

Las Neurofibromatosis



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
National Institutes of Health

Las Neurofibromatosis

¿Qué son las neurofibromatosis?

Las neurofibromatosis son un grupo de tres trastornos relacionados pero genéticamente diferentes del sistema nervioso que causan que tumores crezcan alrededor de nervios. Los tumores comienzan en las células que componen la vaina de mielina, una fina membrana que envuelve y protege las fibras nerviosas, y a menudo se propagan a las áreas adyacentes. El tipo de tumor que se desarrolla depende de su ubicación en el cuerpo y del tipo de células implicadas. Los tumores más comunes son los neurofibromas, que se desarrollan en el tejido que circunda los nervios periféricos. La mayoría de los tumores no son cancerosos, aunque en ocasiones se vuelven cancerosos con el tiempo. Aún no se sabe completamente por qué estos tumores siguen produciéndose, pero parece estar principalmente relacionado con las mutaciones en los genes que juegan papeles clave en la supresión del crecimiento tumoral en el sistema nervioso. Estas mutaciones hacen que los genes, identificados como *NF1* y *NF2*, dejen de producir proteínas específicas que controlan la producción celular. Sin estas proteínas, las células se multiplican fuera de control y forman tumores.

Se estima que 100,000 estadounidenses tienen un trastorno de neurofibromatosis, que se produce en ambos sexos y en todas las razas y grupos étnicos. Los científicos han clasificado los trastornos como **neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)**, **neurofibromatosis de tipo 2 (NF2)**, y un tipo que alguna vez fue considerado como una variación de NF2 pero ahora se llama **schwanomatosis**.

¿Qué es NF1?

NF1 es la neurofibromatosis más común, produciéndose en 1 de 3,000 a 4,000 personas en los Estados Unidos. Aunque muchas personas afectadas heredan el trastorno, entre el 30 y el 50 por ciento de casos nuevos se produce debido a una mutación genética espontánea por causas desconocidas. Una vez que se produce esta mutación, el gen mutante puede transmitirse a las generaciones sucesivas.

¿Cuáles son los signos y síntomas de NF1?

Para diagnosticar la NF1, un médico busca dos o más de los siguientes:

- seis o más manchas marrón claro en la piel (a menudo llamadas manchas “café con leche”), que miden más de 5 milímetros de diámetro en los niños, o más de 15 milímetros en los adolescentes y adultos;
- dos o más neurofibromas, o un neurofibroma plexiforme (un neurofibroma que involucra muchos nervios);

- pecas en el área de la axila o la ingle;
- dos o más crecimientos en el iris del ojo (conocidos como nódulos de Lisch o hamartomas del iris);
- un tumor en el nervio óptico (glioma óptico);
- desarrollo anormal de la columna (escoliosis), el hueso de la sien (esfenoides) del cráneo, o la tibia (uno de los huesos largos de la espinilla);
- un familiar de primer grado (padre, hermano, o hijo) con NF1.

¿Qué otros síntomas o enfermedades se asocian con NF1?

Muchos niños con NF1 tienen una circunferencia craneana más grande que lo normal y son más bajo que el promedio. La hidrocefalia, la acumulación anormal de líquido en el cerebro, es una posible complicación del trastorno. Los dolores de cabeza y la epilepsia también son más probables en las personas con NF1 que en la población normal. Las complicaciones cardiovasculares se asocian con NF1, inclusive los defectos cardíacos congénitos, alta presión arterial (hipertensión), y vasos sanguíneos estrechados, bloqueados o dañados (vasculopatía). Los niños con NF1 pueden tener pocas aptitudes lingüísticas y espacio-visuales, y no desempeñarse tan bien en las pruebas de desempeño académico, inclusive las que evalúan

la lectura, la ortografía y aptitudes para matemáticas. Las dificultades de aprendizaje, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), son comunes en los niños con NF1.

¿Cuándo aparecen los síntomas?

