



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE
HIDALGO

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE
LOPEZ MATEOS

**Características epidemiológicas y clínica de
Neurofibromatosis tipo 1 en el Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO PEDIATRA

PRESENTA: DR. YIROD LEGORRETA RIVERA

**DIRECTOR DE TESIS: DR. VICTOR DANIEL BÁRCENAS FIGUEROA,
GENODERMATOLOGO**

**ASESOR METODOLÓGICO : DR . JOSÉ LUIS MARTÍNEZ TOLEDO.
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD.**

MORELIA MICHOACAN MARZO 2016

AUTORIZACIÓN

DR. HÉCTOR LÓPEZ PALOMINO
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE LOPEZ
MATEOS

FIRMA _____

DRA. LILIANA VERENICE ARROYO CRUZ
JEFA DE ENSEÑANZA INVESTIGACIÓN HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA
SAMANO DE LOPEZ MATEOS

FIRMA _____

DR. JORGE IGNACIO TAPIA GARIBAY
COORDINADOR ACADÉMICO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA DE LA
UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FIRMA _____

ASESORES DE TESIS

DR. VICTOR DANIEL BARCENAS FIGUEROA GENODERMATOLOGO

FIRMA _____

DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO, COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

FIRMA _____

DR. YIROD LEGORRETA RIVERA AUTOR DE TESIS

FIRMA _____

DEDICATORIA

El siguiente trabajo se lo dedico a Dios.....a mis dos hermosas hijas Dafne y Carol, a mi esposa Monserrat, a mis padres Bernardo y Reina, los cuales siempre me han acompañado en todo momento.....

AGRADECIMIENTO

Gracias en especial a los niños a quien debemos el honor de servir como médicos pediatras.

A mi universidad que siempre ha sido mi alma mater y a la institución médica en general, a todo su personal por que juntos formamos parte de este hospital infantil

A todos los médicos adscritos preocupados y comprometidos con la enseñanza de médicos residentes que contribuyen con su conocimiento y ejemplo como personas.

ABREVIATURAS

Siglas	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
EEG	Electroencefalograma
FISH	Fluorescent in situ hibridation (Hibridación fluorescente in situ)
GST	Gen supresor tumoral
MCL	Mancha café con leche
NF segmentaria	Neurofibromatosis segmentaria
NF1	Neurofibromatosis 1
NF2	Neurofibromatosis 2
OBNI	Objeto brillante no identificado
RMN	Resonancia magnética nuclear
SNC	Sistema nervioso central
SPM	Statistic parametric mapping (Mapeo estadístico paramétrico)
TA	Trastornos del aprendizaje
TAC	Tomografía axial computarizada
TDAH	Déficit de atención e hiperactividad
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
ADNg	Ácido desoxirribonucleico genómico
AME	Atrofia muscular espinal
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CRLF3	Cytokine receptor-like factor 3 gene
EVI2A	Ecotropic viral integration site 2A gene
EVI2B	Ecotropic viral integration site 2B gene
GRD GAP-	related domain
GTPasa	Guanosina trifosfatasa

HGMD	Human Genome Mutation Database
Kb	Kilobase
KDa	Kilodalton
NTP	Nucleótido trifosfato
OMG Gene	Oligodendrocyte myelin glycoprotein
RAB11FIP4 RAB11 Gene	family interacting protein 4 (class II)
Ras Rat Gene	sarcoma viral oncogene homolog
c-kit	Tyrosine-protein kinase kit CD 117
MEK	Kyninase antibody Rabbit
TP53	Tumor protein p53 gene

INDICE

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTO	4
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	9
ABSTRACT.....	10
MARCO TEORICO	11
DEFINICION DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1	11
HISTORIA.....	11
EPIDEMIOLOGÍA	14
PREVALENCIA DE LA NF1.....	14
PATOGENIA Y GENETICA	15
PATOGENIA.....	15
ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL GEN NF1	15
CARACTERÍSTICAS DEL GEN Y LA PROTEÍNA.....	16
CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO.....	19
PRINCIPALES TIPOS DE MUTACIONES DEL GEN NF1.....	19
CLASIFICACIÓN DE NEUROFIBROMATOSIS	20
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1	20
CRITERIOS CLÍNICOS	22
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES	23
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	25
ESTRUCTURA CEREBRAL Y NF1.....	25
PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
JUSTIFICACION.....	30
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS.....	33
MATERIAL Y MÉTODOS	34
TIPO DE ESTUDIO.....	34
UNIVERSO DEL ESTUDIO.....	34
TAMAÑO DE MUESTRA, POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	34

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN RECOLECCIÓN DE DATOS	34
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	35
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	35
DEFINICIÓN DE VARIABLES	35
SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	37
PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	38
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
ASPECTOS ETICOS.....	39
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION	40
RECURSOS HUMANOS.....	40
RECURSOS MATERIALES.....	41
PRESUPUESTO	41
PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS.....	41
RESULTADOS.....	42
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES	54
RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS	61

RESUMEN

Título: Características epidemiológicas y clínica de Neurofibromatosis tipo 1 en el Hospital Infantil de Morelia, durante el periodo febrero 2013 a diciembre 2015.

Objetivo. Estimar la incidencia por sexo, oportunidad en el diagnóstico, lugar de residencia, describir características clínicas, Identificar alteraciones en tomografía de cabeza, factores de riesgo y describir la evolución. **Material y métodos.** Se estudiaron 20 pacientes, procedentes de Michoacán que en el momento del estudio tenían entre 1 y 17 años, los cuales acudieron a valoración en consulta externa de genética o se encontraban hospitalizados, se diseñó una hoja de recolección de datos y criterios clínicos para NF 1, que se utilizó como herramienta para el desarrollo de este trabajo y cumplir con los objetivos. **Resultados.** La incidencia registrada es de 7 casos por cada 1000 consultas del servicio de genética durante ese periodo, no hubo predominio en cuanto al género ya que ; el (50 %) se registró para cada sexo, fue más frecuente entre los 3 y 14 años en un (20%), el diagnóstico más temprano fue al año de edad, en su mayoría proceden del municipio de Morelia, de las manifestaciones clínicas las MCL se presentaron en un 100%, pecas en axilas o ingles (75%), nódulos de lisch y neurofibromas (45%), el (60%) presentó 3 alteraciones clínicas, en la TAC de cráneo las alteraciones más frecuentes fueron la atrofia cortical (61%), OBNIS (30.7%) y asimetría cerebral (23%), el (65%) tiene algún familiar directo, respecto a la evolución; (70%) presenta morbilidad asociada, (50%) a sistema nervioso central, (20%) complicaciones cutáneas, (15%) complicaciones de tipo neoplásico.

Conclusiones. La NF1 se presenta en nuestra institución, las manifestaciones clínicas se presentan desde el año de edad, siendo más frecuentes las MCL, pecas en axilas, nódulos de lisch, los casos heredados fueron más en relación a lo esperado. La mayoría ya presenta comorbilidades, la principal es afección de SNC, siendo la atrofia cortical la alteración tomográfica más común, en nuestro medio el diagnóstico oportuno y manejo integral no se realiza de forma adecuada lo que resulta en el desconocimiento de la enfermedad por parte de los familiares y presencia de complicaciones. **Palabras clave.** Neurofibromatosis tipo 1, mutación de Novo, manchas café con leche, atrofia cortical, neurofibroma.

ABSTRACT

Title: epidemiological characteristics and clinical type 1 Neurofibromatosis at Children's Hospital of Morelia, during the period February 2013 to December 2015.

Objective. To estimate the incidence by sex, timeliness of diagnosis and place of residence, to describe clinical characteristics, identify changes in TAC of head, risk factors and describe the evolution.

Material and methods. 20 patients from the state of Michoacán that at the time of the study were between 1 and 17 years, who were hospitalized or attended outpatient valuation of genetics, a tool for data collection was designed for care were studied of people with probable diagnosis of NF1, to facilitate the incorporation of the data to a computerized register, which was used as a tool for the development of this work and meet the objectives.

Results. The reported incidence is 7 cases per 1,000 consultations given the genetics service during that period, according to sex, there was no predominance, 50%, was recorded for each sex was more prevalent between 3 and 14 years 20 % earlier diagnosis was a year old with 5%, mostly they came from the municipality of Morelia by 35%, of the brown spots were presented in 100% of cases, freckles in the armpits or groin in 75%, Lisch nodules and neurofibromas 45% clinical, 60% showed more of 3 clinical changes, on TAC skull 3 most frequent alterations were cortical atrophy 61%, with 30.7% and OBNIS brain asymmetry 23%, the third party had no alterations, 65% has an immediate family member and a third were cases of Novo, on the evolution 70% with a morbidity, 50% associated with central nervous system, skin complications 20%, 15% neoplastic complications.

Conclusions. The NF 1 is present our institution, clinical manifestations may occur since age detecting inherited cases was higher in relation to expected, brown spots, freckles in the armpits, Lisch nodules are the most common clinical manifestations. Most have comorbidities, the main complication is affection of CNS, and common tomographic alterations observed mind is the cortical atrophy, in our early diagnosis and comprehensive management in children is not performed properly resulting in ignorance disease by the family and the presence of complications.

Keywords. Neurofibromatosis type 1, mutation Novo, brown au lait spots, cortical atrophy, neurofibroma

MARCO TEORICO

DEFINICION DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La Neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante con una incidencia de 1/3,500 recién nacidos. Siendo una enfermedad hereditaria, aproximadamente el 50% de los casos son esporádicos. En su mayoría mutaciones de Novo o causada por una mutación espontánea somática del gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2 que afecta la codificación de la proteína neurofibromina; lo que condiciona diferentes manifestaciones fenotípicas, este trastorno se incluye dentro del grupo de síndromes neurocutáneos por la asociación de las alteraciones neurológicas y cutáneas, si bien puede considerarse una enfermedad multisistémica, ya que también afecta a otros órganos o tejidos. (1, 2, 3,6 14,15)

HISTORIA.

La NF1 recibe el nombre Von Recklinghausen debido a que este autor publica una monografía (1882) en la cual realizó la descripción más completa hecha hasta el momento sobre los aspectos clínicos y hereditarios de la enfermedad.

Desde hace más de 2,500 años, así como a inicios del siglo XIII se han realizado dibujos, escritos de numerosos artículos referentes a esta enfermedad, las publicaciones se referían a “monstruos”, se desconocía totalmente el porqué del cuadro clínico observado y la causa del mismo. Todos estos escritos, dibujos, esculturas y personajes famosos como Quasimodo, el jorobado de Notre Dame (1831) y Joseph Merrick, el hombre elefante (1884) (aun cuando posteriormente se confirmó que se trataba de un Síndrome Proteus) han contribuido al conocimiento que hoy se tiene de la enfermedad.

Se registra en la literatura el dibujo de von Tilesius de un individuo con múltiples neurofibromas en la cara, cabeza y tronco, a quien le llamaban “el hombre verruga”.

A mediados del siglo XIX ya se publicaban trabajos en que se destacaba la presencia de la enfermedad en varios miembros de una misma familia y se hablaba de la afección en los nervios periféricos.

Todo esto nos dice que existen aspectos cruciales a lo largo del recorrido del conocimiento sobre esta entidad, que han permitido avances en la prevención, manejo y tratamiento de la misma.

A finales de la década de los 80 e inicios de los años 90, la existencia de dos tipos de Neurofibromatosis: la Neurofibromatosis tipo 1 o periférica y la Neurofibromatosis tipo 2 o central, las cuales se representan con las abreviaturas NF1 y NF2 respectivamente.

Sin embargo, se registra la descripción clínica de siete tipos más de neurofibromatosis, por lo que a las NF1 y NF2 se añaden los tipos desde la tres hasta la nueve. A pesar de la amplia descripción clínica de la enfermedad y su correspondencia con nuevas clasificaciones, sólo se ha podido delinear y hallar correlación genético clínica en la NF1 y la NF2, entidades donde además se han aislado los genes.

De ahí que en la práctica médica actual la mayoría de los casos son evaluados como una NF1. (1, 2, 4,9, 28)

(Tabla 1) Aspectos cruciales en la historia de NF 1

Fecha	Autor (es)	Aporte (s)
1768	Mark Akenside	Describe un hombre con múltiples tumores, que había heredado de su padre
1793	W.G. Tilesius	Describe el "WartMan", un paciente llamado Johan Gottfried con baja talla, manchas café con leche, tumores y escoliosis
1847	Virchow	Describió múltiples miembros de una familia con neurinomas cutáneos, describió la patología de los nervios periféricos, diferenciando tumores del nervio y de su envoltura

1868	Hitchcock	Realizó consideraciones sobre los neurinomas
1882	Von Recklinghausen	Introduce el término "Neurofibroma", donde coexisten elementos neurales y células del tejido conectivo. Detalla las lesiones de la piel y precisa el carácter hereditario de la enfermedad
1901	Adrián	Elevada frecuencia de los cambios esqueléticos
1910	Verocay	Proliferación celular en la envoltura de los nervios, a los que llamó Neurofibromas
1931	Hosoi	Asocia tumores malignos de las envolturas nerviosas con la neurofibromatosis
1937	Lisch	Relaciona los nódulos hamartomatosos del iris con la neurofibromatosis
1945	Davis	Relacionó el glioma de vías ópticas con la NF1
1956	Crowe	Recalca importancia de las manchas café con leche
1981	Riccardi y Mulvihill Referido por	Editan libro sobre Neurofibromatosis. Dan una visión del tema considerablemente completa
1987	Barker y col.	Identifican el locus de la NF1 en el cromosoma 17
1987	Seizinger y col. Rouleau y col. Referido por la	Localizan el gen de la Neurofibromatosis tipo 2 (NF2) en el cromosoma 22. Dejan totalmente clara la diferente naturaleza e identidad de NF1 y NF2
1988	Reunión de expertos. Referido	Publican los criterios de inclusión de la NF1
2001	Ignacio Pascual Castro-Viejo.	Publica libro sobre Neurofibromatosis. Da una visión del tema considerablemente completa

EPIDEMIOLOGÍA

PREVALENCIA DE LA NF1.

