

Universidad de Ciencias Médicas

Pinar del Río



**Caracterización epidemiológica, clínica y genética de
la Neurofibromatosis 1 en la provincia Pinar del Río.**

**Trabajo para optar por el grado científico de Doctora en
Ciencias Médicas**

Autora: Dra. Miladys Orraca Castillo

**Pinar del Río
2012**

Universidad de Ciencias Médicas

Pinar del Río



Caracterización epidemiológica, clínica y genética de la Neurofibromatosis 1 en la provincia Pinar del Río.

Trabajo para optar por el grado científico de Doctora en Ciencias Médicas

Autora:

Dra. Miladys Orraca Castillo

Especialista de primer y segundo grado en Genética Clínica. Profesora e investigadora auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

Tutores:

DrC. Paulina Araceli Lantigua Cruz

Especialista de primer y segundo grado en Genética Clínica. Profesora e investigadora titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

DrC. Vivian Reigosa Crespo

Licenciada en Psicología. Investigadora titular del Centro de Neurociencias de Cuba.

**Pinar del Río
2012**

Agradecimientos

Un trabajo como éste, que toca temas científicos con notable profundidad y ha reunido el esfuerzo de toda una red de Genética en la provincia para su realización, de los pacientes y sus familiares, así como del resto de las estructuras de salud a todos los niveles- específicamente el Hospital Pediátrico, con su Centro de Genética, el Centro Nacional de Genética Médica y el Instituto de Neurociencias de Cuba- es perpetrado únicamente cuando existe una **Revolución** como la nuestra capaz de llevar la luz de su bandera a esferas tan imprescindibles para el desarrollo de la sociedad como lo es la salud.

En el mundo siempre nos encontramos personas que llevan consigo la destreza, el respaldo y la entrega de la que nos nutrimos todos los que alguna vez acudimos a ellos; nosotros necesitamos de esta gente capaz de cargar consigo la virtud que llena los espacios vacíos de aquellos que les rodean. Por ello más que un compromiso o una obligación, es un placer para mí agradecer de la forma más sincera y sencilla a estos titanes de la investigación: a mis tutoras DrC. Araceli Lantigua Cruz y DrC. Vivian Reigosa Crespo, quienes supieron dar traste a las imperfecciones y guiar cada paso de este proceso. A los doctores en ciencias Luis Enrique León Sánchez y José Guillermo Sanabria, pues sin su ayuda hubiera sido imposible encauzar los resultados de esta tesis. A la Dra. Deysi Licourt Otero, quien en mi ausencia acogió como suyos a este trabajo, a los pacientes y sus dolencias, dando continuidad insuperable a la atención de los mismos; preservó además la confidencialidad de la información y fue estrictamente celosa con la calidad de los resultados. A la Lic. Nancy Estévez, consagrada investigadora, compañera, pues el talento ilimitado que depositó es claramente apreciable ahora con la obtención de estos resultados. A las asesoras genéticas Lic.(s) Griselda Morejón Hernández y Niurka Cabrera Rodríguez, quienes por más de 15 años han sido guerrilleras del trabajo en su centro, me apoyaron con su invaluable compañía a lo largo de toda la provincia y sin espacio alguno para las dudas confiaron en mí desde el

principio, haciendo muestra humana de voluntad y esfuerzos inigualables que quedaron plasmados en esta investigación; a las Lic.(s) Leisi y Laisi Sainz Padrón, gemelas, las profesionales más jóvenes de nuestro centro, formadas durante la etapa de estudiante en el mismo, cuyos nombres obligatoriamente van atados a las palabras consagración, responsabilidad y amor al trabajo, ya que contribuyen al desarrollo científico en nuestro país brindando apoyo infinito y desinteresado a quienes acuden a ellas; al resto de los profesionales y trabajadores del centro y la red, en especial el Dr. Reinaldo Menéndez García, quienes han sido la retaguardia continua y segura al llevar investigaciones como estas más allá de las fronteras de los sueños, guiando a la luz de la realidad proyectos que son capaces de hacer crecer el alma de la humanidad, únicamente porque han sido fundidos con el esfuerzo de quienes llevan dentro de sí la grandeza necesaria.

A todos, que siempre estuvieron ahí, gracias.

Dedicatoria

A mis pacientes, en especial a los niños con Neurofibromatosis 1 y a sus familiares, quienes constituyen la base de esta investigación y un factor imprescindible para el desarrollo de la genética en general.

Al sostén de mi vida, el motivo que justifica mi existencia, en fin, a mi familia; específicamente mis hijas, mi esposo, mis padres y mi hermana, los maestros más exigentes de todos mis trabajos.

A la Revolución, que me ha tocado con su luz, poniendo en mis manos la posibilidad de formar parte del movimiento científico del que se nutre la salud en nuestro archipiélago.

Neurofibromatosis 

SIGLAS UTILIZADAS

SIGLAS UTILIZADAS EN EL INFORME ESCRITO

| Siglas | Significado |
|----------------|---|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AF | Anisotropía fraccional |
| ARNm | Ácido ribonucleico mensajero |
| CIMEQ | Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas |
| CITMA | Ciencia tecnología y medio ambiente |
| cm | Centímetros |
| CNGM | Centro Nacional de Genética Médica |
| CPGM | Centro Provincial de Genética Médica |
| DMD | Distrofia muscular de Duchenne |
| DS | Desviación estándar |
| EEG | Electroencefalograma |
| <u>FISH</u> | <u>Fluorescent in situ hybridation</u> (Hibridación fluorescente in situ) |
| GST | Gen supresor tumoral |
| MBV | Morfometría basada en vóxeles |
| MCL | Mancha café con leche |
| ml | Mililitros |
| NF segmentaria | Neurofibromatosis segmentaria |
| NF1 | Neurofibromatosis 1 |
| NF1_TA | Paciente en que concommita NF1 y TA |
| NF2 | Neurofibromatosis 2 |
| OBNI | Objeto brillante no identificado |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| SIGEPANEURO | Sistema de gestión de datos para pacientes con NF1 |

| | |
|---------------|--|
| SNC | Sistema nervioso central |
| SPM | Statistic parametric mapping (Mapeo estadístico paramétrico) |
| TA | Trastornos del aprendizaje |
| TAC | Tomografía axial computarizada |
| <u>TDAH</u> | Déficit de atención e hiperactividad |
| TE | Tiempo de estimulación |
| TMPC de Raven | Test de matrices progresivas coloreadas de Raven |
| TR | Tiempo de reacción |

Neurofibromatosis 

SÍNTESIS

SÍNTESIS

Con el objetivo de caracterizar la Neurofibromatosis 1 (NF1) se realizó un estudio analítico y transversal en Pinar del Río, desde 2004 hasta 2007. Para ello se utilizó como herramienta el registro informatizado de la enfermedad en la provincia, con 172 pacientes. Se obtuvo la prevalencia real de la enfermedad en niños entre 9 y 11 años. Se caracterizó clínica y genéticamente la misma. Cada criterio de la NF1 tuvo un comportamiento clínico acorde a la edad del paciente, aportando elementos de interés en diferentes etapas de la vida. Los casos heredados de la madre presentaron mayor número de signos clínicos. La interpretación del resultado del estudio citogenético aportó a la caracterización genética de los casos. Se observaron trastornos específicos del aprendizaje en la NF1 y la presencia de patrones diferenciales de déficits en capacidades básicas del procesamiento del número, el cálculo y la lectura, de los cuales no había antecedentes, así como anomalías estructurales cerebrales en regiones relacionadas con estos trastornos. La investigación, de corte clínico- epidemiológico, defiende el método clínico como única alternativa para el diagnóstico certero de la enfermedad y aporta nuevas evidencias clínicas al fenotipo neurocognitivo a través del análisis de marcadores morfométricos cerebrales.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| Justificación | 4 |
| Problema científico | 5 |
| Objetivos | 6 |
| Fundamento metodológico general de la tesis | 6 |
| Aportes científicos principales del trabajo de tesis | 8 |
| Aportes desde la perspectiva social y económica | 9 |
| CAPÍTULO I. LA NEUROFIBROMATOSIS 1, CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES | 11 |
| I.1 Definición | 11 |
| I.2 Historia | 11 |
| I.3 Epidemiología | 13 |
| a-) Prevalencia de la Neurofibromatosis 1 | 13 |
| b-) Otros aspectos | 13 |
| I.4 Patogenia y genética de la enfermedad | 14 |
| a-) Patogenia | 14 |
| b-) Estructura y organización del gen Neurofibromatosis 1 | 14 |
| c-) Principales tipos de mutaciones del gen Neurofibromatosis 1..... | 15 |
| d-) Otras características del gen y la proteína | 16 |
| e-) Correlación genotipo fenotipo | 17 |
| f-) Estudios citogenéticos en la Neurofibromatosis 1 | 17 |
| I.5 Criterios diagnósticos | 17 |
| I.6 Características clínicas y complicaciones | 18 |
| I.7 Trastornos del aprendizaje en la Neurofibromatosis 1 | 19 |

| | |
|---|-----------|
| a-) Definición y caracterización neurocognitiva de la dislexia del desarrollo o trastorno de la lectura ----- | 20 |
| b-) Definición y caracterización de la discalculia del desarrollo o trastorno del cálculo --- | 21 |
| c-) Funcionamiento cognitivo en la Neurofibromatosis 1 ----- | 22 |
| d-) Estructura cerebral y Neurofibromatosis 1 ----- | 23 |
| I. CAPÍTULO II. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA | |
| NEUROFIBROMATOSIS 1 EN UN GRUPO DE NIÑOS DE 9 -11 AÑOS ----- | 25 |
| II. 1 Información preliminar ----- | 25 |
| II.2 Objetivos ----- | 26 |
| II.3 Material y método ----- | 26 |
| a-) Caracterización del universo ----- | 26 |
| b-) Población de estudio ----- | 26 |
| c-) Definición y operacionalización de las variables ----- | 27 |
| d-) Diseño del estudio ----- | 28 |
| e-) Procesamiento estadístico de la información y su presentación----- | 29 |
| II.3.1 Consideraciones éticas ----- | 29 |
| II.4 Análisis y discusión de los resultados ----- | 30 |
| II.4.1 Pesquisa en niños para el diagnóstico de NF1 ----- | 30 |
| II.4.2 Prevalencia de la Neurofibromatosis 1 ----- | 31 |
| II.3 Conclusiones del capítulo ----- | 35 |
| CAPÍTULO III. ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO DE LA NEUROFIBROMATOSIS 1 ----- | 36 |
| III.1 Información preliminar ----- | 36 |
| III.2 Objetivos ----- | 36 |
| III.3 Material y método ----- | 37 |

| | |
|---|-----------|
| a) Caracterización del universo ----- | 37 |
| b-) Recolección de datos ----- | 37 |
| c-) Definición y operacionalización de las variables----- | 38 |
| d-) Diseño del estudio----- | 41 |
| III.3.1 Procesamiento estadístico de la información y su presentación ----- | 44 |
| III.3.2 Consideraciones éticas ----- | 45 |
| III.4 Análisis y discusión de los resultados ----- | 46 |
| III.4.1 Criterios diagnósticos y características clínicas de los pacientes registrados en el Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río ----- | 46 |
| III.4.2 Características genéticas de la Neurofibromatosis 1 ----- | 63 |
| III.4.3 Familias en que concomitan miembros con Neurofibromatosis 1 y otras alteraciones genéticas ----- | 73 |
| III.5 Conclusiones del capítulo ----- | 78 |
| CAPÍTULO IV. ESTUDIO NEUROCOGNITIVO PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS EN EL APRENDIZAJE. ANÁLISIS DE MARCADORES MORFOMÉTRICOS CEREBRALES ----- | 80 |
| IV.1 Información preliminar ----- | 80 |
| IV.2 Objetivos ----- | 81 |
| IV.3 Material y método ----- | 81 |
| a- Caracterización del universo ----- | 81 |
| b- Muestra ----- | 81 |
| c- Diseño del estudio ----- | 82 |
| d- Estrategia para diagnóstico, seguimiento y manejo de la Neurofibromatosis 1 ----- | 83 |
| e- Definición y operacionalización de las variables ----- | 84 |

| | |
|---|-----|
| IV.3.1 Procesamiento estadístico de la información y su presentación ----- | 87 |
| IV.3.2 Consideraciones éticas----- | 88 |
| IV.4 Análisis y discusión de los resultados----- | 88 |
| IV.4.1 Trastornos en el aprendizaje y Neurofibromatosis 1 ----- | 88 |
| IV.4.2 Morfometría cerebral de los niños con Neurofibromatosis 1 y trastornos específicos en el aprendizaje ----- | 90 |
| IV.5 Estrategia para diagnóstico, seguimiento y manejo de la Neurofibromatosis 1----- | 97 |
| IV.6 Conclusiones del capítulo ----- | 97 |
| CONCLUSIONES ----- | 98 |
| RECOMENDACIONES ----- | 100 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1. Consentimiento informado para participar en la investigación.

CAPÍTULO 1

2. Aspectos cruciales en la historia de la Neurofibromatosis 1
3. Tipos de Neurofibromatosis
4. Origen embrionario de las manifestaciones de la Neurofibromatosis
5. Diagrama esquemático de la estructura del gen Neurofibromatosis 1 y su localización en el cromosoma 17
6. Idiograma del cromosoma 17 y mapeo de algunos genes
7. Diagrama de Powell

CAPÍTULO 2

8. Planilla diseñada para el estudio

9. Organigrama de trabajo
10. Consentimiento informado para la pesquisa.
11. Flujograma ante caso positivo con mancha café con leche

CAPÍTULO 3

12. Consentimiento informado para la realización de la TAC
13. Consentimiento informado para cariotipo de alta resolución
14. Técnicas cariotipo alta resolución
15. Palmas con máculas hiperpigmentadas en mujer con NF1
16. Defecto óseo vistas en tomografía axial computarizada de cráneo con reconstrucción tridimensional.
17. Neurofibroma Plexiforme extremidades superiores y/o inferiores
18. Neurofibroma Plexiforme de la cara en una paciente
19. Tumor del globo ocular, músculos extraoculares, nervio óptico
20. Deformación en estructuras por neurofibromas plexiformes
21. Protocolo útil para el diagnóstico y tratamiento de los casos con neurofibromas plexiformes
22. Paciente con Neurofibromatosis segmentaria.
23. Paciente con Neurofibromatosis segmentaria con manifestaciones de Neurofibromatosis 1 en todo el cuerpo, excepto en hemiabdomen izquierdo
24. Translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 2 y el brazo largo del cromosoma 17.
25. Delección intersticial 17 q 11.2.
26. Familia 1 con un hijo con Neurofibromatosis 1 y una niña con Klippel Trenaunay Weber.
27. Familia 2 con Neurofibromatosis 1, Distrofia Muscular de Duchenne y otras alteraciones

28. Familia 3 con individuo con Neurofibromatosis 1 e Ictiosis
29. Comparación de los signos clínicos de los pacientes con Neurofibromatosis 1 del presente estudio con la literatura

CAPÍTULO 4

30. Test de Matrices Progresivas Coloreadas de Raven
31. Ejemplo de pruebas pedagógicas de Español y Matemáticas
32. Pruebas neuropsicológicas.
33. Test de vocabulario de Peabody
34. Span de dígitos progresivo y regresivo (WISC-III)
35. Test de lateralidad de Edinburgh
36. Estrategia para el diagnóstico, seguimiento y manejo de los afectados

Neurofibromatosis 

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis 1 (NF1) es un trastorno caracterizado por la formación de neurofibromas en la piel, tejido subcutáneo, nervios craneales y los nervios de la base de la columna vertebral (1-4). Se define como un trastorno neurocutáneo, de origen genético, caracterizado fundamentalmente por alteraciones melánicas de la piel y la presencia de tumores, como resultado de la afectación del tejido nervioso periférico, por lo que muy pocas estructuras quedan exentas de manifestaciones clínicas. (1-6).

La enfermedad fue descrita desde los inicios del siglo XIII, existen varios científicos que aportaron al conocimiento de la misma. Fue von Recklinghausen en 1882, quien introdujo el término “neurofibroma”, detalló las lesiones de piel y precisó el carácter hereditario de la enfermedad (5-7), de ahí que sea conocida como enfermedad de von Recklinghausen.

Uno de los aportes más valiosos a la enfermedad fue el establecimiento de los criterios diagnósticos en 1988 (8), los cuales no han sido modificados hasta el momento.

En 1987 fue identificado el locus de la enfermedad en el cromosoma 17 (9). Desde entonces se han identificado múltiples mutaciones, por lo que fue necesario realizar una reunión internacional, que de forma colaborativa se dedicara a identificar las mismas. Se han identificado mutaciones únicas de una familia, hasta otras más frecuentes, que se observan en varias familias. Desde el punto de vista clínico la delección completa del gen constituye la más importante (10).

En los últimos años se han desarrollado investigaciones relacionadas con aspectos específicos de la enfermedad, que afectan procesos tan importantes como la conducta y el aprendizaje de los niños que la padecen, así como estudios de neuroimágenes relacionados con los mismos (11-15).

A pesar del número incrementado de publicaciones médicas en varios países sobre la enfermedad, relacionados con la clínica, las características genéticas, los posibles tratamientos, entre otros, en Cuba la mayoría de los artículos se refieren a reportes de casos individuales. Los mismos fundamentalmente se refieren al manejo de tumores en casos aislados y las características clínicas de los mismos (16-27). Estos datos no permiten comparar la frecuencia de los signos clínicos y las complicaciones de la NF1 en la población cubana.

La mayor parte de la literatura médica refiere que la NF1 tiene una prevalencia de un caso entre 2500 y 3500 individuos, por lo que la cifra se aproxima a un caso por cada 3000 personas (1, 2, 5, 6, 28-31). La realidad es que los estudios realizados en diferentes países muestran resultados muy desiguales, las cifras de prevalencias oscilan desde un afectado por cada 7000 habitantes hasta uno por cada 1000 (6). Esto pudiera guardar relación con el tipo de estudio realizado.

Los estudios de frecuencia realizados se basan en pacientes que acuden espontáneamente a los servicios médicos, en gran medida, debido a complicaciones que pueden presentar asociadas con la enfermedad. Se observa cómo la prevalencia de la entidad genética aumenta cuando se produce una búsqueda activa de personas con manchas café con leche en la población.

El diagnóstico de la enfermedad se ve favorecido, pues la NF1 tiene una penetrancia completa en los adultos, y casi completa en los niños a los ocho años de edad (6), aunque tiene una gran variabilidad en la expresión, aún en miembros de la misma familia (1, 2, 5, 6). Grados muy ligeros de la enfermedad, pueden no ser detectados y puede llevar al fallo diagnóstico o a la inadecuada interpretación de la no penetrancia del gen.

Otro fenómeno genético que se manifiesta en la NF1 es su efecto pleiotrópico. De igual modo se han identificado casos de mosaicismo genético, tanto somático como germinal (6, 10, 32).

Existen personas con NF1 que ni siquiera reconocen la enfermedad, sobre todo sujetos sin antecedentes familiares de la misma. Se describe un 50% de casos producidos por nuevas mutaciones, mayoritariamente de origen paterno (5, 6).

En la medicina actual cada día se acrecienta más el interés hacia la prevención, que puede lograrse en las enfermedades hereditarias a través del asesoramiento genético, fundamentado en el diagnóstico preciso. Este permite la identificación de individuos capaces de transmitir la misma; a ellos se les deben comunicar los riesgos a fin de que asistan a la reproducción debidamente informados y tomen decisiones que consideren acertadas (33).

El vertiginoso desarrollo científico logrado en los últimos años ha puesto nuevos métodos de estudios moleculares a disposición de la Genética Médica (34-36). Los avances en la patología molecular de la NF1 han generado una gran expectativa utilitaria, que ha provocado la subvaloración del método clínico en la falsa creencia que el molecular aporta más al diagnóstico. Es cierto que a través de los estudios moleculares, se puede conocer el genotipo del individuo, las bases moleculares de la afección que presenta, tanto en la etapa prenatal como la postnatal, que ayuda al asesoramiento genético que brindan los profesionales a las familias y por tanto a la conducta reproductiva (10, 35).