Los síntomas, particularmente las anormalidades de la piel más comunes: manchas café con leche, neurofibromas, nódulos de Lisch, y pecas en la axila y en la ingle, a menudo son evidentes en el nacimiento o poco después, y casi siempre cuando el niño cumple 10 años de edad. Debido a que muchas características de estos trastornos dependen de la edad, hacer un diagnóstico definitivo puede tomar varios años.

¿Cuál es el pronóstico de alguien con NF1?

NF1 es un trastorno progresivo, lo que significa que la mayoría de los síntomas empeorará con el tiempo, aunque un pequeño número de personas puede tener síntomas que no se alteran y nunca empeoran. No es posible predecir el curso del trastorno de ningún individuo. En general, la mayoría de las personas con NF1 desarrollará síntomas de leves a moderados, y si surgieran complicaciones no amenazarían la vida. La mayoría de las personas con NF1 tiene una expectativa de vida normal.

¿Cómo se trata la NF1?

Debido a que los médicos no saben como prevenir los neurofibromas o evitar que crezcan, a menudo se recomienda la cirugía para extirparlos. Existen varias opciones quirúrgicas, pero no hay un acuerdo general entre los médicos respecto de cuándo realizar la operación o qué opción quirúrgica es mejor. Los individuos que consideran la cirugía deben sopesar cuidadosamente todas sus opciones para determinar que tratamiento quirúrgico es el adecuado en su caso. También hay técnicas químicas y quirúrgicas que pueden reducir el tamaño de tumores oculares (gliomas ópticos) cuando está amenazada la visión. Además, algunas malformaciones óseas, como la escoliosis, pueden corregirse quirúrgicamente. En las instancias raras en las que los tumores se malignizan (3 a 5 por ciento de todos los casos), el tratamiento puede incluir cirugía, radiación o quimioterapia.

Los tratamientos para otras afecciones asociadas con NF1 están dirigidos a controlar o aliviar los síntomas. El dolor de cabeza y las crisis epilépticas se tratan con medicamentos. Debido a que hay un riesgo mayor que el promedio para que existan dificultades del aprendizaje, los niños con NF1 deben someterse a un examen neurológico detallado antes de ingresar a la escuela. Una vez que estos niños ingresan a la escuela, si los maestros o los padres sospechan de la evidencia de una dificultad

o dificultades del aprendizaje, deben solicitar una evaluación que incluya una prueba de CI y el tipo normal de pruebas para evaluar las aptitudes verbales y espaciales. Los niños con dificultades del aprendizaje son elegibles para recibir servicios de educación especial bajo las disposiciones de la Ley de Educación para Personas con Discapacidades (IDEA).

¿Qué es NF2?

Este raro trastorno afecta alrededor de 1 en 40,000 personas. NF2 se caracteriza por tumores de crecimiento lento en el octavo par craneano. Este nervio tiene dos ramas: la rama acústica ayuda a las personas a oír transmitiendo sensaciones sonoras al cerebro; la rama vestibular ayuda a las personas a mantener su equilibrio. Los tumores de NF2, llamados schwannomas vestibulares debido a su ubicación y a los tipos de células que los componen (células de Schwann, que forman la vaina de mielina alrededor de los nervios), presionan y a veces dañan los nervios que circundan. En algunos casos también dañarán estructuras vitales cercanas como otros nervios craneanos y el tallo cerebral, llevando a una situación potencial con peligro de vida.

Las personas con NF2 están en riesgo de desarrollar otros tipos de tumores del sistema nervioso como los schwannomas espinales, que crecen dentro de la médula espinal y entre las vértebras, y los meningiomas, que son tumores que crecen a lo largo de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal.

¿Cuáles son los signos y síntomas de NF2?

