



## Neurofibromatosis tipo 1

*También llamada: NF-1, NF1, síndrome de von Recklinghausen*

### ¿Qué es la neurofibromatosis tipo 1?

La neurofibromatosis tipo 1 es un trastorno genético que puede afectar muchas partes del cuerpo, que incluyen la piel, los ojos, los huesos, los vasos sanguíneos, los nervios y el sistema nervioso central. Las personas con neurofibromatosis tipo 1 también tienen un mayor riesgo de desarrollar determinados tipos de tumores cancerosos y no cancerosos, que incluyen:

- Tumores de los nervios llamados neurofibromas. Estos tumores con frecuencia se desarrollan en la piel o debajo de ella.
- Tumores del sistema nervioso central. Estos tumores pueden formarse en el nervio óptico, que conecta el ojo con el cerebro; o pueden formarse en otras partes del cerebro.
- Tumores de las glándulas suprarrenales llamados feocromocitomas. Las glándulas suprarrenales están ubicadas en la parte superior de cada riñón y producen hormonas importantes.
- Cáncer de la sangre (leucemia).
- Tumores del tubo digestivo llamados tumores estromales gastrointestinales.

La neurofibromatosis tipo 1 es hereditaria, lo que significa que se puede transmitir de padres a hijos en una familia. Sin embargo, la gravedad de la afección y qué partes del cuerpo están afectadas pueden variar de una persona a otra.

### ¿Cómo se diagnostica la neurofibromatosis tipo 1?

Es posible determinar un diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 con o sin pruebas genéticas. Las pruebas genéticas pueden ofrecerse a personas que tienen características que sugieren la neurofibromatosis tipo 1; sin embargo, es posible establecer un diagnóstico clínico sin realizar pruebas genéticas. Una persona con dos o más de las siguientes características puede recibir un diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1 aunque no se realicen pruebas genéticas, o si se realizan y el resultado es negativo:

- Seis o más manchas color café con leche que miden al menos:
  - Cinco milímetros en la parte más ancha en niños.
  - Quince milímetros en la parte más ancha en adolescentes y adultos.
- Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme (un neurofibroma grueso e irregular que generalmente involucra varios nervios).
- Pecas en las axilas o en la zona de la ingle.
- Un glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch (crecimientos pequeños en la parte coloreada del ojo llamada iris).



- Malformaciones óseas específicas, como anomalía en un hueso del cráneo o adelgazamiento de los huesos largos.
- Un pariente de primer grado (padre/madre, hermano, hijo) con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1.

## ¿Cuál es el riesgo de cáncer para las personas con neurofibromatosis tipo 1?

### Neurofibromas y tumores malignos de la vaina nerviosa periférica

Casi todas las personas con neurofibromatosis tipo 1 desarrollan neurofibromas no cancerosos. Generalmente comienzan a aparecer al final de la infancia y en la adolescencia, aunque pueden continuar desarrollándose durante toda la vida. Muchas mujeres con neurofibromatosis tipo 1 sufren un aumento rápido de la cantidad y el tamaño de neurofibromas durante el embarazo.

La cantidad total de neurofibromas observados en adultos con neurofibromatosis tipo 1 varía de algunos a cientos o, incluso, miles. Aunque la mayoría de los neurofibromas no son cancerosos, pueden aumentar hasta alcanzar un gran tamaño. Esto puede causar dolor, daño en los nervios o desfiguración. Algunos neurofibromas se vuelven cancerosos con el tiempo. Aproximadamente el 10 % (1 en 10) de las personas con neurofibromatosis tipo 1 desarrollará un neurofibroma canceroso, también llamado tumor maligno de la vaina nerviosa periférica.