En la asistencia médica resulta poco práctico realizar todos los estudios moleculares, no solo desde el punto de vista económico, sino también desde el más importante: el humano. La mayoría de los métodos moleculares están disponibles en la actualidad con fines exclusivamente investigativos. Su utilidad asistencial se proyecta al futuro (34, 36).

Para realizar un estudio de este tipo, previamente debe existir un diagnóstico clínico de certeza, que incluye: sus signos clínicos fundamentales, los rasgos acompañantes y las

complicaciones. No todos esos signos se diagnostican mediante un examen físico, en ocasiones se requiere de exámenes radiológicos o de otro tipo y no todos son necesarios para el diagnóstico, ni siempre es importante la búsqueda de signos poco importantes mediante exámenes extremadamente costosos y algunos perjudiciales para el ser humano. es necesario que exista una correspondencia entre los signos imprescindibles que se deben explorar y la indicación de técnicas complementarias (2, 35, 37-39).

Los pocos estudios integrales de la enfermedad en Cuba, el número incrementado de pacientes que se atienden en el servicio de Genética Clínica de Pinar del Río, los cuales deben recibir asesoramiento genético y el subregistro que existe, evidencian la necesidad de conocer las características clínicas de la enfermedad en la provincia y profundizar en la caracterización clínica genética de la enfermedad.

Justificación

La NF1 es una enfermedad compleja, que pudiera cursar sin que el individuo que la padece acuda a los servicios médicos, lo que no implica que sea transmitida a la descendencia con una severidad mayor, pudiendo llegar a una discapacidad, que conlleva a una enorme repercusión social y económica. En la práctica médica en la provincia se había notado la existencia de no pocos casos con la enfermedad y el desconocimiento por parte de los mismos sobre su padecimiento, lo que condujo a la búsqueda e identificación de otros miembros afectados dentro de la misma familia, cuya condición hasta el momento había permanecido inadvertida. Durante el año 2001 en Pinar del Río se evaluaron tres gestantes con la enfermedad (de 4783 atendidas en consultas) para una frecuencia de uno por cada 1594 gestantes. Para el 2003 el registro provincial de enfermedades genéticas exhibía una prevalencia de la enfermedad de 1 por cada 2822 habitantes, lo cual superaba la frecuencia esperada según referencias internacionales. Además se conoce del seguimiento realizado

por la Dra. García Martínez del departamento de Genética del Hospital William Soler a 12 000 recién nacidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Enrique Cabrera, donde halló ocho niños con manchas café con leche (MCL) y confirmó que uno de cada 1500 nacidos vivos tiene una Neurofibromatosis, publicado en el Órgano Oficial Comité Central del Partido Comunista de Cuba.

El país no contaba con un estudio de la enfermedad que constituya la base para encausar otras investigaciones. La prevención de la enfermedad carece de base científica necesaria para la intervención correcta, efectiva y oportuna en el territorio de la provincia (16-27). Estos elementos junto a la vulnerabilidad de los pacientes desde el punto de vista psicológico, social, económico y cultural constituyen razones de peso para plantear el problema científico y desarrollar la presente investigación.

La novedad de la investigación se centra en la integración del enfoque clínico, epidemiológico y genético en el estudio de las personas y el propósito de mejorar su calidad de vida.

Problema científico

La teoría y la práctica de la atención a las personas con NF1 en el mundo marcan sentidos diferentes. La NF1 existe en la población de la provincia de Pinar del Río. La frecuencia de la enfermedad no es baja. La enfermedad como problema de salud no está bien “dimensionada”, a partir de que no existe una adecuada caracterización de los aspectos clínicos, epidemiológicos y genéticos resumidos en un registro informatizado que agrupe todas las personas. No se conocen las bases neuronales de los trastornos en las capacidades neurocognitivas básicas que conducen a la discalculia y dislexia del desarrollo en la NF1, por lo que no se desarrollan actividades de base poblacional para lograr la prevención de la enfermedad, haciendo énfasis en las complicaciones. De acuerdo a lo antes dicho surge la siguiente interrogante:

¿Cómo contribuir a la caracterización clínica, genética y epidemiológica de la Neurofibromatosis 1 en Cuba, donde conceptos teóricos y prácticas confluyan para prevenir la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estas personas?

Objetivos

1. Describir algunas características clínicas-epidemiológicas de la NF1 en un grupo de niños entre 9 y 11 años de la población pinareña.
2. Describir características clínicas y genéticas de la Neurofibromatosis 1 en pacientes de Pinar del Río, desde el 2004 hasta el 2007.
3. Evaluar características neurocognitivas y las anomalías estructurales en el cerebro de niños con NF1 en la población objeto de estudio.

Fundamento metodológico general de la tesis

Se realizó un estudio analítico y transversal. La población pesquisada fue de 19 392 niños, identificándose quienes mostraban manchas color café con leche. Se precisó los casos con la enfermedad, los cuales fueron registrados en el Centro Provincial de Genética Médica (CPGM) de Pinar del Río, que unido a los que arribaron a las consultas de Genética Clínica completaron la totalidad de los pacientes con NF1 incluidos en esta investigación, previo consentimiento informado (anexo 1).

El fundamento metodológico utilizado queda resumido en la figura 1, donde se observa que la investigación se desarrolló a través de tres tareas:

1. Estudio de algunas variables epidemiológicas y clínicas en un grupo poblacional entre 9 y 11 años.
2. Estudio clínico-genético de pacientes con NF1.

3. Evaluación neurocognitiva y de anomalías estructurales en el cerebro de niños con trastornos específicos del aprendizaje y NF1.

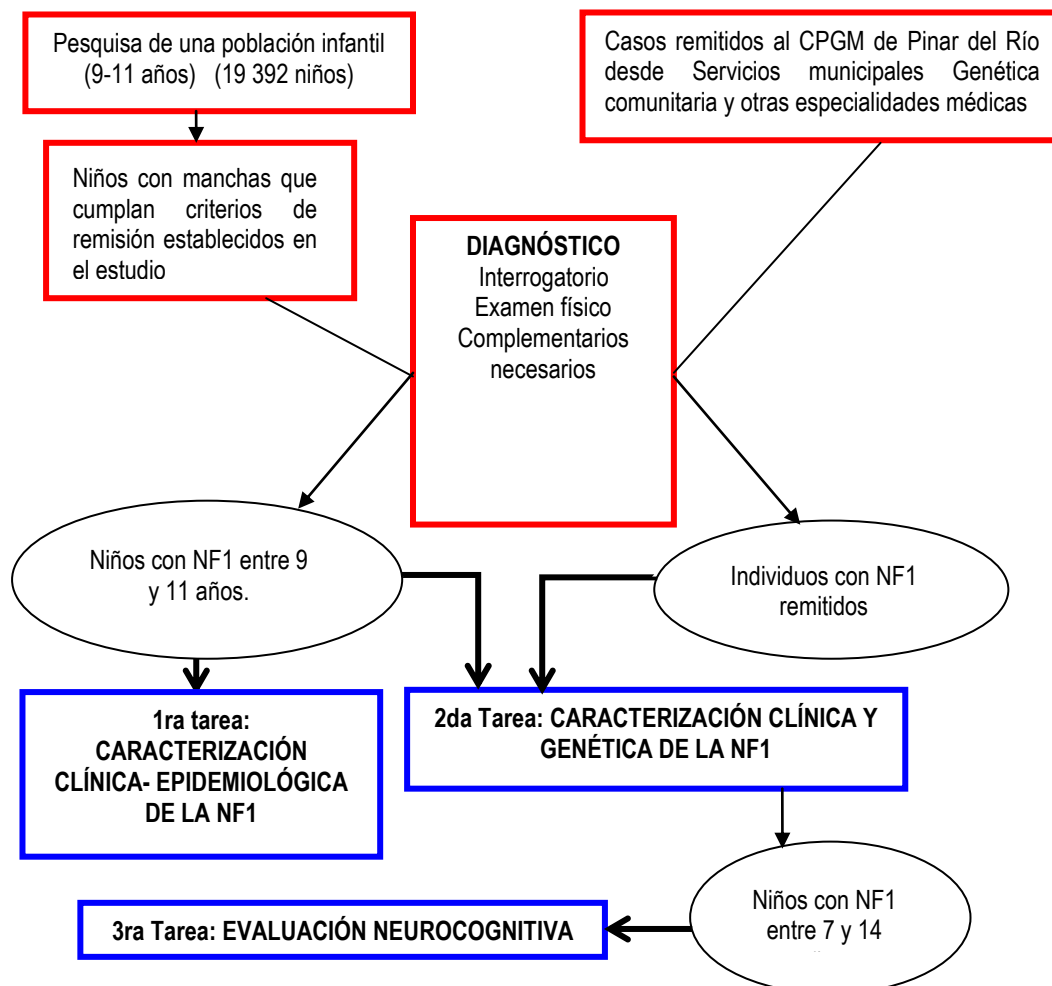


Figura 1 Organigrama de la investigación.

En el estudio epidemiológico desarrollado en el capítulo dos, el universo estuvo conformado por 19 392 niños entre 9 y 11 años, que nacieron en los años 1993 y 1994, los cuales fueron examinados en las escuelas como parte de una búsqueda activa de la enfermedad en ese grupo de edad. Los niños diagnosticados con la enfermedad forman parte del total de casos registrados en el CPGM de Pinar del Río.

En la caracterización desarrollada en el capítulo tres quedaron incluidos en la investigación los individuos con diagnóstico de NF1, registrados en el CPGM de Pinar del Río que se identificaron durante la pesquisa activa o que fueron remitidos a dicho Centro.

A partir de la confección de la Historia Clínica de Genética Clínica, se diseñó un documento especial para esta investigación, que facilitó plasmar los datos específicos de la enfermedad en el registro informatizado de NF1, que sirvió como herramienta para el desarrollo de esta investigación. Se delinearon las características clínicas, las complicaciones y características genéticas de la enfermedad. Se describieron casos, que dada su poca frecuencia, aportaron elementos novedosos en la delineación del cuadro clínico-genético.

En el capítulo cuatro se abordan los trastornos en el aprendizaje en un grupo de niños con NF1, complicación más frecuente de la enfermedad, en esta etapa de la vida. Específicamente, la dislexia y la discalculia del desarrollo. Además aparece la relación de estos trastornos con alteraciones en las neuroimágenes. Esta tarea se desarrolló en coordinación con el Centro de Neurociencias de Cuba.

Aportes científicos principales del trabajo de tesis

1. Constituye la primera investigación de corte clínico-epidemiológico que estudia un número considerable de pacientes con la enfermedad, aportando elementos clínicos y genéticos de interés.
2. Constituye la primera investigación de base poblacional sobre la NF1 en Cuba, en la cual se obtiene la prevalencia real de la enfermedad en un grupo de edad determinado, análisis epidemiológico que rebasa las fronteras de la genética clínica y toca las puertas de la genética poblacional para emprender futuras investigaciones de interés.
3. Constituye una investigación que defiende el método clínico como la única alternativa para el diagnóstico certero de la enfermedad en diferentes etapas de la vida del individuo y a su

vez enfoca los hallazgos genealógicos y citogenéticos como evidencias adicionales para un adecuado asesoramiento genético.

4. Aporta nuevas evidencias clínicas al fenotipo neurocognitivo a través del análisis de marcadores morfométricos cerebrales.

5. Brinda nuevos conocimientos acerca de la historia natural de la enfermedad, es decir aporta elementos de interés en la evolución de los diferentes síntomas y signos en diferentes etapas de la vida.

Aportes desde la perspectiva social y económica:

1. La investigación permitió organizar el proceso de atención a personas con NF1 y con ello se racionaliza la atención de servicios médicos especializados y la utilización solo de los estudios estrictamente necesarios.

2. El conocimiento que se incorpora sobre las características de los individuos con la enfermedad permite una mejor atención de estos y con ello la adecuada prevención de la discapacidad intelectual y los trastornos del aprendizaje, de manera que los pacientes pueden integrarse a la sociedad.

3. Por su parte, la educación que afectados y familiares reciben sobre la enfermedad y sus características contribuye a prevenir complicaciones como por ejemplo el cáncer, y manejar adecuadamente las posibles repercusiones estéticas y psicológicas que suelen acompañar a los individuos afectados. De esta forma se minimiza la estigmatización que socialmente pudiera excluir o discriminar estos individuos.

4. La propia educación en la enfermedad y el manejo preventivo de las complicaciones futuras orienta a los enfermos en sus proyecciones laborales, acorde a sus limitaciones. Con ello logran la sostenibilidad económica sin representar una carga económica para la familia.

5. La comprensión de la enfermedad por parte de las familias favorece el manejo psicológico adecuado y garantiza hogares funcionales.
6. El estudio rescata, resalta y demuestra el incalculable valor del método clínico para el diagnóstico en Cuba, lo que traduce mejor eficiencia en los servicios de salud.
7. Por su parte, desde el punto de vista gerencial la investigación contribuye a organizar la estrategia de seguimiento de la enfermedad en la provincia, que puede extenderse a otros territorios del país.
8. Encuentra repercusión en la formación de recursos humanos, pues eleva el acervo cultural y científico de los profesionales de la Red de Genética y otras especialidades.
9. Logra aunar los esfuerzos de diferentes entidades y organismos estatales en función de la ejecución de la estrategia de manejo y seguimiento de los pacientes, por lo que constituye otro ejemplo del trabajo multidisciplinario que puede realizarse en el país en la prevención de una enfermedad.
10. Siendo la primera investigación de corte analítico en el país, genera una serie de hipótesis científicas que a su vez son el anticipo de múltiples estudios por realizar con otros diseños analíticos.

Neurofibromatosis 

ANEXOS (Introducción)

Anexo 1

CENTRO PROVINCIAL DE GENÉTICA MÉDICA. PINAR DEL RÍO.

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 Centro Provincial de Genética Médica para estudiar las principales características clínicas, epidemiológicas y genéticas de este trastorno en la provincia de Pinar del Río.

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. La ejecución de estos estudios estará a cargo del personal autorizado para ello en el Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río, el Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla y el Hospital Provincial Abel Santamaría. Con ello los pacientes no estarán expuestos a riesgos adicionales ni de otro tipo.

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

Neurofibromatosis 

CAPITULO I

**LA NEUROFIBROMATOSIS 1,
CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES.**

CAPÍTULO I. LA NEUROFIBROMATOSIS 1, CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES.

Las enfermedades genéticas y otros defectos congénitos, que se sitúan entre las primeras causas de morbi-mortalidad infantil, están adquiriendo un papel cada vez más relevante en los problemas de salud en las poblaciones. Esto conduce a la necesidad de su enfoque preventivo. Uno de los objetivos de los servicios de Genética es reducir la prevalencia al nacimiento de tales enfermedades con la detección del riesgo genético incrementado en grupos poblacionales, familias e individuos. Dentro de estas enfermedades se halla la NF1, trastorno que afecta a todas las etnias y cuyos síntomas y signos se expresan con más frecuencia en la piel, el esqueleto y el sistema nervioso (1,2).

I.1 Definición. La NF1 es un trastorno de origen genético, que pertenece al grupo de las llamadas "Hamartomatosis". Clasificada desde 1923 como una facomatosis, es la forma más común de enfermedad causada por una mutación simple en el hombre (1,2).

El término facomatosis proviene de la palabra griega phakos, que significa marca al nacimiento (2). Es evidente que la NF1 puede ser sospechada en los primeros momentos de la vida de un individuo. Esta entidad es la forma más frecuente de todas las Neurofibromatosis, a la cual también se le llama Neurofibromatosis periférica o de von Recklighausen, en honor al científico que la describió (2).

La Neurofibromatosis es un trastorno caracterizado por la formación de neurofibromas en la piel, tejido subcutáneo, nervios craneales y los nervios de la base de la columna vertebral (3,4). Recibe el nombre de neurofibromatosis periférica por el predominio de sus alteraciones en el sistema nervioso periférico, es ejemplo de pleiotropía extrema (1-6).

I.2 Historia. Varios dibujos y escritos de la historia de la enfermedad, el reconocimiento de la presencia de la misma en el hombre, las características clínicas más relevantes han sido reflejados desde hace más de 2500 años (7). Desde inicios del siglo XIII se han escrito numerosos artículos referentes a esta enfermedad (5,6). Entonces, 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) (aún cuando posteriormente se confirmó que se trataba de un Síndrome Proteus) han contribuido al conocimiento que hoy se tiene de la enfermedad (7).

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. Casi medio siglo más tarde (40 años) von Recklinghausen realizó la descripción más completa hecha hasta el momento sobre los aspectos clínicos y hereditarios de la enfermedad (6, 7).

Lo anterior denota 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, los que se resumen en el anexo 2.

En Cuba se reportan artículos sobre el manejo de tumores en casos con NF1 y las características clínicas de los mismos (16-27).

Está bien definido desde finales de la década de los 80 e inicios de los años 90 (6), 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 (2, 6,17). 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 (Anexo 3) (5). 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 (6).

De ahí que en la práctica médica actual la mayoría de los casos son evaluados como una NF1.

I.3 Epidemiología

a-) Prevalencia de la NF1. En la mayoría de la literatura médica se refiere que la NF1 tiene una prevalencia de un caso entre 2500 y 3500 individuos, por lo que se aproxima la cifra a un caso por cada 3000 personas (1, 2, 5, 6, 28, 29). La realidad es que los estudios realizados en diferentes países muestran resultados muy desiguales, y las prevalencias oscilan en un afectado por cada 7000 habitantes en el Norte de Italia, por cada 6000 en Canadá, 4500 en Gales, 3000 en Finlandia, 2000 en Nueva Zelanda y por cada 1000 en Israel (6). Las diferentes cifras que se reportan pudieran guardar relación con el tipo de estudio realizado.

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. 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 (31).

b-) Otros aspectos

La NF1 es una enfermedad hereditaria, con un patrón de herencia autosómico dominante; aunque el 50% de los casos representan nuevas mutaciones. Algunos autores relacionan la edad paterna avanzada en el momento de la concepción como un factor que influye en este hecho. Se plantea que alrededor del 80% de las nuevas mutaciones son de origen paterno (5,6). Se describe en la literatura que los pacientes nacidos de madres afectadas expresan una forma más severa de la enfermedad con relación a los que proceden de padres afectados, lo que se conoce como impronta genómica, fenómeno por el cual un gen o región

de un cromosoma muestra una expresión diferente dependiendo del origen paterno o materno (1).

La NF1 tiene una penetrancia completa en los adultos, y casi completa en los niños a los ocho años de edad (6). También se caracteriza por una gran variabilidad en la expresión, aún en miembros de la misma familia (1, 2, 5, 6). Grados muy ligeros de la enfermedad, pueden no ser detectados, lo que puede llevar al fallo diagnóstico o a la inadecuada interpretación de no penetrancia del gen. La NF1 no salta generaciones (10).

El gen de esta enfermedad tiene un efecto fenotípico en varios órganos y sistemas. Se describe la presencia de mosaicismo genético (6,10).

I.4 Patogenia y Genética de la enfermedad

a-) 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 (Anexo 4) (5).

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 (10).

b-) 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 (Anexo 5). 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 (10). 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 (NF1-GAP related

domain). 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 mieloide 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 (2, 35).

c-) Principales tipos de mutaciones del gen NF1. En la mayoría de los 60 exones se han encontrado mutaciones. Van desde deleciones completas del gen, pequeñas deleciones 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 deleción completa del gen constituye la más importante (2, 10, 35). 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 (40) 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).

En Cuba se realiza el diagnóstico molecular por método indirecto utilizando cinco marcadores: cuatro microsatélites (IVS27AAAT2.1, IVS38GT53.0, IV27AC28.4 y Mfd15) y un polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (Rsa I NF1 exón 5).

Aún no se ha desarrollado el diagnóstico molecular para la atención prenatal a personas con NF1, lo que limita el asesoramiento genético que brindan los profesionales a las familias y por tanto la conducta reproductiva.

d-) Otras 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 (41, 42).

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 (41, 42).

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 Epidermolisis Bullosa Simple y otros (Anexo 6) (43). 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 microdelección del gen NF1 (42).

