcla de células de Schwann (células de soporte del nervio periférico), células de tipo perineurial y fibroblastos. 08

La NF1 está causada por mutaciones heterocigotas de la línea germinal en el gen supresor de tumores NF1 que codifica la neurofibromina, un regulador negativo del protooncogén RAS. Hasta la fecha, más de mil mutaciones diferentes de la línea germinal de NF1 que van desde mutaciones puntuales intragénicas hasta grandes deleciones que abarcan todo el gen NF1 y los genes flanqueantes. La tumorigénesis en NF1 resulta de la pérdida somática de la expresión del gen NF1 que conduce a la activación de RAS y las vías de señalización aguas abajo y, en consecuencia, el crecimiento celular desregulado. 10

La tumorigénesis en NF1 resulta de la pérdida somática de la expresión del gen NF1 que conduce a la activación de RAS y las vías de señalización aguas abajo y, en consecuencia, el crecimiento celular desregulado. Pero la inactivación bialélica de NF1 por sí sola no puede explicar suficientemente el desarrollo del tumor y varios estudios experimentales sugieren que otros factores como el entorno celular haploinsuficiente de NF1 o mutaciones concurrentes en otros genes también juegan un papel. 10

La NF1 predispone a varios tumores benignos y malignos. Los más característicos son los neurofibromas que se presentan en casi todos los pacientes con NF1 en algún momento de la vida. Aunque los neurofibromas son tumores benignos, pueden desfigurarse y los neurofibromas plexiformes pueden progresar a tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Las tasas de supervivencia general de los pacientes con estos tumores malignos son bajas. Otras neoplasias que se observan con frecuencia en pacientes con NF1 son los astrocitomas pilocíticos, los tumores del estroma gastrointestinal, los feocromocitomas y la leucemia mielomonocítica juvenil. 10

Los tumores de los nervios periféricos se han descrito como una de las manifestaciones distintivas de la enfermedad mucho antes de que se acuñara el término "neurofibroma", estos se originan en las ramas nerviosas sensoriales terminales de la piel y se denominan neurofibromas dérmicos o cutáneos. El riesgo general de tumores cerebrales es cinco veces mayor en los pacientes con NF1 que en la población general y la gran mayoría de estos tumores son astrocitomas pilocíticos de grado I de la OMS ubicados en cualquier parte a lo largo de los nervios ópticos, el quiasma y los tractos visuales. Los niños con NF1 tienen un riesgo 350 veces mayor de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) y la asociación de NF1 con otras neoplasias malignas hematopoyéticas es menos clara. Hay un riesgo elevado de pacientes con NF1 de linfoma



no Hodgkin (LNH) infantil y leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los neurofibromas gastrointestinales pueden desarrollarse hasta en un 25% de los pacientes con NF1 y los feocromocitomas se presentan en 1 a 5% de los pacientes con NF1. Existen numerosas entidades tumorales que ocurren con mayor frecuencia en NF1, incluidos cánceres de pulmón, glándula tiroides, piel, ovario y tracto gastrointestinal. Específicamente dentro del grupo de edad pediátrica, los tumores asociados a NF1 incluyen rhabdomiomas y posiblemente neuroblastomas, mientras que no se ha podido establecer una asociación definitiva entre los tumores de Wilms y esta enfermedad.

Las frecuencias de desarrollo de tumores benignos y malignos aumentan en los niños con NF1 en comparación con la población sana. En un estudio reciente, la incidencia de malignidad en niños menores de 16 años fue del 14.7%. Los niños menores de 10 años son más susceptibles al desarrollo de tumores intracraneales y sarcomas de tejidos blandos, que están estrechamente asociados con la NF1 en la infancia. En este estudio, el diagnóstico de malignidad ocurrió entre 1.5 y 33 años (mediana de 8 años) de edad. 16

La NF1 es un síndrome de predisposición tumoral hereditario que conduce a una mayor incidencia de malignidad, que es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad. El comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento de los tumores malignos en pacientes con NF1 difieren de los casos esporádicos. Un seguimiento cercano y regular es crucial para la detección temprana de malignidad en pacientes con NF1

## Antecedentes

La NF1, anteriormente conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, es una afección neurogenética común que afecta a 1:2500 personas en todo el mundo. La NF1 probablemente existió en la antigüedad, y el arte y la literatura del siglo III a. C. documentan descripciones consistentes con la enfermedad. En 1849, un cirujano irlandés llamado Robert W. Smith diferenciaba a los pacientes con neuromas traumáticos de aquellos con casos de neuromas idiopáticos múltiples. Sin embargo, no fue hasta 1882 que la entidad de la enfermedad fue plenamente reconocida: el patólogo alemán Frederick von Recklinghausen publicó por primera vez una monografía clásica, en la que describía la enfermedad, así como la base patológica de los neurofibromas. Los hamartomas del iris, o nódulos de Lisch, fueron descritos por primera vez en pacientes con NF1 por el oftalmólogo austríaco Karl Lisch en 1937. Posteriormente, Frank Crowe y sus colegas (1956) fueron los primeros en reconocer la NF1 como una enfermedad hereditaria que afecta al 50% de la descendencia. En 1964, el Dr. Crowe describió las pecas de los pliegues cutáneos. Con el reconocimiento de que la NF1 era una afección genética, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU. Convocaron una conferencia de consenso para establecer criterios de diagnóstico consistentes que permitan la identificación de personas con NF1. Esta conferencia histórica sentó las bases para el análisis genético de familias con NF1, que culminó con el descubrimiento del gen NF1 en 1990. 02

La neurofibromatosis 1 es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta aproximadamente a una de cada 3000 personas y es una de las enfermedades monogénicas más comunes. Es causada por mutaciones en el gen NF1. La tasa de neomutaciones en el gen NF1 se encuentra entre las más altas en enfermedades humanas, lo que resulta en una alta frecuencia de casos esporádicos (aproximadamente el 50% de los pacientes). Es una enfermedad de penetrancia total a partir de los 8 años. Sin embargo, la expresividad de la neurofibromatosis 1 es variable, a veces incluso entre individuos de la misma familia. 09

La NF1 es un trastorno multisistémico en el que algunas características pueden estar presentes al nacer, pero la mayoría son manifestaciones relacionadas con la edad. La mayoría de los pediatras y subespecialistas médicos pediátricos siguen a varios niños con NF1 en sus consultas; la NF1 tiene un amplio espectro de implicaciones para la salud. 05

En una conferencia de desarrollo de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NHI) con respecto a la NF1, se demarcaron 7 criterios, de los cuales se requieren 2 o más para establecer el diagnóstico de NF1 (ver Tabla 1). 05

El diagnóstico de NF1 en casos pediátricos no familiares puede ser difícil porque ciertas manifestaciones clínicas dependen de la edad. La variabilidad de la expresividad clínica de la NF1 también dificulta predecir las manifestaciones futuras de la NF1 en un niño afectado. El diagnóstico de NF1 en un niño generalmente se sospecha primero sobre la base de máculas café con leche (CALM). El diagnóstico diferencial incluye otras

condiciones que se presentan con CALM u otras manifestaciones pigmentarias. En general, los CALM en NF1 tienen bordes uniformes y regulares. Los CALM atípicos que tienen una forma irregular o tienen un pigmento denso en comparación con la piel adyacente pueden verse en la NF1, pero si los CALM típicos no están presentes también, se deben considerar otras condiciones. Otros signos y síntomas delimitan estas afecciones, y la derivación a un especialista con experiencia en el diagnóstico de NF1 y afecciones relacionadas (generalmente un genetista médico, dermatólogo o neurólogo) puede ser útil para establecer un diagnóstico. Por último, hay personas que tienen tez clara con hasta 6 CALM ligeramente pigmentadas y con márgenes irregulares que pueden tener una displasia pigmentaria no relacionada con una afección médica subyacente.