La NF1 afecta a uno de cada 3.000 a 4000, individuos aproximadamente y se considera una de las enfermedades genéticas dominantes más frecuentes. ^(6,15)

En la mayoría de la literatura médica se refiere que la NF1 tiene una prevalencia de un caso entre 3000 y 4000 individuos, por lo que se aproxima la cifra a un caso por cada 3500 personas ^(1, 2, 3, 4, 5,6, 7)

En algunas ocasiones, los síntomas, ya sean tenues o graves, no son claramente identificados. Estos se presentan al nacer o se desarrollan durante la niñez o la adolescencia, en la gran mayoría de los casos de NF-1, un diagnóstico preciso se puede indicar a los ocho años de edad del paciente y la totalidad a los veinte. ^(6,33)

La NF1 tiene como característica esencial que una parte de los individuos que la padecen no se sienten afectados, pues el cuadro sintomático se circunscribe a varias MCL y lesiones tumorales en lugares poco visibles, por lo que la persona no acude a los servicios de salud, o en su defecto debido a las características variables y la heterogeneidad clínica inherente a este trastorno, los pacientes se pueden presentar con diferente especialista médico y quirúrgico y por lo tanto la asociación de los síntomas clínicos con NF 1 no puede ser tan apreciada.⁽⁶⁾

La mayoría de los estudios de frecuencia realizados se basa en pacientes, que acuden espontáneamente a los servicios médicos. Se observa cómo la frecuencia de la enfermedad aumenta cuando existe una búsqueda activa de personas con MCL en la población, en los últimos estudios se refiere una edad promedio de diagnóstico a la edad de 2.65-2.85 años ^(7,23, 32).

PATOGENIA Y GENETICA

PATOGENIA.

La NF1, clasificada como síndrome neurocutáneo tiene manifestaciones clínicas, que no todas provienen de la cresta neural, pues también se originan del tubo neural y del mesodermo somático, de ahí que algunos autores consideren no clasificarla como tal ^(1,3,4, 9).

A partir de la identificación de dos individuos con manifestaciones clínicas de una NF1, con translocaciones balanceadas que involucraron el brazo largo del cromosoma 17, se pudo determinar el locus de la enfermedad a través de la combinación de técnicas de mapeo genético y físico, en el locus 17q11.2 ^(1, 3,7,14).

Aunque muchas de las características clínicas de este síndrome son evidentes desde el nacimiento se necesita la pérdida completa de la función de genes para la formación de tumores por la adquisición de una mutación somática en NF 1 ⁽⁶⁾

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL GEN NF1.

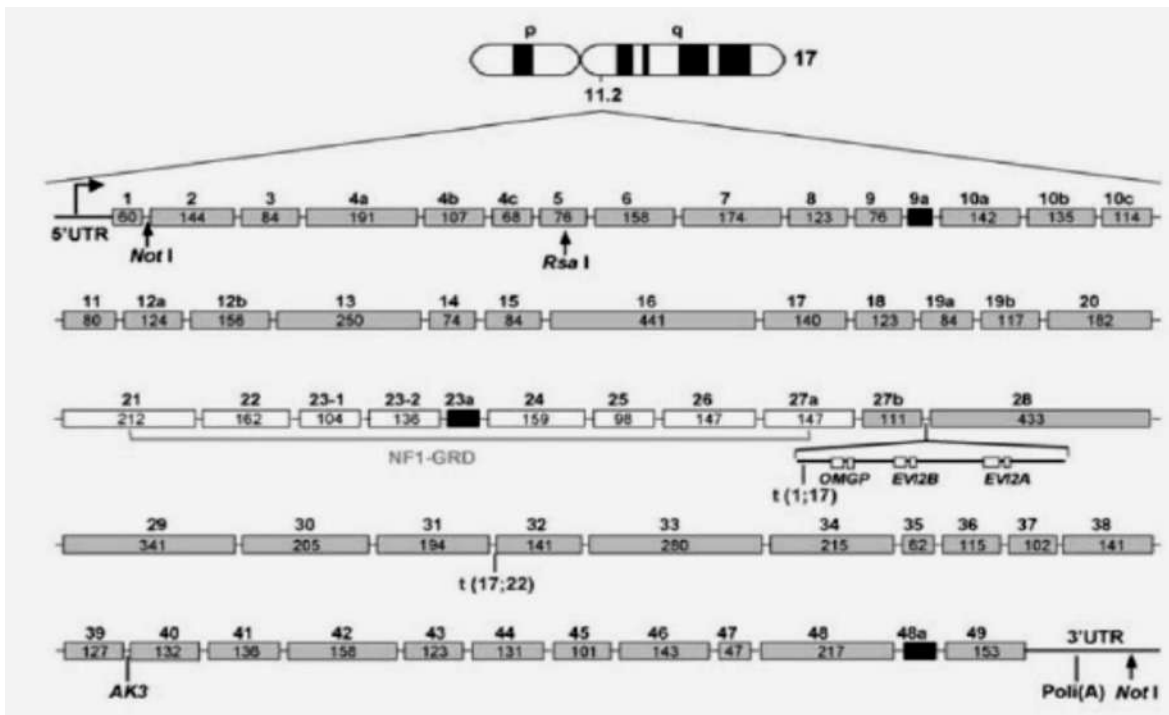
El gen NF1 se expande a lo largo de unas 335 kb de ADN genómico y está constituido por 60 exones (Figura 1). El triplete de nucleótidos que codifica para el codón de terminación de la traducción se encuentra en el exón denominado 49, que en realidad es el sesentavo del gen.

El gen NF1 tiene una pauta de lectura abierta de 8454 nucleótidos. Los exones 21-27a codifican para un dominio con similitud de secuencia con el dominio catalítico de la familia de proteínas activadoras de GTPasas (GAPs) de Ras. A este dominio se le denomina NF1-GRD RMN

El gen NF1 contiene dos intrones muy grandes, el 1 y el 27b. El intrón 27b contiene tres genes que fueron identificados durante la clonación del gen NF1 (EVI2A, EVI2B y OMGP). Dos de estos genes, EVI2A y EVI2B, son los homólogos humanos de los genes de ratón Evi-2a y Evi-2b, que predispone a los ratones a desarrollar tumores

mieloides por inactivación de la expresión del gen NF1, lo que podría estar relacionado con el riesgo más elevado de los pacientes NF1 a presentar leucemia mieloides juvenil. El gen OMGP codifica para la glicoproteína mielinizante de oligodendrocitos, y recientemente se ha observado que puede actuar también como un gen supresor de tumores como se muestra en la figura 4 (1, 8,6, 9, 13,15).

Figura 1 Diagrama de la estructura del gen NF1 y su localización en el cromosoma 17 (9)



CARACTERÍSTICAS DEL GEN Y LA PROTEÍNA.

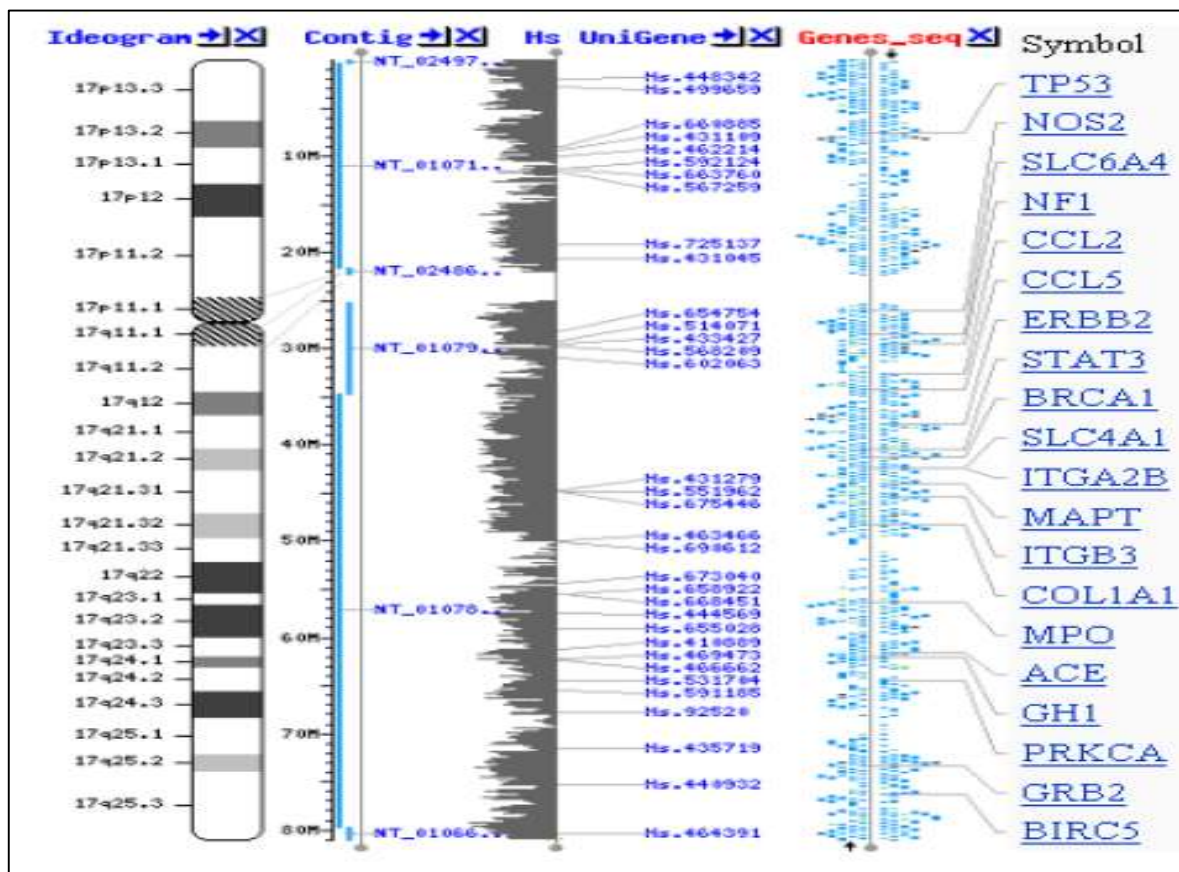
El gen codifica una proteína llamada Neurofibromina, que tiene 2818 aminoácidos con un peso molecular de unos 320 kDa. Está presente en tejidos afectados y no afectados por la enfermedad su expresión es mayor en algunos tipos celulares del sistema nervioso como neuronas, oligodendrocitos y células de Schwann no mielinizantes. (9,36)

El gen de la NF1 tiene hacia sus extremos 5' y 3' secuencias repetidas que se han denominado NF1-REPs, las cuales tienen una estructura compleja; la NF1-REPs

proximal del gen NF1 abarca 110 Kb mientras que la distal comprende 74 Kb. Son en estas secuencias donde mapean los puntos de ruptura de las deleciones. Se han localizado pseudogenes de NF1 en los cromosomas 2, 12, 14,15, 18, 20 y 21, pero sólo el locus en el cromosoma 12 contiene pautas de lecturas abiertas y se expresa en varios tejidos. ^(6,9, 36)

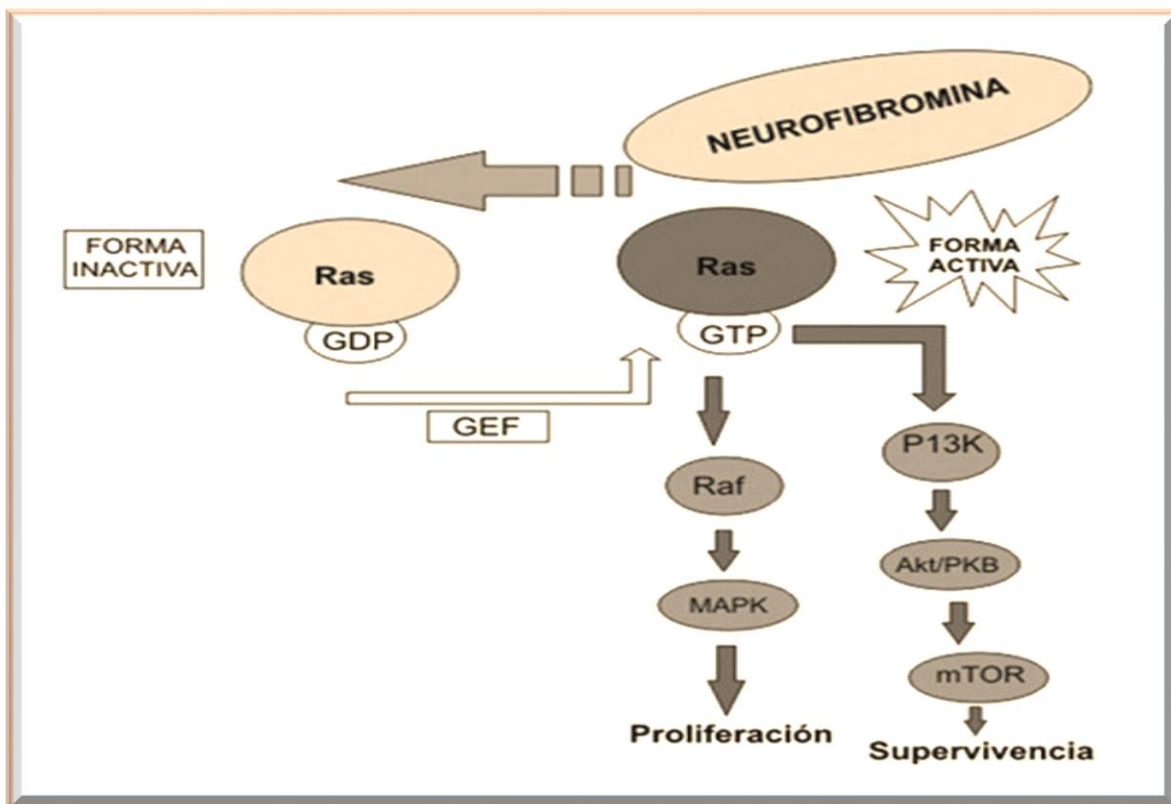
En el cromosoma 17 se ubican más de 1000 genes y de estos, algunos se encuentran en regiones muy próximas al gen de la NF1, como son los genes relacionados con el desarrollo del cáncer de mama y ovario, el gen de la Epidermólisis Bullosa Simple y otros (Figura 2). Del 5 al 20% de todos los pacientes que portan deleciones heterocigóticas tienen involucrados genes contiguos al gen NF1 o abarcan 1.5 Mb del gen NF1, esto último es llamado Síndrome de microdeleción del gen NF1. ⁽⁹⁾