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 (41). 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 (37, 44).

e-) 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 (35, 38).

f-) Estudios citogenéticos en la NF1. Estudios citogenéticos de alta resolución en sangre periférica han revelado mosaicismos para microdeleciones en pacientes sin historia familiar positiva para la NF1 (45, 46). El desarrollo alcanzado por las técnicas de alta resolución a partir de los trabajos de Yunis (47- 49), ha dotado a los citogenetistas de un instrumento de trabajo útil para el análisis de pequeñas alteraciones cromosómicas y ha permitido perfilar las fronteras entre las manifestaciones clínicas y las alteraciones del gen. Lo anterior ha sido posible porque estos métodos permiten visualizar mayor número de bandas, y por ende, ofrecen una mayor resolución de la estructura cromosómica (47- 50).

I.5 Criterios diagnósticos (2, 4, 35, 38, 51). El paciente deberá tener dos o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más MCL de al menos 0.5 cm de longitud en los niños pre púberes y de al menos 1.5 cm de longitud en los sujetos que ya tuvieron la pubertad.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes.
3. Pecas en las axilas y/o región inguinal.

4. Glioma de vías ópticas.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris).
6. Una lesión ósea distintiva.
 - displasia del esfenoideas
 - displasia o adelgazamiento de la cortical de hueso largo
7. Un familiar en primer grado con NF1

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 en Cuba 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.

I.6 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. El diagrama de Powell refleja la variedad de alteraciones que se identifican en la NF1 (Anexo 7) (52). Se ha clasificado la sintomatología que caracteriza la enfermedad en (2, 35, 38, 39):

* Los **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).

* Los **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).

* Las **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.

I.7 Trastornos del aprendizaje en la NF1. De todas las complicaciones, que se describen en la enfermedad, los trastornos del aprendizaje son los más frecuentes. Varios investigadores han hallado estas alteraciones con diferentes frecuencias que oscilan entre un 33-70% en los individuos afectados con Neurofibromatosis 1 (53-58).

Las dificultades o Trastornos Específicos de Aprendizaje (TA), según los Criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición (DSM-IV) se diagnostican cuando el rendimiento del niño, en una prueba estandarizada de aplicación individual está al menos a dos desviaciones estándar (DS) de la norma con relación a la habilidad de lectura, escritura o matemáticas; con una capacidad intelectual normal, sin presencia de problemas sensoriales (sordera, ceguera, etc.) ni trastornos emocionales.

Asimismo, el sujeto debe haber tenido adecuadas oportunidades educacionales y la dificultad específica debe interferir significativamente en el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana que exigen estas habilidades (59).

Entre los trastornos que se han definido por el Manual Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) (1995) y por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (59) se encuentran: trastornos específicos del aprendizaje (Trastorno de la lectura, trastorno del cálculo, trastorno de la escritura, trastorno de aprendizaje no especificado). Estos se distinguen de las dificultades generalizadas del aprendizaje dado que en las mismas el rendimiento del sujeto debe estar también al menos 2DS por debajo de la norma en una prueba estandarizada que evalúe las habilidades de lectura, escritura y/o matemáticas. Estas dificultades interfieren igualmente de modo significativo en el rendimiento académico (59).

Se incluyen dentro de los TA la dislexia, la discalculia y la disgrafia. Entre ellos el más estudiado es la dislexia del desarrollo, para el que se han propuesto modelos cognitivos detallados. Le sigue en este orden la discalculia del desarrollo, mucho menos estudiada, pero que ha atraído una mayor atención en la última década del siglo pasado y en los primeros años de la década actual (53-58). En el caso de la discalculia no existe claridad acerca de la existencia de subtipos, ni están suficientemente especificados todos los procesos cognitivos implicados en el procesamiento numérico (56,60).

Por último, se conoce el caso de la disgrafia del desarrollo. Este trastorno ha sido apenas estudiado, los reportes sobre su prevalencia son escasos (53-54).

a-) Definición y caracterización neurocognitiva de la dislexia del desarrollo o trastorno de la lectura. Se define por: "...un rendimiento en lectura (esto es, precisión, velocidad o comprensión de la lectura evaluadas mediante pruebas normalizadas administradas individualmente) que se sitúa sustancialmente por debajo del esperado en función de la edad cronológica, del coeficiente de inteligencia y de la escolaridad propia de la edad del individuo" (61).

Características de la dislexia: Dificultad para leer palabras aisladas, dificultad para decodificar en forma precisa palabras poco familiares, desconocidas o sin sentido

(pseudopalabras.), lectura lenta y poco precisa (falta de fluidez al leer), dificultad para aprender a deletrear (53, 55-57).

Se han establecido modelos para explicar el mecanismo de lectura entre los que se destaca el propuesto por Ellis y Young (61), el cual ha logrado consenso entre los investigadores del tema en cuanto a los diferentes sistemas que intervienen en el reconocimiento, la comprensión y la denominación de la palabra escrita y hablada, incluyéndose esta última por la interacción que encuentran los autores entre la lectura fluida y los procesos propios del habla (61- 65).

Se pueden distinguir diferentes subtipos de dislexia en dependencia de los déficits que presentan en las capacidades básicas (procesamiento lexical o fonológico) (62- 64):

- Dislexia dislexical: cuando el sujeto lee correctamente las pseudopalabras pero no logra leer correctamente las palabras (también conocida como Dislexia Superficial).
- Dislexia disfonológica: cuando el sujeto lee correctamente las palabras pero no logra leer correctamente las pseudopalabras (también conocida como Dislexia Profunda).
- Dislexia mixta: cuando el sujeto lee incorrectamente tanto las palabras como las pseudopalabras.

b-) Definición y caracterización de la discalculia del desarrollo o trastorno del cálculo.

La característica esencial del trastorno del cálculo o discalculia es una capacidad aritmética (medida mediante pruebas normalizadas de cálculo o razonamiento matemático administradas individualmente) que se sitúa sustancialmente por debajo de la esperada en individuos de edad cronológica, coeficiente de inteligencia y escolaridad concordes con la edad. El trastorno del cálculo interfiere significativamente en el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana que requieren habilidades para las matemáticas (59, 66).

Características de la discalculia (66-70):

- Dificultad en la recuperación de los hechos numéricos en la memoria semántica.

- Dificultad en el manejo de los procedimientos para realizar los cálculos.
- Pobre conocimiento de los conceptos matemáticos.

El procesamiento de estímulos numéricos y de tareas aritméticas se ha relacionado en los últimos tiempos con el concepto de numerosidad. Este concepto expresa la propiedad que tienen los números de denotar la cantidad de elementos de un conjunto (67-68). Se considera que el concepto de numerosidad es la base de la adquisición y desarrollo de los restantes conceptos, estrategias y procedimientos numéricos necesarios para el manejo de tareas aritméticas. Además, un daño en la representación de la numerosidad se asocia con la aparición de la discalculia (69).

Esta noción de numerosidad se adquiere en etapas tempranas del desarrollo. Uno de los aspectos, entre otros, que evidencia que el niño adquiere el concepto de numerosidad es cuando puede reconocer conjuntos pequeños (hasta cuatro objetos) sin conteo verbal (a golpe de vista, lo que se conoce como "subitizing effect" (subitización en español, si se permitiera el uso del anglicismo) (70, 71).

c-) Funcionamiento cognitivo en la NF1. La NF1 en particular, es una condición genética asociada con la presencia de déficits cognitivos y trastornos en el aprendizaje. Los dominios cognitivos comúnmente afectados incluyen la atención, las funciones ejecutivas, el lenguaje y la percepción visual (11, 12).

Se ha reportado que la NF1 tiene un efecto deletéreo sobre el rendimiento escolar. Un estudio que incluyó 86 niños con NF1 evaluó el impacto de este síndrome en el rendimiento escolar a través de cuestionarios dirigidos a los maestros y detectaron que el 75% de los niños con NF1 muestran como resultados una desviación estándar (DS) por debajo que sus pares en al menos uno de los dominios de comprensión lectora, deletreo o matemática (67). También mostraron un riesgo cuatro veces mayor de asistir a la educación especial y seis veces mayor de recibir remediación pedagógica por problemas conductuales, motores o de

lenguaje, que sus pares. Solo el 10% de los niños NF1 no mostró dificultades en el desempeño escolar. Asimismo, se encontró una correlación entre la severidad clínica de la NF1 y los déficits cognitivos mostrados por estos niños (67). Por otra parte, comparados con la población general, los niños con NF1 muestran más problemas de atención: entre el 30 y 50% de los niños NF1 cumplen con los criterios de trastornos por déficit de la atención e hiperactividad (TDAH) propuestos por el DSM-V (72).

d-) 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 (73-76).

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 las imágenes ponderadas en T2 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 (12, 76).

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 (12). Se describe sistemáticamente un aumento en el tamaño del cuerpo caloso con

respecto al volumen cerebral y también existen evidencias de asimetrías cerebrales inusuales en cortezas frontal y témporo-parietal (12).

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 materia gris y aumento de tamaño del cuerpo calloso (57, 60, 67). El Centro de Neurociencias de Cuba desarrolló pruebas neurocognitivas computarizadas, que permiten diagnosticar los déficits en estos procesos neurocognitivos básicos (77). Estas herramientas han sido aplicadas en el marco del estudio de mapeo cerebral humano realizado por este centro y permitió la identificación y caracterización neurocognitiva de un grupo de escolares cubanos que exhiben estos trastornos del neurodesarrollo, y la comparación de las características del cerebro de estos escolares, con niños que no presentan estos trastornos.

Neurofibromatosis 

ANEXOS (Capítulo I)

Anexo 2 Aspectos cruciales en la historia de la Neurofibromatosis 1

| Fecha | Autor (es) | Aporte (s) |
|-------|---|--|
| 1768 | Mark Akenside Referido por la bibliografía 7 | Describe un hombre con múltiples tumores, que había heredado de su padre |
| 1793 | W.G. Tilesius Referido por la bibliografía 7 | Describe el "WartMan", un paciente llamado Johan Gottfried con baja talla, manchas café con leche, tumores y escoliosis |
| 1847 | Virchow Referido por la bibliografía 7 | 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 Referido por la bibliografía 6 | Realizó consideraciones sobre los neurinomas |
| 1882 | Von Recklinghausen Referido por la bibliografía 6 | 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 | Adrian Referido por la bibliografía 6 | Elevada frecuencia de los cambios esqueléticos |
| 1910 | Verocay Referido por la bibliografía 6 | Proliferación celular en la envoltura de los nervios, a los que llamó Neurofibromas |
| 1931 | Hosoi Referido por la bibliografía 6 | Asocia tumores malignos de las envolturas nerviosas con la neurofibromatosis |
| 1937 | Lisch Referido por la bibliografía 6 | Relaciona los nódulos hamartomatosos del iris con la neurofibromatosis |
| 1945 | Davis Referido por la bibliografía 6 | Relacionó el glioma de vías ópticas con la NF1 |
| 1956 | Crowe Referido por la bibliografía 6 | Recalca importancia de las manchas café con leche |
| 1981 | Riccardi y Mulvihill Referido por la bibliografía 6 | Editan libro sobre Neurofibromatosis. Dan una visión del tema considerablemente completa |
| 1987 | Barker y col. Referido por la bibliografía 6 | Identifican el locus de la NF1 en el cromosoma 17 |
| 1987 | Seizinger y col. Rouleau y col. Referido por la bibliografía 6 | 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 por la bibliografía 8 | Publican los criterios de inclusión de la NF1 |
| 2001 | Ignacio Pascual Castro-Viejo. Referido por la bibliografía 6 | Publica libro sobre Neurofibromatosis. Da una visión del tema considerablemente completa |

Anexo 3 Tipos de NF (5)

| Tipo | Rasgos característicos | Comentarios |
|---|---|--|
| NF I Tipo von Recklinghausen | 6 o más manchas café con leche, neurofibromas cutáneos, nódulos de Lisch, pecas axilares. | Ocurre en el 90% de los casos. Autosómica dominante. Gen localizado cerca del centrómero del cromosoma 17. |
| NF II Tipo acústico | Neuroma acústico bilateral, manchas café con leche, y menos neurofibromas cutáneos que en NF I. Tumores células Schwann de los nervios craneales o las raíces de los nervios, meningiomas, gliomas, cataratas subcapsular. No incluyen nódulos de Lisch. | Autosómica dominante. Gen mapeado en cromosoma 22. |
| NF III Tipo mixto | Manchas café con leche que son pálidas, pocas en número y grandes; neurofibromas cutáneos especialmente en las palmas; múltiples tumores en el cerebro (neuromas acústicos, meningiomas, espinal/para-espinal neurofibromas); ausencia de gliomas ópticos y nódulos de Lisch. | Hasta el momento todos los casos son esporádicos. Múltiples tumores en el cerebro de comienzo temprano con curso rápido, evitan la procreación. |
| NF IV Tipo variante | Fenotipos variables | Describe a pacientes que no encajan en ningún otro tipo. |
| NF V Tipo segmentario | Neurofibromas y mancha café con leche en áreas restringidas del cuerpo. | Diferenciación característica de las manchas café con leche y/o pecas axilares son ipsilaterales a los tumores y no cruzan la línea media. La mayoría de los casos esporádicos, ejemplo familia ocasional. |
| NF VI Tipo café con leche | Sólo manchas café con leche, rasgos no específicos, pectus excavatum en algunos casos, ausencia de neurofibromas y nódulos de Lisch. | Autosómica dominante. |
| NF VII | Neurofibromas no claros hasta el final de la tercera década o más tarde. Ausencia de manchas café con leche y nódulos de Lisch. | Todos los casos esporádicos hasta la fecha. |
| NF VIII Tipo gastrointestinal | Neurofibromas se limitan al tracto gastrointestinal. | Herencia dominante, más probable autosómica. El gen podría posiblemente estar unido a uno de los puntos de ruptura en las bandas de los cromosomas 12q13 y 14q13. |
| NF IX Neurofirmomatosis/ Tipo Noonan | Combinación de rasgos de la neurofibromatosis y síndrome de Noonan. | La mayoría de los casos esporádicos hasta la fecha. Casos de familias en ocasiones. |

Anexo 4 Origen embrionario de las manifestaciones de la NF1. Figura tomada de la bibliografía (5)

ml- Mesodermo

↙ **SM-Mesodermo somático**

- cifosis
- escoliosis
- hemihipertrofia
- encurvamiento tibia
- pseudoartrosis
- costillas acintadas
- deformidad pelvis
- coartación de la aorta
- estenosis arteria renal
- microaneurismas
- moluscos fibrosos
- alveolitis fibrosa?

