



IV reunión de enfermedades minoritarias
Sevilla, 13 junio 2014

Neurofibromatosis

Rosario Sánchez Martínez
Unidad de enfermedades de baja prevalencia
Hospital General universitario Alicante



Neurofibromatosis Tipo 1

Neurofibromatosis Tipo 2

Schwannomatosis

INTRODUCCIÓN Y GENÉTICA

GEN NF1 (17q11.2)



Neurofibromina



Neurofibromas
Glioma nervio óptico (15%)
Aumento riesgo de:
Neurofibrosarcomas y otros sarcomas. GIST
Feocromocitomas
Astrocitomas
Leucemias
Ca mama

Neurofibromatosis Tipo 1

GEN NF2(22q11.2)



Schwannomina/merlin



Schwanomas vestibulares bilaterales
Meningiomas
Ependimomas

Neurofibromatosis Tipo 2

SMARCB1(22q11.23)



Tumores rabdoides y meningiomas

Schwanomas

Glioblastomas

LZTR1(22q11.21)

Schwanomatosis

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

- Enfermedad AD con penetrancia completa y manifestaciones muy variables.
- **Prevalencia:** Una de las enfermedades AD más frecuentes con una incidencia de 1/3000 individuos (Friedman 1999, Evans 2010) .
- **Penetrancia completa y amplia variabilidad fenotípica.**
 - La mitad de los individuos afectados son mutaciones de novo.
 - Neurofibromina (Nf1), juega un papel como supresor tumoral.
- **Expectativa de vida: 8 años menor que a población general** (Evans 2011, Wilding 2012)].
 - **Tumores fundamentalmente de las vainas neuronales:** 5-15 % a lo largo de su vida (2.5-4 veces mayor que la población general (Walker Br J Cancer 2006)
 - **Vasculopatía** causa más importante de muerte (Evans 2011, Masocco 2011).

Neurofibromatosis 1: generalidades

- **El estudio genético no es necesario si cumple criterios NIH, se debe solicitar si:**
 - Sospecha NF1 sin cumplir criterios
 - Niños con tumores determinados (glioma n.optico) ya que el diagnóstico de NF 1 varia el pronóstico y el tratamiento.
 - Despistaje familiar
- **Correlación genofenotípica:**
 - . Pacientes con **mutaciones pequeñas** (<20 pares de bases) no demostrada salvo p.M990del asociada a fenotipo benigno (Upadhyaya. Am J Hum Genet. 2007)
 - . 1-5% **grandes deleciones** (>700 kb DNA): aumento riesgo de retraso mental, alteraciones dismórficas , aparición temprana de neurofibromas y anomalías de tejido conectivo (tumores?) (Tonsgard. Am J Med Genet 1997).
- **NF 1 segmentaria:** mosaicismo somático por mutación postzigótica.

Genética Neurofibromatosis 1

Crterios NIH (2 o más):

- Manchas café con leche (6 o más de más de 5 mm o mayores en edad postpuberal)
 - Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno plexiforme.
 - Pecas en la región axilar o inguinal
 - Glioma óptico
 - Dos o más nodulos de Lisch
 - Una lesión ósea característica tipo displasia esfenoidal o pseudoartrosis tibial).
 - Un familiar de primer grado con diagnóstico de NF tipo 1 con los criterios citados.
- Estos criterios son altamente sesibles y especificos para adulto (Ferner 2007).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS NIH 1988

- **Síndrome de Legius**
- **Neurofibromatosis tipo 2**
- **Schwannomatosis**
- **Manchas café con leche múltiples**
- **Síndrome de Leopard**
- **McCune-Albright syndrome**
- **Síndrome de Noonan**
- **Neoplasia multiple endocrina tipo 2b**
- **Lipomatosis múltiple**
- **Fibromatosis congénita generalizada**
- **Nevus multiples intradermicos**
- **Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber**

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL



Plexiform neurofibroma in a child with neurofibromatosis type 1



Clinical picture of a child with plexiform neurofibroma of the thigh in the distribution of the femoral nerve. This patient was subsequently operated on.

Reproduced with permission from: Canavese F, Krajbich JJ. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. J Pediatr Orthop 2011; 31:303. Copyright © 2011 Lippincott Williams & Wilkins.