	Criterios clínicos	Consideraciones clínicas
01	Seis o más CALM iguales o mayores a 5 mm en su diámetro mayor en pacientes prepúberes y 15 mm de diámetro mayor en pacientes postpúberes.	- 2 a 3 CALMs son normales en la población general. - Típicamente los CALMs están presentes desde la infancia en personas con NF1 - Generalmente con bordes suaves
02	Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.	-Neurofibromas dermales y subcutáneos no son típicamente detectables hasta la infancia tardía. - El neurofibroma cutáneo típicamente cambia el color y la textura de la piel circundante.
03	Pecas en las regiones axilares o inguinales (signo de Crowe)	-No típicamente detectable hasta la edad de 5 años. -Pecas en las zonas no expuestas por el sol es inesperado en personas sin NF1
04	Glioma óptico (OPG)	-No detectable sin oftalmoscopia directa. -Puede estar presente en la infancia. -Detección temprana crítica para preservación visual.
05	Dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch)	-La ocurrencia es relativa a la edad (raramente presente en infantes y lactantes, presente en cerca de la mitad de escolares y en casi todos los adolescentes) -No detectables sin examen de lámpara de hendidura. -No afecta la visión.
06	Una lesión ósea distintiva, como displasia del ala del esfenoides o displasia de huesos largos (con delgazamiento	-La displasia tibial es el tipo más común de displasia ósea.

	cortical asociado y estrechamiento del canal medular) con o sin pseudo-artrosis.	-Infantes y lactantes con arqueamiento tibial antero-lateral a la exploracion fisica deben tener radiografias tibiales y valoracion por ortopedia.
07	Familiar de primer grado con NF1 con los criterios previamente mencionados.	-Los padres afectadosos deben de tener algun sintoma aun con clinica leve (100% de penetrancia) -NF1 no salta generaciones.

**Tabla 1. Criterios clínicos diagnosticos de NF1**

La NF1 puede superponerse clínicamente con otros tipos de NF y otras afecciones como el síndrome de Legius, el síndrome de deficiencia de reparación de desajustes constitucionales y el síndrome de Noonan.

El diagnóstico de neurofibromatosis 1 es fundamentalmente clínico y se basa en criterios definidos por los NIH 1987. Estos criterios son sensibles y específicos para todas las edades excepto en niños pequeños, debido a la penetrancia incompleta de la enfermedad antes de los 8 años. En ciertos casos especiales de niños pequeños, pero también en formas atípicas de adultos donde no se cumplen los criterios del NIH, la identificación de una mutación deletérea en el gen NF1 confirma el diagnóstico y permite adaptar el asesoramiento genético. 06

El gen NF1 tiene una alta tasa de mutación con aproximadamente una mutación por 10,000 gametos por generación (100 veces mayor que muchos otros genes). La alta tasa de mutación en el gen NF1 posiblemente se deba a su gran tamaño (350 kb con 60 exones). En los individuos afectados, se han observado aproximadamente 400 mutaciones, que conducen al truncamiento de proteínas y a otras anomalías. Como ocurre con la mayoría de los supresores de tumores, las mutaciones heterocigóticas de pérdida de función en el gen NF1 dan lugar a tumorigénesis. Los pacientes con NF1 tienen una mayor incidencia de cáncer en comparación con la población general, con un mayor riesgo de cáncer del tracto gastrointestinal, hígado, pulmón, hueso, tiroides, mama y ovario. Además, las mutaciones somáticas del gen NF1 también pueden ocurrir en cánceres esporádicos, donde la frecuencia de mutación es aproximadamente del 5-10%. El gen NF1 codifica una proteína llamada neurofibromina (NF1) que se sabe que funciona como supresor de tumores. La neurofibromina es una proteína grande de múltiples dominios, de aproximadamente 250 KDa, que contiene 2.818 aminoácidos. 08

La tumorigénesis en NF1 resulta de la pérdida somática de la expresión del gen NF1 que conduce a la activación de RAS y las vías de señalización río-abajo y, en consecuencia, el crecimiento celular desregulado. Pero la inactivación bialélica de NF1 por sí sola no puede explicar suficientemente el desarrollo del tumor y varios estudios experimentales sugieren que otros factores como el entorno celular haploinsuficiente de NF1 o mutaciones concurrentes en otros genes también juegan un papel importante. 10

El riesgo general de tumores cerebrales es cinco veces mayor en los pacientes con NF1 que en la población general; la gran mayoría de estos tumores son astrocitomas pilocíticos de grado I de la OMS ubicados en cualquier parte a lo largo de los nervios ópticos, el quiasma y los tractos visuales. Estos gliomas de la vía óptica (OPG) afectan al 15-25% de los pacientes con NF1 con una edad media al diagnóstico de 4.5 años y la mayoría de estos tumores no conducen a un deterioro visual progresivo, especialmente si el tumor se localiza a lo largo de los nervios ópticos prequiasmáticos. Por otro lado, los tumores del tracto óptico posquiasmático y los diagnosticados en niños pequeños tienen un riesgo elevado de progresar y causar síntomas. Los niños con NF1 tienen un riesgo 350 veces mayor de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) y la incidencia de esta en individuos con NF1 es de 1: 2000 a 1: 5000; el riesgo de desarrollar LMMJ puede ser notablemente mayor (20 a 32 veces) en niños con NF1 con xantogranulomas múltiples que en niños con NF1 sin xantogranulomas. La asociación de NF1 con otras neoplasias malignas hematopoyéticas es menos clara, existiendo un riesgo elevado de pacientes con NF1 de linfoma no Hodgkin (LNH) infantil y leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los neurofibromas gastrointestinales pueden desarrollarse en hasta el 25% de los pacientes con NF1, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) ocurren en el 33% de estos pacientes, siendo reconocidos hoy como la manifestación gastrointestinal más común de NF1. Los feocromocitomas son tumores productores de catecolaminas raros que se presentan en el 1 al 5% de los pacientes con NF1, teniendo un riesgo 50 a 250 veces mayor de desarrollarse en estos pacientes en comparación con la población general. Existen numerosas otras entidades tumorales que se ha informado que ocurren con mayor frecuencia en NF1, incluidos cánceres de pulmón, glándula tiroides, piel, ovario y tracto gastrointestinal, así como varias neoplasias malignas hematológicas. Específicamente dentro del grupo de edad pediátrica, los tumores asociados a NF1 incluyen rhabdomiomas y posiblemente neuroblastomas, mientras que no se ha podido establecer una asociación definitiva entre los tumores de Wilms y esta enfermedad. 10

La identificación del gen NF1 en 1990 despertó la esperanza de que en un futuro próximo estaría disponible una cura definitiva de la enfermedad. Sin embargo, casi 25 años después, todavía no comprendemos completamente la base molecular de la neurofibromatosis, por lo que los esfuerzos terapéuticos se centran en aspectos individuales de la enfermedad, por ejemplo, los tumores asociados a NF1. En el grupo de edad pediátrica los tumores del sistema nervioso central, los neurofibromas y la LMMJ son las neoplasias más prevalentes. Dado que no ocurren exclusivamente en NF1, su terapia generalmente sigue las pautas aceptadas establecidas en pacientes sin NF1. Sin embargo, existe evidencia acumulada de que los tumores asociados a NF1 son causados por alteraciones genéticas diferentes que sus contrapartes esporádicas y muestran un comportamiento biológico diferente al de sus contrapartes que no son NF1. 21

### **Planteamiento del Problema**

El cancer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en la edad pediátrica, hasta el 5% de los casos de cancer infantil son asociados a síndromes genéticos, resultando estos, los únicos susceptibles a algún tipo de tamizaje, hablando particularmente de paciente con NF1, se ha demostrado la reducción de la esperanza de vida de hasta 20 años en comparación a población general, siendo la principal causa de muerte los tumores malignos, resultando fundamental el seguimiento de estos paciente por Oncología pediátrica y otras especialidades (genética, dermatología, oftalmología, ortopedia y cardiología), en la actualidad no se cuenta con un estudio mexicano de estos pacientes, por lo tanto, se desconoce su comportamiento epidemiológico, incluidos cánceres más frecuentes y el seguimiento por el resto de equipo médico. Es necesario realizar el diagnóstico situacional de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, para así determinar causas de mortalidad, tumores más frecuentes en esta población, edad de presentación y establecer tasas de supervivencia, así mismo nos interesa conocer el estado de salud actual así como el seguimiento de las diferentes especialidades y con ello disminuir las complicaciones que podrían presentarse y el aumento de la calidad de vida y con ellos la supervivencia global.

La NF es un padecimiento multisistémico, que se caracteriza por una prevalencia baja -asociado a múltiples complicaciones que pueden desarrollarse a través de la evolución de la enfermedad; requiriendo manejo multidisciplinario. El CMN 20 es centro de referencia nacional, que atiende a esta población y sus múltiples manifestaciones; donde actualmente se desconoce la epidemiología en paciente menores de 25 años por lo que se realiza este estudio para caracterizar adecuadamente a esta población y con ello poder crear una clínica para la atención de esta patología de manera integral.