Figura 2 Idiograma del cromosoma 17 y mapeo de algunos genes ⁽⁹⁾



La proteína se expresa abundantemente en órganos como bazo, riñón, timo, testículo, y en el cerebro específicamente en los procesos dendríticos de las neuronas del sistema piramidal, axones de las células de Purkinje del cerebelo, células de Schwann no mielinizadas y oligodendrocitos. La expresión de la neurofibromina es escasa en los pulmones de los adultos, músculos, intestino, corazón y piel. Esta proteína posee actividad activadora de GTPasa (GAP) que regula negativamente la función de las proteínas G del tipo ras. Ras forma parte de la cadena de transmisión que va de la membrana plasmática al núcleo en respuesta a factores de crecimiento. GAP estimula la actividad GTPasa intrínseca de ras con lo cual este se inactiva, al estar alterado el gen NF1, ras queda libre del control negativo y esto favorece la multiplicación celular descontrolada. (Figura 3) ^(1,6 8, 9, 3,15 36)

Figura 3 Función de la neurofibromina regulando la actividad de Ras. ⁽¹³⁾



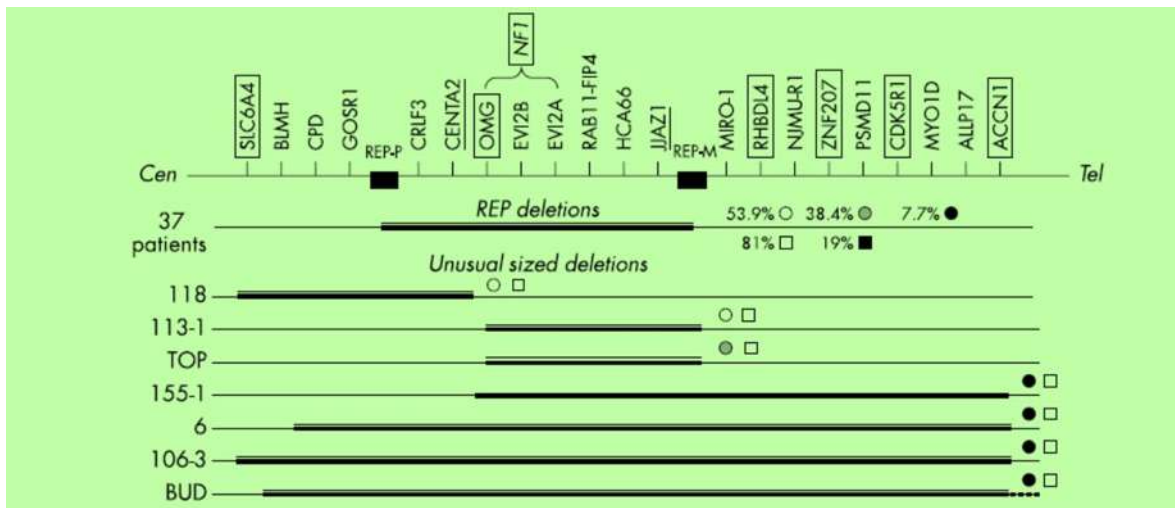
CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO.

Esta correlación ha sido difícil de establecer debido a la complejidad del fenotipo y de los genes. La delección del gen completo incluye el gen NF1 y genes contiguos, lo que origina un cuadro clínico muy severo y riesgo de presentar enfermedades malignas. En este aspecto se le ha dado importancia a los genes modificadores, pues influyen en la expresión fenotípica de las diferentes mutaciones ^(1, 8, 9,13).

PRINCIPALES TIPOS DE MUTACIONES DEL GEN NF1.

En la mayoría de los 60 exones se han encontrado mutaciones. Van desde delecciones completas del gen, pequeñas delecciones e inserciones, mutaciones que originan codones de terminación, sustituciones de aminoácidos y mutaciones en las regiones de los intrones, que afectan el proceso de maduración del ácido ribonucleico mensajero (ARNm). La mayoría de las mutaciones resultan en una proteína no funcional o ausente, originando una disrupción de la función activadora GTPasas RAS. Desde el punto de vista clínico la delección completa del gen constituye la más importante.

Las mutaciones generan una proteína truncada, de acuerdo con lo que se esperaría para un gen supresor de tumores (GST), que está implicado en la inhibición y el control de la división celular y por tanto los tumores siempre presentarán mutaciones inactivadoras de los GST que participan de su génesis. Esta definición está de acuerdo con la hipótesis ya universalizada de Knudson del “doble impacto”, en la que se postula que en los síndromes de cáncer hereditario, como la NF1, una de las copias de un GTS está mutada germinalmente (todas las células somáticas llevarán un alelo mutado) y la otra copia se inactiva a nivel somático (solo en las células tumorales). ^(1, 8, 9,14)

Figura 4 mapa del cromosoma 17q11.2 y sus principales mutaciones .⁽¹³⁾

CLASIFICACIÓN DE NEUROFIBROMATOSIS

En 1982 Riccardi realizó la clasificación de la neurofibromatosis en ocho tipos:

Tipo I. Clásica, periférica (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen.

Tipo II. Central o acústica neurofibromatosis tipo 2 (NF2).

Tipo III. Mixto (NF1 + NF2).

Tipo IV. Variantes (formas no clasificables en los tipos I, II y III).

Tipo V. Segmentario, metamérico no hereditario.

Tipo VI. Sólo maculoso (manchas café con leche aisladas).

Tipo VII. Tardío, después de los 30 años de edad.

Tipo VIII. Formas que no pueden ser incluidas en los grupos precedentes.

El 85% de los casos corresponde a la neurofibromatosis tipo 1 (NF1).^(1,2,4,8,9,10,11,12,13,15)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Principalmente se caracteriza por manchas café con leche, pecas inguinales y/o axilares, neurofibromas cutáneos, subcutáneos y/o plexiformes, nódulos de Lisch, gliomas ópticos y lesiones óseas específicas. Además, alrededor de un 50% de los

pacientes presentan dificultad de aprendizaje o retraso mental. Se estima que los pacientes con NF1 presentan una esperanza de vida reducida en 15 años (9, 10,14)

Manchas café con leche son el primer signo clínico que se presenta ya que pueden encontrarse en el recién nacido y aumentar en número en los primeros años de vida. Prácticamente todos los pacientes con NF1 muestran múltiples manchas, y las pecas axilares y/o inguinales aparecen en el 90%,95% de los caso. (9, 10,14)

Neurofibromas son tumores complejos característicos de la NF1 y pueden ser cutáneos, subcutáneos o plexiformes 40-60%(30). Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos crecen alrededor de un único nervio periférico. Aparecen principalmente durante la pubertad y aumentan en número con la edad y también durante el embarazo. Son tumores benignos que no malignizan. Los neurofibromas plexiformes son tumores difusos que crecen envolviendo plexos neurales localizados en regiones internas

En general, presentan un desarrollo lento aunque durante la infancia temprana pueden mostrar un rápido crecimiento. Estos neurofibromas aumentan la morbilidad ya que pueden comprometer otros órganos o sistemas. También pueden ser el origen de tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (8, 9, 10,14)

(*Malignant peripheral nerve sheath Tumor, MPNST*) que son la principal causa de mortalidad y ocurren en el 8-13% de los pacientes. Además, los pacientes con NF1 tienen un mayor riesgo de padecer otro tipo de cánceres. (8, 9, 10,14)

La leucemia mielomonocítica juvenil es una condición rara, pero mucho más frecuente en pacientes con NF1 se refiere que aumenta el riesgo hasta 7 veces (6, 9,16).

Tumores del estroma gastrointestinal aumenta el riesgo de por vida en un 4-25% y de rabdomiosarcoma en un 2-6%(6)

Las mujeres con NF1 tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar cáncer de mama antes de los 50 años (6, 9,17).

Los feocromocitomas son también más frecuentes en la NF1 y aparecen en el 2-5% de los pacientes (6, 9,18).

Tumores intramedulares que condicionan siringomielia secundaria (19)

Nódulos de Lisch son hamartomas del iris. A pesar de ser asintomáticos, son importantes para el diagnóstico de la enfermedad, porque aparecen en más del 75-90% de los pacientes mayores de 16 años (9, 30).

Gliomas del nervio óptico son astrocitomas pilocíticos que junto con los neurofibromas son los neoplasmas más frecuentes en la NF1. Los gliomas ópticos aparecen en los primeros años de vida en el 6-15% de los niños afectados y, generalmente, son asintomáticos (6,9, 30).

Alteraciones óseas características de la NF1 son las displasias de los huesos largos, como la pseudoartrosis de la tibia y la displasia del esfenoides, que aparecen en el 1-4% de los casos. También es frecuente la escoliosis que ocurre en el 10-26% de los pacientes. (9,19, 30)

Dificultad de aprendizaje más del 50% de los pacientes con NF1 presentan dificultad para aprender, deficiencia de orientación viso espacial, retraso en la adquisición del lenguaje, planificación, ejecución de actividades así como déficit de atención e hiperactividad. El retraso mental es menos frecuente y rara vez es profundo. (9, 20,21)

La variable expresión de la enfermedad, en ocasiones, complica su diagnóstico clínico, principalmente en los primeros años de vida. (9,22)

CRITERIOS CLÍNICOS

El instituto Nacional de la Salud de EE.UU. (NIH), definió en 1987, los criterios diagnósticos de NF1. El diagnóstico se basa en la valoración clínica y precisa 2 o más de los siguientes criterios:

1. 6 o más manchas “café con leche”, iguales o mayores de 5 mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes
2. 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme
3. Presencia de pecas en axilas o ingles
4. Glioma del nervio óptico
5. 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
6. Lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis
7. Un familiar de primer grado afecto (padre, hermano o hijo) de acuerdo con los criterios previos). -(1,2,4,6,8,9,10,11,12,13,15,16,17,18,19,20,30)

Los criterios del cuatro al seis requieren de exámenes especializados para su diagnóstico como la tomografía o resonancia magnética nuclear (RMN), la visualización de los hamartomas retinianos a través de la lámpara de hendidura y la radiografía del lugar de la lesión, respectivamente. El resto de los criterios son clínicos. En la práctica médica resulta poco útil la utilización del cuarto criterio como diagnóstico de la enfermedad. Las pruebas para su diagnóstico se emplean racionalmente y sólo se indican bajo circunstancias más graves de salud. ^(9,10,)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Características clínicas: La NF1 se expresa en varios órganos y sistemas. Existen estructuras afectadas y síntomas que son muy frecuentes y parte de ellos distinguen la enfermedad; sin embargo, otros son ocasionales y/o pueden aparecer en otras enfermedades genéticas. ^(1,9) Se ha clasificado la sintomatología que caracteriza la enfermedad en:

Rasgos principales de la enfermedad que están presentes en casi todos los afectados de NF1 y que son importantes para el diagnóstico (MCL, pecas axilares e inguinales, neurofibromas dérmicos, nódulos de Lisch).

Rasgos acompañantes o accesorios de la enfermedad que están presentes en la mayoría de las personas con NF1, pero que no son únicos de la enfermedad (Por ejemplo la corta estatura y la macrocefalia). (9,22)

Complicaciones de la NF1, que ocurren en más de 33% de las personas con la enfermedad y que son los aspectos más graves. Son problemas que ocurren con una tasa mucho mayor en personas con una enfermedad particular en relación con su ocurrencia en una población normal. En la NF1 se reportan: neurofibromas plexiformes, cáncer, dificultades del aprendizaje, retraso mental, problemas ortopédicos como la escoliosis y la curvatura de la tibia y/o el peroné, tumores en el sistema nervioso como el glioma óptico y neurofibromas de la médula espinal, epilepsia e hipertensión arterial por estenosis de la arteria renal y/o feocromocitoma. (9.19, 20,21)

Tabla 2 principales complicaciones de NF 1 (31)

Sistema	Complicaciones (Frecuencia %)
Sistema Nervioso Central	Trastornos de aprendizaje (30-60%), CI < 70 (4-8%), epilepsia (6-7%), estenosis acueducto (1,5%), otros: déficits neurológicos secundarios a tumores, compresión medular
Sistema Nervioso periférico	Tumores malignos nervios periféricos (2-5%)
Cutáneo	Cosméticos, prurito
Cardiovascular	Hipertensión (estenosis arteria renal: 2%)
Gastrointestinal	Sangrado u obstrucción debido a neurofibromas, estreñimiento
Endocrino	Talla corta, trastorno neuroendocrino debido a tumores hipotalámicos, pubertad anormal, feocromocitoma (2%)
Ortopédico	Escoliosis (10%), arqueamiento huesos largos y/o pseudoartrosis (2%), quistes óseos, fibromas, hipercrecimiento óseo, osteoporosis
Visión	Malformaciones orbitales, glioma óptico (15%)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El 10% de la población presenta una o dos manchas café con leche. El diagnóstico diferencial de NF1 incluye otras formas de neurofibromatosis, enfermedades con mancha café con leche, enfermedades con otras lesiones pigmentarias o con crecimiento anormal, que se describen en la tabla 3. ⁽³¹⁾

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de nf1. ⁽³¹⁾

<p>Otras formas de neurofibromatosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • NF1 en mosaico o segmentaria • Síndrome de Watson • Múltiples manchas café con leche aisladas autosómico dominante • Neurofibromatosis 2 • Schwannomatosis 2
<p>Otras enfermedades con manchas café con leche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de McCune-Albright • Síndromes con alteraciones en la reparación del ADN • Homocigotidad para uno de los genes que originan Cáncer de colon hereditario no poliposico
<p>Enfermedades con alteraciones de la pigmentación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Leopard • Síndrome de Noonan • Melanosis neurocutánea • Síndrome de Peutz-Jeghers • Piebaldismo
<p>Síndromes de hipercrecimiento localizado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber • Síndrome de Proteus
<p>Enfermedades que causan tumores confundidos con neurofibromas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipomatosis • Síndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba • Fibromatosis • Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B

ESTRUCTURA CEREBRAL Y NF1

La anomalía más comúnmente identificada en imágenes estructurales del sistema nervioso es la presencia de hiperintensidades en las imágenes ponderadas en T2 (tiempo de relajación de la magnetización transversal) que ocurren comúnmente en

los ganglios basales, el cerebelo, el tálamo, el tallo cerebral y en materia blanca subcortical, que no están asociadas con déficits neurológicos focales .