Para diagnosticar la NF2, un médico busca lo siguiente:

- schwannomas vestibulares bilaterales, o
- antecedentes familiares con NF2 (padre, hermano o hijo) más un schwannoma vestibular unilateral antes de los 30 años

o cualesquiera dos de los siguientes:

- glioma,
- meningioma,
- schwannoma,
- opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil (catarata cortical juvenil).

¿Cuándo aparecen los síntomas?

Los signos de NF2 pueden estar presentes en la infancia pero son tan sutiles que pueden pasarse por alto, especialmente en los niños que no tienen antecedentes familiares del trastorno. Típicamente, los síntomas de NF2 se observan entre los 18 y los 22 años. El primer síntoma más frecuente es la pérdida auditiva o el zumbido en los oídos (tinnitus). Con menos frecuencia, la primera visita médica se hará debido a perturbaciones en el equilibrio, deterioro visual (como pérdida de la visión por cataratas), debilidad en un brazo o pierna, convulsiones y tumores en la piel.

¿Cuál es el pronóstico de alguien con NF2?

Debido a que NF2 es tan raro, se han hecho pocos estudios para observar la evolución natural del trastorno. El curso de NF2 varía enormemente de una persona a otra, aunque el NF2 heredado parece tener un curso similar entre los familiares afectados. Generalmente, los schwannomas vestibulares crecen lentamente, y el equilibrio y la audición se deterioran en varios años. Un estudio reciente sugiere que una edad de inicio más temprana está asociada con un crecimiento más rápido del tumor y un mayor riesgo de mortalidad.

¿Cómo se trata la NF2?

NF2 se maneja mejor en una clínica de especialidades con una evaluación inicial y evaluaciones anuales de seguimiento. Las tecnologías de diagnóstico mejoradas, como la IRM (imágenes por resonancia magnética), pueden revelar tumores de pocos milímetros de diámetro, lo que permite un tratamiento precoz. Los schwannomas vestibulares crecen lentamente, pero pueden crecer tanto como para devorar completamente al octavo par craneano. Puede ser aconsejable hacer cirugía precoz, para extirpar completamente el tumor mientras todavía es pequeño, para conservar la audición y el equilibrio. Existen diversas opciones quirúrgicas, dependiendo del tamaño del tumor y del grado de pérdida auditiva. Algunas técnicas preservan el nervio auditivo y permiten que las personas conserven algo de audición; otras pueden implicar extraer el nervio y reemplazarlo

con un implante auditivo electrónico en el tallo cerebral para restablecer la audición. Se dispone de cirugía para corregir las cataratas y las anomalías de la retina. Puede ser más adecuada una estrategia de espera vigilante para los tumores cerebrales y espinales de crecimiento lento, que tienen riesgos más altos de complicaciones quirúrgicas.

¿Qué es la schwannomatosis?

La schwannomatosis es una neurofibromatosis recientemente reconocida que es genética y clínicamente distinta de la NF1 y la NF2. Al igual que la NF2, se produce raramente. Las formas heredadas del trastorno solamente reflejan el 15 por ciento de todos los casos. Los investigadores aún no entienden completamente qué causa los tumores y el dolor intenso característicos del trastorno.

¿Cuáles son los signos y síntomas de schwannomatosis?

La característica distintiva de la schwannomatosis es el desarrollo de múltiples schwannomas en todas partes del cuerpo *exceptuando* el nervio vestibular. El síntoma dominante es dolor intenso insoportable, que se desarrolla cuando un schwannoma aumenta de tamaño, comprime nervios o presiona sobre tejido adyacente. Algunas personas experimentan síntomas neurológicos adicionales, como entumecimiento, hormigueo, o debilidad en los dedos de las manos y los pies. Los pacientes con schwannomatosis nunca tienen neurofibromas.

Alrededor de un tercio de las personas con schwannomatosis tiene tumores limitados a una única parte del cuerpo, como un brazo, una pierna o un segmento de la columna. Algunas personas desarrollan muchos schwannomas; otros muy pocos.