ng-surco neural

+

np- placa neural

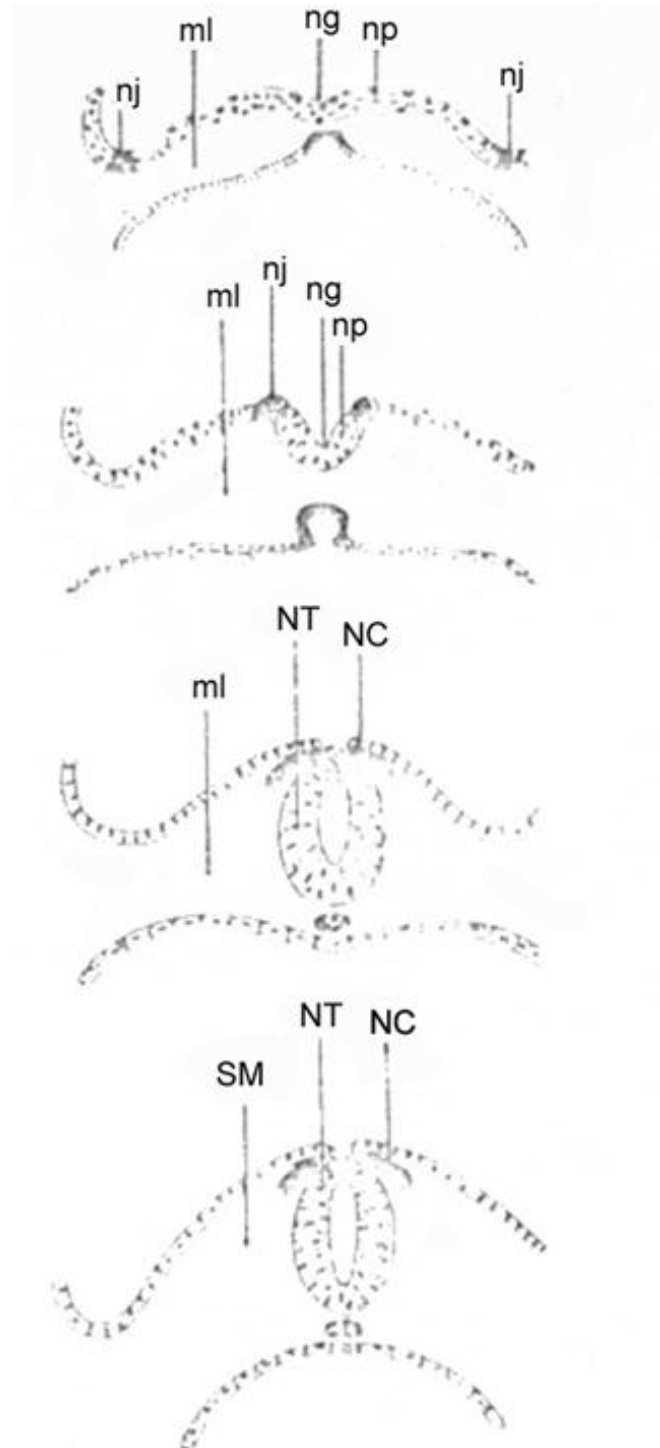
↙ **NT-Tubo neural:**

- cortical cerebral.
- heterotopias
- glioma óptico
- tumor cerebral

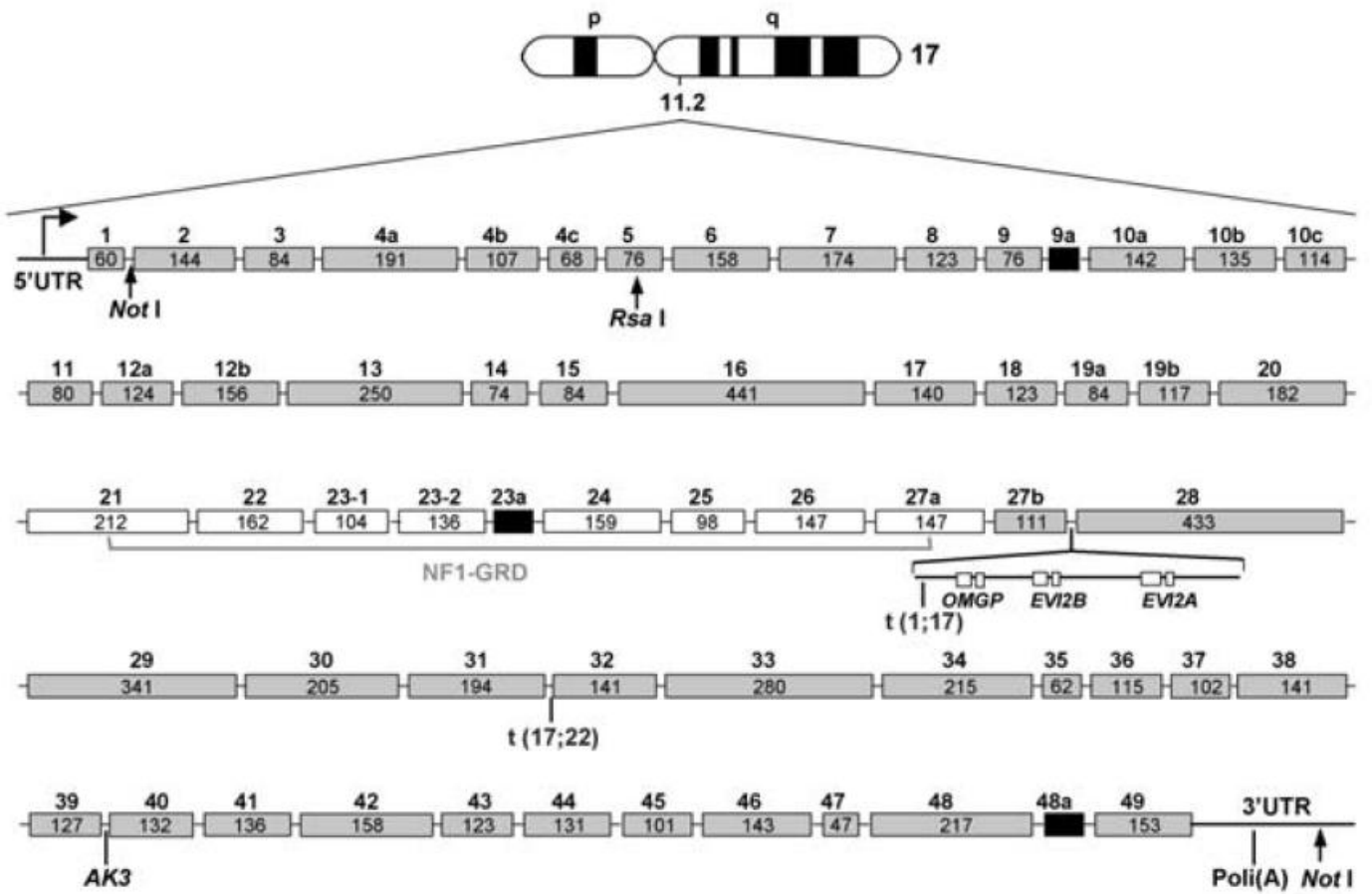
nj-Unión neuro ectodérmica

↙ **NC-Cresta neural:**

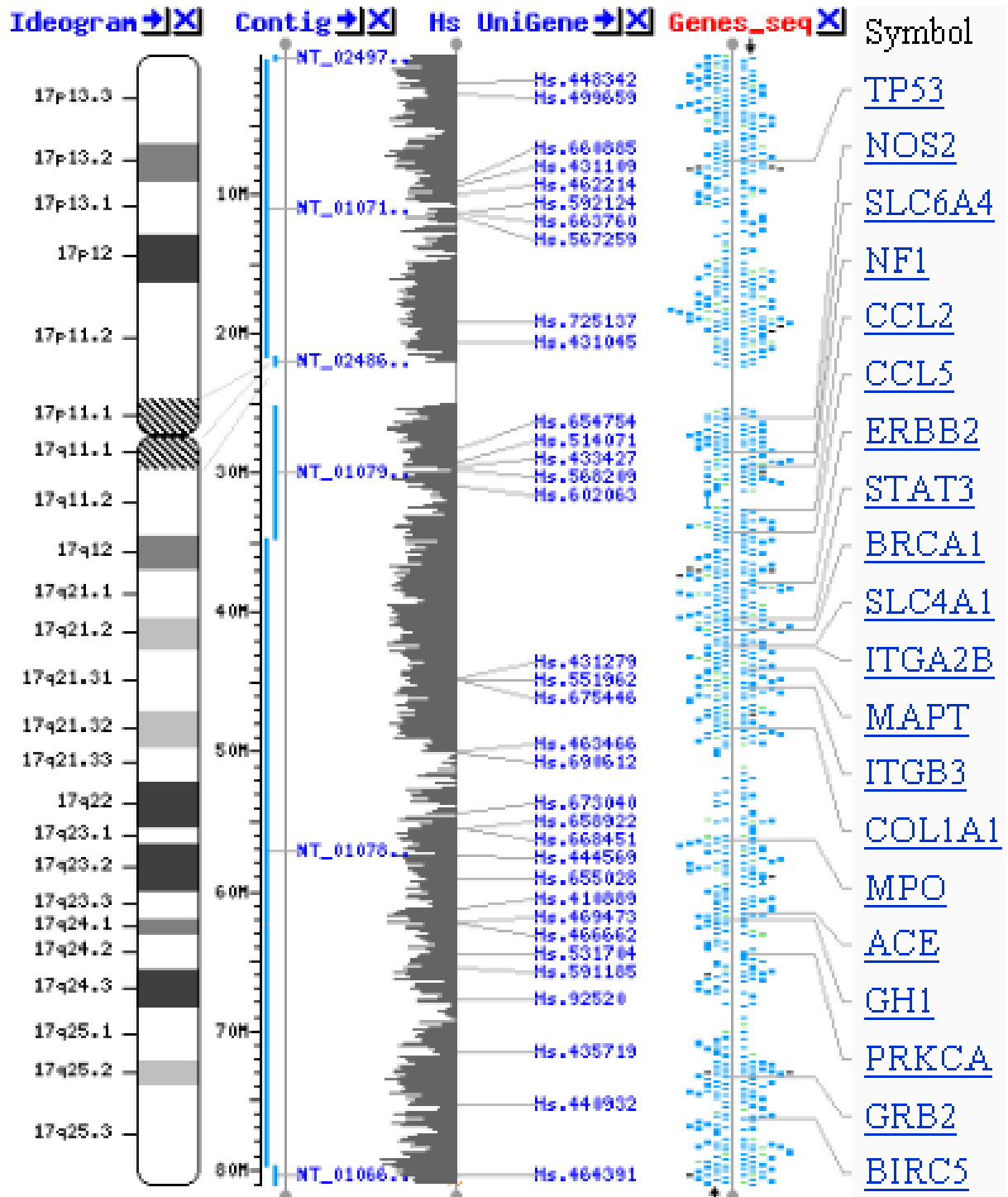
- meningiomas
- displasia hueso esferoide
- feocromocitoma
- manchas café con leche
- neurofibroma
- schwannoma
- nevu gigante pigmentado



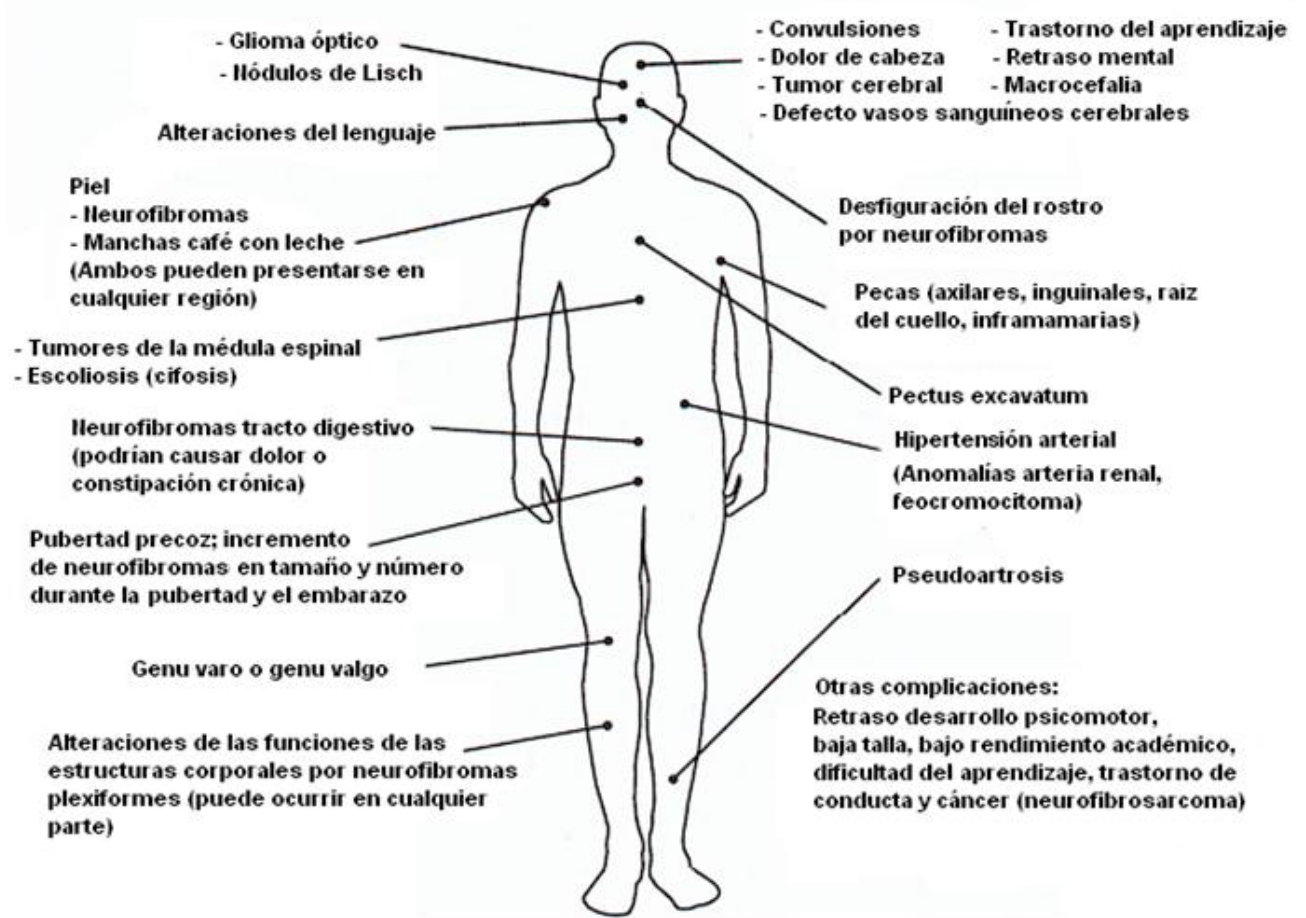
Anexo 5 Diagrama de la estructura del gen NF1 y su localización en el cromosoma 17. Figura tomada de la bibliografía (10)



Anexo 6 Idiograma del cromosoma 17 y mapeo de algunos genes. Figura tomada de la bibliografía 10.



Anexo 7 Diagrama de Powell (52)



Neurofibromatosis 

CAPITULO II

PREVALENCIA DE LA NEUROFIBROMATOSIS 1.

CAPÍTULO II. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA NEUROFIBROMATOSIS 1 EN UN GRUPO DE NIÑOS DE 9 -11 AÑOS.

II.1 Información preliminar

El riesgo de padecer NF1 viene determinado no sólo por su carácter hereditario, sobre la que se pueden tomar medidas preventivas para evitar el nacimiento de un niño afectado, sino también de la frecuencia de las mutaciones de novo, cuya base originaria de la alteración genética permanece todavía desconocida. Por ello su aparición es imprevisible, impidiendo tomar algún tipo de medida preventiva, ya que no se puede predecir las posibilidades de que el trastorno aparezca en un individuo (5, 6).

Las manifestaciones de la NF1 van aumentando con la edad, por lo que no se evidencian algunas de ellas durante los primeros años de vida, de ahí que se plantea que los criterios dados en la reunión de expertos y publicados en 1988 (2, 4, 35, 38, 51) no son útiles para el diagnóstico en niños con NF1.

Se supone que con el aumento del conocimiento de la enfermedad por parte de pacientes y profesionales disminuya la frecuencia de la misma, pues la tendencia debe ir dirigida hacia la prevención de dicha afección.

Un signo común y temprano en la NF1 es la presencia de las MCL. Éstas por lo general están presentes al nacimiento, pueden incrementar su tamaño y el número con la edad, lo que implica que más de la mitad de los niños afectados tienen algunos signos clínicos antes de los dos años de edad, por lo que la búsqueda de los individuos enfermos se debe realizar a partir del reconocimiento de las mismas (1, 2).

La búsqueda activa de los afectados proporciona cifras más certeras de la frecuencia de la enfermedad en un grupo poblacional. A partir del conocimiento de la presencia de los individuos con la misma se impone el reconocimiento de las características clínicas y genéticas ajustadas al

lugar y momento donde se desarrollan las familias. Diagnosticar la NF1 y conocer la prevalencia son aspectos que facilitan la prevención de dicha entidad.

II.2 Objetivos

Con la finalidad de describir algunas características epidemiológicas y clínicas de la Neurofibromatosis 1 en un grupo de niños de la población pinareña se tuvieron en cuenta los siguientes objetivos específicos:

- 1- Determinar la prevalencia de la enfermedad en un grupo de niños entre 9 y 11 años de edad.
- 2- Identificar los criterios clínicos más valiosos para el diagnóstico en ese grupo poblacional.

II.3 Material y método

Tipo de estudio: Se realizó un estudio analítico y transversal, en la provincia Pinar del Río, durante los meses de mayo y junio del 2004, en fase exploratoria, en el que se utilizó el método clínico.

Universo y muestra

a-) Caracterización del universo

Niños procedentes de Pinar del Río que en el momento del estudio tenían entre 9 y 11 años y que nacieron entre el primero de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 1994, que se encontraban insertados en el sistema educacional, ya fuese de la enseñanza general como especial, constituido por un total de 19 404 estudiantes.

b-) Población de estudio

Compuesta por 19392 niños evaluados en la pesquisa para la búsqueda de la NF1, previo consentimiento informado de los padres.

Recolección de datos

A partir de la historia clínica, que se utiliza en los servicios de Genética Clínica del país, se diseñó un instrumento de recolección de datos para la atención de las personas con NF1, el cual se validó según criterios de expertos, e incluye datos generales, antecedentes familiares, confección

del árbol genealógico y examen físico específico para la descripción de la NF1 (Anexo 8), 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.

c) Definición y operacionalización de las variables

Edad: Se tomó la edad en años cumplidos en el momento de la investigación (variable cuantitativa continua).

Sexo: Se clasificó femenino y masculino (variable cualitativa nominal dicotómica).

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, ingles y en región submamaria en mujeres (variable cualitativa nominal dicotómica).

Glioma de vías ópticas: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando a través de una resonancia magnética nuclear (RMN) 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).

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).

Familiar en primer grado con NF: Se clasificó en presente y ausente. Se consideró presente cuando se constató padres, hermanos o hijos con la enfermedad (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).

d) Diseño del estudio

Al total de niños con las características descritas en el universo se les realizó examen físico en los centros educacionales donde estudiaban (633 escuelas primarias), ya fueran de la enseñanza general, especial u otras modalidades de enseñanza, vigentes en el país. Solo no se pudo acceder a 12 niños en el momento de la pesquisa, por no encontrarse en los centros educacionales. Dicho examen físico fue realizado por los Asesores Genéticos en la totalidad de los municipios de la entonces provincia Pinar del Río (14 municipios), los cuales recibieron entrenamiento previo sobre el reconocimiento de los signos clínicos de la enfermedad para la realización de la investigación. Se desarrolló un organigrama de trabajo (Anexo 9), que incluyó la confección y aplicación del consentimiento informado (Anexo 10). Esta evaluación estuvo dirigida a la detección de los siguientes signos clínicos:

- Cinco o más MCL de cualquier tamaño

- Tres o más MCL de cualquier tamaño en un niño proveniente de la escuela especial
- Cualquier tumoración visible a nivel de la piel

A partir del examen físico realizado por los asesores genéticos a la totalidad de la muestra se procedió a la remisión de aquellos niños que cumplieron con al menos uno de estos criterios para su valoración en el nivel secundario de atención por los genetistas clínicos.

En consulta de Genética Clínica por parte de los especialistas se procedió a la evaluación de los niños remitidos. Para ello se respetó el flujograma establecido por el CPGM ante casos con sospecha de NF1 (Anexo 11), utilizándose el método clínico, que incluye el interrogatorio exhaustivo, el examen físico y la confección del árbol genealógico, que incluyó tres generaciones. 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. Además se expusieron los signos principales más valiosos para la búsqueda y diagnóstico de la NF1 en niños entre 9 y 11 años.

e) Procesamiento estadístico de la información y su presentación:

Para facilitar el manejo de la información acerca de los datos relacionados con la NF1, se elaboró un software sobre Access 2003 en Windows. Se obtuvieron distribuciones de frecuencia de las diferentes variables, que fueron resumidas mediante porcentajes y presentadas utilizando cuadros y figuras. Se utilizó el paquete estadístico EPI-INFO 2010, que permitió calcular la prevalencia de la enfermedad.

Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la enfermedad obtenida en la presente investigación con respecto a otro estudio se aplicó la Dócima de prueba de hipótesis de diferencia de proporción de dos grupos independientes. Se utilizó el

paquete estadístico MICROSTAT con un nivel de significación alfa igual 0,05. Se diseñó el plan de seguridad de bases de datos.

II.3.1 Consideraciones éticas

El protocolo de esta investigación fue revisado por el Comité de Ética del CPGM y responde a un proyecto ramal aprobado por el CITMA. Los procedimientos que se utilizaron en la investigación cumplieron los estándares éticos de la comisión responsable de la experimentación humana. No se muestran fotografías, que revelen la identidad de los pacientes.

La política de Salud Pública en el país y específicamente la organización de los Servicios de Genética hicieron posible el desarrollo de la investigación. Se consideró factible y pertinente el abordaje del problema científico y se dispuso de los recursos necesarios para el estudio. La investigación no genera conflicto de intereses. Los resultados pueden ser generalizados y de aplicación inmediata. Finalmente se cumplió con el proceso de consentimiento informado.

II.4 Análisis y discusión de los resultados

II.4.1 Pesquisa en niños para el diagnóstico de NF1

Cuadro 1 Distribución de los niños examinados según sexo y municipios.

| Municipios | Niños examinados | Femenino | Masculino |
|---------------------|-------------------------|-----------------|------------------|
| Sandino | 1053 | 556 | 497 |
| Mantua | 925 | 451 | 474 |
| Minas de Matahambre | 964 | 480 | 491 |
| Viñales | 676 | 343 | 326 |
| La Palma | 717 | 367 | 350 |
| Bahía Honda | 1107 | 526 | 581 |
| Candelaria | 602 | 239 | 363 |
| San Cristóbal | 1963 | 1014 | 949 |
| Los Palacios | 1020 | 509 | 511 |
| Consolación del Sur | 2473 | 1150 | 1323 |
| Pinar del Río | 4746 | 2208 | 2538 |
| San Luis | 900 | 449 | 451 |
| San Juan y Martínez | 1199 | 575 | 624 |
| Guane | 1047 | 491 | 556 |
| Total | 19 392 | 9358 | 10 034 |

Se pesquisaron 19 392 niños de los 19 404 posibles a estudiar, para un 99,93%. De ellos 9358 fueron del sexo femenino y 10 034 del masculino (Cuadro 1).

El examen físico de los niños permitió remitir 200 casos a la consulta de Genética Clínica a nivel provincial, cumpliendo los requisitos propuestos en la investigación. Es normal la presencia de hasta tres manchas color café con leche en la población general, aunque se establece que puede observarse hasta cinco manchas en la población adulta como patrón normal (6). Esto explica el número de niños remitidos (200 casos) durante la pesquisa. Aproximadamente el 10% de la población tiene una o dos de estas manchas (2).

Solo dos niños presentaron tumores en la piel. Menos del 1% tuvieron manchas hipocrómicas que concomitaron con las MCL (Cuadro 2).

Cuadro 2 Total de niños según criterios de remisión

| Criterios remisión | Niños remitidos | Porcentaje del total de niños examinados |
|----------------------------|------------------------|---|
| MCL aisladas | 200 | 1,03 |
| MCL y manchas hipocrómicas | 17 | 0,08 |
| MCL y tumor en la piel | 2 | 0,01 |

La presencia de un número importante de MCL es un signo sugerente de NF1, pero deben ir acompañadas de al menos otro criterio diagnóstico que permita asegurar la presencia de NF1 en un paciente.

II.4.2 Prevalencia de la NF1.

Se estima que la prevalencia de la NF1 oscila en alrededor de un individuo afectado por cada 3000 personas (1-3). Del total de los 19 392 niños examinados, 17 presentaron características clínicas, que permitieron plantear el diagnóstico clínico de una NF1. En el cuadro 3 se expone la prevalencia para los nacidos en 1993 y 1994. Al combinar los datos de los dos años la prevalencia fue de un individuo afectado por cada 1141 personas en ese grupo poblacional.

Cuadro 3 Prevalencia de la NF1 en niños entre 9 y 11 años

| Años | Examinados | Niños con NF1 | Prevalencia cruda |
|--------------|-------------------|----------------------|--------------------------|
| 1993 | 9386 | 7 | 1:1340 |
| 1994 | 10006 | 10 | 1:1001 |
| Total | 19392 | 17 | 1:1141 |

La mayor parte de los estudios revisados no aplicaron una metodología similar a esta investigación (1-3, 6, 78-81); sin embargo, se conoce la investigación realizada en Alemania entre los años 2000 y 2001, publicada en el 2005 con las mismas características de esta investigación, donde se examinan niños en escuelas en seis estados alemanes; pero a la edad de seis años (31). Es por ello que al comparar ambas investigaciones existen diferencias estadísticamente significativas en las cifras de prevalencias de la NF1, la cual es superior en el presente estudio ($p=2,5E-04$) como se observa en la figura 1.