### Tumores del sistema nervioso central

Los dos tumores más comunes del sistema nervioso central en personas con neurofibromatosis tipo 1 son los gliomas ópticos y los tumores cerebrales. Aproximadamente el 20 % (1 en 5) de los niños con neurofibromatosis tipo 1 desarrolla gliomas ópticos, que generalmente se desarrollan en la infancia. Con frecuencia no causan ningún síntoma, incluso en la edad adulta. Aproximadamente el 3 % (aproximadamente 1 en 25) de las personas con neurofibromatosis tipo 1 desarrolla tumores cerebrales como gliomas. Los tumores cerebrales tienen más probabilidad de desarrollarse en personas que tienen gliomas ópticos.

### Cáncer de mama

Las mujeres con neurofibromatosis tipo 1 tienen un riesgo levemente mayor de desarrollar cáncer de mama cuando tienen menos de 50 años de edad que las mujeres que no tienen neurofibromatosis tipo 1. Después de los 50 años de edad, el riesgo es el mismo para las mujeres que tienen neurofibromatosis tipo 1 que para las que no tienen este trastorno.

### Otros tipos de cáncer

Las personas con neurofibromatosis tipo 1 tienen un mayor riesgo de desarrollar otros tipos determinados de cáncer que las personas que no tienen el trastorno. Sin embargo, el riesgo general continúa siendo bajo. Estos tipos de cáncer incluyen:

- Tumores de las glándulas suprarrenales (feocromocitomas).
- Cáncer de la sangre (leucemia).

- Tumores del tubo digestivo (tumores estromáticos gastrointestinales).

### ¿Cuáles son otras características observadas en personas con neurofibromatosis tipo 1?

La neurofibromatosis tipo 1 puede afectar muchas partes del cuerpo. No todos los pacientes tendrán todos los hallazgos físicos que se describen a continuación, incluso pacientes que pertenecen a la misma familia.

Otros hallazgos	Probabilidad de tenerla en la vida
Manchas color café con leche (marcas de nacimiento planas, suaves y oscuras).	100 %
Pecas en la ingle, las axilas y debajo de los pechos.	90 %
Crecimientos benignos en el iris, la parte coloreada del ojo (nódulos de Lisch).	60 %
Trastorno del aprendizaje.	50 % – 75 %
Trastornos del espectro del autismo.	30 %
Tamaño de la cabeza mayor que el esperado.	25 %
Crecimiento esquelético anormal, que incluye columna vertebral encorvada (escoliosis) y arqueado de las piernas.	15 %
Presión arterial alta (hipertensión) y trastornos de los vasos sanguíneos.	15 %
Defectos cardíacos.	Menos del 2 %

### ¿Cuál es la causa de la neurofibromatosis tipo 1?

La neurofibromatosis tipo 1 es causada por cambios en un gen llamado *NF1*. Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. *El gen NF1 ayuda a controlar cómo y cuándo crecen, se dividen y mueren las células.*

La mayoría de las personas que no tienen neurofibromatosis tipo 1 son portadoras de dos copias funcionales del gen *NF1* en sus células. Una copia del gen *NF1* se hereda de la madre y la otra, del padre. Las células de las personas con neurofibromatosis tipo 1 son portadoras de una copia funcional del *NF1* y una copia alterada. Esta alteración hace que el gen no funcione correctamente. Esto se llama mutación del gen *NF1*.

Aproximadamente la mitad de los niños con neurofibromatosis tipo 1 hereda la mutación del gen *NF1* de uno de los padres que también tiene el síndrome. La otra mitad de los niños con neurofibromatosis tipo 1 tiene una nueva mutación del gen *NF1* que no proviene de uno de los padres. Estos niños no tienen antecedentes del síndrome en sus familias. En estos casos, la alteración ocurrió en un óvulo o en un espermatozoide cuando el niño se formó o en una de las células del niño durante el embarazo. Estos niños son los primeros en tener neurofibromatosis tipo 1 en sus familias. Sin importar cómo adquirieron la mutación del gen *NF1*, las personas con neurofibromatosis tipo 1 tienen un 50 % de probabilidades, o 1 probabilidad en 2, de transmitírsela a sus hijos.