La frecuencia reportada de estas hiperintensidades en la infancia oscila entre el 55 y 90% de los casos; sin embargo, técnicas más sensibles desarrolladas recientemente permiten detectarlas en casi el 100% de los casos. Aunque no existe consenso en cuanto a los reportes de cambios morfométricos en estas estructuras, la presencia de hiperintensidades en el tálamo es uno de los marcadores más

Frecuentes relacionados con la presencia de déficits cognitivos, específicamente con la presencia de una capacidad intelectual significativamente más baja en los sujetos NF1 comparados con controles ^(9, 24,25).

Otro de los hallazgos más relevantes y consistentes reportados en estudios de neuroimágenes de la NF1 es un aumento en el volumen cerebral de los individuos que exhiben este síndrome, primariamente debido a un aumento en el volumen de sustancia blanca ^(24, 25,26). Se describe sistemáticamente un aumento en el tamaño del cuerpo calloso con respecto al volumen cerebral y también existen evidencias de asimetrías cerebrales inusuales en cortezas frontal y tèmpero-parietal ^(24,26).

Hasta el momento no se conoce con exactitud los mecanismos cerebrales que explican la presencia de los trastornos del aprendizaje en los pacientes con NF1. El desarrollo de las técnicas de neuroimagen permite detectar evidencias de alteraciones en el cerebro para el lenguaje y la función visuo-espacial. Se han reportado un incremento de alteraciones anatómicas en pacientes con NF1 y TA tales como: megalencefalia, diferencias de volumen de la materia blanca y de la corteza. ⁽⁹⁾

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Sobrevida promedio de 59 años debido a tumores malignos, vasculopatía especialmente enfermedad cerebrovascular e infarto.

Básicamente no existe tratamiento y su seguimiento se limita a la detección temprana y tratamiento sintomático de las complicaciones. En las clínicas

especializadas se debe educar al paciente, darle consejo genético y ayudar a disminuir la ansiedad.

De las posibles complicaciones en los pacientes pre-púberes se debe evaluar presión arterial, buscar escoliosis, trastornos neurológicos focales, agudeza visual y campimetría, talla y signos de pubertad precoz.

En la revisión anual se debe evaluar el desarrollo y los progresos escolares, para detectar deficiencias de aprendizaje y canalizar a tiempo a educación especial.

Si en el caso no hay complicaciones la revisión debe ser anual, pero si se ha detectado alguna complicación las revisiones dependerán de la complicación en cuestión.

Todos los parientes en primer grado deberán revisarse para buscar lesiones dérmicas y oftalmológicas.

El consejo a los familiares y al paciente debe basarse en pronóstico, riesgo genético para futuros casos y apoyo psicosocial. ^(31,35)

En los últimos 15 años los avances en cuanto a tratamiento médico solo se han realizado en animales de laboratorio mediante la creación por ingeniería genética de inhibidores de Ras inhibidores MEK, de c-kit que tiene un importante papel en el desarrollo y crecimiento de tumores ⁽⁶⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La estimación de la prevalencia de las enfermedades genéticas se dificulta, entre otras causas por su rareza, sin embargo se han realizado estudios para identificar las enfermedades más frecuentes, dentro de las que predominan las de origen mono génico, siendo los síndromes dismorficos los más numerosos y diversos, dentro de estos los neurocutaneos y particularmente la neurofibromatosis tipo I⁽²⁹⁾. En los últimos estudios se reporta una mayor incidencia con una prevalencia de 1/3000 a 4000 nacidos vivos, la dificultad diagnóstica se debe al tamaño tan extenso del gen NFI, la ausencia de una clara relación genotipo-fenotipo y rasgos clínicos de aspecto muy heterogéneo⁽³⁾

A pesar de todo es un problema importante que se presenta en nuestro hospital y del cual no se tiene un conocimiento completo sobre el manejo integral en estos pacientes.

La NF I es responsable de un alto número de enfermedades asociadas que se traducen en problemas de tipo cosmético, neurológico, ortopédico, cardiovascular, gastrointestinal, endocrino u en algunos casos presentar tumores de origen maligno, con repercusión importante a nivel económico y social, por lo que se requiere un adecuado conocimiento de estas, que permita un manejo clínico a fin de evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida, educando a los afectados y familiares mediante consejería genética. De esta forma se minimiza la estigmatización que socialmente pudiera excluir o discriminar estos pacientes.^(30, 31)

Por lo anterior es probable que los consensos y protocolos no se ajusten adecuadamente a nuestro medio lo que hace necesario caracterizar mejor nuestra población y ampliar el sustento teórico para facilitar el desarrollo de protocolos locales de manejo y tratamiento de esta manera nos planteamos las siguientes preguntas:

- 1.- ¿Cuál es la incidencia por sexo, edad al diagnóstico y lugar de residencia?
- 2.- ¿Cuáles son las características clínicas de la Neurofibromatosis 1 en pacientes que acuden al hospital infantil de Morelia?
- 3.- ¿Qué alteraciones en tomografía de cabeza presentan los niños estudiados?
- 4.- ¿Qué porcentaje de pacientes con NF 1 tiene factores de riesgo?
- 5.- ¿Qué evolución tienen los pacientes y que complicaciones presentan?

JUSTIFICACION

La NF1 es una enfermedad compleja, que pudiera cursar sin que el individuo que la padece acuda a los servicios médicos, pudiendo llegar a una discapacidad, que conlleva a una enorme repercusión social y económica.

En la práctica médica como residente cursando en el servicio de urgencias tuve el caso de un paciente con una tumoración palpebral y afección ocular, secundaria a glioma óptico, el cual termino en enucleación, posteriormente se realizó diagnóstico de NF1.

El conocimiento de los padecimientos genéticos y su aplicación clínica como herramienta diagnóstica no es del todo conocida, en muchas ocasiones creemos que para realizar el diagnóstico de un padecimiento de origen genético es indispensable pruebas especiales y muy costosas, también que los pacientes que son portadores de una alteración genética no hay mucho que ofrecerles, es por tanto que existe el interés por conocer la frecuencia de esta enfermedad en nuestro hospital, así como el factor hereditario asociado al riesgo de tener este tipo de padecimiento, la forma de presentación y manifestaciones clínicas más comunes en estos niños. Fue de esta manera que se decidió coleccionar esta información del hospital pensando en la posibilidad de implementar un programa de atención integral para las personas con NF1, mediante el manejo multidisciplinario ya que en ocasiones este no se realiza. La NF1 existe en la población mexicana y del estado de Michoacán, al igual que en otros países y la frecuencia de la enfermedad no es baja solo que no hay estudios epidemiológicos que nos hablen de la magnitud del problema.

Los problemas de origen genético y en particular esta enfermedad no están bien dimensionada como problema de salud, ya que no existe una adecuada caracterización de los aspectos clínicos, epidemiológicos y genéticos que agrupe a las personas y nos hablen sobre la magnitud de complicaciones que se presentan. No se conocen las bases clínicas de los trastornos que conducen a las complicaciones, así como su amplia variabilidad de expresión genética por tanto no hay una cultura de prevención. Sin embargo existen criterios clínicos bien

establecidos y conociendo el síntoma principal o la manifestación clínica más frecuente, es más sencillo pensar en este padecimiento y por tanto integrar el manejo. De acuerdo a esto:

¿Cómo contribuir a la caracterización clínica, genética y epidemiológica de la Neurofibromatosis tipo 1 en los niños que acuden a nuestro hospital y que nos permita diagnosticarla de forma sencilla así como prevenirla y mejorar la calidad de vida de estas personas?

HIPÓTESIS

¿La NF 1 existe en nuestro hospital, las manifestaciones clínicas de NF 1 son similares a las de la literatura, en nuestro medio la mutación de novó es la más frecuente, la tomografía de cráneo es una importante herramienta diagnóstica en el seguimiento y manejo integral de estos pacientes, existe una cultura de prevención, las complicaciones graves no son frecuentes?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

-Analizar la experiencia del hospital infantil en la atención de niños con NF1

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Estimar la incidencia por sexo, edad al diagnóstico y lugar de residencia
- 2.- Describir características clínicas de la Neurofibromatosis 1 en pacientes que acuden al hospital infantil de Morelia, desde el 2013 hasta el 2015.
- 3.-Identificar alteraciones en tomografía de cabeza en los niños estudiados.
- 4.-identificar factores de riesgo
- 5.-Describir la evolución de los pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional prospectivo analítico y transversal, sin riesgo en el hospital infantil de Morelia Eva Sámano de López Mateos, durante los años de 2013 a 2015, en el que se utilizó el método clínico como herramienta principal

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Niños procedentes del estado de Michoacán que en el momento del estudio tenían entre 1 y 17 años y que acudieron al hospital para evaluación diagnóstica por haber presentado algún síntoma que requería valoración en la consulta externa de genética.

TAMAÑO DE MUESTRA, POBLACIÓN DE ESTUDIO

Compuesta por 20 niños evaluados por el servicio de genética para la búsqueda de la NF1, previo consentimiento informado de los padres.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN RECOLECCIÓN DE DATOS

A partir del expediente clínico que se utiliza en el servicio de Genética Clínica del Hospital, se diseñó un instrumento de recolección de datos para la atención de las personas con probable diagnóstico de NF1, este incluye datos generales, antecedentes familiares, confección del árbol genealógico y examen físico específico para la descripción de la NF1 (Anexo 1), a fin de facilitar la incorporación de los datos a un registro informatizado, que se utilizó como herramienta para el desarrollo de este trabajo. De dicho registro se extrajeron los datos necesarios para cumplir con los objetivos propuestos. No todos los datos se expresaron en el informe escrito.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Persona que presenten características clínicas sugestivas de NF1 y que cumpla al menos 2 criterios clínicos mayores diagnósticos de la enfermedad.
- Consentimiento informado del afectado y/o la familia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- personas que no cumplen con los criterios diagnósticos clínicos de la enfermedad o que no quieran participar en el estudio

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- personas que abandonan el seguimiento o la vigilancia en consulta externa de genética

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Operacionalización
Edad	Tiempo de vida a partir del nacimiento	cuantitativa continua	Se tomó la edad en años cumplidos en el momento de la investigación
Sexo	Género al que pertenece un individuo	Cualitativa nominal dicotómica	femenino masculino
Lugar de origen	Lugar de donde procede originalmente una persona o una cosa	cualitativa nominal politómica	Municipio
Factor de riesgo (Familiar en primer grado con NF)	Todo aquello que epidemiológicamente está probado que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad,	cualitativa nominal dicotómica	se clasificó como presente u ausente dependiendo de si un familiar presentaba las mismas características o ya contaba con el diagnóstico de NF 1

Hallazgos tomográficos	Valoración determinada para la detección de lesiones que ocupan o disminuyen espacio en cabeza	cualitativa nominal dicotómica	Se clasificó en normal o alterada. Se consideró normal cuando no se constató lesión neuroanatómica y alterada ante la presencia de alteraciones como: OBNI, glioma óptico u otras alteraciones
Complicaciones	Patología presentada como consecuencia de la evolución de la NF 1	cualitativa nominal politómica	Se clasificó como presentes u ausente, y fueron las registradas en el expediente y en la valoración durante la exploración física
Evolución, registro de la	Anotaciones escritas por el médico para describir el estado del enfermo y los tratamientos administrados o prescritos	cualitativa nominal politómica	Se clasificó con morbilidad asociada y sin morbilidad dependiendo de si en el momento del diagnóstico los presentaban

Las siguientes variables corresponden a los criterios diagnósticos de la enfermedad.

MCL: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando se observaron cinco o más MCL de al menos 0.5 cm de longitud en los niños pre púberes o seis o más MCL de al menos 1.5 cm de longitud en los sujetos que ya tuvieron la pubertad (variable cualitativa nominal dicotómica).

Neurofibroma: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando se observaron dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno o más neurofibromas plexiformes (variable cualitativa nominal dicotómica).

Pecas en regiones no expuestas al sol: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando al examen físico se constató la presencia de más de tres máculas hiperpigmentadas, lentiginosas, de menos de 0.5 cm de diámetro, en

regiones axilares, base del cuello, inglés y en región submamaria en mujeres (variable cualitativa nominal dicotómica).

Nódulos de Lisch: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando a través de la lámpara de hendidura se confirma la presencia de más de un nódulo en el iris (variable cualitativa nominal dicotómica).

Lesión ósea distintiva. Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando se constató displasia del ala mayor del esfenoides mediante radiografía (RX) o Tomografía Axial Computarizada (TAC) y displasia o adelgazamiento de la cortical de algún hueso largo, con o sin pseudoartrosis mediante RX (variable cualitativa nominal dicotómica).

Glioma de vías ópticas: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando a través de una tomografía axial computada (TAC) se observó la presencia de un tumor a nivel del nervio óptico, usualmente por debajo de los seis años de edad (variable cualitativa nominal dicotómica).