Otra de las razones debe estar relacionada con el hecho de que en la investigación desarrollada por Lammert (31) solo se emplearon cuatro criterios diagnósticos para la identificación de los pacientes con la enfermedad. En el presente estudio en Pinar del Río se utilizaron todos los criterios, excepto la búsqueda del glioma del nervio óptico, lo que ofreció una mayor posibilidad para el diagnóstico de la enfermedad.

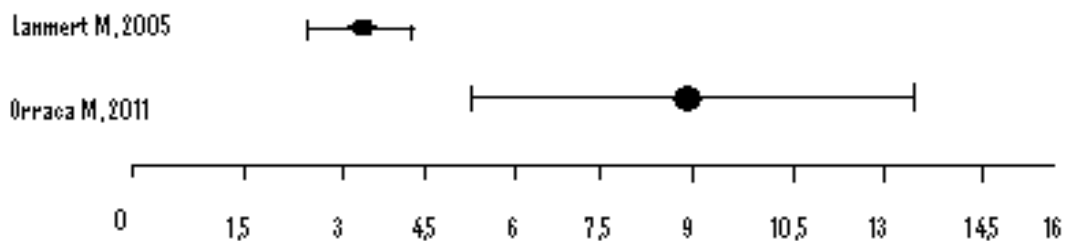


Figura 1 Estimados crudos de prevalencia de NF1 e intervalos de confianza al 95%, comparando el estudio de Lammert M y el presente estudio.

La NF1 es una enfermedad progresiva desde el punto de vista clínico (1, 2), por lo que a la edad de 9 a 11 años se espera encontrar mayor expresión de la misma, que a los seis años, lo que conlleva a un número más elevado de casos diagnosticados. Castro Viejo (6) señala que a los ocho años la enfermedad tiene una expresión casi completa, por lo que en la muestra analizada debe existir una probabilidad mayor de encontrar más número de afectados.

La NF1 es una enfermedad con marcada variabilidad en la expresión (1-4, 38). Sólo acuden a los servicios de salud aquellos que presentan complicaciones, que se acompañan de problemas médicos, estéticos o de funcionamiento de algún órgano en particular, ya sea en los propios individuos afectados o en uno de sus familiares (1, 6), tal y como ocurrió en este estudio, donde solo cuatro niños recibían atención médica especializada, ninguno por Genética Clínica, por lo que se evidenció que no todos los afectados acuden a los servicios de salud. Parece que la preocupación mayor ocurre en el momento prenatal ante la futura descendencia al existir el antecedente de un afectado.

A partir de trabajos donde se calcula la prevalencia de la enfermedad, algunos autores han inferido la incidencia de la enfermedad, siempre y cuando se base en poblaciones de niños, en los que se supone que los signos clínicos hallados estén presentes desde el nacimiento (31, 78-81).

De los 17 niños diagnosticados con NF1, solo cinco eran heredados, el resto fueron producto de nuevas mutaciones, lo que representa un 70,58%. Se estima que las nuevas mutaciones se observan en un 50%, incluso se han reportado por encima de esa cifra (1-7, 21, 24).

La figura 2 muestra el aporte de los diferentes criterios diagnósticos para la pesquisa de la enfermedad en niños de 9 a 11 años de edad. Las MCL constituyeron el signo más importante en la niñez dado por la precocidad de su aparición y su constancia en la totalidad de los individuos. En la literatura se refiere que aparece en más del 99% de los afectados (1). Las

pecas y los nódulos de Lisch le continuaron en frecuencia en los casos diagnosticados, por lo que constituyen los segundos signos hallados.

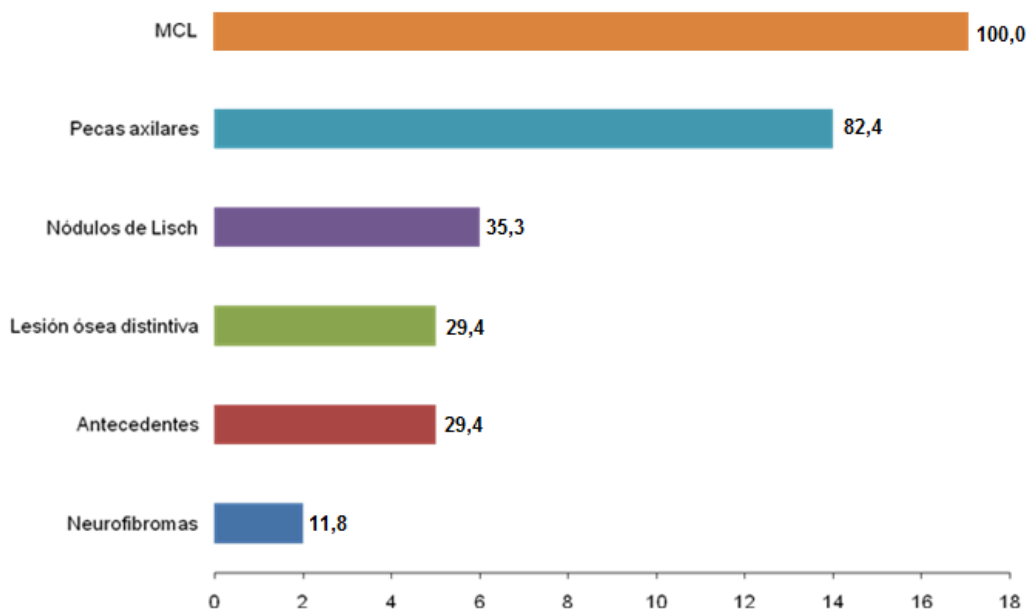


Figura 2 Criterios diagnósticos observados en los niños de 9-11 años con NF1 provenientes de la pesquisa, Pinar del Río, 2004

Otros estudios refieren la búsqueda de los criterios diagnósticos y el valor de los mismos en los niños (6, 82). Estos expresan la misma secuencia de los dos primeros signos más frecuentes de igual forma que este trabajo (MCL y pecas). Los nódulos de Lisch pueden ser detectados alrededor de los seis a diez años y constituyen el tercer criterio en frecuencia en la niñez, siempre y cuando sean explorados (1-4). No todos los investigadores cuentan con lámparas de hendidura en el lugar del examen físico para el diagnóstico de los mismos.

Dos criterios cruciales en la niñez son las lesiones óseas distintivas de la enfermedad y el antecedente en un familiar de primer grado de la misma (1-7). Se identificaron estos criterios en cinco niños respectivamente.

En el caso de las lesiones óseas, el afinamiento de la cortical de un hueso largo, como ocurre con tanta frecuencia en la tibia, revela clínicamente el defecto. La displasia del ala mayor del esfenoide requiere de la realización de un estudio radiológico, pero es de gran valor para el

diagnóstico, tal y como ocurrió en este estudio. Algunas lesiones óseas requieren confirmación radiológica, lo cual se puede obtener a través de estudios simples no tan costosos ni dañinos para los pacientes.

Dos niños presentaron neurofibroma periférico. A ninguno de ellos se le detectó un neurofibroma plexiforme. El neurofibroma periférico pudiera aparecer en la infancia precoz, pero no es usual. Por lo general ese tipo de tumores se observan a partir de la adolescencia completándose su aparición hacia la cuarta década de vida de los afectados (28, 51).

El diagnóstico de los gliomas ópticos se realiza alrededor de los tres años de edad; la incidencia en la NF1 se estima en un 15%, cuya regresión espontánea está descrita, especialmente en los pacientes con NF1. Se pueden acompañar de exoftalmos, pérdida aguda de la visión y ceguera (6, 83-85). Ninguno de los casos presentó sintomatología ocular. Este hecho unido a que se requiere de la realización de una RMN para su detección, constituyeron los motivos para no tener en cuenta ese criterio en este grupo estudiado.

Las MCL, las pecas en zonas no expuestas al sol, los nódulos de Lisch, las lesiones óseas distintivas, el antecedente de la NF1 en un familiar de primer grado y los neurofibromas periféricos fueron en orden de frecuencia los criterios diagnósticos cruciales para el diagnóstico preciso de la NF1 en niños entre 9 y 11 años de la provincia.

II.3 Conclusiones del capítulo

1. La búsqueda activa de la NF1 en un grupo poblacional permitió confirmar que la tasa de prevalencia es superior a lo esperado por lo que la población estudiada tiene un riesgo mayor de padecer la enfermedad que en otros lugares del mundo o el diseño de estudio empleado se acerca aún más al valor real de la prevalencia de la enfermedad.
2. 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 a esa edad en la población estudiada.

Neurofibromatosis 

ANEXOS (Capítulo II)

Anexo 8 Planilla diseñada para el estudio

DATOS GENERALES

Fecha: _____

NOMBRE Y APELLIDOS: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____ EDAD: _____

SEXO: F _____ M _____

DIRECCION PARTICULAR: _____

DIAGNÓSTICO:

1- EDAD AL DIAGNÓSTICO: _____

2- PRIMER SÍNTOMA O SIGNO: _____

3- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS:

| | CANTIDAD | LOCALIZACIÓN | TALLA | |
|------------------------------|----------|--------------|-------|-----|
| | | | MAX | MIN |
| a) Manchas café con leche | | | | |
| b) Neurofibromas periféricos | | | | |
| c) Pecas | | | | |
| d) Nódulos de Lisch | | | | |
| e) Glioma Óptico | | | | |
| f) Lesión Ósea (Especificar) | | | | |

3.1 OTROS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

SI NO

g) Familiares afectados (1er Grado) _____

Especificar _____

3.2 SIGNOS CIRCUNSCRITOS A UN ÁREA DEL CUERPO: SI _____ NO _____

Describir _____

4-SIGNOS ACOMPAÑANTES:

| | | |
|------------------------------|-------|-------|
| a) Macro craneo | _____ | _____ |
| b) Baja talla | _____ | _____ |
| c) Prurito | _____ | _____ |
| d) Dolor en lesiones | _____ | _____ |
| e) Sordera | _____ | _____ |
| f) Ceguera | _____ | _____ |
| g) Incoordinación motora | _____ | _____ |
| h) Trastornos de la marcha | _____ | _____ |
| i) Desproporción craneo/cara | _____ | _____ |
| j) Otras (cuáles) | _____ | _____ |

5-COMPLICACIONES (describir): _____

a) Neurofibromas Plexiformes (cantidad, localización, tamaño, cambio de color):

b) Retraso Mental (grado): _____

c) Trastornos del aprendizaje (tipo): _____

d) Trastornos psíquicos reactivos (tipo): _____

e) Epilepsia (con tratamiento o no, especificar): _____

f) Tumores malignos (localización y tipo): _____

g) Alteraciones óseas (especificar): _____

h) Otras complicaciones (especificar): _____

6- SIGNOS DISMÓRFICOS (describir):

Cráneo: _____

Cara y cuello: _____

Extremidades: _____

Tronco y columna vertebral: _____

Genitales: _____

Otros signos dismórficos: _____

7-COMPLEMENTARIOS REALIZADOS:

a) Cariotipo _____

b) US Abdominal _____

c) RX de cráneo _____

d) TAC _____

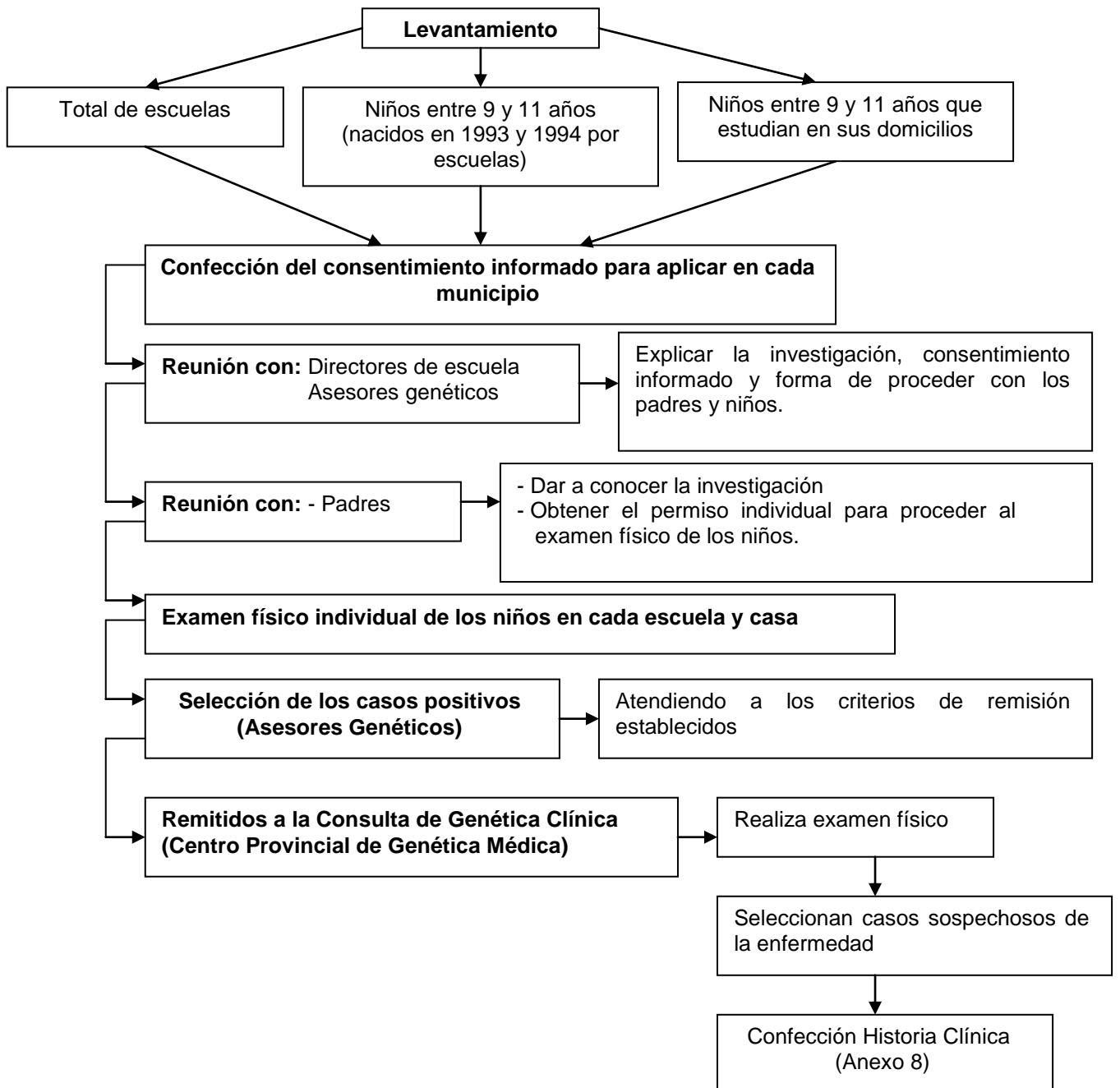
e) EEG _____

f) RMN _____

g) Otros _____

8-ÁRBOL GENEALÓGICO (dibujar no menos de tres generaciones)

Anexo 9 Organigrama de trabajo



Anexo 10 Consentimiento informado para la pesquisa.

CENTRO PROVINCIAL DE GENÉTICA MÉDICA. PINAR DEL RÍO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DE LOS CASOS CON NEUROFIBROMATOSIS 1

La Neurofibromatosis 1 es la enfermedad genética más frecuente de las que se han descrito producidas por alteraciones permanentes en un gen. A pesar de que puede ser heredada de uno de los progenitores, entre el 30 y el 50 % de los casos surgen como consecuencia de anomalías nuevas en el material genético de los individuos afectados; por lo que se puede transmitir a las siguientes generaciones. Se caracteriza por la presencia de manchas en la piel y la formación de tumores en la superficie de los nervios periféricos, pudiéndose acompañar de complicaciones que comprometen los huesos, los riñones y el sistema nervioso central entre otras estructuras.

El Centro Provincial de Genética Médica en Pinar del Río se ha propuesto llevar a cabo una investigación con pacientes que presentan Neurofibromatosis 1, a fin de conocer las principales características clínicas, epidemiológicas y genéticas de este trastorno en la provincia; lo que permitirá ofrecer una metodología para la identificación y el manejo de estos casos lo más individual y acertado posible.

Para ello se realizará una pesquisa de la enfermedad en niños nacidos en los años 1993 y 1994, que ya arribaron a la edad de 9 a 11 años. En aquellos casos con manifestaciones que hagan sospechar el diagnóstico se entrevistará como parte de la historia clínica genética a pacientes y/o familiares y se realizará exploración física buscando la presencia de otros signos. Si usted decide participar se le informará sobre la necesidad de realizar otros estudios si fuera preciso.

Su participación en esta investigación contribuirá a elevar el conocimiento sobre Neurofibromatosis 1, aunque directamente su hijo no reciba los beneficios que redunden del presente estudio.

Los datos de los participantes solo serán conocidos por los investigadores involucrados y no se revelarán a ninguna persona sin su autorización.

Puede abandonar la investigación, si lo considera conveniente, sin que por ello quede excluido de sus posibles beneficios o de atención médica requerida.

Yo: _____ padre (tutor) del menor _____, he sido informado de todo lo anterior, he podido hacer preguntas y evacuar mis dudas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme cuando quiera sin que ello repercuta en los cuidados médicos que reciba mi familia.

Presto libremente mi conformidad para incorporar a mi hijo en el estudio. Firmo para hacer constar mi aprobación.

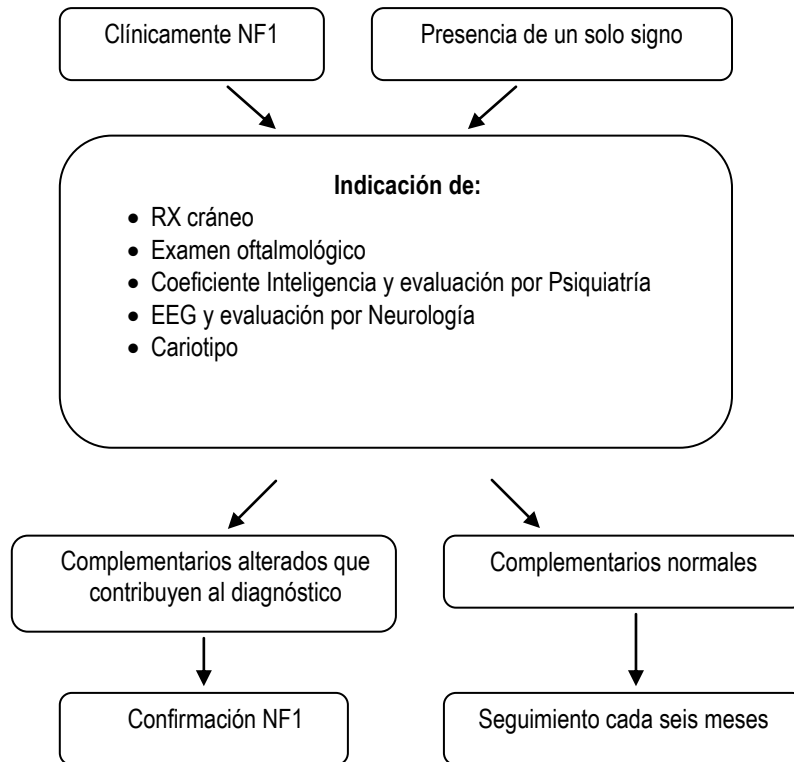
Nombre y firma del tutor:

Nombre y firma del médico

Fecha:

Anexo 11 Flujograma ante caso positivo con MCL

Confección de la historia clínica a través del interrogatorio, examen físico y confección del árbol genealógico.



Neurofibromatosis 

CAPITULO III

ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO DE LA NF1.

CAPÍTULO III. ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO DE LA NEUROFIBROMATOSIS 1

III.1 Información preliminar

El término Neurofibromatosis hace referencia a un espectro de desórdenes con afectación multiorgánica. La diversidad de manifestaciones cutáneas y extra cutáneas ha llevado a que se propongan diversas clasificaciones. Una de las formas que están bien definidas genéticamente es la NF de von Recklinghausen o NF1, que representa el 85% de los casos. La afectación se traduce en la aparición de lesiones pigmentadas, trastornos esqueléticos, manifestaciones neurológicas, trastornos orgánicos y la presencia de tumoraciones de origen nervioso (1, 3-6).

