

## NEUROFIBROMATOSIS: AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

PAULA IVAROLA

Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Paula Ivarola, Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Pichincha 1890, 1249 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** dra.paulaivarola@gmail.com

### Resumen

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genéticamente determinada, de herencia autosómica dominante, de penetrancia completa y expresión clínica variable. Se caracteriza por presentar máculas café con leche, efélides, nódulos de Lisch, neurofibromas, neurofibromas plexiformes (NFP) y predisposición a tumores. Desde el aspecto neurológico puede presentar migraña, convulsiones, vasculopatía, trastornos del aprendizaje, entre otros. Su diagnóstico se realiza mediante el cumplimiento de criterios clínicos que hoy en día incluyen criterios genéticos y nuevos criterios oftalmológicos. Si bien la gran heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad dificulta la correlación genotipo-fenotipo, recientes estudios han revelado un número limitado de correlaciones genotipo-fenotipo lo cual ha mejorado la comprensión de esta enfermedad y han favorecido el desarrollo de tratamientos de precisión (inhibidores de la vía MEK), que han contribuido a mejorar la calidad de vida de estos niños. El enfoque multidisciplinario es crucial para proporcionar una atención apropiada. La detección temprana de las complicaciones neurológicas y oncológicas ayuda al manejo de los síntomas de forma oportuna.

**Palabras clave:** neurofibromatosis 1, inhibidores MEK, genotipo-fenotipo, diagnóstico

### Abstract

**Neurofibromatosis: advances in diagnosis and treatment**

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetically determined, autosomal dominant disease with complete penetrance and variable clinical expression. It is character-

ized by the presence of café-au-lait macules, ephelides, Lisch nodules, neurofibromas, plexiform neurofibromas and predisposition to tumours. From a neurological point of view, it can manifest with migraines, seizures, vasculopathy, learning disorders, etc. The current diagnostic criteria include genetic and new ophthalmological findings. Although, the extensive clinical and genetic heterogeneity of the disorder makes genotype-phenotype correlation difficult. Recent studies have revealed a limited number of genotype-phenotype correlations which have improved the understanding of this disease and have favored the development of precision treatments (MEK pathway inhibitors), improving quality of life of affected children. A multidisciplinary approach is crucial to provide appropriate care for these children. Early detection of neurological and oncological complications is important, to provide timely interventions to manage symptoms in a timely manner.

**Key words:** neurofibromatosis 1, MEK inhibitors, genotype-phenotype, diagnosis

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genéticamente determinada, de herencia autosómica dominante, de penetrancia completa con una incidencia de 1 en cada 3000 nacidos vivos<sup>1,2</sup>.

NF1 pertenece a las denominadas “enfermedades poco frecuentes” y si bien tiene una expresión clínica variable, se caracteriza por la presencia de múltiples máculas café con leche, nódulos de Lisch, neurofibromas, NFP, pseudo efélides y una significativa predisposición a la presencia de tumores<sup>1,2</sup>.

Su diagnóstico se realiza mediante el cumplimiento de criterios clínicos propuestos por el NIH (*National Institutes of Health*) desde 1987<sup>3</sup>. Estos criterios han demostrado ser muy sensibles y específicos en adultos, pero en la población pediátrica hay que tener ciertas consideraciones ya que los síntomas aparecen a lo largo de la vida<sup>3</sup>. Debido a la variabilidad de expresión clínica se han replanteado los criterios diagnósticos no solo de la NF1, sino también de la NF2 y la schwannomatosis.

El objetivo de este artículo fue actualizar los criterios diagnósticos, en particular de la NF1 y poner al día los avances en diagnósticos genéticos y tratamientos de precisión, según lo reportado en la bibliografía internacional.

### Definiciones y etiopatogenia

La NF1 es el síndrome neurocutáneo más conocido y frecuentemente diagnosticado. El 50% de los casos se debe a mutaciones de *novo* del gen NF1<sup>4</sup>. En 1990 se identificó al gen NF1 en el cromosoma 17q11.2, que codifica para una proteína llamada neurofibromina<sup>4</sup>. Esta proteína, supresora de tumores, de distribución ubicua, se expresa principalmente en neuronas, células de schwann y células de la glía; su rol es el de regular distintas cadenas de señalización involucradas en el control de la proliferación y diferenciación celular. Más precisamente, actúa

como una proteína activadora de GTPasa, que, a su vez, inactiva la vía RAS/MAP quinasa<sup>1</sup>.