Rasgos principales: Se clasificaron en presentes y ausentes. Se consideraron presentes cuando se observaron MCL, pecas en zonas no expuestas al sol (axilas, regiones inguinales, región submamaria, raíz del cuello), neurofibromas periféricos, (Variable cualitativa nominal dicotómica).

Neurofibromatosis1: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando el paciente presentaba dos o más criterios de los antes mencionados (variable cualitativa nominal dicotómica).

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se elaboró un software sobre Excel 2013 en Windows, en donde se registraron todos los datos y las variables estudiadas

Al total de niños con las características descritas en el universo se les realizó examen físico, el cual se llevó a cabo por el servicio de genética y residente de pediatría en la totalidad de los pacientes, previa documentación acerca del padecimiento y orientado al reconocimiento de los signos clínicos de la enfermedad. Se desarrolló un organigrama de trabajo, que incluyó la confección y aplicación del consentimiento informado (Anexo 2).

En consulta de Genética se evaluó a los niños que se habían captado en otros servicios del hospital y que presentaban características clínicas, utilizándose el método clínico, que incluye el interrogatorio exhaustivo, el examen físico y la confección del árbol genealógico, que incluyó tres generaciones. (anexo 3)

En aquellos casos con presencia de elementos suficientes para plantear el diagnóstico de NF1, se evaluó con el mismo rigor a los familiares de primer grado (padres y hermanos) con el objetivo de identificar el origen de la mutación (de Novo o heredada).

A partir de los datos obtenidos se calculó la frecuencia de las MCL y la prevalencia de la enfermedad en ese grupo poblacional.

PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

El procesamiento de datos se inició posterior a la aplicación del formato cerrado a cada expediente, tomando en cuenta únicamente los casos que contaron con los datos solicitados. Los datos obtenidos se asentaron en hojas de cálculo de Excel recopilando posteriormente para hacer gráficas.

La información obtenida fue presentada paulatinamente de acuerdo a programa, siendo valorada de primera instancia por director de tesis, posteriormente presentada al asesor técnico y continuando con el comité de tesis; realizando las observaciones correspondientes. La información se presentó en formato de texto Word impreso y presentación tipo PowerPoint para evaluación de avances.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos por medio de estadística descriptiva, así mismo se elaboraron cuadros y graficas con las variables estudiadas

- La información registrada en el formato de captación d datos se procesó en el programa Excel
- Se realizó estadística descriptiva para análisis de frecuencia en números absolutos y porcentajes

ASPECTOS ETICOS

El estudio se llevó acabo de acuerdo a la declaración de Helsinki con aprobación del Comité de Ética del Hospital infantil de Morelia y reglamento de bioética de la facultad d ciencias médicas y biológicas Dr., Ignacio Chávez”, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo como trabajo de investigación para el programa académico de titulación por tesis.

Se consideró como un estudio sin riesgo. Según el artículo 17, incisos I, II, II, Y artículo 65 del reglamento de Ley General en salud en materia de investigación para la salud (Ley General de Salud)

Durante todo el estudio la información se manejó en forma confidencial, no se mencionaron nombres ni datos de los pacientes en forma individual en la presentación de resultados en congreso o publicaciones.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

1. Programa de trabajo
2. Cronograma de actividades

Actividad	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiemb	Octubre	Noviemvr	Diciembre	Enero	Febrero
Diseño protocolo	Ss	Ss.	Ss									
Aprobación protocolo												
Ejecución												
Análisis de resultados												
Informe de avances												
Informe final												
Presentación de la tesis												

RECURSOS HUMANOS

- Investigador
- Asesores

RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos impresos
- Equipo de cómputo portátil Soni Vaio, iPad 2
- Programa operativo Excel, Word 2013, Pagés, Numbers
- Impresora HP Deskjet 1600
- Lapiceros de colores
- Lápiz, goma , sacapuntas
- Marca textos
- Fotocopias tamaño carta
- Cuaderno de apuntes

PRESUPUESTO

Los recursos materiales se obtienen como parte de la atención medica habitual de los pacientes y el gasto en papelería corre a cargo del autor de la tesis.

PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Se presentara memoria de tesis para obtener título en la especialidad de pediatría médica. Los resultados se presentaron en las XXXIV de médicos residentes del hospital infantil de Morelia

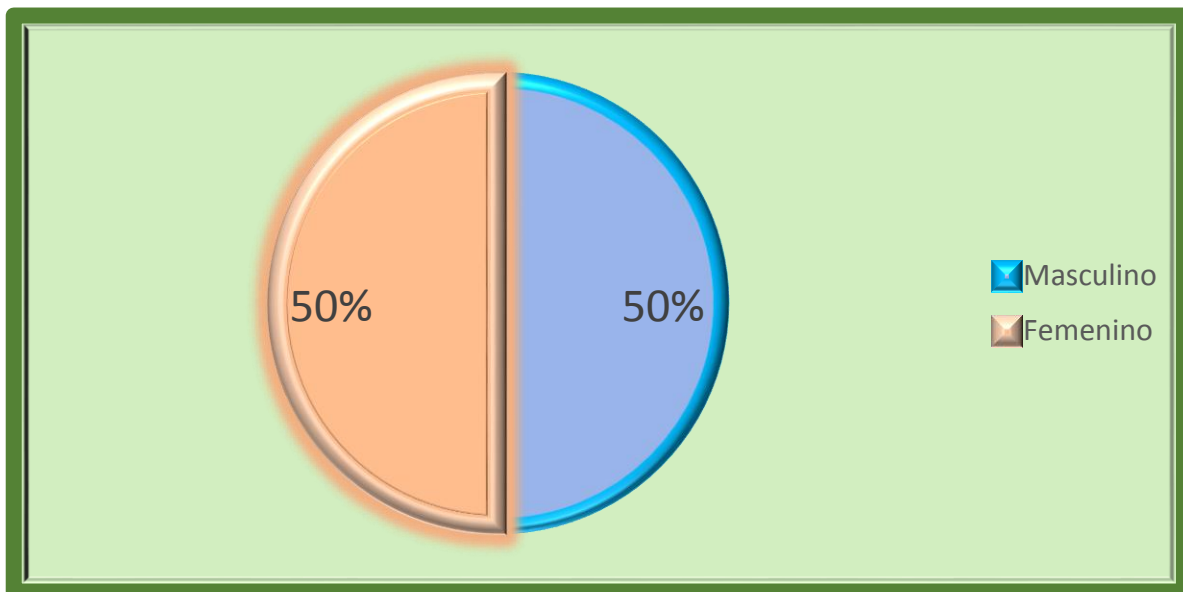
RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes durante el periodo 2013 y 2015, lo que representa una tasa de incidencia de 7 casos por cada 1000 consultas del servicio de genética durante ese periodo de acuerdo al sexo no hubo predominio ya que el 50 %, se registró para cada uno de los sexos como se muestra en el cuadro y figura 1

CUADRO 1 FRECUENCIA DE NF 1 POR SEXO

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	10	50%
Femenino	10	50%
Total	20	100%

FIGURA 1 FRECUENCIA DE NF 1 POR SEXO

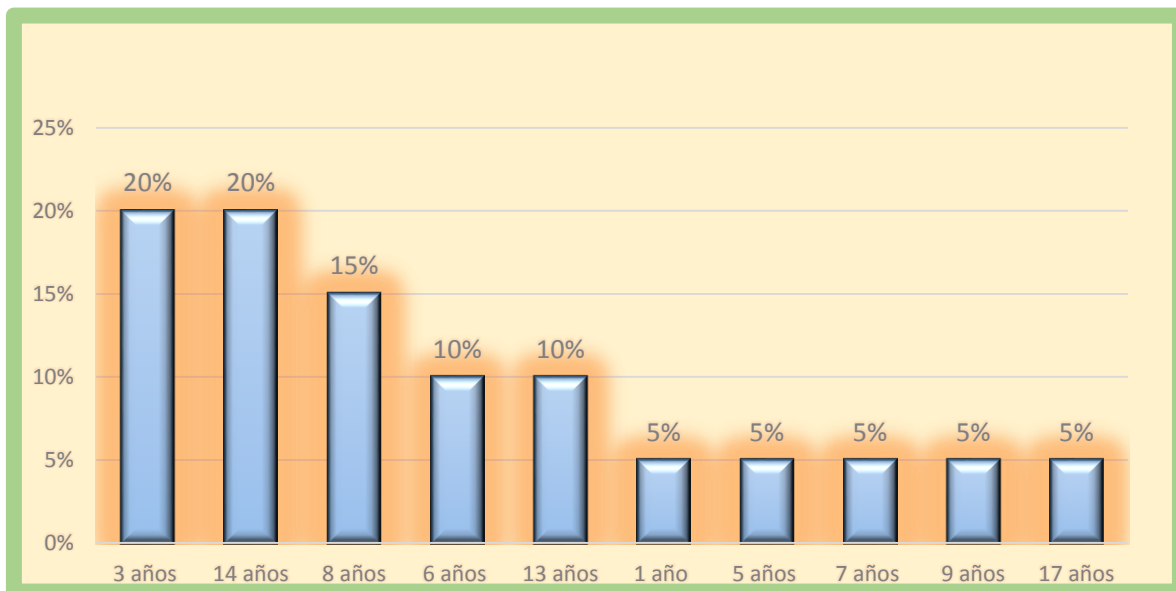


En relación a la edad del diagnóstico la mayor frecuencia ocurrió a los 3 y 14 años con el 20% de los casos diagnosticados para cada edad, la edad más temprana del diagnóstico ocurrió al año de edad con el 5% y el diagnóstico más tardío se dio en la edad de 17 años también con el 5% de los casos como se muestra en el cuadro y figura 2

CUADRO 2 FRECUENCIA DE NEUROFIBROMATOSIS A LA EDAD DEL DIAGNOSTICO

Edad	Número de casos	Porcentaje
TOTAL	20	100%
3 años	4	20%
14 años	4	20%
8 años	3	15%
6 años	2	10%
13 años	2	10%
1 año	1	5%
5 años	1	5%
7 años	1	5%
9 años	1	5%
17 años	1	5%

FIGURA 2 FRECUENCIA DE NEUROFIBROMATOSIS A LA EDAD DEL DIAGNOSTICO

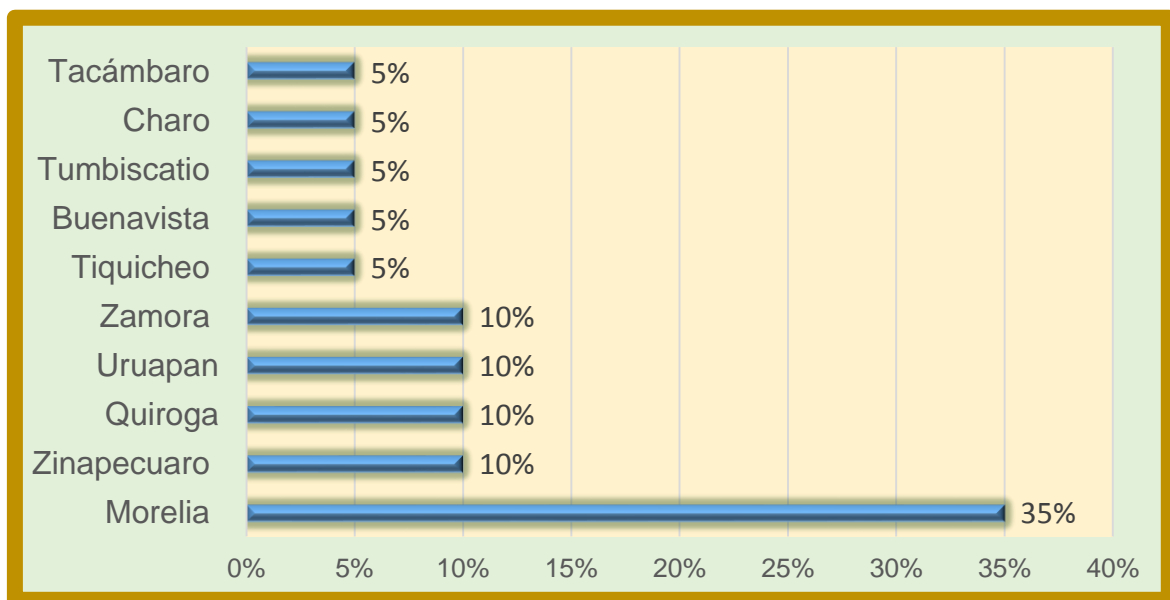


La mayoría de los casos procedían del municipio de Morelia correspondiendo en un 35% de todos los casos seguida del 10% en 4 municipios y con un menor porcentaje 5% se distribuyó en 5 municipios más como se muestra en el cuadro y figura 3

CUADRO 3 LUGAR DE PROCEDENCIA

Lugar de procedencia	Número de casos	Porcentaje
Morelia	7	35%
Zinapecuaro	2	10%
Quiroga	2	10%
Uruapan	2	10%
Zamora	2	10%
Tiquicheo	1	5%
Buenavista	1	5%
Tumbiscatio	1	5%
Charo	1	5%
Tacámbaro	1	5%
TOTAL	20	100%