En la enfermedad se generan gran número de signos clínicos y complicaciones (2, 35, 38, 39). Combinar todos los signos clínicos, unido a otras características generales de cada individuo, resulta muy difícil si el investigador no se apoya en una herramienta informática que le facilite el manejo de los datos.

A partir del conocimiento de la presencia de los individuos con la enfermedad se impone el reconocimiento de las características clínicas y genéticas ajustadas al lugar y momento donde se desarrollan las familias.

Con el desarrollo gradual de las investigaciones acerca de la NF1 asociada a alteraciones que comprometen la adecuada incorporación de los afectados a la sociedad debido a los trastornos funcionales, estéticos y médicos que sobrellevan, surgen interrogantes sobre aspectos clínicos de la enfermedad, que conduce al médico a perfilar mejores estrategias para la prevención de la misma y sus complicaciones.

III.2 Objetivos

Con la finalidad de caracterizar desde el punto de vista clínico y genético a los individuos con NF1 en la población pinareña se tuvieron en cuenta los siguientes objetivos específicos:

- 1- Identificar las características clínicas de la NF1 en los pacientes pinareños atendidos en el CPGM en el período del 2004 al 2007.
- 2- Describir características genéticas de la enfermedad en los pacientes atendidos.

III.3 Material y método

Tipo de estudio. A partir de los casos registrados en el Centro Provincial de Genética de Pinar del Río se realizó un estudio analítico y transversal, en la provincia, desde el 1ro de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2007.

a-) Caracterización del universo

Total de individuos (172 individuos) con NF1 en la población Pinar del Río.

Se conformó a partir de los casos remitidos desde los Servicios Municipales de Genética Comunitaria, otras especialidades médicas y los casos positivos que resultaron de la pesquisa activa en una población infantil (referido en el capítulo 2) y estuvo constituido por 172 individuos con NF1 registrados en el CPGM de Pinar del Río y atendidos por el equipo de genetistas de dicho centro, encabezado por la autora del trabajo.

Criterios de Inclusión

- Persona que cumpla al menos dos criterios diagnósticos de la enfermedad.
- Consentimiento informado del afectado y/o la familia.

c-) Recolección de datos. Para la realización de este estudio surgió la necesidad de informatizar el proceso de atención a los pacientes con la enfermedad. A partir de la historia clínica, que se utiliza en los servicios de Genética Clínica del país, se diseñó una planilla de recolección de datos para esta investigación, a fin de facilitar la incorporación de los mismos a un registro informatizado (Anexo 8), el cual se denominó Sistema de Gestión para pacientes con NF1 (SIGEPANEURO). Para ello se empleó e implementó una base de datos, capaz de almacenar la información, con protección de la misma y se diseñó un software que

permitió acceder a ella, cuya estructura fue totalmente transparente para el usuario y así evitar la introducción de errores. Se diseñaron salidas que permitieron obtener información sobre las características fundamentales de los afectados. De dicho registro se extrajo la información necesaria para cumplir los objetivos propuestos debido a la posibilidad que ofrece el software de transportar los mismos a Excel. Este registro fue una herramienta esencial para el desarrollo de la investigación.

d-) Definición y operacionalización de las variables

Edad: Se clasificó en cinco grupos de edades: de 0-5 años, 6-10 años, 11-15 años, 16-20 años y los de más de 20 años. Se tomó la edad en años a partir de los datos del registro de pacientes con NF1 (variable cualitativa discreta)

Sexo: Se clasificó en femenino y masculino. Se definió el sexo por observación del equipo evaluador (variable nominal dicotómica).

Las siguientes variables corresponden a las características clínicas de la enfermedad.

Criterios diagnósticos: El paciente deberá tener dos o más de los siguientes criterios: Seis o más MCL de al menos 0.5 cm de longitud en los niños pre púberes y de al menos 1.5 cm de longitud en los sujetos que ya tuvieron la pubertad, dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes, pecas en las axilas y/o región inguinal, glioma de vías ópticas, dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris), una lesión ósea distintiva (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de hueso largo), un familiar en primer grado con NF1 (variable cualitativa nominal politómica).

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, los cuales se detectaron

mediante simple inspección física. Además de los nódulos de Lisch para lo cual se requirió lámpara de hendidura (variable nominal dicotómica).

Rasgos acompañantes: Se clasificaron en presentes y ausentes. Se consideraron presentes cuando se detectó baja talla, (talla por debajo del 3er percentil para la edad) y macro cráneo (Perímetro cefálico \geq 97 percentil para la edad). De igual modo se valoró la presencia de otras manifestaciones como prurito, dolor en lesiones, alteraciones auditivas y visuales, trastornos de la marcha, incoordinación motora, desproporción cráneo/cara, alteraciones cardiovasculares, renales, lesiones óseas erosivas del cráneo, déficit de atención y/o hiperactividad (variable nominal dicotómica).

Complicaciones: Se clasificaron en presentes y ausentes. Se consideraron presentes cuando se observó neurofibromas plexiformes mediante simple inspección; tumores malignos específicos de la enfermedad (neurofibrosarcoma) o no, a través de un resultado histológico que confirme dicho diagnóstico; dificultades en el aprendizaje, específicamente discalculia y dislexia; retraso mental, cuando el coeficiente de inteligencia fue deficiente según la herramienta o test psicométrico empleado y confirmado además por psiquiatría; problemas ortopédicos como escoliosis y curvatura y adelgazamiento de los huesos largos, sobre todo tibia y peroné, a través de una simple inspección y/o examen radiológico alterado; asimetría de miembros, tumores en el Sistema Nervioso: Glioma óptico, Neurofibromas de la médula espinal, a través de un examen físico y exámenes radiológicos alterados; hipertensión arterial, siempre y cuando las cifras de tensión arterial fueron mayor o igual que 140/90 y epilepsia, confirmado a través del interrogatorio, examen físico y electroencefalograma (EEG) alterado, confirmado además por neurología (variable cualitativa nominal dicotómica).

Retraso mental: Se clasificó en ligero, moderado, severo, no clasificado. Dicha clasificación fue referida por el equipo de evaluación del Centro provincial de diagnóstico y orientación de la provincia (variable cualitativa ordinal).

Hallazgos de la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo: Se clasificó en normal o alterada. Se consideró normal cuando no se constató lesión neuroanatómica y alterada ante la presencia de alteraciones como: Displasia de alas nasales del esfenoides, defectos óseos erosivos, OBNI (objetos brillantes no identificados), cisterna magna amplia, hidrocefalia, atrofia cerebral, signos de isquemia cerebral, signos de hipertensión endocraneana, glioma óptico (variable nominal dicotómica).

Hallazgos de la resonancia magnética nuclear de cráneo (RMN): 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 (variable nominal dicotómica).

Las siguientes variables corresponden a características genéticas estudiadas de la enfermedad.

Tipo de mutación: Se clasificó de novo y heredada. Se consideró de novo en los individuos con la enfermedad sin antecedentes familiares positivos de la misma y se consideró heredada en los individuos con antecedentes familiares positivos de la misma, por vía materna o paterna, según evaluación del árbol genealógico (variable cualitativa nominal dicotómica).

Neurofibromatosis segmentaria: Se clasificó como presente y ausente. Se consideró presente en los pacientes con manifestaciones clínicas de la NF1, circunscrita solamente a un área del cuerpo mediante evaluación clínica, es decir con MCL, pecas y/o neurofibromas cutáneos en un segmento unilateral del cuerpo, con límite neto en la línea media (variable cualitativa nominal dicotómica).

Subtipos de la Neurofibromatosis segmentaria: Se clasificó en verdadera (cuando se cumplen todos los criterios de NF segmentaria), heredada (cuando hay antecedentes de esta enfermedad en familiares de primer o segundo grado) y bilateral (cuando se presentan las manifestaciones de esta enfermedad en ambos hemisferios pero confinada a sectores definidos) (variable cualitativa nominal politómica).

Cariotipo en sangre periférica: Se clasificó como positivo y normal. Se consideró positivo cuando se halló una alteración cromosómica numérica o estructural relacionada con la NF1 (que involucre el brazo largo del cromosoma 17, en el sitio 17q11.2) o no relacionada con la NF1, normal: todo cariotipo sin alteraciones cromosómicas (variable cualitativa nominal dicotómica).

e-) Diseño del estudio

A todos los individuos con sospecha clínica de NF1 se les realizó interrogatorio, examen físico y árbol genealógico, que incluyeron tres generaciones como parte del método clínico estandarizado para la consulta de Genética Clínica en el país, lo que se reflejó en la historia clínica diseñada para la investigación.

Se delinearon detalladamente todas las características clínicas en cada individuo y se indicaron estudios específicos como radiografía de cráneo, coeficiente de inteligencia y electroencefalograma en la búsqueda de los signos clínicos acompañantes y las complicaciones de la enfermedad, según el comportamiento clínico individualizado.

Como parte del estudio de los signos acompañantes, para explorar específicamente lesiones óseas erosivas del cráneo, se diseñó un estudio observacional de casos y controles. Se indicó TAC de cráneo a los pacientes afectados con la enfermedad, quedando constituido un grupo de 55 casos, que aprobaron su participación en la investigación por medio del consentimiento informado (Anexo 12). Al resto de los individuos incluidos en el estudio clínico

no fue posible realizarle dicho proceder por razones técnicas y económicas circunstanciales del Servicio Provincial de Imagenología.

Para el grupo control (controles hospitalarios) se utilizaron las imágenes de archivo del Registro de pacientes atendidos en el Centro de Diagnóstico Provincial Imagenológico procedentes de individuos que requirieron estudios de TAC de cráneo por presentar síntomas sugerentes de proceso agudo de etiología neurológica (Única indicación para este estudio en la provincia durante el período que se evalúa).

Dichas imágenes se seleccionaron teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

1- Coincidencia del paciente estudiado en edad y sexo según los casos.

Se realizó muestreo por conveniencia.

Quedaron excluidos de este grupo aquellos pacientes cuyo historial médico incluyera la NF1 como antecedente patológico personal.

Las imágenes de las TAC se realizaron en un equipo de TAC Elscint Exel 2400 elite/u (mono corte), con cortes desde la base del cráneo a 5mm y después a 10mm hasta la bóveda. Las imágenes de los pacientes fueron comparadas con la de los controles para evaluar el comportamiento de las alteraciones de cráneo en pacientes con NF1. Por cada 10 pacientes con NF1 y los controles examinados, se les realizó reconstrucciones tridimensionales y multiplanar, proceso que se realizó con las imágenes archivadas. El proceder para casos y controles cumplió con el protocolo de trabajo establecido en esa unidad.

Las TAC fueron informadas por dos especialistas entrenados específicamente para esta tarea. Se describieron todas las alteraciones encontradas.

De igual forma en el estudio de las complicaciones de la NF1 se describieron las características clínicas y genéticas fundamentales de los pacientes con neurofibromas plexiformes, que incluyeron: edad de aparición, sexo, localización del neurofibroma

plexiforme, signos acompañantes (dolor, hiperpigmentación, hipertriosis, prurito), origen de la mutación, presencia de otras complicaciones de la enfermedad. Se diseñó un protocolo de diagnóstico y tratamiento de los neurofibromas plexiformes en Pinar del Río. Se expuso el resto de las complicaciones encontradas.

Las genealogías contribuyeron al reconocimiento del origen de las mutaciones de novo y heredadas, ya sea (por vía materna o paterna).

Se identificaron los casos constatados clínicamente como posible mosaicismo somático debido a una mutación postcigótica en el gen NF1 a nivel de células somáticas (Neurofibromatosis segmentaria), de los cuales se muestran las características clínicas y el origen de la mutación; así como la clasificación de cada paciente según los subtipos de Neurofibromatosis segmentaria (NF segmentaria).

Se realizaron cariotipos de alta resolución previo consentimiento informado (Anexo 13), según la técnica establecida en el CNGM (Anexo 14) para lo que se tuvo en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión para la realización de cariotipo de alta resolución

- 1- Todo paciente con NF1 y que presente, neurofibromas sin retraso mental.
- 2- Todo paciente con el diagnóstico de NF1, retraso mental y que el cuadro clínico se acompañe de uno o más de los siguientes hallazgos: dismorfias, degeneración maligna, neurofibromas plexiformes y tumores del sistema nervioso central (SNC).
- 3- Los pacientes que cumplan con los requisitos anteriores y que dieron el consentimiento para la investigación.

Se realizó la correlación cariotipo-fenotipo en los individuos con resultados citogenéticos positivos.

Al final del capítulo se exponen tres familias en las cuales se muestran miembros con otras alteraciones genéticas no descritas en la literatura revisada.

III.3.1 Procesamiento estadístico de la información y su presentación

Para facilitar el manejo de la información acerca de los datos relacionados con la NF1, se utilizó como herramienta un registro informatizado que se elaboró previamente a través de un software sobre Access 2003 en Windows. El software elaborado es un gestor MS Access, cuenta con una Interfaz de Usuario que utilizó el entorno de programación Borland Delphi 6, y se desarrolló una Ayuda recurriendo a la herramienta RoboHelp. Se diseñó el Plan de Seguridad de la base de datos, tanto a través del gestor de base de datos como del sistema creado.

Para el análisis de la información se empleó el paquete estadístico SPSS en su versión 13 para Microsoft Windows. En su módulo de pruebas no paramétricas, se utilizó la prueba chi cuadrado y el coeficiente de correlación de Spearman para obtener el grado de dependencia entre el origen (materno o paterno) de la mutación heredada y la gravedad de la enfermedad, expresada por los signos clínicos y los criterios diagnósticos de la misma en cada uno de estos dos grupos, así como para obtener la relación de dependencia entre los criterios diagnósticos de la enfermedad y los diferentes grupos de edades. Además para describir los criterios diagnósticos clínicos presentes en cada grupo de edad se utilizaron distribuciones de frecuencias para mostrar el comportamiento de los mismos en las diferentes etapas de la vida de estos pacientes. Para analizar si existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción de ocurrencia de los diferentes hallazgos anatómicos detectadas en la TAC de cráneo en los grupos de casos y controles se utilizó la prueba de hipótesis de diferencia de proporciones para dos grupos independientes. Se empleó el paquete estadístico MICROSTAT con un nivel de significación alfa igual a 0,05.

III.3.2 Consideraciones éticas

La presente investigación se ha sustentado en los principios de la ética, teniéndose en cuenta el consentimiento previo de los padres o tutores de cada paciente y de los propios pacientes que alcanzaron la mayoría de edad con posibilidades mentales de decidir. No se utilizaron técnicas, maniobras o procedimientos experimentales que no hayan sido los estandarizados por el laboratorio. Los datos de los participantes solamente fueron conocidos por los investigadores y no revelados a ninguna persona sin su autorización.

La política de Salud Pública en el país y específicamente la organización de los Servicios de Genética Médica, hicieron posible el desarrollo de la investigación. Se consideró factible y pertinente el abordaje del problema científico y se dispuso de los recursos necesarios para el estudio por parte del CPGM, CNGM, los Hospitales pediátrico Pepe Portilla y el Clínico quirúrgico Abel Santamaría, además del Instituto de Neurociencias de Cuba y Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgico (CIMEQ) que aportaron las facilidades de personal especializado, laboratorios, servicio de radiología e instalaciones de consultas según correspondió. La investigación no genera conflicto de intereses. En todo momento se respetaron los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía, proporcionalidad y justicia que definen la práctica médica.

Los resultados pueden ser generalizados y de aplicación inmediata.

El protocolo de esta investigación fue revisado por el Comité de Ética del CPGM y responde a un proyecto ramal aprobado por el ministerio de Ciencias Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). Los procedimientos que se utilizaron en la investigación cumplieron los estándares éticos de la comisión responsable de la experimentación humana. No se muestran fotografías, que revelen la identidad de los pacientes.

III.4 Análisis y discusión de los resultados

III.4.1 Criterios diagnósticos y características clínicas de los pacientes registrados en el CPGM, Pinar del Río.

Criterios diagnósticos. El reconocimiento de estos criterios por parte de afectados y profesionales varía con la edad (1, 2, 6), por lo que la enfermedad no siempre se confirmó a la misma edad en todos los afectados, tal y como se muestra en la figura 1. En el cuadro 1 se observa la frecuencia de los criterios diagnósticos en los diferentes grupos de edades de los casos atendidos y registrados en el CPGM de Pinar del Río (figura 2).

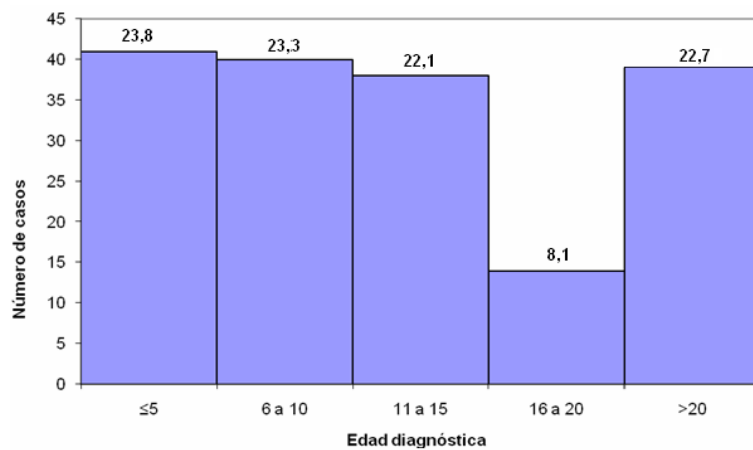


Figura 1 Distribución de individuos según la edad al diagnóstico.

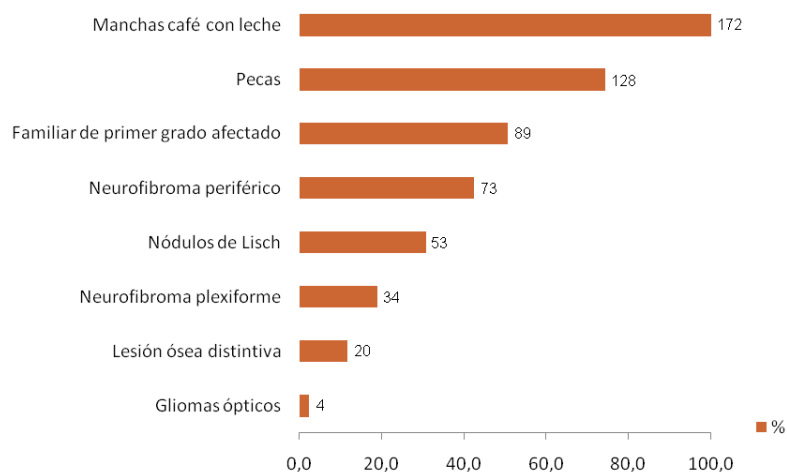


Figura 2 Criterios diagnósticos en por ciento para la totalidad de la muestra, Pinar del Río, 2004-2007.

Las MCL estuvieron presentes en la totalidad de los pacientes. Estas habitualmente se presentan en más del 99% de los casos, posterior a la pubertad tienden a palidecer hasta desaparecer (86). En esta investigación se pudo apreciar, que las MCL son detectables con facilidad en los niños, pues el resto de la piel permanece sin lesiones de otro tipo. En algunos adultos se observó cómo las MCL confluyen y se confunden con una piel hiperpigmentada de forma irregular, con los neurofibromas y con los cambios propios de la edad. En los adultos con una mínima expresión se debe ser minucioso en la técnica del examen físico y dirigir el mismo hacia las zonas no expuestas al sol. Estas MCL pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo excepto en la palma de las manos y en la planta de los pies (6). Esta afirmación no se cumplió en la totalidad de los casos registrados en Pinar del Río, en los cuales se observan palmas con máculas hiperpigmentadas con bordes irregulares, que miden entre dos y cuatro milímetros (cuatro casos) (Anexo 15).