A medida que las personas con neurofibromatosis tipo 1 envejecen, la copia funcional restante del gen *NF1* suele alterarse dentro de algunas de sus células. Cuando ambas copias del gen cambian, pueden desarrollarse tumores (que pueden ser cancerosos o no). Los investigadores creen que esta es la razón por

la que las personas con neurofibromatosis tipo 1 tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores que las personas que no tienen el trastorno.

### **¿Cómo se evalúa la presencia de tumores en personas con neurofibromatosis tipo 1?**

Las personas con neurofibromatosis tipo 1 deben ser tratadas por un médico que conozca bien esta afección. En todo el país, hay clínicas que se especializan en el cuidado de personas con neurofibromatosis tipo 1. Para obtener más información, consulte la sección “Recursos” a continuación. Si bien la mayoría de los tumores relacionados con la neurofibromatosis tipo 1 no son cancerosos, debe controlarse a las personas que tienen la afección para detectar el desarrollo de estos tumores. Algunos tumores no cancerosos causan problemas, como la pérdida de la visión con gliomas de la vía óptica o daño en los nervios producido por neurofibromas. También es importante controlar los neurofibromas con atención para detectar signos que podrían mostrar que se han vuelto cancerosos. El objetivo de las evaluaciones es encontrar y tratar los tumores de forma precoz para permitir que los pacientes obtengan los mejores resultados.

#### **Evaluaciones recomendadas para niños con neurofibromatosis tipo 1:**

- **Exámenes físicos anuales** que incluyan el control de la presión arterial a cargo de un médico que conozca bien la afección.
- **Evaluación anual de la visión** a cargo de un oftalmólogo en los primeros años de la infancia, que puede ser menos frecuente a medida que el niño crece.
- **Evaluaciones regulares del desarrollo y el progreso escolar, según lo consideren necesario los médicos que atienden al niño.**
- **Control regular de cualquier problema anormal** del sistema nervioso central, el sistema esquelético o el corazón y los vasos sanguíneos, según lo considere necesario un especialista en una de estas áreas.

Es posible que las recomendaciones cambien con el tiempo, a medida que los médicos obtengan más información sobre la neurofibromatosis tipo 1. Los padres deben hablar sobre todas las opciones de evaluación para su hijo con un médico que conozca bien esta afección. Dado que la neurofibromatosis tipo 1 es una afección compleja, es importante que los padres busquen un médico experimentado para sus hijos.

### **¿Cómo se hacen las pruebas genéticas para la neurofibromatosis tipo 1?**

El médico puede sospechar que una persona tiene neurofibromatosis tipo 1 después de examinar los antecedentes médicos o familiares de esa persona. En la mayoría de los casos, un médico o un asesor genético harán preguntas acerca de la salud de la persona y de otros miembros de la familia.

El asesor genético o el médico registrarán qué miembros de la familia han desarrollado tumores, qué tipos de tumores y a qué edades aparecieron. A partir de esta información, crearán un árbol genealógico. Los médicos y los asesores genéticos examinarán el árbol genealógico para descubrir:

- Si hay más desarrollos de cáncer de lo normal.
- Si el cáncer apareció a edades menores de lo esperado.
- Si los tipos de tumores coinciden con los que se podrían observar en personas con neurofibromatosis tipo 1.
- Si hay miembros de la familia que tienen signos clínicos de neurofibromatosis tipo 1.

Si se sospecha que un niño u otros miembros de la familia tienen neurofibromatosis tipo 1, el médico o el asesor genético probablemente recomendarán una prueba genética del gen *NF1*.