UpToDate®

Neurofibromas y manifestaciones cutáneas

- **0-2 años:**
manchas café con leche, displasia ala esfenoides
gliomas del nervio periférico y neurinomas plexiformes(raramente)
- **2-6 años:**
pecas axilares y nódulos de Lisch
gliomas del nervio óptico, neurofibromas plexiformes
trastornos en el aprendizaje y el habla.
- **6-10 años:**
trastornos en el aprendizaje y déficit de atención
neurofibromas plexiformes,
Cefalea y escoliosis
Aumento riesgo de determinados tumores (rabdomiosarcoma)
- **Adolescentes:**
Neurofibromas cutáneos y subcutáneos,
trasformación maligna de neurofibromas plexiformes preexistentes
tumores MPNST aislados,
HTA.
- **Adultos:** Aumento del número de neurofibromas cutáneos y subcutaneos,
HTA, Tumores MPNST.

Historia natural NF1

- Neurofibromas.** Pueden aumentar en el embarazo.
- Polineuropatía:** puede estar asociado a tumores o aumentar su riesgo.
- HTA y NF1 vasculopatía** : estenosis o oclusiones arteriales carotida, cerebral media o anterior, aneurismas y ectasias mas frecuentes y afectación telangiectasica de vasos pequeños cerebral.
- Estenosis válvula pulmonar y HTP.**
- Tumores:** neurofibrosarcomas sobre todo en adolescentes y adultos jovenes, ca de mama, feocromocitomas, GIST.....
- **Escoliosis (10-25% antes de la adolescencia) y Osteopenia generalizada a osteoporosis franca** 3 veces mas en niños y 5 veces mas de RR en adultos. Heerva. J Bone Miner Res. 2012).

Seguimiento en adultos

- **Historia clínica** completa incluida alteraciones asociadas a NF1
- **Examen físico:** piel, locomotor, sistema cardiovascular y neurológico.
- **Evaluación dermatológica**
- **Evaluación Oftalmológica** con lámpara de hendidura y exploración iris.
- **Evaluar RNM**
- Estudio de desarrollo en niños
- **Otros estudios** condicionados por la sintomatología clínica
 - Si HTA despistaje HTA renovascular
- **Consejo genético:**
 - Evaluar estudio genético

Evaluación inicial

- **Exploración oftalmológica** si síntomas y si asintomático periódica
- **Exploración dermatológica** anual (neurofibromas plexiformes en este caso evaluar RNM control de crecimiento) y a demanda si síntomas, cambio de tamaño o molestias de los neurofibromas.
- **Densitometría** basal y según resultados y edad.
- Control de TA estricto y **factores de riesgo cardiovascular** estricto.
- **Despistaje tumoral** según síntomas del paciente anual. Programas de cribado tumoral Standard según edad y síntomas.

Seguimiento en adultos anual en consulta de enfermedades minoritarias

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2

- Predisposición tumores del sistema nervioso:
 - Schwannomas del VIII
 - Meningiomas intracraneales y medulares.
- Gen NF2 : produce schwannomina (merlin) proteina de la membrana celular que actua como supresora tumoral.
- Correlación geno-fenotípica: expresión fenotipica y evolución natural similar en portadores de la mutación familiar determinada
- Epidemiología: 1-25.000 (Evans Otol Neurotol 2005;26:93)
- Supervivencia del 38% a los 20 años del diagnóstico.

Neurofibromatosis tipo II

- LESIONES NEUROLÓGICAS:
 - Schwannomas b. VIII
 - Schwannomas otros nervios
 - Meningiomas intracraneales
 - Tumores medulares
 - Pnp periférica
- OCULARES
 - Cataratas
 - Membranas epiretinianas
 - Hamartomas retinianos
- CUTÁNEAS
 - Tumores cutáneos
 - Placas cutáneas
 - Tumores subcutáneos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- NEURINOMAS ESPORÁDICOS
- NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1
- SCHAWANNOMATOSIS
- MENINGIOMA FAMILIAR

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Schwannomas VIII bilateral
- Familiar de primer grado con NF2 y
 - Schwannomas unilateral
 - Dos de los siguientes (*)
- Schwannomas VIII unilateral + :
 - Dos de los siguientes (*)
(* dos tumores individuales o cataratas.
 - Meningioma
 - Schwanoma
 - Glioma
 - Neurofibroma
 - Cataratas subcapsulares posteriores
- Múltiples meningiomas y:
 - Schwannomas VIII unilateral
 - + Dos de los siguientes:
Schwanoma, Glioma,
Neurofibroma o Cataratas

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

(Evans. Genet Med 2009;11:599)

- Familiares primer grado
- Tumores medulares múltiples
- Schwanomas cutáneos
- Neurinomas acústico en <30 años o meningiomas o tumores medulares <20 años.