Cuadro 1 Criterios diagnósticos para la NF1 por grupos de edades en pacientes con NF1.

| Criterio diagnóstico | Menos de 5 años | | 6 a 10 años | | 11 a 15 años | | 16 a 20 años | | Más de 20 años | | Total | |
|-----------------------------------|-----------------|------|-------------|------|--------------|------|--------------|------|----------------|------|-------|-------|
| | Total | % | Total | % | Total | % | Total | % | Total | % | Total | % |
| Gliomas ópticos | 1 | 25,0 | 3 | 75,0 | - | - | - | - | - | - | 4 | 2,3 |
| Pecas | 33 | 25,8 | 19 | 14,8 | 24 | 18,8 | 7 | 5,5 | 45 | 35,2 | 128 | 74,4 |
| Familiar de primer grado afectado | 15 | 16,9 | 6 | 6,7 | 14 | 15,7 | 8 | 9,0 | 46 | 10,1 | 89 | 51,7 |
| Lesión ósea distintiva | 4 | 20,0 | 4 | 20,0 | 5 | 25,0 | 2 | 10,0 | 5 | 50,0 | 20 | 11,6 |
| Manchas café con leche | 40 | 23,3 | 19 | 11,0 | 31 | 18,0 | 11 | 6,4 | 71 | 3,7 | 172 | 100,0 |
| Neurofibroma periférico | 5 | 6,8 | 1 | 1,4 | 9 | 12,3 | 3 | 4,1 | 55 | 5,6 | 73 | 42,4 |
| Neurofibroma plexiforme | 5 | 13,9 | 5 | 13,9 | 4 | 11,1 | 3 | 8,3 | 19 | 23,1 | 34 | 19,8 |
| Nódulos de Lisch | 6 | 11,3 | 6 | 11,3 | 11 | 20,8 | 5 | 9,4 | 25 | 17,8 | 53 | 30,8 |

En el cuadro 2 se observa que en la mayoría de los pacientes las MCL se presentaron diseminadas por todo el cuerpo (72,1%). Las áreas más afectadas están relacionadas con el tronco tanto anterior como posterior, miembros inferiores y así sucesivamente en zonas

donde el médico no las puede observar si no inspecciona desnudo al paciente. Sólo un 2,3% presentaron este signo en la cara, zona mejor visible al examen físico.

Cuadro 2 Localización de las manchas café con leche en pacientes con NF1.

| Localización MCL | Número de pacientes | % |
|-------------------------|---------------------|------|
| Cráneo-cara | 4 | 2.3 |
| Cuello | 7 | 4.1 |
| Extremidades inferiores | 28 | 16.3 |
| Extremidades superiores | 20 | 11.6 |
| Región glútea | 10 | 5.8 |
| Todo el cuerpo | 124 | 72.1 |
| Tronco anterior | 39 | 22.7 |
| Tronco posterior | 29 | 16.9 |

Las personas con NF1 pueden tener otra forma de pigmentación en la piel, única de esta enfermedad: pecas en zonas inusuales como las axilas, la ingle o alrededor de la raíz del cuello. Este hallazgo usualmente es obvio alrededor de los diez años y cuando está presente es un signo muy valioso para el diagnóstico (1-4). Este fue el segundo criterio clínico en orden de frecuencia que apareció seguido de los neurofibromas periféricos y los nódulos de Lisch, con una frecuencia de 74,4%, 42,4% y 30,8% respectivamente.

Las pecas aparecen con una frecuencia de un 67%, y pueden no ser vistas en los adultos jóvenes (85). En el cuadro 1 se observa que en este estudio las pecas fueron el segundo signo más frecuente hasta los 20 años de edad. A partir de los 20 años fueron superados por los neurofibromas periféricos y plexiformes (77,5%). De ahí que, se debe insistir en la búsqueda de las pecas antes de los 20 años de edad y los neurofibromas periféricos posterior a la misma en la población de Pinar del Río.

Cuadro 3 Localización de las pecas en pacientes con NF1.

| Localización pecas | Número de pacientes | % |
|---------------------------|----------------------------|----------|
| Axilar derecha | 116 | 67.4 |
| Axilar izquierda | 117 | 68.0 |
| Inguinal derecha | 15 | 8.7 |
| Inguinal izquierda | 14 | 8.1 |
| Raíz cuello | 8 | 4.7 |

Estas pecas, suelen observarse en las zonas no expuestas al sol (78, 79). Con más frecuencia se observaron en las axilas y con menor frecuencia en las regiones inguinales y la raíz del cuello. Tal y como se describe, aparecen después de las MCL (87-89). En el cuadro 3 se muestra la localización de este signo en los pacientes de la provincia. Las pecas resultaron muy útiles para el diagnóstico de los casos sin antecedentes de la enfermedad, se observaron con una frecuencia acorde a lo reportado (87-88). Es indistinta la distribución en hemicuerpo derecho e izquierdo.

Los neurofibromas periféricos suelen aparecer después de la pubertad, aunque se pueden encontrar en niños alrededor de los siete años. En la literatura se plantea que este signo constituye el segundo en frecuencia en esa etapa (51, 88, 89). En este trabajo se observaron en una tercera posición dentro de los criterios clínicos, lo que debe estar dado por la composición etárea de la muestra, pues la mayor parte tenían menos de 15 años de edad, y el 40% menos de diez años.

Al igual que las MCL, en los casos estudiados los neurofibromas se distribuyeron con mayor frecuencia a lo largo de todo el cuerpo, seguida del tronco. Sin embargo, éstos se observan con más en las extremidades superiores, que en las inferiores. En la muestra estudiada resultó raro observarlo en el cuello y en la región glútea. Ha sido sugerido que la regulación de la temperatura de la piel está involucrada en la formación de los neurofibromas dérmicos,

por lo que ellos tienden a ocurrir con más frecuencia en zonas con altas temperaturas que en zonas con bajas temperaturas (90) (Cuadro 4).

Cuadro 4 Localización neurofibroma periférico en pacientes con NF1.

| Localización neurofibromas periféricos | Total | % |
|--|-------|------|
| Cráneo-cara | 2 | 1.2 |
| Cuello | 1 | 0.6 |
| Extremidades inferiores | 3 | 1.7 |
| Extremidades superiores | 12 | 6.9 |
| Región glútea | 1 | 0.6 |
| Todo el cuerpo | 50 | 29.1 |
| Tronco anterior | 14 | 8.1 |
| Tronco posterior | 12 | 7.0 |

Los neurofibromas plexiformes son un tipo especial de neurofibromas periféricos, tienen la característica que por lo general están presentes desde la niñez. Tienden a aumentar de tamaño con la edad, lo que permite un mejor diagnóstico. Constituyen un criterio diagnóstico y a la vez se consideran una complicación de la NF1 (91-93). Más adelante se hará un análisis de las características de los mismos, como parte de las complicaciones, en los pacientes atendidos en el CPGM.

En la NF1 se reportan alteraciones esqueléticas caracterizadas por displasias óseas propias de la enfermedad. La displasia de la tibia y/o fibula, provoca una pseudo-artrosis, alteración ésta de difícil manejo por los médicos. Se puede acompañar de cambios quísticos y puede estar presente o no un neurofibroma en el sitio de la lesión. Este tipo de trastornos fácilmente es reconocido en el primer año de vida. La afectación puede suceder en otros huesos largos como el radio y/o el cúbito (89, 92). Siete personas de este estudio (4,06%) presentaron este tipo de alteración, cinco de ellos en la tibia (cuatro en la derecha y uno en la izquierda), de los cuales una paciente concluyó con una amputación del miembro afectado. Todos se diagnosticaron al nacer. En uno de ellos, el motivo de consulta fue la presencia de la lesión

ósea que se describe. Otra niña presentó este tipo de displasia en el cúbito derecho, lo que le provocó curvatura del antebrazo y acortamiento del mismo, unido a la imposibilidad en el movimiento extensor y flexor del codo. De igual forma se observó el afinamiento de la cortical del fémur en un paciente masculino.

La displasia del ala mayor del esfenoideas se puede asociar con frecuencia a enoftalmia o exoftalmia en dependencia de si está presente un neurofibroma plexiforme orbitario (92, 94). En este estudio 20 pacientes (11,6%) presentaron dicha alteración, contribuyendo así al diagnóstico de la enfermedad.

Otra alteración esquelética es la escoliosis; pero no constituye un criterio diagnóstico de la NF1, se maneja como una complicación de la enfermedad (95).

La frecuencia de los nódulos de Lisch en la muestra fue de un 30,8%. La búsqueda de estos signos es con fines diagnósticos, pues dichos nódulos son asintomáticos y no ocasionan efecto adverso de ninguna magnitud (51, 87). En la muestra estudiada este proceder se dirigió a los individuos que tenían una mínima expresión de la enfermedad, lo que explica la no concordancia con lo reportado en la literatura (90% al 95%), en cuanto a la frecuencia en la NF1 (2, 96).

En los cuatro primeros grupos de edades (edad pediátrica) los criterios fundamentales en orden de frecuencia fueron las MCL, las pecas y los nódulos de Lisch; sin embargo, en el último grupo (mayor de 20 años) fue fundamental la presencia de las MCL, los neurofibromas periféricos y plexiformes y las pecas. La búsqueda de los criterios diagnósticos de la NF1 depende de la edad del paciente en el momento del examen físico.

El análisis estadístico sobre la frecuencia de los criterios diagnósticos de la enfermedad por grupos de edades se muestra en el cuadro 5. De los siete criterios establecidos se excluyen

las MCL por estar presente en la totalidad de los pacientes de esta muestra y el criterio no relacionado con la edad, que es la presencia de un familiar de primer grado afectado.

Cuadro 5 Relación estadística de los criterios diagnósticos de la NF1 según grupos de edades.

| Criterios diagnósticos | Grupos de edades | | | | | Total de casos | X ² | R |
|---------------------------|--------------------|-----------|------------|------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| | Grupo hasta 5 años | 6-10 años | 11-15 años | 16-20 años | Más de 20 años | | | |
| Neurofibromas periféricos | 5 | 1 | 9 | 3 | 55 | 73 | 12,29** | 0,265** |
| Lesión ósea distintiva | 4 | 4 | 5 | 2 | 5 | 20 | 4,03 | -0,116 |
| Pecas | 33 | 19 | 24 | 7 | 45 | 128 | 2,55 | 0,074 |
| Nódulos de Lisch | 6 | 6 | 11 | 5 | 25 | 53 | 10,58* | 0,24** |
| Gliomas ópticos | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 | 17,85** | -0,143* |

p≤0,01** p≤0,05*

Al relacionar dichos criterios con la edad de los pacientes, se observa dependencia estadística en la mayoría de estas variables. Solo las lesiones óseas distintivas y las pecas no mostraron esta dependencia con relación a la edad.

Existe relación estadística altamente significativa de la edad con la presencia de neurofibromas periféricos. Ambas variables se correlacionan de forma directamente proporcional, es decir en la medida que se incrementa la edad existe mayor probabilidad de observar los neurofibromas.

De igual modo se comporta la relación estadística entre los nódulos de Lisch y la edad de los pacientes. El índice de correlación orienta que en la medida que se incrementa la edad es altamente significativa la probabilidad de encontrar dichos tumores. Los nódulos de Lisch aparecen de forma progresiva, de ahí que después de la pubertad se observan entre un 90-95% de los afectados de forma general (52).

También se halló relación altamente significativa entre los gliomas ópticos y la edad; pero esta relación es inversa, en la medida que el individuo incrementa la edad, disminuye la

probabilidad de diagnosticar este tipo de tumor. Los gliomas ópticos se han observado unido a la pubertad sexual precoz, debido a que el hipotálamo está involucrado (52).

Características clínicas de la NF1

Rasgos principales. Los rasgos principales de la enfermedad que están presentes en los afectados de NF1 (MCL, pecas axilares e inguinales, neurofibromas periféricos, nódulos de Lisch) constituyen a la vez criterios diagnósticos de la enfermedad, y ya fueron abordados en el acápite anterior.

Rasgos acompañantes. Los dos rasgos acompañantes más constantes descritos en la NF1 son el macro cráneo o macrocefalia y la baja talla o cortedad de estatura (2, 35, 38). En el estudio se reportan 66 pacientes con macro cráneo, lo que representa un 38,37% del total de la muestra. Una circunferencia cerebral en el 97 percentil o por encima es observada en el 29 al 45% de los individuos con NF1, lo cual se debe a un aumento de tamaño del cerebro y no a hidrocefalia ni a lesiones tumorales cerebrales (35).

En este trabajo hubo 14 individuos con perímetro cefálico normal (circunferencia cefálica inferior al 97 percentil), que impresionaron macro cráneo a la observación, los mismos se describieron como desproporción cráneo- cara.

La cortedad en la estatura se observó en 20 pacientes (11,6%). La causa de la baja talla aún no es conocida. Un tercio de los pacientes con NF1 tienen una talla por debajo del 3er percentil; sin embargo, se ha observado individuos con talla y circunferencia cefálica que mantienen percentiles normales, pero dichos individuos tienden a tener tallas inferiores y/o circunferencia cefálica superior con relación al resto de los familiares o a grupos de controles establecidos para el estudio de estos parámetros (2, 35, 38, 39, 52).

Otros rasgos acompañantes. En la figura 3 se resumen de forma agrupada otras alteraciones y signos clínicos encontrados en la muestra.

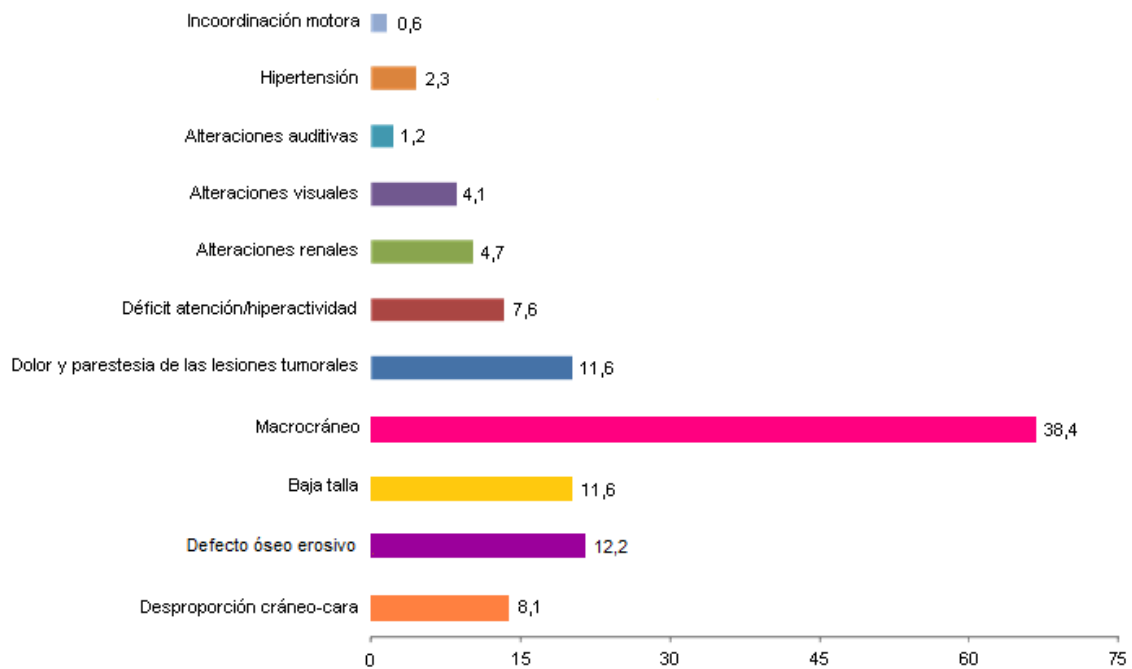


Figura 3 Otros rasgos acompañantes en los pacientes con NF1.

Otros rasgos acompañantes que predominaron fueron la presencia de dolores y sensaciones de anestesia y parestesia en lesiones tumorales y en la punta de los dedos, déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y las alteraciones renales.

Estas alteraciones han sido reportadas en los casos con NF1 (1). Las lesiones tumorales de la enfermedad se desarrollan a lo largo de las fibras de los nervios periféricos, provocando sensaciones dolorosas y cambios anestésicos en los pacientes (1, 2, 85).

El síndrome TDAH ocurre con una frecuencia que oscila alrededor de un 50% (77) de los casos. Fue una de las preocupaciones que refirieron los padres de los niños incluidos en este estudio.

De igual forma se presentan los problemas renales (1, 2). Las principales alteraciones observadas en los casos estuvieron relacionadas con quistes renales, hidronefrosis unilateral, atrofia renal y pelvis bifidas.

Asimismo se observaron en los pacientes con NF1 alteraciones visuales, entre otras. La incoordinación motora estuvo presente en una niña, a la cual se le realizó una RMN en la que se confirmó signos de atrofia del cerebelo.

Los defectos óseos erosivos en la bóveda craneana fueron buscados en los pacientes. Los huesos presentan las tablas externas e internas, y el diploe, existiendo grandes variaciones en el espesor de los huesos del cráneo. Cierta área de la calota tiende a ser más finas que otras; se observa un área fina en la región fronto parietal, cerca de la sutura coronal, y otra encima de la bóveda de las órbitas, además encima de la protuberancia occipital interna. El área radiolúcida más constante es la región temporal porque el peñasco del temporal suele ser fino (97, 98).

Se debe hacer diagnóstico diferencial con los afinamientos de huesos parietales originados en el desarrollo, ya que en este afinamiento ocurre a expensas del diploe y la tabla externa del cráneo, permaneciendo la tabla interna intacta y su forma en el área afinada es normal. El afinamiento fisiológico de algunas áreas del cráneo, junto al crecimiento de neurofibromas en el trayecto del nervio trigémino, presionan de forma mantenida zonas de la calota craneana y llegan a convertirse en verdaderas lesiones osteolíticas (99).

De los 55 pacientes a los que se les realizó TAC de cráneo, 16 fueron normales y de las positivas en orden de frecuencia los hallazgos fueron los siguientes: las lesiones osteolíticas o defectos óseos erosivos, cisterna magna amplia, glioma óptico, atrofia cerebral e hidrocefalia, entre otros (Figura 4).

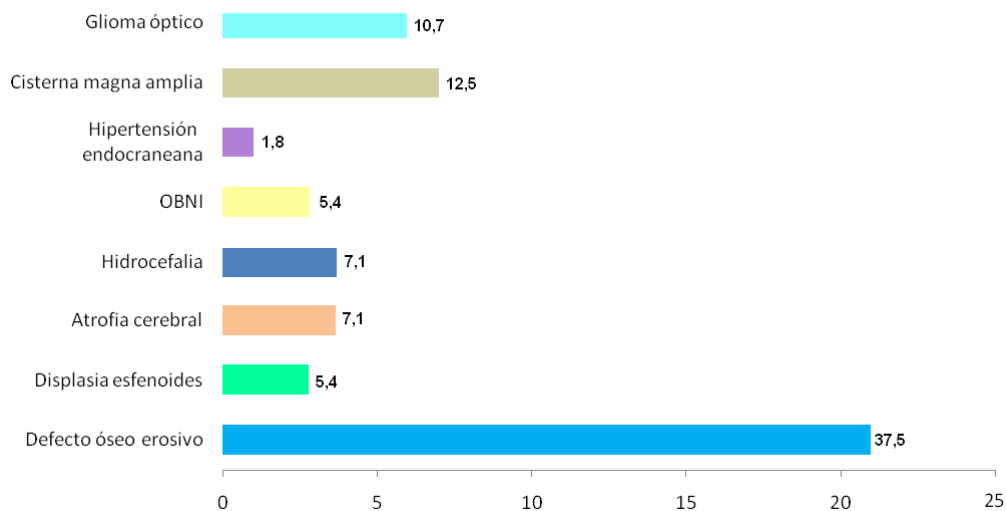


Figura 4 Alteraciones de la TAC de cráneo en 55 pacientes con NF1.

El cuadro 6 refleja el análisis estadístico relacionado con las alteraciones radiológicas encontradas en las TAC de cráneo.