### **Pruebas genéticas de diagnóstico**

Si el médico o el asesor genético sospechan que una persona tiene neurofibromatosis tipo 1, las pruebas de diagnóstico podrían llevarse a cabo de la siguiente manera:

- Se obtiene una muestra de sangre.
- Se aísla el ADN a partir de las células de la muestra. Los genes de una persona están hechos de ADN.
- Se revisan ambas copias del gen *NF1* de la persona en busca de posibles alteraciones. Un especialista en genética compara las dos copias del gen del paciente con un gen *NF1* normal. Si hay diferencias, el especialista decidirá si estos cambios indican un diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1.
- Si se encuentra una mutación del gen *NF1*, el asesor genético trabajará junto a la familia para:
  - Ayudar a la familia a entender los riesgos de desarrollar cáncer derivados de la neurofibromatosis tipo 1.
  - Averiguar si hay otros miembros de la familia que deberían someterse a las pruebas para detectar la mutación.
  - Ayudar a tomar decisiones sobre pruebas genéticas prenatales.

Si una persona tiene una mutación del gen *NF1*, tiene una probabilidad del 50 % (1 en 2) de transmitírsela a sus futuros hijos.

Es importante recordar que las pruebas genéticas solamente encuentran una mutación en el gen *NF1* para aproximadamente el 90 % al 95 % de las personas que tienen un diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1.

Es posible que algunas personas con un diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1 no tengan una mutación del gen *NF1* en sus células sanguíneas, pero podrían tener neurofibromatosis tipo 1 “en mosaico”. “En mosaico” significa una mezcla.

Una persona que tiene neurofibromatosis tipo 1 en mosaico tiene dos poblaciones de células que forman el cuerpo. Una población contiene dos copias funcionales del gen *NF1* y la segunda población contiene una copia funcional del gen *NF1* y una copia con una mutación. Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 en mosaico pueden mostrar signos de la enfermedad únicamente en las partes del cuerpo que contienen células con la mutación del gen *NF1*. Dado que es difícil saber qué células del cuerpo están afectadas, no

es posible predecir el riesgo exacto que tiene una persona de desarrollar tumores o de transmitir la mutación del gen *NFI* a sus futuros hijos.

### **Pruebas genéticas prenatales**

Los padres pueden someterse a pruebas prenatales para descubrir si el embarazo está afectado con una mutación del gen *NFI* conocida en la familia. Las pruebas pueden realizarse antes del embarazo o durante el mismo.

Las personas que consideren la posibilidad de hacerse pruebas prenatales deben trabajar con un asesor genético para analizar los pros y los contras de las pruebas. El asesor genético puede además ayudar a los padres a decidir cómo desean manejar los resultados de las pruebas.

**Pruebas antes del embarazo:** las pruebas que se hacen antes del embarazo se llaman diagnóstico genético previo a la implantación (*preimplantation genetic diagnosis*, PGD). Este tipo de prueba genética se hace junto con la fertilización *in vitro* (*in vitro fertilization*, IVF). El PGD ofrece una manera de someter a los embriones a pruebas de detección de una mutación del gen *NFI* conocida antes de introducirlos en el útero.

**Pruebas durante el embarazo:** pruebas que se pueden hacer para ver si un embarazo está afectado con una mutación del gen *NFI* conocida. Un médico obtiene células del embarazo de una de dos formas:

- **Muestreo de vellosidades coriónicas** (*chorionic villus sampling*, CVS), durante el primer trimestre (primeros tres meses).
- **Amniocentesis**, durante el segundo trimestre o después (últimos seis meses).

El tejido obtenido se puede analizar para detectar la presencia de la mutación del gen *NFI* identificada en la familia.

Ambas pruebas conllevan riesgos menores y se deben analizar con un médico o un asesor genético experimentados.

### **Preocupaciones especiales**

Las pruebas genéticas para detectar la neurofibromatosis tipo 1 son un proceso complejo. Las personas que estén pensando hacerse pruebas deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos. Antes de someterse a las pruebas, deben hablar acerca del proceso con un asesor genético. Si eligen hacerse las pruebas, deben revisar los resultados de las mismas con el médico o el asesor genético para asegurarse de entender el significado de los resultados.