Las rasopatías son aquellas entidades relacionadas con la alteración de la vía RAS, como en la NF1. Otros síndromes dentro de este espectro clínico son: el de Noonan, de Legius, LEOPARD, Costello y los síndromes cardiorfaciocutáneos. Todos estos desórdenes presentan compromiso cutáneo, neurocognitivo, dismorfias y mayor riesgo oncológico, por lo cual es dificultoso el diagnóstico diferencial. Particularmente el síndrome de Legius es el que más se superpone con la NF1. Se genera por una variante patogénica en el gen SPRED1, ubicado en el cromosoma 15. Se caracteriza por máculas café con leche, con o sin efélides y su evolución natural no se relaciona con la aparición de nódulos de Lisch ni tumores.

### Criterios diagnósticos

Dado el solapamiento clínico entre las rasopatías y la confusión que esto conlleva, en el año 2017 se revisaron los criterios de neurofibromatosis tipo 1, neurofibromatosis tipo 2 y schwannomatosis. Los criterios diagnósticos revisados de la NF1, publicados en 2021, incorporaron los avances en genética, oftalmología y diagnóstico por imágenes, y aquellos establecidos por el NIH en 1987 fueron reemplazados<sup>4</sup> (Tabla 1).

En la actualidad, la cantidad de criterios clínicos positivos para NF1 implican la condición

**Tabla 1** | Criterios diagnósticos actuales de la neurofibromatosis tipo 1 (National Institutes of Health 2021)

Situación familiar	Criterios diagnósticos
Sin padre diagnosticado con NF1	Se requiere la presencia de al menos dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seis o más manchas café con leche (CALMs) mayores de 5 mm en prepuberales o mayores de 15 mm en postpuberales</li> <li>• Pecas (efélides) en las regiones axilar o inguinal</li> <li>• Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme</li> <li>• Glioma de la vía óptica</li> <li>• Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris) o dos o más anomalías coroides detectadas por OCT o imagen en infrarrojo cercano</li> <li>• Lesión ósea distintiva como displasia esfenoidal, arqueamiento anterolateral de la tibia o pseudoartrosis de un hueso largo</li> <li>• Variante patogénica heterocigota del gen NF1 con una fracción alélica del 50% en tejido aparentemente normal (por ejemplo, leucocitos)</li> </ul>
Con padre diagnosticado con NF1	Se requiere la presencia de al menos uno de los criterios mencionados anteriormente

de los padres, ya que si alguno de los progenitores es portador de la enfermedad con un criterio que cumpla el paciente, ya es suficiente para el diagnóstico de NF1 y en caso de que los padres no presenten la entidad, requerirá dos criterios.

### Características clínicas

Las características clínicas de la NF1 incluyen las máculas café con leche, las cuales pueden ser congénitas y a lo largo de su vida aumentan en número. Las mismas deben tener más de 5 mm en niños prepúberales o más de 15 mm en postpúberales. Otras manifestaciones cutáneas son las efélides en las regiones axilar o inguinal que también pueden aparecer entre los 3-5 años<sup>3</sup>.

Los tumores de los nervios periféricos de características redondeados, sésiles o pediculados, son los neurofibromas, y los NFP son aquellos que están pigmentados y pueden crecer de forma desmesurada, por lo que generan deformaciones y complicaciones clínicas como dolor, afecciones motoras o respiratorias, dependiendo de donde crezcan los mismos.

Las manifestaciones oftalmológicas son los nódulos Lisch, pequeños hamartomas en el iris que no generan síntomas clínicos y se diagnostican por lámpara de hendidura. Actualmente, se agregaron en el *screening* oftalmológico las anomalías coroideas para un rápido diagnóstico; una vez realizado el diagnóstico, se controla a estos pacientes con agudeza visual anualmente. La caída de la agudeza visual nos obligará a solicitar una nueva resonancia de cerebro y cortes finos de órbita, para descartar la presencia de un glioma de la vía óptica.

En pacientes con NF1 hallamos una variedad de manifestaciones no neoplásicas del sistema nervioso central (SNC) a través de estudios de imagen, incluyendo macrocefalia, lesiones hiperintensas T1/T2, dilatación ventricular e hipoplasia cerebelosa. Los pacientes con NF1 desarrollan con frecuencia hiperintensidades en secuencias ponderadas en T2, son asintomáticas y no deben confundirse con neoplasias "objetos brillantes no identificados" (UBO por sus siglas en inglés). Estos UBOS evidencian histológicamente una vacuolización de la mielina con un posible aumento del contenido de agua<sup>4,7</sup>. La relación entre UBOS y cognición en niños con NF1

ya ha sido investigada, aunque con resultados contradictorios. El trabajo de Stasi y col. amplía los conocimientos actuales, mostrando una falta de correlación entre volumen de UBOS y el deterioro cognitivo, como la discapacidad del lenguaje en pacientes con NF1<sup>4,7</sup>.