FIGURA 3 LUGAR DE PROCEDENCIA

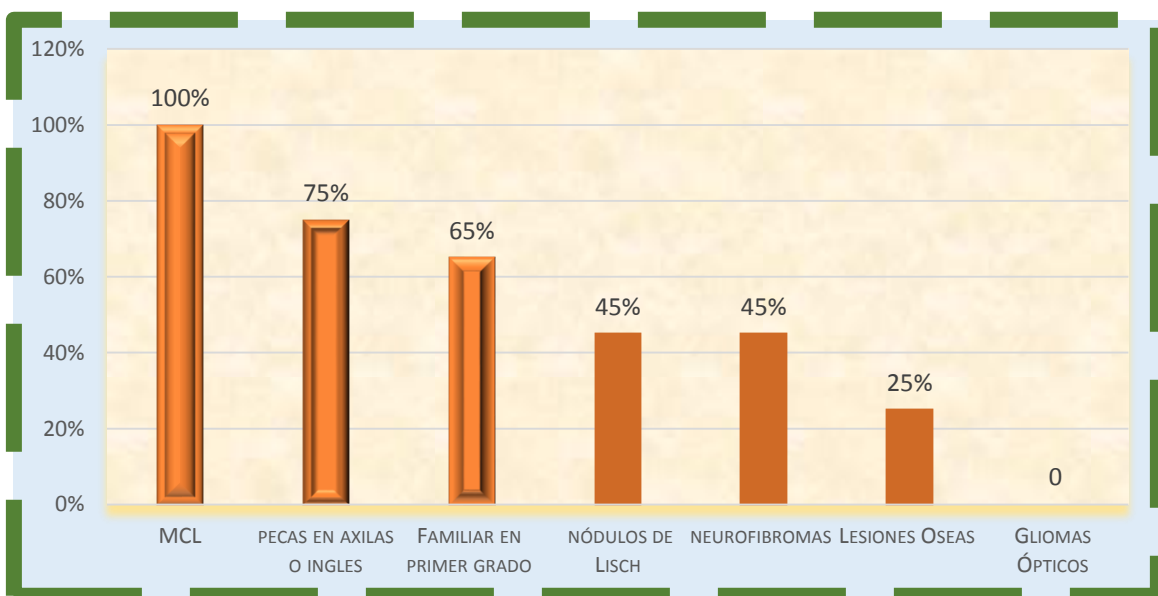


Por lo que se refiere a las manifestaciones clínicas las manchas café con leche se presentaron en el 100% de los casos, las pecas en axilas o ingles en el 75% y en un 45 % los pacientes presentaron nódulos de lisch y neurofibromas como se observa en el cuadro y figura 4

CUADRO 4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestación clínica	Número de casos	Porcentaje
MCL	20	100%
pecas en axilas o ingles	15	75%
Familiar en primer grado	13	65%
nódulos de Lisch	9	45%
neurofibromas	9	45%
Lesiones Oseas	5	25%
Gliomas Ópticos	0	0

Figura 4 Manifestaciones Clínicas

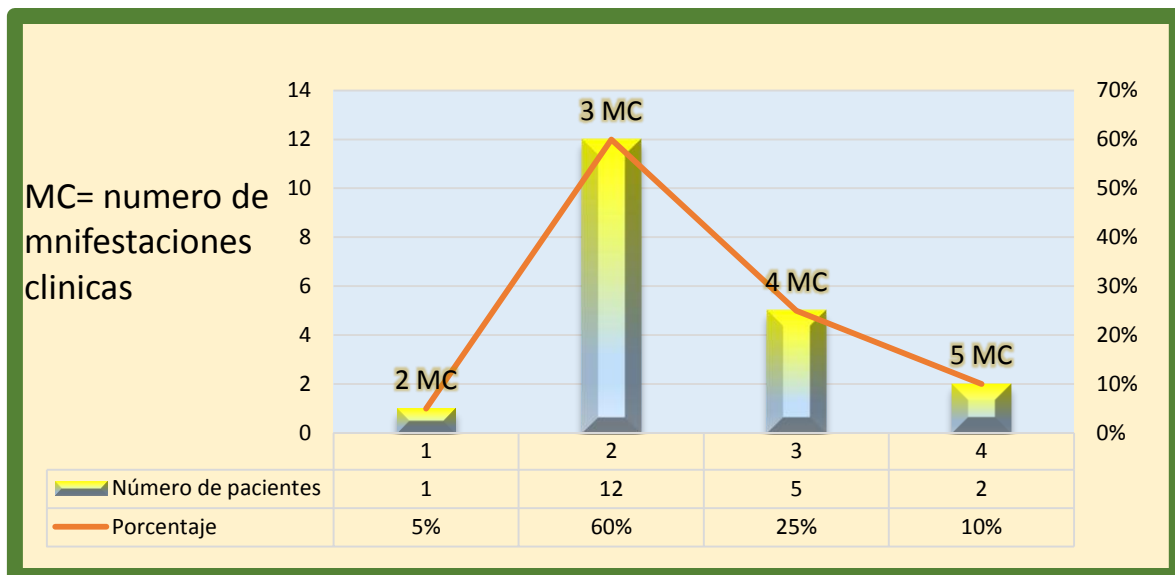


La sintomatología más frecuente se dio en 12 pacientes (60%) con 3 alteraciones clínicas y con 2 manifestaciones solamente se presentó un caso (5%) como se muestra en el cuadro y figura 5

CUADRO 5 TOTAL DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS CON QUE SE PRESENTARON

Total de manifestaciones clínicas	Número de pacientes	Porcentaje
3	12	60%
4	5	25%
5	2	10%
2	1	5%

FIGURA 5 NÚMEROS DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

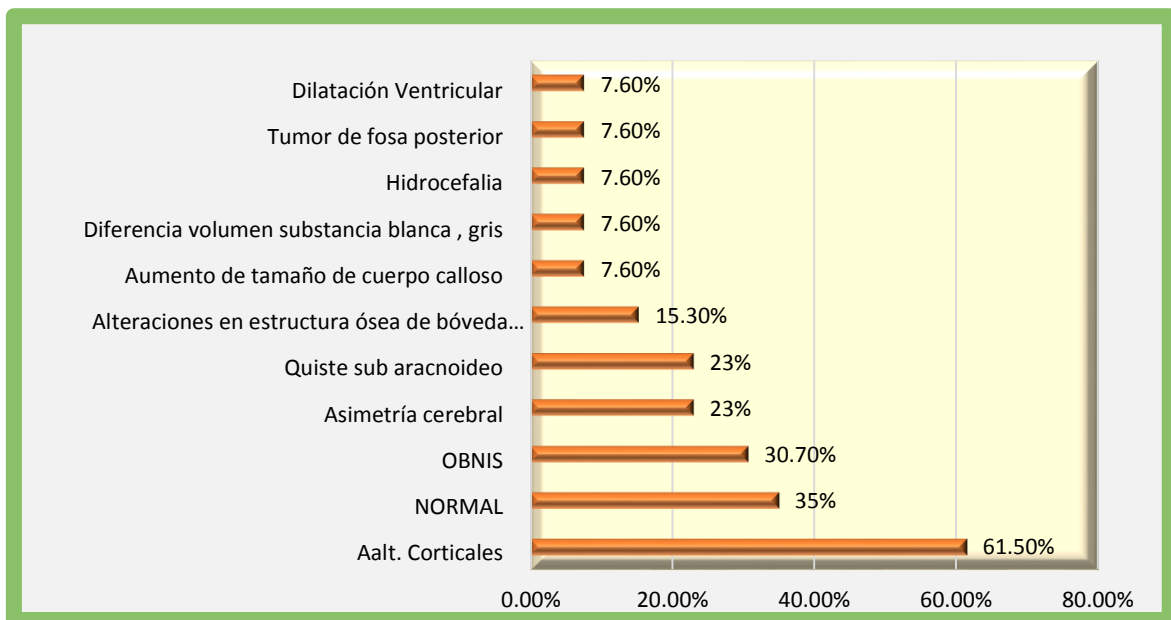


En relación a los estudios de imagen las 3 alteraciones más frecuentes fueron la atrofia cortical que se presentó en el 61% de los casos seguida de OBNIS con 30.7% y asimetría cerebral con 23% y la tercera parte de los casos no tuvo alteraciones como se puede observar en el cuadro y figura 6

CUADRO 6 ALTERACIONES TOMOGRAFICAS

ALTERACION TOMOGRAFICA	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Alteraciones Corticales	8	61.50%
NORMAL	7	35%
OBNIS	4	30.70%
Asimetría cerebral	3	23%
Quiste sub aracnoideo	3	23%
Alteraciones en estructura ósea de bóveda craneal	2	15.30%
Aumento de tamaño de cuerpo caloso	1	7.60%
Diferencia volumen sustancia blanca , gris	1	7.60%
Hidrocefalia	1	7.60%
Tumor de fosa posterior	1	7.60%
Dilatación Ventricular	1	7.60%

FIGURA 6 ALTERACIONES TOMOGRAFÍCAS

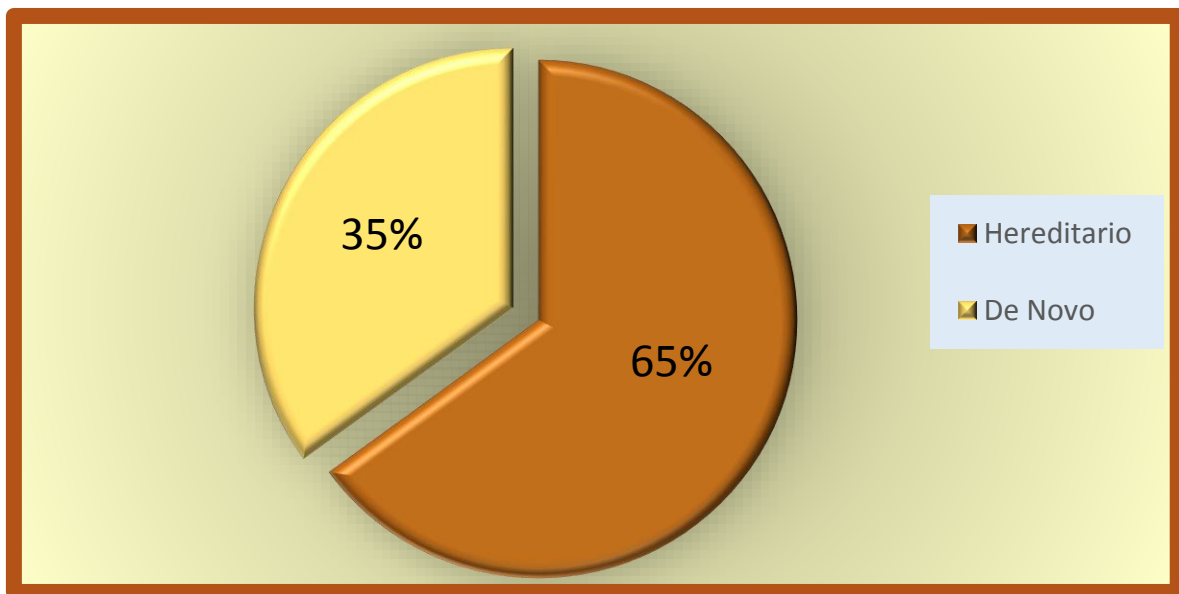


El factor de riesgo más importante fue la herencia ya que 65% de los casos tuvo algún familiar directo y la tercera parte fueron casos de Novo como se muestra en el cuadro y figura 7

CUADRO 7 FACTORES DE RIESGO DE NF1

Factor de riesgo	Número de casos	Porcentaje
Hereditario	13	65%
De Novo	7	35%
TOTAL	20	100%

FIGURA 7 PORCENTAJES DE PACIENTES QUE PRESENTAN FACTOR HEREDITARIO

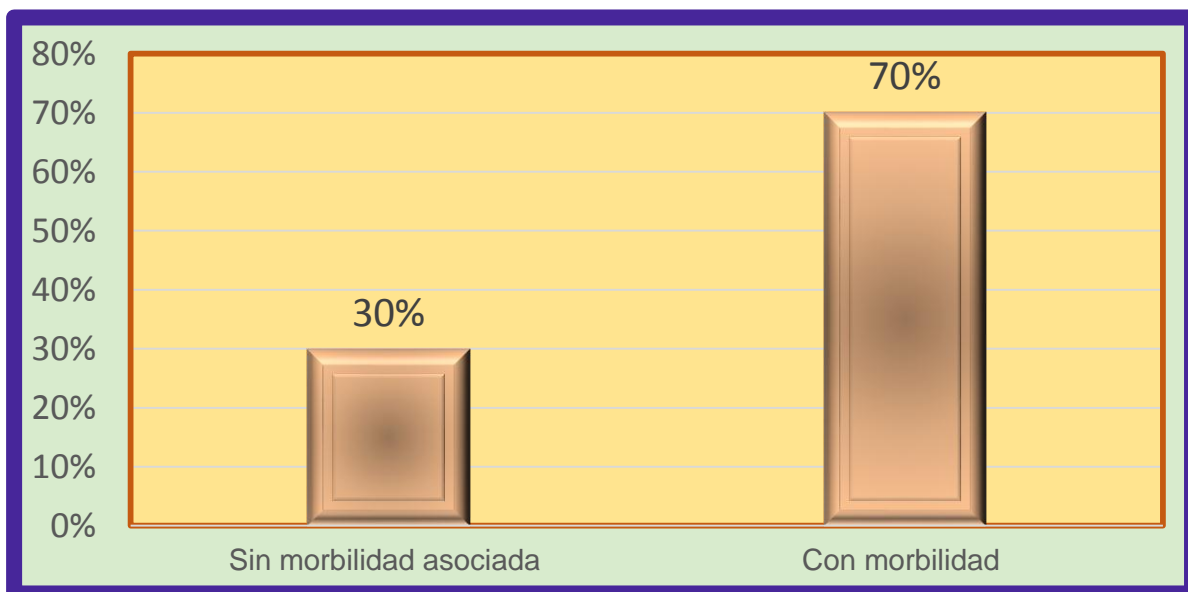


En relación a la evolución el 70% presenta una morbilidad asociada como se muestra en el cuadro y figura 8

CUADRO 8 EVOLUCION DE PACIENTES CON NF 1

EVOLUCION	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sin morbilidad asociada	6	30%
Con morbilidad	14	70%
TOTAL	20	100%