A veces los niños o adultos con neurofibromatosis tipo 1 se sienten tristes, ansiosos o enojados. Es posible que los padres que transmiten una mutación del gen *NFI* a uno o más de sus hijos se sientan culpables. Algunas personas con una mutación del gen *NFI* podrían tener problemas para obtener cobertura por discapacidad, seguro de vida o seguro de asistencia a largo plazo en algunos estados. Se puede encontrar más información sobre discriminación genética en [www.ginahelp.org](http://www.ginahelp.org).

## ¿Los niños con neurofibromatosis tipo 1 tienen alguna otra necesidad de asistencia médica especial?

Las personas con neurofibromatosis tipo 1 de todas las edades tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Deben controlar su salud y adoptar hábitos saludables durante toda la vida. Es importante seguir haciéndose evaluaciones y controles físicos regulares. De esa forma, es posible detectar precozmente cualquier tipo de cáncer en su estadio más tratable.

Otras ideas para reducir el riesgo de cáncer incluyen lo siguiente:

- Llevar una dieta saludable con mucha fruta y verdura.
- Hacer ejercicio regularmente.
- Evitar fumar o usar productos de tabaco.
- Evitar el humo de segunda mano.

Las personas con neurofibromatosis tipo 1 deben estar muy atentas a signos o síntomas generales que podrían indicar el desarrollo de cáncer, tales como:

- Pérdida de peso sin explicación.
- Pérdida del apetito.
- Dolor en el abdomen.
- Sangre en la materia fecal o cambios en los hábitos intestinales.
- Dolores, molestias, bultos o hinchazón que no tienen explicación.
- Dolores de cabeza o cambios en la visión o en la función nerviosa que no desaparecen.

Es importante buscar atención médica si surge algo inusual.

## ¿Qué otra información y recursos hay para niños con neurofibromatosis tipo 1 y sus familias?

Recursos sobre la neurofibromatosis tipo 1:

- Genetics Home Reference ([ghr.nlm.nih.gov/condition/neurofibromatosis-type-1](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/neurofibromatosis-type-1))
- Neurofibromatosis Network ([www.nfnetwork.org](http://www.nfnetwork.org))
- Children's Tumor Foundation ([www.ctf.org](http://www.ctf.org))

Recursos adicionales:

- Making Sense of Your Genes: A Guide to Genetic Counseling ([www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/))
- Young People with Cancer: A Parent's Guide ([www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people](http://www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people))
- Gene Ed ([geneed.nlm.nih.gov](http://geneed.nlm.nih.gov))

---

### Fuentes:

1. Children's Hospital of Philadelphia - Neurofibromatosis type 1  
[www.chop.edu/conditions-diseases/neurofibromatosis-type-1#.VR13-md0ytU](http://www.chop.edu/conditions-diseases/neurofibromatosis-type-1#.VR13-md0ytU)

2. Genetics Home Reference - Neurofibromatosis type 1  
[ghr.nlm.nih.gov/condition/neurofibromatosis-type-1](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/neurofibromatosis-type-1)
3. Gene Reviews – Neurofibromatosis 1  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/#nf1.REF.ferner.2007.81](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/#nf1.REF.ferner.2007.81)
4. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61:189-198.
5. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2007;44:81-88.
6. Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer.* 5 de marzo de 2015, epub.
7. McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet.* 1999; 36:197-203.
8. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002; 4:105-111.
9. Schindera C, Wingeier K, Goeggel Simonetti B, et al. Macrocephaly in neurofibromatosis type 1: a sign post for optic pathway gliomas? *Childs Nerv Syst.* 2011; 27:2107-2111.
10. Tedesco MA, Di Salvo G, Ratti G, et al. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in young patients with neurofibromatosis type 1. *Am J Hypertens.* 2001; 14 (6 Pt 1):559-566.
11. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth charts for young children with neurofibromatosis 1 (NF1). *Am J Med Genet.* 2000 a; 92:224-228.