Respecto de las manifestaciones neurológicas, los pacientes con NF1 tienen una predisposición mayor que la población general de presentar cefalea. En particular, la bibliografía internacional reporta una mayor prevalencia de migraña en pacientes con NF1 respecto del grupo control<sup>6</sup>.

La vasculopatía del SNC es otra complicación neurológica que se ha asociado a la NF1, tanto en poblaciones adultas como en pediátricas. Múltiples estudios de imágenes retrospectivos, han encontrado una variedad de malformaciones vasculares, incluyendo ectasia vascular, enfermedad de moyamoya, aneurisma, hipoplasia y estrechamiento vascular, incluyendo estenosis grave<sup>7</sup>. Una importante complicación potencial de las malformaciones vasculares asociadas a la NF1 es el accidente cerebro vascular (ACV). Esta complicación se ve agravada por el hecho de que las personas con NF1 padecen, con frecuencia, hipertensión arterial debido a estenosis de la arteria renal y/o a la presencia de un feocromocitoma subyacente. Terry y col. realizaron un estudio poblacional de casos y controles y demostraron asociaciones de una edad media más joven de los pacientes que sufrían ACV, una mayor probabilidad de hipertensión en pacientes pediátricos y una mayor probabilidad de diagnóstico de ACV, en particular hemorrágicos, en individuos con NF1 en comparación con la población general<sup>7</sup>.

La epilepsia es otra complicación neurológica reconocida en pacientes con NF1, con una prevalencia estimada del 4-13%<sup>7,8</sup>. Los estudios observacionales sugieren que las crisis epilépticas en individuos con NF1 suelen estar asociadas a tumores intracraneales o anomalías estructurales, incluyendo esclerosis del hipocampo y polimicrogiria. Sin embargo, en un subconjunto de casos no se identifica la etiología de las crisis y/o un foco epiléptico. Aunque se ha demostrado que el cerebro en la NF1 es hiperexcitable debido a alteraciones en la señalización GABA y disfunción de canales iónicos en ratones, esta

hiperexcitabilidad no ha sido implicada de forma convincente como una contribución directa a la epileptogénesis en la NF1. Informes recientes han sugerido un posible papel de la vía de la rapamicina (mTOR) en la hiperexcitabilidad neuronal en la NF1 y otros síndromes neurocutáneos y, por tanto, en la predisposición clínica a las crisis epilépticas<sup>8</sup>.

Se sugiere que las anomalías cognitivas asociadas a la NF1 están relacionadas a nivel molecular con alteraciones en la producción de neurofibromina. La disminución de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) en el cerebro está implicada en déficits de aprendizaje y memoria, así como en alteraciones del desarrollo neuronal y glial<sup>7</sup>. Hyman y col., en un estudio observacional de 81 individuos con NF1 y 49 hermanos controles no afectados, descubrieron que los niños con NF1 sufrían déficits en lectura, ortografía, matemática, atención, funcionamiento ejecutivo, lenguaje receptivo y expresivo, y habilidades motoras, en comparación con los controles. Aunque las causas de los déficits neurocognitivos no están totalmente explicadas, continúan las investigaciones con modelos animales<sup>9</sup>.

### Enfoque genético

Con los avances en la genética y en los estudios moleculares de los últimos años, se ha intentado definir una correlación genotipo-fenotipo para la NF1; no solo para llegar a un diagnóstico de certeza con el que se pueda diferenciar los fenotipos leves de la neurofibromatosis y otras *rasopatías*, sino también para el abordaje terapéutico y el consejo genético<sup>10,13</sup>.

Debido a la gran heterogeneidad clínica y genética de la enfermedad, la correlación genotipo-fenotipo en pacientes con NF1 sigue siendo difícil de alcanzar. No obstante, en la actualidad se ha revelado un número limitado de correlaciones genotipo-fenotipo establecidas en la NF1. La primera correlación genotipo-fenotipo fue el síndrome de microdelección NF1 que implica la delección de grandes segmentos del gen NF1 y su región adyacente. Según las estimaciones, este síndrome afecta al 5-11% de los pacientes con NF1 y se asocia a fenotipos más graves que incluyen un gran número de neurofibromas cutáneos, una mayor carga y aparición más temprana de NFP y neurofibromas espinales, y un

mayor riesgo y aparición más temprana de tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (TMVNP) y otras neoplasias malignas.

Las variantes patogénicas missenses en los codones 844-848 también conducen a fenotipos graves, marcados por una mayor prevalencia de NFP, neurofibromas espinales sintomáticos, gliomas de la vía óptica (GVO), TMVNP y anomalías esqueléticas<sup>13</sup>.