FIGURA 8 EVOLUCION DE PACIENTES CON NF 1

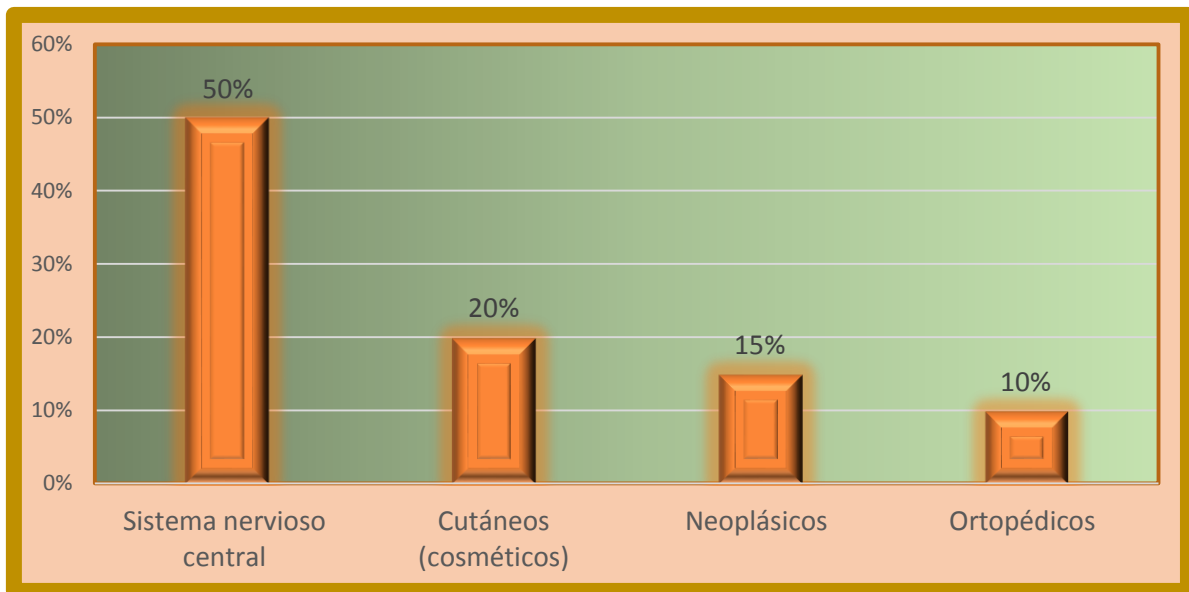


En relación al tipo de complicación que presentan durante la evolución los pacientes, el 50% presento complicaciones asociadas a sistema nervioso central, seguida de complicaciones cutáneas con un 20%, así mismo un 15% presento complicaciones de tipo neoplásico. De las complicaciones menos frecuentes fueron los problemas ortopédicos con un 10%, como se muestra en el cuadro y figura numero 9

CUADRO 9 COMPLICACIONES COMUNES DE NF 1

Tipo de morbilidad	Número de casos	Porcentaje
Sistema nervioso central	10	50%
Cutáneos (cosméticos)	4	20%
Neoplásicos	3	15%
Ortopédicos	2	10%

FIGURA 9 COMPLICACIONES COMUNES DE NF 1



DISCUSIÓN

En este estudio las manifestaciones clínicas más frecuentes correspondieron a las manchas café con leche que se presentó en todos los casos, lo cual es coincidente con el estudio realizado en cuba⁹ al reportar un 100% de esta lesión en su casuística estudiada y es muy similar a lo reportado en el estudio español³² y en la guía brasileña³⁰ en donde se reportan 39.1 % y 95.1% respectivamente. La segunda manifestación clínica encontrada en nuestro estudio fueron las pecas axilares y en ingles con 75% con una frecuencia menor a lo reportado en los 3 estudios anteriores^{9,30,32} ya que reportaron frecuencias de 82%, 87%, y 93.7% respectivamente, el tercer dato clínico de mayor frecuencia en nuestra casuística correspondió al antecedente de tener un familiar de primer grado con la enfermedad correspondiendo al 65% el cual es superior al 28%, 29% y 50% reportado en el estudio español, cubano, brasileño,^{32,9,30} en relación a los nódulos de lisch este estudios es similar a la frecuencia del estudio español cuya frecuencia es de 43.1% y la nuestra es de 45% mostrando diferencias importantes con el estudio de cuba y la guía brasileña quienes reportan una frecuencia de 35.3% y 78.3% respectivamente, la presencia de neurofibroma fue muy diferente a lo reportado por los estudios anteriores que van del 11%, 61% y 75% dado que nuestro estudio tiene un 45% de neurofibromas en los pacientes estudiados, también se dieron diferencias en la presencia de lesiones Oseas y especialmente en la presencia de gliomas dado que nuestro estudio no registro ningún caso con glioma óptico. Por todo lo expuesto podemos considerar que las manchas café con leche y las pecas axilares son las manifestaciones clínicas de mayor relevancia para la sospecha de neurofibromatosis y en nuestro medio es muy importante indagar el antecedente familiar de la enfermedad ya que 2 terceras partes de los casos (65%) tuvieron un familia directo con este padecimiento.

La media de edad al momento del diagnóstico en nuestro estudio fue de 8.4 años con un rango de edad de 16 años ya que el diagnóstico más temprano se realizó al año de edad y el más tardío a los 17 años lo cual refleja la importancia de promover el diagnóstico oportuno con base en la clínica teniendo presente que la búsqueda

de este padecimiento se debe orientar en la presencia de manchas café con leche, pecas axilares, y en nuestro medio el factor hereditario. En relación a la distribución del padecimiento por sexo, no se tiene predominio por alguno ya que nuestro estudio registro 50% de los casos para los niños y 50% para las niñas, lo cual refuerza el conocimiento de que la enfermedad tiene un carácter dominante desde el punto de vista genético y puede expresarse tanto en sexo masculino como en el femenino. Esta distribución no se pudo comparar debido a que en la literatura revisada no se publica la frecuencia de los casos por sexo.

En relación al tipo de diagnóstico, casos de Novo en nuestra casuística fueron menores a los casos hereditarios ya que la frecuencia fue de 35% versus 65% lo que representa una diferencia de 30% este hallazgo para los casos hereditarios resulta superior a lo reportado en la literatura ^{9, 30,32} lo cual fundamenta la importancia de informar a familiares con riesgo de presentar la NF 1, y fortalecer aspectos de prevención desde el punto de vista genético.

Los estudios de imagen representan un auxiliar en el diagnóstico ya que en nuestra casuística el 65% de los casos presento alteración principalmente alteraciones corticales en el 61% de los casos y OBNIS en el 30% esta última alteración es superior al reportado en el estudio brasileño y cubano ^{9,30} cuyas frecuencias fueron de 17% y 7% respectivamente.

En relación a la evolución de los pacientes se registró un 30% asintomático lo cual es coincidente con el 33% reportado en la revisión de Tama Viteri³³ con morbilidad nuestro estudio reporto el 70% y la alteración más frecuente fue en SNC con el 50% de los casos lo cual es similar al reportado en el estudio cubano que registro 44.8%, y al 45% reportado en el protocolo de estudio de la sociedad española ³¹ las lesiones cutáneas también se presentaron con la misma frecuencia a lo reportado en el estudio de cuba con una diferencia menor al 1% ya que nuestro estudio registro 20% de estas alteraciones mientras el cubano 20.9% y ambos resultaron inferiores al 33% de lesiones reportadas en el estudio de Tama Viteri³³, en relación a las alteraciones neoplásicas este estudio tiene mayor frecuencia al reportado por los cubanos ya que registramos un 15% mientras que los cubanos reportan 4.1% y en las lesiones ortopédicas tenemos un 10% que es igual a la frecuencia reportada en

el protocolo de sociedad española y la mitad de lo registrado en el estudio de cuba con 22.7% . Las alteraciones descritas deben atenderse ya que muchas de ellas pueden someterse a procedimientos de mejoría a través de la rehabilitación como es el caso de los trastornos de aprendizaje incluidos en las alteraciones de SNC, dichos trastornos fueron presentados en la tercera parte de nuestra casuística (35%), consideramos que estos trastornos así como los de tipo ortopédico sometidos a programas de rehabilitación mejoraran la calidad de vida de estos niños.

CONCLUSIONES

La NF1 es una enfermedad neurocutánea compleja que precisa supervisión periódica, preferiblemente a través de equipos multidisciplinares.

La frecuencia de las manchas café con leche, las pecas y los nódulos de Lisch permite afirmar que estos criterios son de incalculable valor para el diagnóstico

En nuestro hospital la incidencia de NF 1 es la mitad de la reportada en la literatura no existe predominio en algún sexo, encontramos que las manifestaciones clínicas se pueden presentar desde el año de edad, la detección de casos heredados fue mayor en relación a lo esperado en un 65% de los casos mayor que en lo reportado en la literatura, las manchas café con leche, pecas en axilas, nódulos de lisch son las manifestaciones clínicas más frecuentes, y la mayoría tiene más de 3 características clínicas al momento del diagnóstico por lo cual consideramos es una forma confiable de hacer el diagnóstico de NF 1. La mayoría presenta comorbilidades a la hora de ser diagnosticada y esta generalmente suele ser relacionada con el motivo de consulta , La principal complicación son las alteraciones del sistema nervioso central y de estas los trastornos del aprendizaje suelen ser los más comunes , la alteración tomográfica observada común mente es la atrofia cortical, en nuestro medio el diagnóstico oportuno y manejo integral en la edad pediátrica no se realiza de forma adecuada lo que resulta en el desconocimiento de la enfermedad por parte de los familiares y presencia de complicaciones. Esta tesis pretende ser una guía para ayudar en el diagnóstico y seguimiento de los niños con NF1.

RECOMENDACIONES

1. Extender el estudio realizado al resto de las instituciones médicas del estado y del país.
2. Disponer de un protocolo claro y conciso adaptando las circunstancias locales para la atención a las personas con NF1
3. Mantener activo y actualizado el registro de personas con NF1, especialmente a través de la pesquisa activa con la consecuente atención integral de las distintas disciplinas implicadas.
4. Educar e informar a los familiares acerca de esta enfermedad, sus características, para prevenir complicaciones como por ejemplo el cáncer, y manejar adecuadamente las posibles repercusiones estéticas y psicológicas que suelen acompañar a los individuos afectados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Upadhyaya, M. (2014, February). The Molecular Biology of Neurofibromatosis Type 1. In Colloquium Series on Genomic and Molecular Medicine (Vol. 3, No. 1, pp. 1-79). Morgan & Claypool Life Sciences.
- 2.- Huson, S. "The neurofibromatoses: classification, clinical features and genetic counselling." (2008): 1-20.
- 3.-Sergio Laurito, José Di Pierri , María Roqué, neurofibromatosis tipo I. Mutación de Splicing Detectada por MLPA y Secuenciación en la Argentina, Medicina (Buenos Aires) 2015; 75: 91-94 p 2
4. - Pascual-Castroviejo, Ignacio. Neurofibromatosis. Escuela libre editorial fundación Once Madrid 2001
<http://sid.usal.es/idocs/F8/FDO20942/Neurofibromatosis.pdf>
- 5.-Rodríguez, A. Duat, et al. Características fenotípicas y genéticas en la Neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. En Anales de Pediatría. Elsevier Doyma, 2015. p. 173-182.
- 6.-Hirbe, Angela C. Gutamann, David H, Neurofibromatosis tipo 1 a multidisciplinary approach to care. Tehe Lancet Neurology, 2014 vol. 13, no 8, p 834-843.
- 7.- Medline Plus [Internet]. EE.UU: Biblioteca Nacional de Medicina; 2013[12 diciembre 2013 citado 2 febrero 2016]. Neurofibromatosis; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/neurofibromatosis.html>.
- 8.- Hernández Imaz, Elisabete. Mecanismos patogénicos de las mutaciones en el gen NF1: bases tumorales y celulares. 2013.

9.-Orraca Castillo, Miladys. Caracterización epidemiológica, clínica y genética de la Neurofibromatosis 1 en la provincia Pinar del Río. 2014. Tesis Doctoral. Universidad de ciencias médicas de pinar del río.

10.- Clasificación Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45:575–578. | PubMed | ISI |

11.-Valdiviezo, Aquiles Antonio. Neurofibromatosis tipo 1. URL Disponible en: [http://www. Portalesmedicos. Com/publicaciones/articulos/4916/1/Neurofibromatosis-tipo-1](http://www.Portalesmedicos.Com/publicaciones/articulos/4916/1/Neurofibromatosis-tipo-1) Fecha de acceso, vol. 4.

12.-Katz, Gregorio; Lazcano-Ponce, Eduardo. Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis [Discapacidad intelectual: definición, factores etiológicos, clasificación, diagnóstico, tratamiento y prognosis.]. Salud pública de México, 2015, vol. 50. Usuarios

13.-Gómez, Martha; Batista, Oriana. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y su diagnóstico molecular como estrategia del diagnóstico diferencial ya edades tempranas. Revista médica de Chile, 2015, vol. 143, no 10, p. 1320-1330.

14.-Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, Huson SM, Kalamarides M, Mautner V-F, McCormick F, Morrison H, Packer R, Ramesh V, Ratner N, Rauen KA, Stevenson DA, Hunter-Schaedle K, North K. 2010. What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF conference: New Frontiers. Am J Med Genet Part A 152A:269–283.