### **Justificación**

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es un centro de referencia nacional dentro del ISSSTE por lo que representa el núcleo de concentración de enfermedades de alta complejidad diagnóstica y terapéutica, como lo sería NF1, por lo que establecer un diagnóstico situacional de estos pacientes ayudaría a conocer su panorama actual junto a su gran espectro clínico, incluyendo desarrollo de tumores malignos, edades de presentación, causas de mortalidad y complicaciones, conociendo además especialidades de ingreso, el seguimiento multidisciplinario y morbilidades asociadas, con el fin de diseñar una clínica de seguimiento multidisciplinario, dirigida a la detección temprana de tumores malignidad y morbilidades asociadas a NF1.

### **Hipótesis**

Los pacientes con NF Que ingresan al cmn 20 de oviembre , presentan un gran espectro de manifestaciones clinicas, por lo que en muchas ocasiones ingresan a diferentes servicios del CMN 20 de nov, sin integrar la atenciòn de los mismos, de una manera protocolaria.

### **Objetivos**

General:

- Determinar la epidemiologia de pacientes con NF1 del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre".

Especificos:

- Determinar el numero de pacientes diagnosticados con NF1 de 10 años a la fecha, menores de 25 años en el CMN "20 de Noviembre".
- Conocer las especialidades de ingreso y de seguimiento de los pacientes diagnosticados con NF1 menores de 25 años de 10 años previos en el CMN "20 de Noviembre"
- Conocer la prevalencia de cáncer en pacientes pediátricos con NF-1 en nuestra población.

Secundario:

- Evidenciar la necesidad de una clinica multidisciplinaria oara el seguimiento integral y protocolario de los pacientes con NF1.

## Metodología de la investigación

**a) Diseño y tipo de estudio:** Estudio retrospectivo, observacional analítico, transversal.

**b) Población de Estudio:** Pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 menores de 25 años en diagnóstico y tratamiento por cualquier especialidad médica del CMN “20 de Noviembre”

**c) Universo de trabajo:** Pacientes con diagnóstico de NF1 menores de 25 años de edad del CMN “20 de Noviembre”

**d) Definición de variables:**

No.	Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Cualitativa / Cuantitativa	Nominal / Ordinaria.
<b>Sociodemográficas.</b>						
1	Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino. Definición operacional	-Femenino. -Masculino.	Femenino Masculino	Cualitativa	Ordinaria
2	Edad actual	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente al momento de revisión de expediente electrónico	Años de vida que tiene el entrevistado al momento de revisión de expediente electrónico	Años, meses, días	Cualitativa	Ordinaria
3	Edad al ingreso hospitalario	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente al momento de su ingreso al CMN “20 de noviembre”	Años de vida que tiene el entrevistado al momento de su ingreso al CMN “20 de noviembre”	Años, meses días	Cualitativa	Ordinaria
4	Grupo de edad	De acuerdo a la edad cronológica se categoriza en alguno de los siguientes grupos: 01: Neonatos 02: Lactantes 03: Prescolares 03: Escolares 04: Adolescentes 05: Adultos	-Neonatos: 0 a 28 días -Lactantes: 29 días a 02 años y 11 meses -Prescolares: 03 años a 05 años y 11 meses -Escolares: 06 años a 11 años y 11 meses -Adolescentes: de 12 años a 18 años y 11 meses - Adultos: 19 a 25 años	01: Neonatos 02: Lactantes 03: Escolares 04: Adolescente 05: Adultos	Cualitativa	Ordinaria
5	Edad al diagnóstico	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente al momento del diagnóstico de NF1	Años de vida que tiene el entrevistado al momento de la encuesta.	Años, meses días	Cualitativa	Ordinaria
6	Lugar de origen	Sito geográfico de donde procede el paciente.	Ciudad, municipio y/o estado de donde procede el paciente.	No aplica	Cualitativa	Nominal
7	Antecedente de familiar con NF1	Paciente con familiar directo diagnosticado con NF1	Paciente con familiar directo diagnosticado con NF1	SI No	Cualitativa	Ordinaria



8	Valoraciones medicas ya realizadas	Diagnostico, manejo o seguimiento por uno o varios de estos servicios médicos: genética, dermatología, ortopedia y/o oftalmología.	Consulta medica ya realizada por uno o varios de estos servicios médicos: genética, dermatología, ortopedia, oftalmología, endocrinología, gastroenterología, cardiología, oncología.	Si No	Cualitativa	Ordinaria
9	Diagnóstico	Conjunto de signos que sirven para fijar el carácter peculiar de una enfermedad y también es la calificación que da el médico a la misma según los signos que advierte	Diagnóstico clínico confirmado de NF1	SI NO	Cualitativa	Nominal
10	Neurofibroma Plexiforme	Tumor que se forma en el tejido que cubre y protege los nervios, fuera del encéfalo y la médula espinal.	Presencia o ausencia de neurofibromas plexiformes en cualquier sitio anatómico.	Si No	Cualitativa	Ordinaria
11	Sitios afectados por Neurofibroma Plexiforme	Localización anatómica donde se encuentra el neurofibroma plexiforme al momento del diagnóstico	Neurofibroma plexiforme localizado en alguno de los siguientes sitios anatómicos: cabeza y cuello, torax, abdomen, extremidad superior, extremidad inferior.	- Cabeza y cuello - Torax. - Abdomen - Extremidad inferior. - Extremidad superior.	Cualitativa	Ordinaria
12	Resonancia magnética cerebral	Examen imagenológico que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes del cerebro y de los tejidos nerviosos circundantes.	Cuenta con estudio imagenologico por resonancia magnética al momento de revisión de expediente clínico electrónico.	Si No	Cualitativa	Ordinaria
13	Ecocardiograma	Prueba diagnóstica que ofrece una imagen en movimiento del corazón mediante el uso de ultrasonido.	Cuenta con ecocardiografía al momento de revisión de expediente clínico electrónico.	Si No	Cualitativa	Ordinaria
14	Cáncer diagnosticado.	Enfermedad maligna caracterizada por proliferación celular descontrolada y desorganizada de base genética y que presenta atipia celular con capacidad de infiltrar y causar metástasis.	Tumor maligno diagnosticado a cualquier nivel anatómico al momento de revisión de expediente clínico electrónico.	Si No	Cualitativa	Ordinaria
15	Tipo de cáncer diagnosticado.	Neoplasia maligna de histopatología y/o perfil molecular identificado y diferenciado entre ellos presente a cualquier nivel anatómico.	Tumor maligno diagnosticado en cualquier sitio anatómico al momento de revisión de expediente clínico electrónico.	No aplica	Cualitativa	Nominal
16	Estatus clínico actual.	Condición biológica respecto al estado actual y desenlace de la patología del paciente.	Estado biológico actual del paciente con respecto al	Vivo Muerto Abandono	Cualitativa	Ordinaria

			diagnostico de Nf1.			
17	Fecha de defunción.	Fecha de fallecimiento de paciente diagnosticado con NF1.	Fecha de fallecimiento de paciente diagnosticado con NF1.	Día, mes y año	Cualitativa	Nominal

**e) Criterios de inclusión:**

Pacientes con diagnostico clinico de NF1 atendidos en el CMN "20 de Noviembre" del 01.01.211 a la fecha.

**f) Criterios de eliminación:**

- Pacientes mayores de 25 años.
- Expediente clinico digital incompleto.
- Pacientes con diagnostico de NF1 excluido

**g) Análisis Estadístico:**

Se realizara estadistica descriptiva, utilizando medias, mediana y modas para variables cuantitativas, desviacion standard y porcentajes para variables cualitativas.

**i) Consideraciones éticas:**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

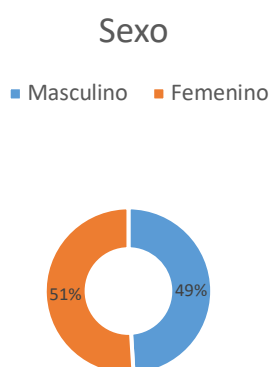
Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

## Resultados

Se obtuvieron datos de 115 pacientes en total con diagnóstico de NF1 diagnosticados del 01 de enero del 2011 al 30 de septiembre del 2021; al revisar el expediente clínico mediante el SIAH (Sistema de Administración Hospitalaria) se eliminaron 13 pacientes por no contar con expediente completo; quedando un total de 102 pacientes de los cuales se obtiene la siguiente información estadística.