La variante patogénica en p.R1241\* se correlaciona con alteraciones cerebrales estructurales. La alteración p.R1748\* presenta una mayor probabilidad de desarrollar NFP y TMVNP. Los pacientes con variantes patogénicas en el sitio de *splicing* presentan un mayor riesgo de neurofibromas espinales, tumores cerebrales y tumores del tejido conectivo<sup>13</sup>.

Además, las variantes que afectan al dominio de la proteína quinasa C (PKC) de la neurofibromina predisponen a los pacientes a CNF, nódulos de Lisch, NFP y trastornos psiquiátricos, y la afectación del dominio rico en cisteína-serina (DRCS) puede aumentar el riesgo de neurofibromas espinales, tumores cerebrales y tumores del tejido conectivo. El DRCS puede aumentar el riesgo de GVO y neoplasias primarias y secundarias<sup>13</sup>.

Por otro lado, se han identificado asociaciones con otros trastornos genéticos: la NF1 con el síndrome de Noonan (PTPN11), la enfermedad de Huntington (HTT), la miopatía congénita (RYR1), el cáncer de mama hereditario (BRCA1), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (RET) y el síndrome de Jalili<sup>4,10</sup>.

### Tratamiento de precisión

En cuanto al tratamiento, la medicina de precisión informada por el genotipo, tiene el potencial de revolucionar el manejo de la NF1 al mejorar el seguimiento de la enfermedad y adaptar las estrategias de tratamiento a cada paciente.

Entre las nuevas terapias antineoplásicas para la NF1, el selumetinib, un inhibidor oral de MEK1 y MEK2, reviste especial interés, ya que se está investigando su utilidad en gliomas de la vía óptica y NFP relacionados con la NF1<sup>11</sup>. La inhibición de las proteínas MEK actúa para mitigar la hiperactivación de la señalización RAS secundaria a la pérdida de neurofibromina en la NF1. Un ensayo en curso con selumetinib en NFP relacionados con la NF1, ha mostrado una disminución del volumen del neurofibroma con el tratamiento<sup>12</sup>.

Selumetinib también está generando respuestas preliminares al tratamiento en tumores de alto grado esporádicos y asociados a NF1. En relación con esto, la inhibición de MEK se ha mostrado prometedora en líneas celulares de glioblastoma con deficiencia de NF, lo que sugiere la aplicabilidad del tratamiento con selumetinib a gliomas de alto grado en el contexto del síndrome NF1<sup>7,12</sup>. Aunque la terapia génica se encuentra aún en fase exploratoria, su eficacia y seguridad requieren una mayor validación, ya que su potencial y perspectivas son inmensas<sup>13</sup>.

## Conclusión

La NF1 es un trastorno complejo que presenta desafíos en su diagnóstico y manejo.

Los criterios diagnósticos actualizados de 2021 ofrecen una guía clara para la identificación temprana. La creciente popularidad de las pruebas genéticas e investigaciones de los mecanismos moleculares, han dilucidado ciertas correlaciones genotipo-fenotipo, lo cual también ha logrado avances en terapias dirigidas a la NF1. El enfoque multidisciplinario es crucial para proporcionar una atención óptima de estos niños, la detección temprana de las complicaciones neurológicas y oncológicas ayuda al manejo de los síntomas de forma oportuna para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:327-32.
2. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 2020; 139:625-41.
3. Correa MF, Pasik N. Neurofibromatosis tipos 1 y 2. *Rev Hosp Ital B Aires* 2019; 39:115-27.
4. Di Stasi M, Cocozza S, Buccino S, et al. The role of unidentified bright objects in the neurocognitive profile of neurofibromatosis type 1 children: a volumetric MRI analysis. *Acta Neurol Belg* 2024; 124:223-30.
5. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021; 23:1506-13.
6. Pinho RS, Fusão EF, Paschoal JKSF, et al. Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int* 2014; 56:865-7.
7. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 2020; 139:625-41.
8. Khair AM, Falchek S, Nikam R, et al. Epilepsy and electroencephalogram characteristics in children with neurofibromatosis type 1, what we have learned from a tertiary center five years' experience. *Child Neurol Open* 2022; 9:2329048X221131445.
9. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 65:1037-44.
10. Peduto C, Zanobio M, Nigro V, et al. Neurofibromatosis type 1: pediatric aspects and review of genotype-phenotype correlations. *Cancers (Basel)* 2023; 15:1217.
11. Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Invest* 2013; 123:340-7.
12. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375:2550-60.
13. Zhu B, Wang W, Gu Y, et al. Genotype-phenotype correlations and treatment innovation of neurofibromatosis type 1 (NF1): Current understanding and perspective. *Chin Med J (Engl)* 2024; 137:1639-41.