- Historia clínica
- Exploración cutánea
- Exploración oftalmológica
- RNM craneo espinal
- Estudio genético

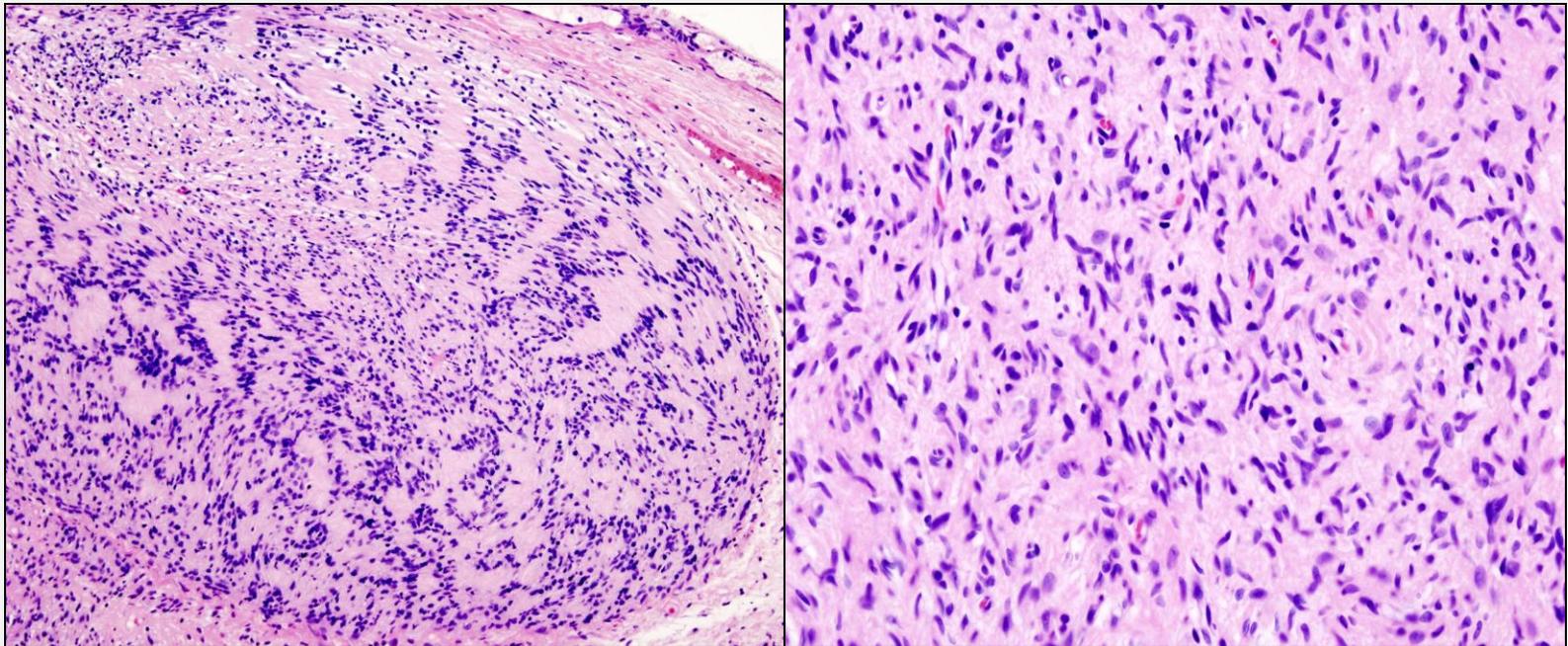
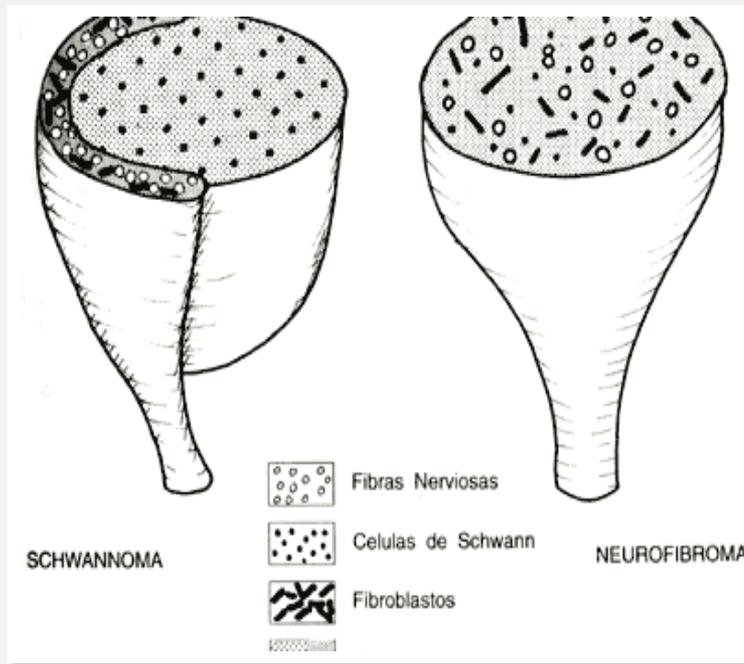
DESPISTAJE NF2 EN :

Evans. Clin Genet.2012;82(5):416.