- **Sexo:**

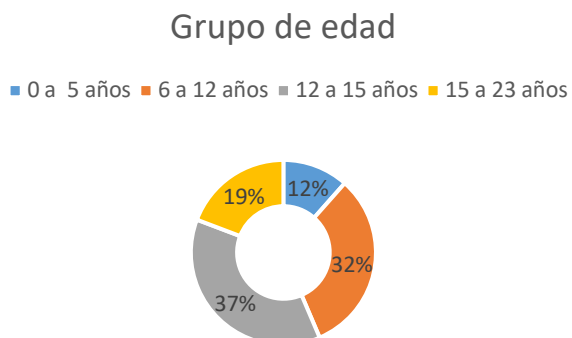
De los 102 pacientes analizados 52 son del sexo femenino y 50 del sexo masculino, correspondiendo a una relación hombre mujer de 1 a 1.04; quedando graficado de la siguiente manera:



Género	Cantidad	Porcentaje
Masculino	50	49%
Femenino	52	51%

- **Edad:**

De los pacientes analizados al momento del diagnóstico la edad más temprana fue de 26 días mientras que la más tardía fue de 23 años; por lo que se dividieron en los siguientes grupos de edad: 0 a 5 años, 6 a 12 años; 12 a 15 años y 15 a 23 años; quedando distribuidos como se muestra en las siguientes gráficas:

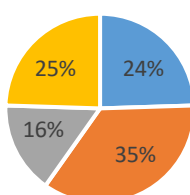


Grupo de Edad	Cantidad	Porcentaje
0 a 5 años	9	12%
6 a 12 años	25	32%
12 a 15 años	29	37%
15 a 23 años	15	19%

Con un promedio de edad al diagnóstico de 8.8 años, una mediana de edad de 9 años y una moda de 2 años; mientras que al momento del estudio se obtuvieron los siguientes datos: 10.5 años promedio de edad, con mediana a los 11 años y moda correspondiente a los 16 años; aumentándose respecto al análisis al momento del estudio.

### Porcentaje por grupo de edad al momento del estudio

■ 0 a 5 años ■ 6 a 12 años ■ 12 a 15 años ■ 15 a 23 años



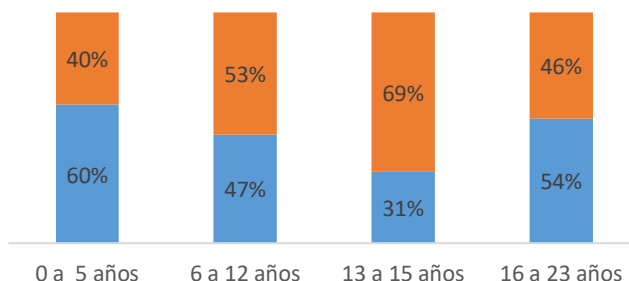
Grupo de edad	Cantidad	Porcentaje
0 a 5 años	25	24.50%
6 a 12 años	36	35.30%
12 a 15 años	16	15.70%
15 a 23 años	25	24.50%

Respecto a la relación entre sexo y edad al momento del estudio se analizó por grupos de edad la cual se resume en la siguiente tabla y gráfica.

Grupo Edad	Masculino		Femenino	
	Cantidad	Porcentaje	Cantidad	Porcentaje
0 a 5 años	15	60%	10	40%
6 a 12 años	17	47%	19	53%
13 a 15 años	5	31%	11	69%
16 a 23 años	14	54%	12	46%

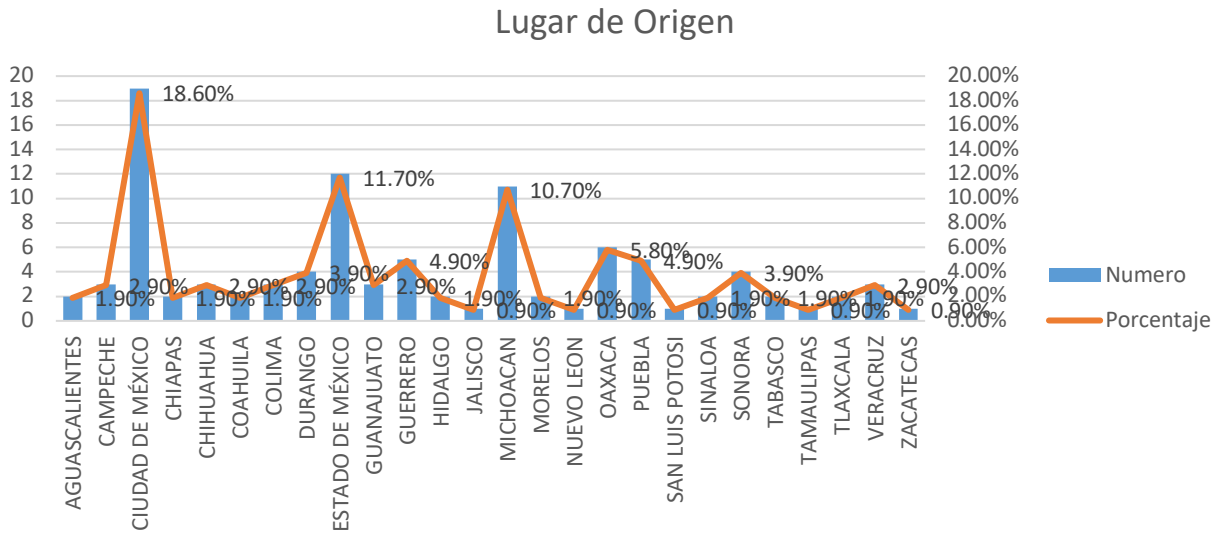
### Sexo por grupo de edad

■ Masculino ■ Femenino

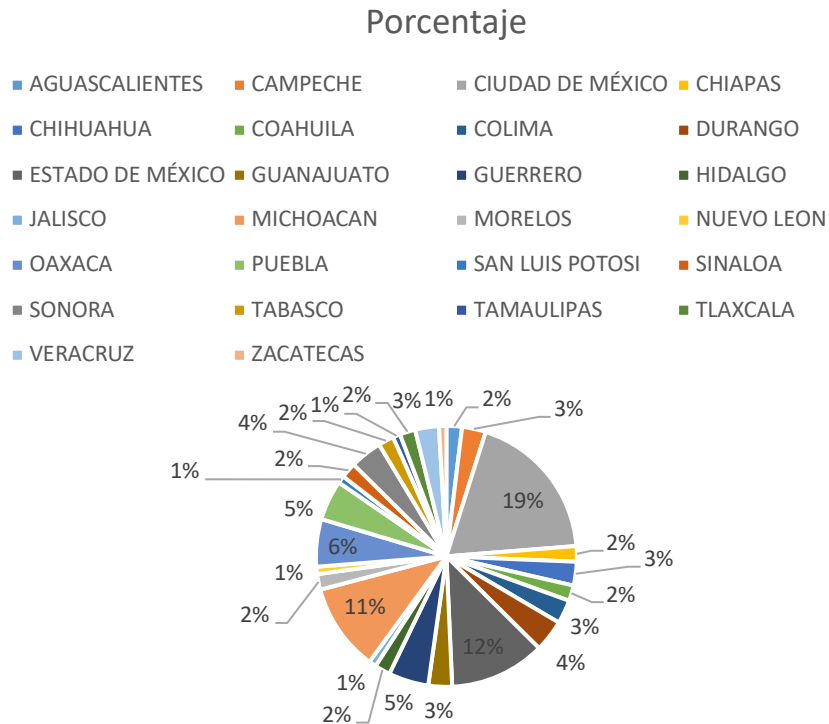


- **Lugar de origen:**

Siendo el Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” el centro de referencia y concentracion nacional del ISSSTE; se analizaron los lugares provenientes de los 102 pacientes analizados, correspondiendo con lña siguiente grafica:

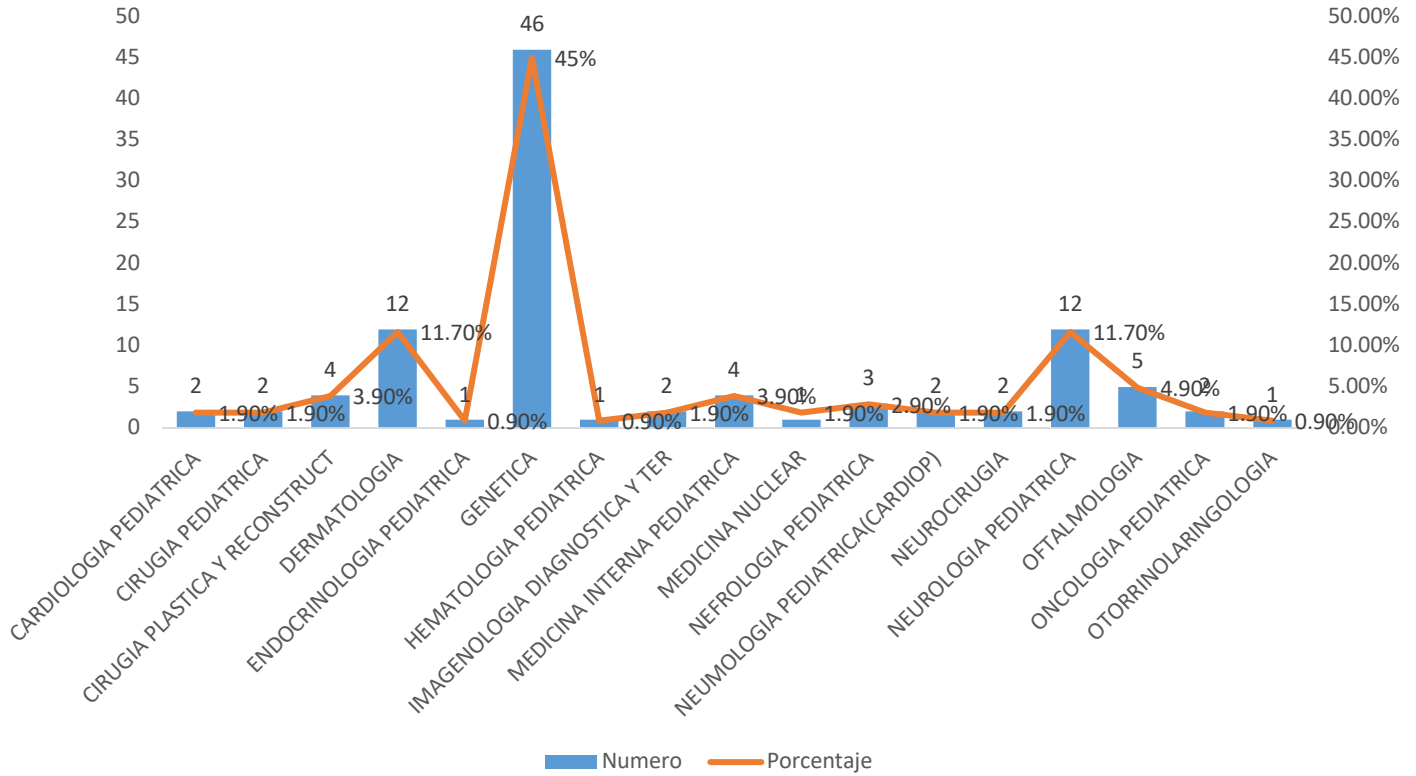


Siendo la mayoría de los pacientes provceniendes de la zona cebntro del pais y en menor cantidad los pacientes correspondientes a estados del noreste y occidente; esto probablemente por los centros medicos de referencia en estas zonas de la nación



- **Servicios de ingreso:**

Se analizo por porcentajes el servicio medico por el que ingresaron los pacientes a este CMN "20 de Noviembre"; siendo este el servicio de referencia o captacion inicial; mostrandose los resultados en la siguientes graficas y tablas.

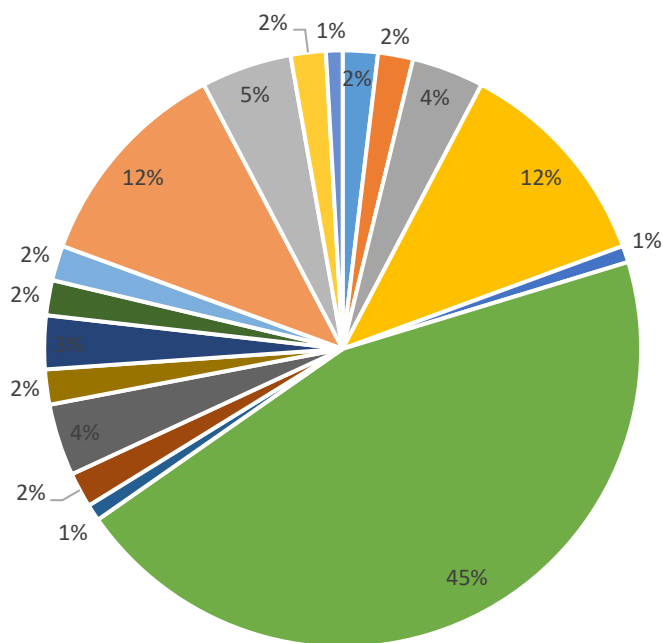


Servicio ingreso	Porcentaje
<b>Cardiología pediátrica</b>	1.90%
<b>Cirugía pediátrica</b>	1.90%
<b>Cirugía plástica y reconstruct</b>	3.90%
<b>Dermatología</b>	11.70%
<b>Endocrinología pediátrica</b>	0.90%
<b>Genética</b>	45%
<b>Hematología pediátrica</b>	0.90%
<b>Imagenología diagnóstica y ter</b>	1.90%
<b>Medicina interna pediátrica</b>	3.90%
<b>Medicina nuclear</b>	1.90%
<b>Nefrología pediátrica</b>	2.90%
<b>Neumología pediátrica</b>	1.90%
<b>Neurocirugía</b>	1.90%

<b>Neurología pediátrica</b>	11.70%
<b>Oftalmología</b>	4.90%
<b>Oncología pediátrica</b>	1.90%
<b>Otorrinolaringología</b>	0.90%

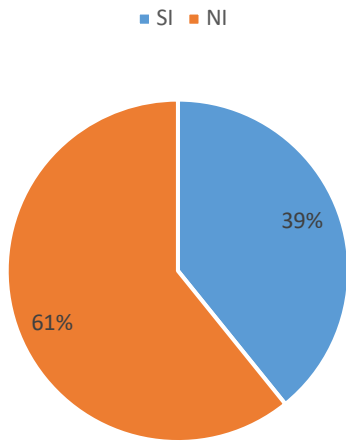
### Porcentaje

- CARDIOLOGIA PEDIATRICA
- CIRUGIA PEDIATRICA
- CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCT
- DERMATOLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
- GENETICA
- HEMATOLOGIA PEDIATRICA
- IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TER
- MEDICINA INTERNA PEDIATRICA
- MEDICINA NUCLEAR
- NEFROLOGIA PEDIATRICA
- NEUMOLOGIA PEDIATRICA(CARDIOP)
- NEUROCIROLOGIA
- NEUROLOGIA PEDIATRICA
- OFTALMOLOGIA
- ONCOLOGIA PEDIATRICA
- OTORRINOLARINGOLOGIA



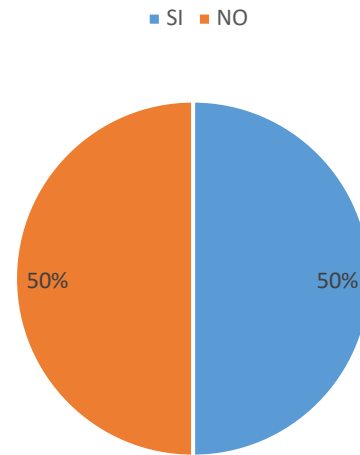
Correspondiendo la mayoría de los pacientes el ingreso por el servicio de Genética (45%) y estando en segundo lugar el servicio de dermatología (12%); esto por antecedente de familiar con neurofibromatosis y cuadro clínico presentado inicialmente por los pacientes (manchas café con leche o efelides); se destaca que en el servicio de genética se realiza además el diagnóstico confirmatorio molecular de Neurofibromatosis tipo 1; quedando estos datos representados en las siguientes gráficas:

### Familiar con NFT1



Familiar con NFT1	Porcentaje
SI	39.20%
NI	60.80%

### Diagnóstico Molecular

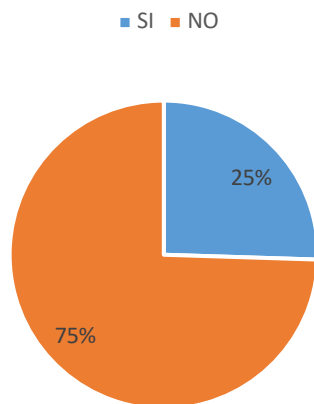


Diagnostico Molecular	Porcentaje
SI	50%
NO	50%

- **Neurofibromas plexiformes.**

De los 102 pacientes se registro la presencia de neurofibromas plexiformes en 26 pacientes (25%) y de estos la localizacion mas comun fue en abdomen 35% y despues en cabeza y cuello con el 27% como se muestran en las graficas siguientes.