¿Cuál es el pronóstico de alguien con schwannomatosis?

Cualquier persona con schwannomatosis experimenta algún grado de dolor, pero la intensidad varía. Un pequeño número de personas tiene un dolor tan leve que nunca es diagnosticado con el trastorno. La mayoría de las personas tiene dolor significativo, el cual puede controlarse con medicamentos o cirugía. En algunos casos extremos, el dolor será tan intenso e incapacitante que impedirá que las personas trabajen o salgan de sus casas.

¿Cómo se trata la schwannomatosis?

Actualmente no existe un tratamiento médico o medicamento aceptado para la schwannomatosis, pero a menudo es eficaz el manejo quirúrgico. Cuando los tumores se extirpan completamente, generalmente remite el dolor, aunque puede repetirse si se forman nuevos tumores. Cuando la cirugía no es posible, se aconseja hacer monitorización continua y control del dolor en una clínica multidisciplinaria para el dolor.

¿Existen pruebas prenatales para las neurofibromatosis?

Las pruebas genéticas clínicas pueden confirmar la presencia de una mutación en el gen de NF1 con una exactitud del 95 por ciento. Algunas familias y médicos pueden escoger el uso de una prueba genética para confirmar un diagnóstico incierto cuando no hay antecedentes familiares del trastorno y cuando la espera de que aparezcan síntomas adicionales colocaría un peso emocional adicional innecesario sobre la familia. También es posible hacer pruebas prenatales para la mutación de NF1 usando los procedimientos de amniocentesis o el muestreo del vello coriónico. A veces se dispone de la prueba genética para la mutación de NF2 pero es precisa solamente en el 65 por ciento de las personas evaluadas. Los asesores genéticos pueden brindar información sobre estos procedimientos y ayudar a las familias a enfrentar los resultados.

¿Qué investigación se está haciendo sobre las neurofibromatosis?

El Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS), uno de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), es el líder del patrocinio federal en la investigación sobre enfermedades neurológicas. El Instituto patrocina estudios básicos dirigidos a entender el desarrollo normal y anormal del cerebro y el sistema nervioso, al igual

que ensayos clínicos para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de trastornos neurológicos. Junto con el Instituto Nacional del Cáncer del NIH (NCI), el NINDS patrocina la investigación concentrada en encontrar formas mejores de prevenir, tratar y por último curar los trastornos de neurofibromatosis.

En la mitad de la década de 1990, los equipos de investigación patrocinados por el NINDS ubicaron la posición exacta del gen de NF1 en el cromosoma 17. El gen ha sido clonado y su estructura continúa siendo analizada. El gen de NF1 fabrica una proteína compleja y grande llamada *neurofibromina*, que es principalmente activa en las células del sistema nervioso como reguladora de la división celular, funcionando como un tipo de freno molecular para impedir que las células se multipliquen por demás. Además de funcionar sobre NF1, esfuerzos intensos han llevado a la identificación del gen de NF2 en el cromosoma 22. Como en NF1, el producto del gen NF2 es una proteína supresora del tumor (denominada *merlina* o *schwanomina*).

La investigación en curso patrocinada por NINDS continúa descubriendo genes adicionales que parecen tener un papel en la supresión o el crecimiento tumoral. La investigación en curso de estos genes y sus proteínas está comenzando a revelar cómo esta familia nueva de reguladores del crecimiento controla cómo y dónde se forman y crecen los tumores. El entendimiento de

las vías y los mecanismos moleculares que gobiernan estas proteínas clave y sus actividades ofrecerá a los científicos oportunidades apasionantes para diseñar medicamentos que puedan reemplazar las proteínas faltantes en las personas con neurofibromatosis y normalizar su producción celular.

Actualmente el NINDS patrocina la investigación básica y clínica para entender cómo las mutaciones genéticas que causan los tumores benignos de la NF1 también pueden causar un desarrollo anormal de neuronas y redes neurales durante el desarrollo fetal. Este desarrollo anormal puede llevar a dificultades de aprendizaje y déficits cognitivos en los niños con el trastorno.