15.- Virginia C. Williams, John Lucas, Michael A. Babcock, David H. Gutmann, Bruce Korf and Bernard L. Maria Neurofibromatosis Type 1 Revisited Pediatrics 2009; 123; 124-133 DOI: 10.1542/peds.2007-3204

- 16.-Jett, Kimberly; FRIEDMAN, Jan M. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genetics in Medicine*, 2010, vol. 12, no 1, p. 1-11.
- 17.-Sharif, Jafar, et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature*, 2007, vol. 450, no 7168.
- 18.-Santos, M. V., Ruiz, A. H., Gómez, M. D., & Rodriguez, S. O. (2015). Feocromocitoma-ganglioneuroma compuesto en paciente con neurofibromatosis tipo. *Galicia Clin*, 76(4), 164-167.
- 19.-Luis, Carrillo-Pérez Diego, et al. Neurofibromatosis tipo 1 con tumor espinal y siringomielia holocordal: Ilustración con un caso clínico. *Rev Mex Neuroci* Julio-Agosto, 2014, vol. 15, no 4, p. 234-238.
- 20.-Miladys, Orraca Castillo, et al. Estudio neurocognitivo en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1. Pinar del Río. 2004-2007. En *Génética Comunitaria*. 2014.
- 21.-Muñoz, María de la Fe Rodríguez, et al. Análisis Categorial y Dimensional del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en Población Afectada de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF-1): Un estudio exploratorio. *Revista argentina de clínica psicológica*, 2014, vol. 23, no 2, p. 171-178.
- 22.-Enrique Galán Gómez, protocolos de la sociedad española de pediatría, vol 10 Neurofibromatosis tipo 1,
- 23.-Dora Lucía Vallejo, Jairo Enrique López, Abordaje clínico de variantes fenotípicas en neurofibromatosis de tipo 1, *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2012; 20: 1 (enero-marzo), 29-38
- 24.-Pascual-Castroviejo, Ignacio, et al. Tumor del cuerpo calloso como presentación de neurofibromatosis tipo 1 en un paciente y revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología*, 2012.

25.-Piloto, Orestes López; CAMAÑO, Silvia Salva; HERNÁNDEZ, Tania Margarita Cruz. Gliosarcoma cerebeloso asociado a neurofibromatosis tipo I. Presentación de caso. Rev. Chil. Neurocirugía, 2015, vol. 41, p. 141-144.

26.-Payne JM, Moharir MD, Webster R, North KN. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry [serie en Internet]. 2010

28.-Luis Fernando Martínez Gómez, todo sobre neurofibromatosis, Bogotá, Colombia, junio 2000, n 5, p60.

29.-Elibett Caracases Caracases, Nora Maria Orive Rodriguez, Lisset Del Carmen Romero Portelles, Glenys Katiska SILVA Gonzalez, Enfermedades genéticas más frecuentes en pacientes atendidos en consulta de genética clínica, Copyright (c) 2015 Revista Electrónica, vol 40 n3.

<http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/issue/view/8>

30.-Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues¹, Pollyanna Barros Batista¹, Eny Maria Goloni-Bertollo², Danielle de Souza-Costa¹, Neurofibromatoses: part 1 – diagnosis and differential diagnosis, ²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Sao Jose do Rio Preto, Brazil; 25 November 2013. P241-250, p 241, 243

31.- E Guillén Navarro, MJ Ballesta Martínez, E Galán Gómez. Protocolo de seguimiento de la neurofibromatosis tipo 1. AEP Protocolo diagnóstico terapéutico pediatra, unidad de genética médica, hospital universitario virgen de la Arrixaca. 2010; 1:44-50.

32.-Rodríguez, A. D., Moreno, G. M., Santo-Domingo, Y. M., Martín, A. H., Roca, J. E. S., Rojas, M. R. F., & Argente, J. (2015, September). Características fenotípicas

y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. In Anales de Pediatría (Vol. 83, No. 3, pp. 173-182). Elsevier Doyma.

33.- TamaViteri Francisco A. Neurofibromatosis tipo 1 (Enfermedad De Von Recklinghausen).Revisión De La Literatura. presentación de casos.. Revista / Artículos de revisión 15 de Junio del 2013. p 15-36

34.-Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, Huson SM, Kalamarides M, Mautner V-F, McCormick F, Morrison H, Packer R, Ramesh V, Ratner N, Rauen KA, Stevenson DA, Hunter-Schaedle K, North K. 2010. What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF conference: New Frontiers. Am J Med Genet Part A 152A:269–283.

35.- Dra. Mirella Vazquez Rivera, Dr, Francisco Javier Otero, Neurofibromatosis tipo 1, Instituto Nacional de Pediatría, abril 2009

36.- Elisabete Hernández Imaz, Mecanismos Patogénicos de las Mutaciones en el gen NF1: Bases Moleculares y Celulares, Servicio de Genética Hospital Universitario Ramón y Cajal Madrid, 2013, p 146

ANEXOS

Anexo 1 Planilla diseñada para el estudio

DATOS GENERALES Fecha: _____

- NOMBRE Y APELLIDOS:

- EDAD: _____

- SEXO: F _____ M _____

- DIRECCION PARTICULAR: _____

1- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS:

a) Manchas café con leche

b) Neurofibromas periféricos

c) Pecas

d) Nódulos de Lisch

e) Glioma Óptico

f) Lesión Ósea (Especificar)

OTROS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: SI NO

g) Familiares afectados (1er Grado) _____

Especificar _____

SIGNOS ACOMPAÑANTES:

Otras _____ (cuáles)

COMPLICACIONES (describir):

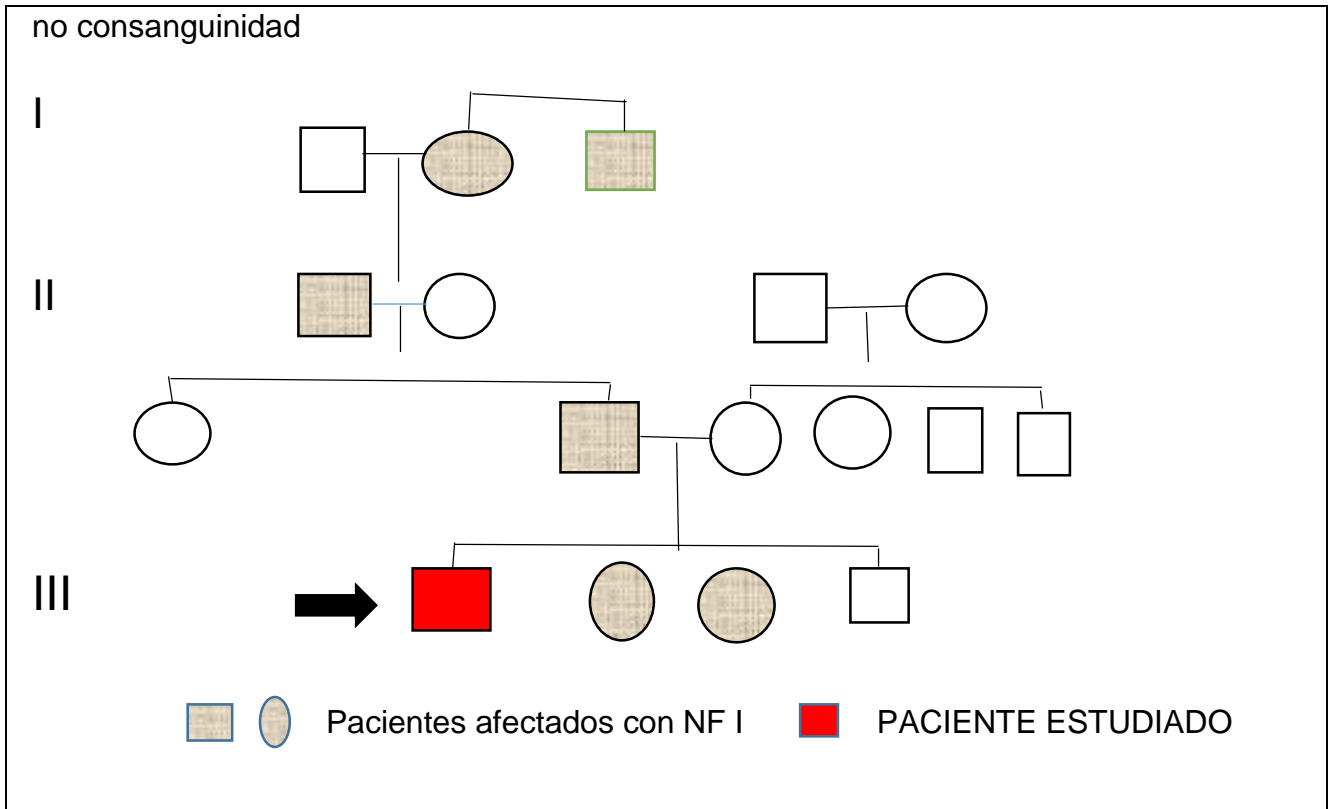
COMPLEMENTARIOS REALIZADOS:

RMN _____

TAC _____

Otros _____

ÁRBOL GENEALÓGICO (dibujar no menos de tres generaciones)



Anexo 2 Consentimiento informado para participar en la investigación

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION

Se me ha explicado que tengo o que el niño(a) bajo mi tutela tiene diagnóstico de Neurofibromatosis 1, la enfermedad genética más frecuente de las que se han descrito producidas por alteraciones permanentes en un gen y se me propone participar en el proyecto que desarrolla el Hospital Infantil de Morelia para estudiar las principales características clínicas, epidemiológicas y genéticas de este trastorno en Morelia

Se me ha informado además que el estudio incluirá la evaluación de cada caso en consulta de Genética Clínica, con interrogatorio exhaustivo, examen físico y realización de estudios complementarios destinados a la búsqueda de complicaciones y signos acompañantes de la enfermedad. Me han hecho saber que los resultados de este estudio contribuirán a elevar el conocimiento sobre Neurofibromatosis 1, aunque directamente yo o el niño bajo mi tutela no recibamos los beneficios que redunden de la presente investigación.

Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación. Así mismo se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que por ello quede excluido de sus posibles beneficios o de la atención médica requerida.

Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad, pues se me ha aclarado que los datos de los participantes solo serán conocidos por los investigadores involucrados y no se revelarán a ninguna persona sin su autorización.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio.

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Nombre y firma de quien aplica el consentimiento informado

Anexo 3 consentimiento informado para la realización de tomografía axial computarizada de cráneo simple. (TAC)

INFORMACIÓN

- La Tomografía Axial Computarizada (TAC), es una prueba que utiliza Rayos X, para ver el interior del cuerpo. En este caso específicamente se explorarán las estructuras intracraneales.
- La prueba se realiza acostado en una camilla, que se desliza hasta que la zona del cuerpo que va a ser explorada, quede debajo de un arco, donde se producen los Rayos X.
- Con la realización de esta prueba se persigue buscar manifestaciones acompañantes así como posibles complicaciones de la enfermedad a nivel de las estructuras intracraneales.

RIESGOS Y COMPLICACIONES

- Las radiaciones absorbidas por el cuerpo en altas concentraciones pueden estimular a largo plazo el desarrollo de neoplasias a diferentes niveles, sobre todo en pacientes con predisposición para los procesos malignos.
- La Neurofibromatosis 1 de acuerdo a su mecanismo de producción se incluye dentro de las enfermedades que predisponen el desarrollo de procesos malignos, pero el cerebro que es la estructura que se estudiará por medio de esta prueba clasifica como radioresistente, por lo que no se afecta bajo la acción de las radiaciones provenientes de la TAC simple si estas se emiten con la dosis adecuada.

DECLARO:

Que he recibido y comprendido la información sobre el procedimiento que se me va a realizar y que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Que he recibido una copia del formulario y que he comprendido lo expuesto en el mismo. Que he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

En consecuencia:

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE LA TAC

Fecha.....Nombre del paciente

Firma del paciente.

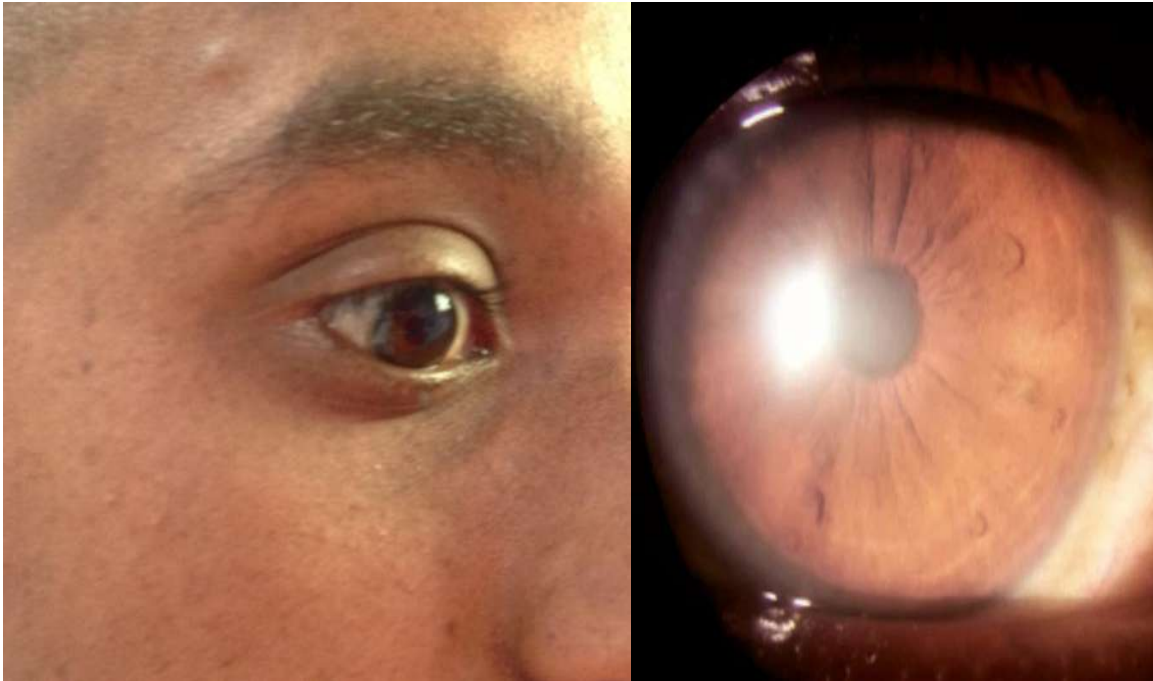
Anexo 4 pacientes atendidos en el servicio de genética que presenta mancha café con leche en tórax y abdomen



Anexo 5 paciente femenino con presencia de neurofibromas y pecas axilares



Anexo 6 pacientes con presencia de nódulo de lisch



Anexo 7 defecto óseo observado en tac de cráneo con reconstrucción tridimensional