### Neurofibromas plexiformes

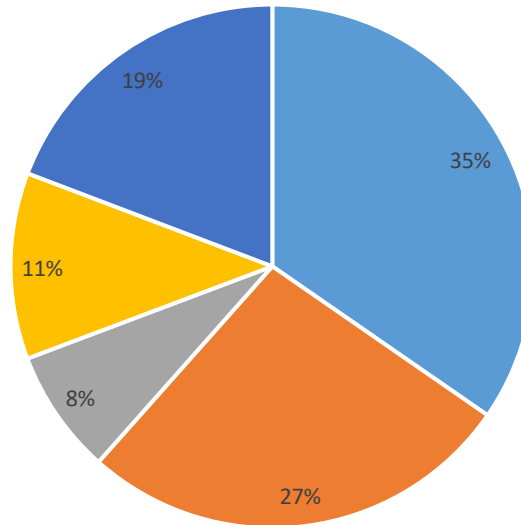


Neurofibromas plexiformes	Porcentaje
SI	25.50%
NO	74.50%



## Porcentaje Localizacion de Neurofibromas Plexiformes

■ ABDOMEN ■ CC ■ EXT. INF ■ EXT SUP ■ TORAX

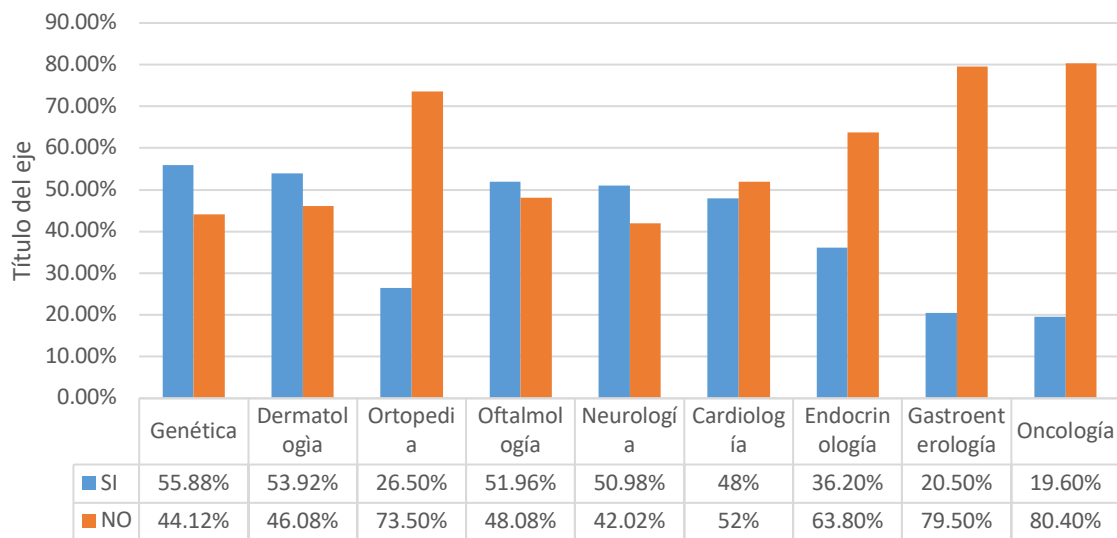


LOCALIZACION	CANTIDAD	PORCENTAJE
ABDOMEN	9	34.60%
CC	7	26.90%
EXT. INF	2	7.70%
EXT SUP	3	11.50%
TORAX	5	19.20%

- **Valoraciones medicas.**

Dentro de los objetivos de este trabajo es determinar las valoraciones de distintos servicios medicos necesarios para las diferentes complicaciones que presentan los pacientes con neurofibromatosis; siendo los de mayor importancia genetica, dermatologia, oftalmologia, dermatologia, neurologia, cardiologia, endocrinologia, ortopedia y neurologia por lo que en la revision del expediente electronico se verifico si existian valoraciones y/o seguimientos por estos servicios; observandose que no todos los pacientes tiene valoraciones por estos servicios; teniendo mayor a 50% de los pacientes evaluados estan genetica, dermatologia, oftalmologia, y neurologia, mientras que los servicios restantes tienen menos del 50% de valoraciones, siendo el de menor cantidad oncología pediátrica (80,4% de pacientes no valorados). Se muestra la informacion en la siguiente grafica.

### Valoraciones por servicios medicos por porcentaje.



Valoraciones	SI	NO
<b>Genética</b>	55.88%	44.12%
<b>Dermatología</b>	53.92%	46.08%
<b>Ortopedia</b>	26.50%	73.50%
<b>Oftalmología</b>	51.96%	48.08%
<b>Neurología</b>	50.98%	42.02%
<b>Cardiología</b>	48%	52%
<b>Endocrinología</b>	36.20%	63.80%
<b>Gastroenterología</b>	20.50%	79.50%
<b>Oncología</b>	19.60%	80.40%

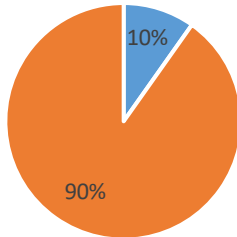
- **Pacientes con cáncer y tipo de neoplasia.**

La neurofibromatosis es una patología que condiciona la aparición de tumores benignos y malignos por lo que se determino en el expediente electrónico la presencia de neoplasias ya sea previa o posterior al diagnóstico de neurofibromatosis y sin importar si se encuentra con tratamiento o no. Se encontro que del total de pacientes el 10% presentaban tumores solidos (10 pacientes) y con diagnóstico de cáncer se registraron 11% (11pacientes) debido a presencia de tumores no solidos (leucemia linfoblastica aguda).

De los 11 pacientes con neoplasias diagnosticadas se evaluo el tipo de cáncer diagnosticado; encontrandose que los tumores de sistema nervioso central son los mas comunes, seguidos de sarcomas (Sarcoma de Ewing, Sarcomas no-rabdo) y linfoma en segundo lugar y por ultimo neoplasias hematopoyeticas y destacando que casi 90% del total de pacientes no tiene diagnóstico de cancer al momento del estudio.

### Porcentaje de pacientes con tumores

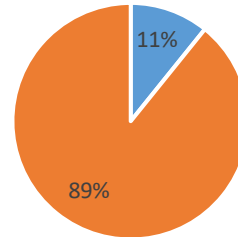
■ SI ■ NO



Tumores	Porcentaje
SI	9.80%
NO	90.20%

### Porcentaje de pacientes con cáncer

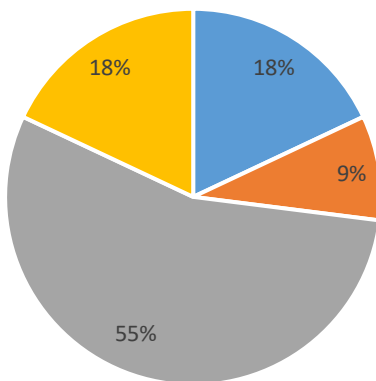
■ SI ■ NO



Cáncer	Porcentaje
SI	10.80%
NO	89.20%

### Tipo de neoplasia de pacientes con Cáncer

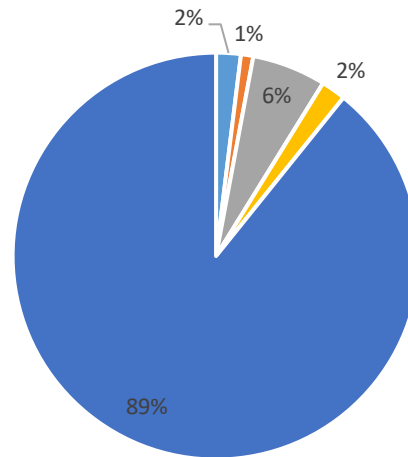
■ LLA ■ LNH ■ SNC ■ Sarcomas



Tipo de Cancer	Total Ca
LLA	18%
LNH	9.00%
SNC	55.00%
Sarcomas	18%

## Procentaje de neoplasias por total de pacientes

■ LLA ■ LNH ■ SNC ■ Sarcomas ■ Sin cáncer



Tipo de Cancer	Total Px
LLA	1.96%
LNH	0.98%
SNC	5.88%
Sarcomas	1.96%
Sin cáncer	89.22%

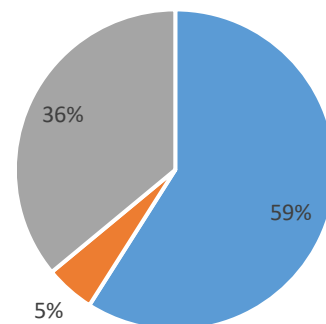
- Estatus actual del paciente.