SCHWANOMATOSIS

- Incidencia anual 0.58/1.000.000 habitantes.
 - 2-10% de los pacientes en los que se realiza exéresis de un schwannoma (Gonzalvo.J. neurosurg 2011;114:756)
- Edad media del diagnóstico 40 años.
- Se caracterizan por dolor y múltiples schwannomas en ausencia de schwannomas del VIII.
- Historia familiar en el 20% de schwannomas múltiples, resto esporádicos.
- La inactivación los genes de supresión tumorales SMARCB1(22q11.23) y LZTR1(22q11.21) son los responsables en la mayoría de los casos.
 - Ambos genes interaccionan con la histona- deacetilasa4 (target farmacológico para determinados tumores)

Schwannomatosis



Diagnóstico definitivo:

- Edad >30 años y los siguientes (*):
 - 2 o más schwannomas no dérmicos (al menos uno AP).
 - No cumple criterios NF2.
 - No neurinoma acústico RNM.
 - No AF NF2.
 - No mutaciones NF2
- Un schwannoma no vestibular(AP) y un familiar primer grado afecto.

Diagnóstico probable:

- Edad <30 años y todos (*).
- Edad >45 años asintomático o disfunción VIII y todos (* salvo criterio de schwannoma vestibular RNM)
- Evidencia radiológica schwannoma y familiar primer grado.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

(Baser. neurology 2006;66:730)

- Neurofibromatosis tipo 2.

- >30 años no schwannomas VIII poco probable.

- Neurofibromatosis tipo 1 segmentaria.



- Historia clínica
- Exploración cutánea
- Estudio histológico
- RNM cerebral/CAI espinal/ SNP.
- Estudio genético
SMARCB1(22q11.23) el
LZTR1 no disponible

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- **Consejo genético:**
 - Pacientes con mutaciones germinales conocidas o sin mutación con familiares afectados riesgo transmisión 50%
 - Pacientes sin mutación conocida ni familiares afectados riesgo transmisión <15%.
 - Ofrecer estudio genético a familiares si se conoce y si no RNM cuerpo entero.
- **Seguimiento:**
 - Zonas sintomáticas: imagen anual.
 - Zonas asintomáticas no precisan salvo riesgo de compromiso neurológico.

CONSEJO GENETICO Y SEGUIMIENTO

Buscar en **www. clinical trials.gov**

- **Neurofibromatosis tipo 1 :**
 - **Neurofibromas plexiformes y espinales:**
 - Fase 1 tipifarnib oral niños (Widdeman. J Clin Oncol. 2006)
 - Fase 2 Imatinib (Robertson. Lancet Oncol. 2012)
 - **Tumores malignos periféricos:** Inhibidores de la aurora kinasa (Mohan. Oncotarget. 2013)
 - **Tratamiento gliomas nervio óptico** (Arden-Holmes 2011)
- **Neurofibromatosis tipo 2:**
 - Schwannoma VIII, Meningioma, Ependimoma: Qx si sintomas.
 - Bevacizumab en schwannoma vestibular (Plotkin. Otol Neurotol. 2012)
- **Schwanomatosis:**
 - Gabapentina o pregabalina, duloxetina, topiramato, carbamazepina....
 - AINES, opioides de acción corta
 - Tratamiento quirúrgico: individualizado y dependiente de tamaño, localización, compresión medular y compromiso de otros órganos.

TRATAMIENTO

- **Neurofibromatosis tres espectros diferentes**
 - NF1 frecuente, pero la mayoría de los pacientes no tiene información adecuada(ni cribado familiar) ni seguimiento pertinente.
- **Enfermedades AD con penetrancia completa** en la que la alteración genética afecta a genes implicados en la producción de proteínas implicadas en **la supresión tumoral**
- **Diferentes pronósticos** que implican a pesar de sus puntos en común realizar diagnóstico diferencial entre ellas.
- **Importante seguimiento en consultas especializadas.**
- **Consejo genético**
- **Ensayos clínicos** en marcha.

Conclusiones