El NINDS también alienta la investigación dirigida a desarrollar métodos mejorados de diagnóstico de la neurofibromatosis y a identificar factores que contribuyen a las amplias variaciones de síntomas y gravedad de los trastornos.

Con igual importancia, el NINDS está patrocinando la investigación continua con un gran grupo de niños con NF1 para ayudar a los médicos a contestar la pregunta que hace la mayoría de los padres cuando se diagnostica a su hijo con el trastorno: “¿Qué podemos esperar cuando nuestro hijo vaya a la escuela?” Usando IRM, que muestra la estructura cerebral, IRM funcional, que muestra áreas del cerebro en funcionamiento, y pruebas neuropsicológicas que miden aptitudes cognitivas

específicas, los investigadores están buscando asociaciones entre anomalías cerebrales y dificultades cognitivas específicas. Encontrar estos vínculos les daría a los médicos una indicación de los tipos de dificultades de aprendizaje que los padres y sus niños pueden anticipar en el futuro y ayudarles a desarrollar programas de intervención temprana.

¿Cómo puedo ayudar a la investigación?

El NINDS contribuye al patrocinio del Human Brain and Spinal Fluid Resource Center en Los Angeles. Este banco de tejido suministra tejidos a los investigadores de todo el mundo de los pacientes con trastornos neurológicos y otros. El tejido de los individuos con NF1 o NF2 es necesario para permitir a los científicos estudiar estos trastornos con más intensidad. Los donantes prospectivos pueden comunicarse con:

Human Brain and Spinal Fluid Resource Center

Gift of Hope Program (127A)
West Los Angeles Healthcare Center
11301 Wilshire Boulevard
Building 212, Room 16
Los Angeles, CA 90073
310-268-3536
Localizador de 24 horas: 310-636-5199
Correo electrónico: RMNbbank@ucla.edu
<http://www.loni.ucla.edu/~nnrsb/NNRSB>

¿Dónde puedo obtener más información?

Para obtener más información acerca de trastornos neurológicos o programas de investigación patrocinados por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, comuníquese con la Unidad de Recursos Neurológicos y Red de Información del Instituto (BRAIN, siglas en inglés) en:

BRAIN

P.O. Box 5801

Bethesda, MD 20824

800-352-9424

<http://www.ninds.nih.gov>

También se dispone de información de las siguientes organizaciones:

Children's Tumor Foundation

95 Pine Street

16th Floor

New York, NY 10005

800-323-7938

212-344-6633

212-747-0004 (Fax)

info@ctf.org

<http://www.ctf.org>

National Cancer Institute (NCI)

National Institutes of Health, DHHS

6116 Executive Boulevard

Room 3036A, MSC 8322

Bethesda, MD 20892-8322

800-4-CANCER (422-6237)

800-332-8615 (TTY)

cancergovstaff@mail.nih.gov

<http://cancer.gov>

Neurofibromatosis, Inc.

(NF Inc.)

P.O. Box 18246

Minneapolis, MN 55418

301-918-4600

800-942-6825

301-918-0009 (Fax)

nfinfo@nfinc.org

http://www.nfinc.org

Acoustic Neuroma Association

600 Peachtree Parkway

Suite 108

Cumming, GA 30041

770-205-8211

877-200-8211

770-205-0239 (Fax)

877-202-0239 (Fax)

info@anausa.org

http://www.anausa.org

IRSA

(International RadioSurgery Association)

3005 Hoffman Street

Harrisburg, PA 17110

717-260-9808

717-260-9809 (Fax)

office@irsa.org

http://www.irsa.org



Prepared by:
Office of Communications and Public Liaison
National Institute of Neurological
Disorders and Stroke

National Institutes of Health
Department of Health and Human Services
Bethesda, Maryland 20892-2540