Se valoro elestatus actual del paciente dentro de la instiucion, dandose los criterios de 1.- Vivo, 2.- Muerto o 3.- Abandono de seguimiento; quedando los registros de la manera siguiente:

## Estatus actual de pacientes

■ Vivo ■ Muerto ■ Abandono

Estatus actual	Numero	Porcentaje
Vivo	60	59.00%
Muerto	5	5.00%
Abandono	37	36.00%



## Discusion

La neurofibromatosis tipo 1 es un trastorno multisistémico que afecta principalmente a la piel y al sistema nervioso periférico. La afección generalmente se reconoce en la primera infancia, cuando surgen las manifestaciones pigmentarias. Aunque la NF1 se asocia con una marcada variabilidad clínica, la mayoría de los niños afectados siguen patrones de crecimiento y desarrollo dentro del rango normal. Algunas características de la NF1 pueden estar presentes al nacer, pero la mayoría de las manifestaciones surgen con la edad, lo que requiere un control periódico para abordar las necesidades de salud y desarrollo continuas y minimizar el riesgo de complicaciones médicas graves.

La investigación epidemiológica sobre la neurofibromatosis tipo 1 se enfrenta a muchos desafíos, incluida la falta de registros poblacionales que registren a los pacientes en la mayoría de los países. Como resultado, muchos estudios se han basado en certificados de defunción y cohortes no poblacionales para estimar los riesgos; sin embargo, estos métodos pueden crear estimaciones sesgadas. Además, pocos estudios han ido más allá de la epidemiología descriptiva para identificar los factores de riesgo de los problemas médicos y sociales asociados con la neurofibromatosis tipo 1.

Varios estudios han abordado la genética, la prevalencia y la incidencia de NF1. El patrón de herencia autosómico dominante de NF1 se ha confirmado durante muchos años. Al menos el 50% de los casos se presentan como mutaciones de novo del gen y aparecen como casos aislados. La NF1 tiene una incidencia de nacimiento de uno en 1.900 a 2.800 (20, 21) y una prevalencia diagnóstica de uno en 4.150 a 4.950 (20, 21). La prevalencia es menor que la incidencia al nacer debido a casos no diagnosticados en poblaciones y una edad promedio de muerte más temprana.

Casi todos los niños que heredan una mutación de NF1 de sus padres pueden ser diagnosticados sobre la base de las características pigmentarias en la primera infancia; sin embargo, el diagnóstico clínico en casos de novo puede llevar más tiempo. De hecho, la evidencia molecular reciente muestra que aunque la sensibilidad para la detección de la mutación NF1 basada en el análisis de ARN es de alrededor del 96% (23), los niños que cumplen con los criterios del NIH basados únicamente en las características pigmentarias (p. Ej., Máculas! 6 CAL) solo parecen tener aproximadamente un 67% de probabilidades de tener NF1 frente a un 8% a 10% de tener el síndrome de Legius (12). Para el resto de los individuos que cumplen con algunos criterios, en particular aquellos con parches CAL más irregulares y antecedentes de cánceres malignos, se debe considerar síndromes similares a NF1, ya que los diagnósticos pueden confundirse debido a los criterios de los NIH superpuestos y un espectro tumoral similar. Otras afecciones como el síndrome LEOPARD (síndrome de

Noonan con múltiples lentigos) y otras RASopatías también pueden presentarse con características pigmentarias que imitan la NF1.

En el momento de las manifestaciones clínicas y la gravedad de las características puede variar de una persona a otra. Las anomalías esqueléticas incluyen escoliosis y displasia de huesos largos; aunque no forma parte de los criterios diagnósticos, la escoliosis es la manifestación esquelética más común de la neurofibromatosis tipo 1 y se encuentra hasta en un 30% de los niños. La displasia de huesos largos se encuentra en aproximadamente 2% de los niños con neurofibromatosis tipo 1. Las manifestaciones conductuales pueden incluir deterioro cognitivo (observado en aproximadamente 80% de los niños), trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH; una prevalencia alrededor de 30-50 % en niños) y trastorno del espectro autista (casi 40% de los niños con neurofibromatosis tipo 1 muestran características asociadas con TEA y 13% tienen autismo). Los tumores pueden incluir tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) y gliomas. El riesgo de por vida de desarrollar MPNST asociado con la neurofibromatosis tipo 1 está entre el 8% y el 16% ; estos tumores son los más frecuentes en la tercera década de la vida, pero pueden aparecer a cualquier edad. Entre el 15% y el 20% de los niños con neurofibromatosis tipo 1 desarrollarán un glioma de la vía óptica, que es sintomático en el 7-10% de los individuos, mientras que el 5% de los pacientes tienen gliomas del tronco encefálico. Otras manifestaciones, aunque raras, incluyen xantogranuloma juvenil, feocromocitomas y tumores del estroma gastrointestinal.

Los neurofibromas plexiformes son un tipo distinto de neurofibromas que surgen de uno o varios troncos o ramas nerviosas. A diferencia de los neurofibromas cutáneos, los neurofibromas plexiformes a menudo llaman la atención en la infancia y se cree que son lesiones congénitas. Los neurofibromas plexiformes se encuentran en aproximadamente el 50% de las personas con NF1 mediante resonancia magnética de cuerpo entero en adultos, pero menos del 20% de las personas requerirán alguna intervención durante la infancia.

Los grandes estudios en los que se han examinado niños con NF1 con escáneres de resonancia magnética indican que aproximadamente el 15% tiene al menos un glioma de vía óptica unilateral. No está claro cuántos niños a los que se les ha detectado un glioma de vía óptica mediante imágenes de vigilancia alguna vez desarrollarán síntomas, ya que los estudios que no se han evaluado específicamente mediante imágenes encuentran tasas mucho más bajas de entre el 0,7% y el 6% (16, 17). Los gliomas sintomáticos generalmente se presentan entre el nacimiento y los 6 años de edad, alcanzan su punto máximo alrededor de los 3 a 4 años y tienen un curso más benigno que los gliomas esporádicos. Sin embargo, los síntomas aparecen en la edad adulta. Los gliomas de tronco encefálico son menos frecuentes y afectan aproximadamente al 1% al 2% de los pacientes, pero son más frecuentes en aquellos con glioma óptico. Aproximadamente el 2% de las personas

con NF1 presentan síntomas de tumores espinales que requieren cirugía, pero en las imágenes de resonancia magnética, más del 60% parece tener compromiso de la raíz del nervio espinal en la edad adulta.

El objetivo del tratamiento de la neurofibromatosis tipo 1 en los Estados Unidos y en el Reino Unido es la detección precoz de posibles complicaciones tratables. Las recomendaciones para la vigilancia de tumores de portadores de genes y miembros de familias sindrómicas se basan en la revisión de la literatura y la discusión en el Taller de predisposición al cáncer infantil de la AACR de 2016.

## Conclusiones

Aunque se ha logrado un progreso asombroso en la comprensión de la neurofibromatosis tipo 1 durante los últimos 25 años, es probable que esta enfermedad siga siendo una entidad clínica compleja durante algún tiempo. Si bien el campo trabaja hacia tratamientos efectivos, se puede hacer mucho para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de las personas. Las personas enfrentan el desafío de la falta de acceso a proveedores de atención médica con experiencia en el manejo de la afección. Aunque se han desarrollado guías de consenso para algunas de las manifestaciones asociadas con la neurofibromatosis tipo 1, faltan guías basadas en evidencia, lo que da como resultado diferentes enfoques de manejo. Aunque algunas complicaciones son demasiado raras para tener una base de evidencia sólida, otras, como los gliomas de la vía óptica, los neuro fibromas plexiformes, los neurofibromas dérmicos y las discapacidades del aprendizaje, podrían ser susceptibles de revisiones basadas en la evidencia.

Los expertos han recomendado sistemáticamente que todos los niños con neurofibromatosis tipo 1 deben ser evaluados anualmente en una clínica multidisciplinaria con acceso rápido y sin problemas al complemento completo de subespecialistas médicos necesarios para cubrir las manifestaciones generalizadas de esta enfermedad. Los niños  $\leq 10$  años deben someterse a exámenes oftalmológicos anuales completos para evaluar los signos de un glioma de la vía óptica, ya que la aparición de un glioma de la vía óptica de novo después de los 10 años es inusual. Aunque los datos no son suficientes para apoyar firmemente esta recomendación, los autores han respaldado evaluaciones oftalmológicas periódicas a intervalos crecientes después de los 10 años de edad. Las mediciones anuales de peso y altura deben registrarse y representarse en tablas de crecimiento estandarizadas para identificar el crecimiento lineal acelerado, que es la manifestación más temprana de la pubertad precoz. Las mediciones de la presión arterial deben obtenerse en cada visita clínica para identificar los primeros signos de hipertensión renovascular. Aunque la vasculopatía puede ocurrir en prácticamente cualquier arteria en individuos con neurofibromatosis tipo 1, la arteria renal es la más comúnmente afectada. Además, la columna debe examinarse cada año para detectar signos de escoliosis y los bebés deben ser examinados de cerca para detectar signos de pseudoartrosis. Dado que las discapacidades del aprendizaje, el trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) y los problemas de percepción social (como en el trastorno del espectro autista) son quizás las complicaciones más devastadoras de esta afección en la infancia, la detección de estas manifestaciones utilizando instrumentos de evaluación clínica establecidos es crucial, especialmente en una etapa temprana. El tratamiento con estimulantes y / o intervenciones académicas apropiadas puede resultar en mejoras en el rendimiento académico, la autoestima y el comportamiento de las personas afectadas.



La vigilancia individual debe incluir la evaluación clínica de los neurofibromas. Algunos centros recomiendan la resonancia magnética de cuerpo entero realizada entre los 16 y los 18 años de edad para determinar la carga de neurofibromas y evaluar el tamaño y la extensión de los tumores individuales, aunque esto no es parte de la atención de rutina. Se recomiendan las evaluaciones anuales por parte de médicos que están familiarizados con la neurofibromatosis tipo 1, mientras que las complicaciones raras o potencialmente mortales se manejan mejor por equipos multidisciplinarios expertos que pueden proporcionar diagnóstico y vigilancia y atención de por vida.

La atención de las personas con neuro fibromatosis tipo 1 pone de relieve muchos de los problemas complejos de la medicina moderna, como el acceso a la atención, la coordinación de múltiples especialidades, el equilibrio de la vigilancia proactiva de la enfermedad con no abrumar al paciente con pruebas y citas médicas, y atemperando la esperanza de nuevos tratamientos evitando afirmaciones no comprobadas. Como tal, el manejo de niños con neurofibromatosis tipo 1 representa un esfuerzo de equipo, que incluye tanto a especialistas médicos como a pacientes, y el desarrollo de tratamientos efectivos, dada la complejidad de este trastorno, requerirá de manera similar la colaboración y el trabajo en equipo interdisciplinarios.

## **Referencias bibliográficas**

1. Neurofibromatosis type 1. David H. Gutmann, Rosalie E. Ferner, Robert H. Listernick, Bruce R. Korf, Pamela L. Wolters and Kimberly J. Johnson. *Nature Primer*. Article number: 17004
2. doi:10.1038/nrdp.2017.4 / 23 Feb 2017
3. Neurofibromatosis type 1. Jacqueline I. Anderson and David h. Gutmann. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 132 (3rd series) Neurocutaneous Syndromes. M.P. Islam and E.S. Roach, Editors. 2015 Elsevier
4. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. BM Dunning-Davies, APJ Parker. *Education & Practice Online First*. October 20 2015 as 10.1136/archdischild-2014-308084.
5. Neurofibromatosis Clinical Trial Consortium. Roger J. Packer, MD, Michael J. Fisher, Gary Cutter, Karen Cole-Plourde, and Bruce R. Korf. *Journal of Child Neurology* 2018, Vol. 33(1) 82-91.
6. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. David T. Miller, Debra Freedenberg, Elizabeth Schorry, Nicole J. Ullrich, David Viskochil, Bruce R. Korf, *PEDIATRICS* Volume 143, number 5, May 2019:e20190660.
7. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. K. Ina Ly, MDa, Jaishri O. Blakeley. *Med Clin N Am* 103 (2019) 1035–1054. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
8. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. Tanya Karaconji, Eline Whist, Robyn V. Jamieson, Maree P. Flaherty, and John R.B. Grigg. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. Volume 8, Number 1, January/February 2019
9. Neurofibromatosis Type 1: fundamental insights into cell signalling and cancer. Ellie Rad Andrew R. Tee. *Seminars in Cell and Developmental Biology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcd.2016.02.007>
10. Stratégies du diagnostic moléculaire dans la neurofibromatose type 1. R. Bhouria, Hebrarda. *Ann Dermatol Venereol* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.608>
11. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and Associated Tumors. T. Rosenbaum, K. Wimmer. *Klin Padiatr* 2014; 226: 309–315. July 25, 2014.
12. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. Gareth R. Evans, Hector Salvador, Vivian Y. Chang, Ayelet Erez, Stephan D. Voss, Kami Wolfe Schneider. *PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES. Clin Cancer Res*; 23(12) June 15, 2017
13. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. Vera Espírito Santo, João Passos, Hipólito Nzwaló, Inês Carvalho. *Journal of Neuro-Oncology* <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03443-6>
14. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. Andrea M. Gross, Pamela L. Wolters, Eva Dombi, Andrea Baldwin, Patricia Whitcomb, Michael J. Fisher, Brian Weiss, AeRang Kim, Miriam Bornhorst. *N Engl J Med*. 2020 April 09; 382(15): 1430–1442. doi:10.1056/NEJMoa1912735.
15. Soft-Tissue Sarcomas in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1. Andrea Ferrari, Gianni Bisogno, Alessandra Macaluso, Michela Casanova. *American Cancer Society*. DOI 10.1002/cncr.22533. Published online 1 March 2007 in Wiley InterScience.
16. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. James A. Walker & Meena Upadhyaya. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, DOI: 10.1080/14728222.2018.1465931

17. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. Varan A., Ş en H., Aydın B., Yalçın B., Kutluk T., Akyüz C. *Clin Genet* 2016; 89: 341–345. © John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd, 2015.
18. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. Dombi, Andrea Baldwin, Leigh J. Marcus, Michael J. Fisher, Brian Weiss, AeRang Kim, Patricia Whitcomb. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375:2550-60.
19. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943.
20. Selumetinib in Children with Inoperable. Plexiform Neurofibromas. Gross, Wolters, E. Dombi, A. Baldwin, P. Whitcomb, M.J. Fisher, B. Weiss. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1430-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735.
21. Clinical improvement with selumetinib of a child with neurofibromatosis-associated massive plexiform neurofibroma. João Passos, Hipólito Nzwalo, Miguel Azevedo, Mário Tavares, Sofia Nunes. *Pediatric Neurology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.010>.
22. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. Francesco Baldo, Antonio Giacomo Grasso, Luisa Cortellazzo Wiel, Alessandra Maestro, Marta Paulina Trojniak, Flora Maria Murru. Springer Nature Switzerland AG 2020.
23. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Angela C Hirbe, David H Gutmann. *Lancet Neurol* 2014; 13: 834–43.
24. An epidemiological, clinical and genetic survey of Neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age Karl McKeever, Charles W Shepherd, Hilda Crawford, Patrick J Morrison. *Ulster Med J* 2008; 77 (3) 160-163