Cuadro 6. Razón de probabilidades de ocurrencia de lesiones anatómicas en afectados por NF1 comparados con los controles.

| Lesiones anatómicas | Casos | | Controles | | Z | p |
|---------------------------|-------|------|-----------|-----|-------|------------|
| | n | % | n | % | | |
| Defectos óseos erosivos | 21 | 38,2 | 0 | 0 | 6,93 | 1,9E-12** |
| Displasia esfenoides | 3 | 5,5 | 0 | 0 | 2,47 | 6,71E-03** |
| Atrofia cerebral | 4 | 7,3 | 0 | 0 | 2,86 | 2,09E-03** |
| Isquemia cerebral | 0 | 0,0 | 1 | 1,8 | -0,70 | 0,23 |
| Hidrocefalia | 4 | 7,3 | 2 | 3,6 | 1,76 | 0,03* |
| OBNI | 3 | 5,5 | 0 | 0 | 2,47 | 6,71E-03** |
| Hipertensión endocraneana | 1 | 1,8 | 0 | 0 | 1,41 | 0,07 |
| Cisterna Magna amplia | 7 | 12,7 | 3 | 5,5 | 2,53 | 5,57E-03** |
| Glioma del nervio óptico | 4 | 7,3 | 0 | 0 | 2,86 | 2,09E-03** |

Z (estadígrafo) $p \leq 0,01^{**}$ $p \leq 0,05^*$

Existen diferencias estadísticamente significativas en la proporción en que se encuentran cada una de las lesiones anatómicas detectadas mediante imágenes de TAC de cráneo en pacientes con NF1 si se comparan con un grupo control, lo que resulta más marcado ante la presencia de la displasia del esfenoides, el glioma óptico, la cisterna magna amplia, los OBNI,

presencia de la displasia del esfenoides, el glioma óptico, la cisterna magna amplia, los OBNI, la atrofia cerebral y los defectos óseos erosivos. Estos resultados permiten sugerir a estas lesiones como patognomónicas de esta entidad genética.

Las lesiones osteolíticas o defectos óseos erosivos (Anexo 16) pudieran constituir un criterio diagnóstico de la NF1.

La tomografía axial computarizada (TAC) es de gran ayuda para estas y otras alteraciones. La tomografía tridimensional es extremadamente útil poniendo de manifiesto los defectos óseos así como la situación del cerebro (100).

La RMN muestra imágenes consistentes en masas de baja o mediana densidad T1 e hipertensas en T2, (“objetos brillantes no identificados”) que parecen corresponder bien a hamartomas, heterotopias, áreas locales de displasia cerebral o infartos tisulares. Estas son inaparentes en la TAC. La RMN también es superior a la TAC en la evaluación de los gliomas ópticos. Ambas alteraciones son muy características en los niños, pero carecen de complejidad clínica (1, 2, 100). Se debe evaluar con precaución la indicación de estos tipos de exámenes.

Complicaciones. La figura 5 muestra la totalidad de complicaciones presentes en la muestra. Los pacientes pueden tener más de una complicación. La más frecuente hallada en la muestra fueron los neurofibromas plexiformes, que se observaron en 19,8% del total de individuos (34 casos). Constituye una de las características que más preocupa a la población atendida con la enfermedad, tanto a los pacientes como a sus familiares (6).

Los neurofibromas, cuando se extienden por todo el plexo nervioso o parte de él o por varios fascículos de un nervio o por varias ramas de un mismo nervio largo, reciben el nombre de neurofibroma plexiforme. Estos tumores conllevan no sólo el engrosamiento de los fascículos nerviosos sino también del tejido de las zonas circundantes, muchas veces con deformidades

importantes de éstas (6, 7). Se plantea que los neurofibromas plexiformes se observan entre 10-50% de los individuos afectados (32).

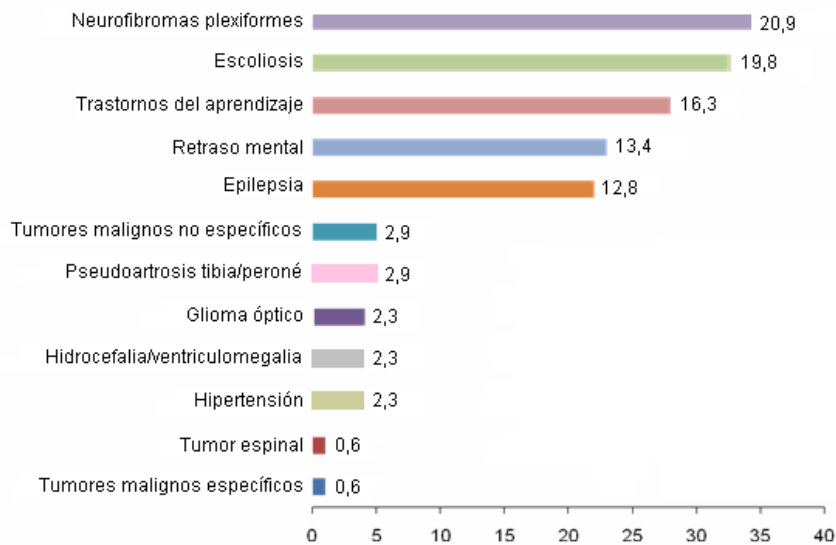


Figura 5 Complicaciones presentes en pacientes con NF1.

El mayor número de pacientes con neurofibroma plexiforme pertenece al grupo mayor de 20 años (Cuadro 7). Son más evidentes en los momentos de los cambios hormonales, como la pubertad y el embarazo (6, 7). Es por ello que el tumor deformante se encuentra con más frecuencia en los adultos en la muestra estudiada.

Cuadro 7 Distribución de pacientes con neurofibroma plexiforme según sexo y grupos de edad.

| Grupo de edad | Sexo | | | | Total | |
|------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|------------|
| | Femenino | % | Masculino | % | No. | % |
| Menor de 20 años | 7 | 19,4 | 7 | 19,4 | 14 | 38,9 |
| 20 años y más | 14 | 38,9 | 8 | 22,2 | 22 | 61,1 |
| Total | 21 | 58,3 | 15 | 41,7 | 36 | 100 |

De 34 pacientes diagnosticados con neurofibroma plexiforme, 14 correspondieron a menores de 20 años y 20 al grupo de 20 años o más. En el cuadro 7 se muestra la distribución según el sexo. La mayoría de los afectados con neurofibromas plexiformes son del sexo femenino.

En la bibliografía revisada no se abordan estudios que se refieran a la relación del sexo con esta complicación.

Estos tumores pueden convertirse en masas gigantescas, con formas aberrantes y llegar a comprometer tejidos sanos circundantes (8).

La figura 6 representa la localización de los tumores de este tipo presentes en los 34 pacientes. Predominan los que se encuentran localizados en las extremidades superiores y/o inferiores (41.1%), (Anexo 17), seguido de los que asientan en la región del tronco ya sea anterior o posterior (35.2%), y le continúan los que se encuentran en el cráneo y la cara. (Anexo 18). Algunos pacientes presentan múltiples neurofibromas plexiformes.

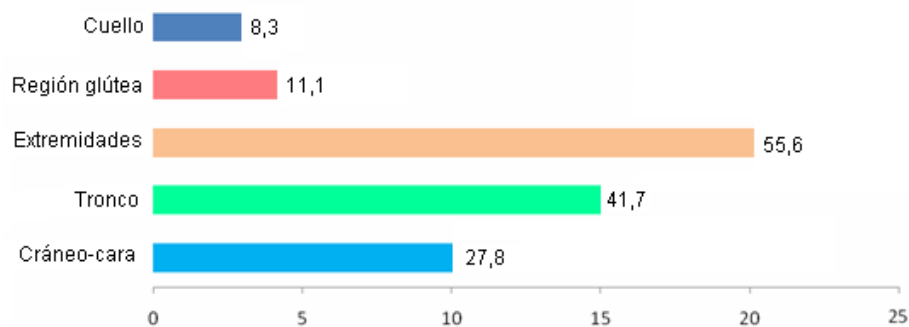


Figura 6 Localización en diferentes regiones corporales de los neurofibromas plexiformes. Se dan las frecuencias relativas porcentuales.

Las deformidades óseas craneales en la NF1 son progresivas y estos cambios pueden ser explicados por procesos directa o indirectamente relacionados con la presencia del tumor.

Los neurofibromas presentes tempranamente probablemente juegan un rol importante en el desarrollo anormal de las órbitas y el cráneo. Los tumores afectan toda la estructura orbital incluyendo globo ocular, músculos extra oculares, nervio óptico y otras estructuras nerviosas (9) (Anexo 19).

Los neurofibromas plexiformes afectan por orden de frecuencia, al tronco, cabeza y extremidades provocando una deformidad estética principalmente en la cara (8, 9). En este estudio por orden de frecuencia se afectan las extremidades, el tronco y por último la región

cráneo-facial, pero al analizar por separado los miembros superiores e inferiores y el tronco anterior del posterior, es en el cráneo y la cara, al igual, que en las extremidades donde estos tumores predominan en esta muestra (figura 7).

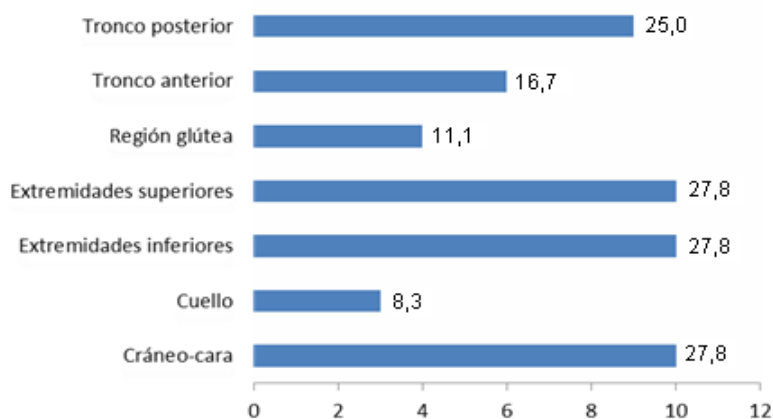


Figura 7 Localización específica de los neurofibromas plexiformes en cada región corporal.

Al afectar el cráneo y/o la cara este tumor puede llegar a comprometer el canal auditivo externo y, en consecuencia, afectar la audición, tal y como ocurre con un caso, menor de 18 años, en este estudio. Otro caso, mayor de 18 años, ha sido operado en múltiples ocasiones por un neurofibroma facial que asienta en el párpado superior, provocando impotencia funcional del párpado en esa hemicara. Los plexos preferidos en su localización dentro de la cara, corresponden a los nervios craneales y son las ramas sensitivas del trigémino, las del noveno o neumogástrico y las del décimo o vago, las que más se afectan, es decir, se alteran preferente los nervios mixtos, exceptuando el facial que aparece afectado raras veces (10-13).

El trigémino puede mostrar tumoraciones en todas sus ramas, lo cual lleva a enormes deformidades hemifaciales, con asimetría muy notoria. Sin embargo, el trastorno alcanza especialmente a los nervios de la primera rama trigeminal u oftálmica, con presencia de abultamientos tumorales en la propia órbita, en párpado superior y, muy frecuentemente en

región de las sienes y de la frente. La ocupación de la órbita por estos neurofibromas provoca exoftalmos más o menos acusado (10 -13).

Como peculiaridad, los casos que se exponen en este trabajo tienen deformación importante de la estructura donde se encuentran los neurofibromas plexiformes (Anexo 20).

Un neurofibroma plexiforme puede estar acompañado de una hiperpigmentación y/o de hipertrichosis, erosión ósea que produce dolor y otros síntomas acompañantes (5-9), lo anterior coincide con lo descrito en este trabajo en el que todos los pacientes presentan algunos síntomas y signos acompañantes. Se describe en la literatura que los cambios de textura, el dolor persistente, incremento en el tamaño del neurofibroma constituyen hallazgos clínicos de malignidad, por lo que el seguimiento clínico se impone (10 -13).

La hiperpigmentación como característica clínica estuvo presente en el 23,5% de los pacientes, la hipertrichosis afecta a un 11,7% de los mismos, así como el dolor en el sitio del neurofibroma. Los signos acompañantes propios de este tipo de tumor se observan en la figura 8. Varios signos pueden estar presentes en un paciente.

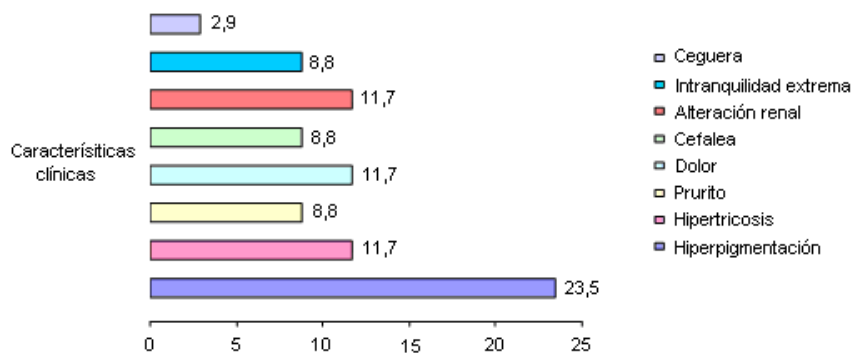


Figura 8 Signos clínicos específicos que acompañan a los pacientes con neurofibromas plexiformes.

Del total de pacientes con neurofibroma plexiforme, 19 fueron casos nuevos (55,8%) y 15 se heredaron de los padres, de ellos 10 se heredaron por vía materna, lo que representa un 29,4%, y el resto, 14,7%, fue transmitido por vía paterna.

Se describe en la literatura médica que los pacientes nacidos de madres afectadas expresan una forma más severa de la enfermedad con relación a los que proceden de padres afectados (11).

Cuadro 8 Complicaciones de los pacientes con neurofibroma plexiforme.

| Complicaciones | No. | % |
|------------------------------------|-----|------|
| Cifoescoliosis | 15 | 44.1 |
| Neurofibromas plexiforme múltiples | 12 | 35.2 |
| Retraso mental | 10 | 29.4 |
| Trastornos del aprendizaje | 3 | 8.8 |
| Asimetría de miembros | 2 | 5.8 |
| Hipertensión arterial | 1 | 2.9 |

El 100% de los casos con neurofibroma plexiforme presentó al menos otra complicación de las descritas en la NF1, predominando el retraso mental o trastorno del aprendizaje. La cifoescoliosis, los neurofibromas múltiples y el retraso mental fueron las complicaciones más frecuentes, como se observa en el cuadro 8. Algunas de estas se repiten en un paciente.

A pesar de que el tratamiento fundamental de los neurofibromas plexiforme sigue siendo quirúrgico existe un gran dilema reflejado en la literatura sobre este aspecto, dado por las complicaciones ocurridas durante el acto quirúrgico (12-13). Teniendo en cuenta la evolución y características de los casos de este estudio se consideró que se debía diseñar un protocolo útil para el diagnóstico y tratamiento de los casos con neurofibromas plexiformes (Anexo 21).

Al analizar el resto de las complicaciones en la totalidad de los pacientes atendidos con NF1 se observa que la escoliosis es la segunda que se presenta, después de los neurofibromas plexiformes. La escoliosis es frecuente en estos pacientes, ya sea por displasia en los cuerpos vertebrales o sin ella (95). Le siguen en frecuencia los trastornos del aprendizaje, los cuales se observaron en 28 pacientes (16,27%). Por la importancia de este tema, en Cuba, como parte del estudio del mapeo cerebral realizado por el Instituto de Neurociencias, y la

necesidad de conocer aspectos específicos de estos trastornos en pacientes con síndromes genéticos, se realizó un estudio especial, lo cual se refleja en el capítulo cuatro de la tesis.

Otras de las complicaciones observadas en orden decreciente en la totalidad de la muestra fueron el retraso mental o discapacidad intelectual y la epilepsia. El retraso mental o coeficiente de inteligencia por debajo del 70 percentil fue observado entre el 3-8% de pacientes con NF1 (2). En este estudio se encontraron 23 individuos con esta complicación (13,37%), la mayoría de los cuales clasificó como ligeros, según se observa en el cuadro 9. El retraso mental está relacionado con mutaciones como las microdeleciones. (2, 52).

Cuadro 9 Clasificación del retraso mental por grupo de edades.

| Clasificación | menos de 5 | 6 a 10 | 11 a 15 | 16 a 20 | más de 20 | Total |
|----------------------|-------------------|---------------|----------------|----------------|------------------|--------------|
| Ligero | - | 1 | 2 | - | 6 | 10 |
| Moderado | - | 1 | 2 | - | 2 | 5 |
| No clasificado | 3 | - | 1 | 2 | 3 | 8 |
| Total | 3 | 2 | 5 | 2 | 11 | 23 |

La epilepsia se observó en 22 casos (12,8%). Todos con tratamiento médico, excepto un paciente. De ellos, 16 fueron menores de 20 años. Se plantea que las convulsiones en la NF1 son frecuentes y pueden ocurrir a cualquier edad (52).

La minoría de los pacientes con NF1 desarrolla malignidad, lo que constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad (1-3). De los seis pacientes evaluados con lesiones malignas se presentó una niña de 13 años con un neurofibrosarcoma. Cinco pacientes presentaron tumores malignos no específicos de la enfermedad, tales como: carcinoma de útero (dos pacientes), ovario, pulmón y parótida (un paciente cada uno); pero que aparecen con mayor frecuencia en entidades donde existen mutaciones de genes supresores tumorales (40).

De igual modo fueron valorados dos pacientes de ambos sexos con tumor espinal, con la consiguiente paraplejía.

III.4.2 Características genéticas de la NF1

Mutaciones de novo y heredadas. Alrededor del 51,7% de los 172 pacientes registrados en el CPGM de Pinar del Río adquirieron la enfermedad a través de la transmisión del gen mutado de uno de los padres. El 48,3% resultó ser portador de nuevas mutaciones.

En el cuadro 10 se observa el tipo de mutación por grupos de edades. Resulta interesante que los grupos más jóvenes tuvieron un predominio absoluto de los casos productos de mutaciones de novo. Esto es más marcado en los dos primeros grupos de edades donde se presentaron en un 62,5% y un 68,4%, respectivamente. Parece que los niños afectados en familias donde no existen antecedentes de la enfermedad y por tanto no poseen una experiencia anterior de la misma acuden más a los servicios de Genética, que aquellos donde la familia ya posee uno de los padres con la enfermedad y han tenido la posibilidad de conocer más acerca de la sintomatología, complicaciones, etc. y al parecer no requieren de igual forma la asistencia a este tipo de servicios de salud en el territorio.

Cuadro 10 Tipo de mutación según grupos de edades.

| Tipo mutación | Menos de 5 | 6 a 10 | 11 a 15 | 16 a 20 | más de 20 | Total |
|----------------|------------|--------|---------|---------|-----------|-------|
| Heredada | 15 | 6 | 14 | 8 | 46 | 89 |
| Nueva mutación | 25 | 13 | 17 | 3 | 25 | 83 |

El análisis del tipo de mutación de acuerdo a su origen por grupos de edades no se refleja en otros trabajos por lo que no se puede comparar con otros estudios. Finalmente sí se observa que casi el 50% de los casos son nuevas mutaciones, esto coincide con lo que se refiere en la literatura médica (5, 6).

Cuadro 11 Relación del número de criterios diagnósticos y signos clínicos según el origen parental de la mutación heredada.

| Heredados (89) | Número de criterios diagnósticos | | | | | Totalidad de signos clínicos | | | | | X ² | R |
|---------------------|----------------------------------|----|----|---|---|------------------------------|---|----|----|---------|----------------|---------|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 o más | | |
| Del padre (29) | 5 | 6 | 13 | 4 | 1 | 1 | 8 | 7 | 7 | 6 | 48,62** | 0,446** |
| De la madre (60) | 3 | 21 | 27 | 9 | 0 | 3 | 6 | 23 | 19 | 9 | 33,28** | 0,286** |

R (Coeficiente de correlación de Spearman)

De los 89 casos heredados, 29 proceden del padre y 60 de la madre. Al relacionar el origen de la mutación heredada, es decir, casos heredados del padre y de la madre con el número de los signos clínicos hallados se encontró dependencia altamente significativa entre estas variables. Las personas que heredan la enfermedad de la madre tienen mayor probabilidad de presentar mayor número de signos clínicos, en los que se incluyen los criterios diagnósticos presentes en la muestra, como se refiere en el cuadro 11, no así los que heredan la enfermedad del padre (1, 5).

Neurofibromatosis segmentaria. Dentro de las variantes de NF1 se citan las formas segmentarias de la enfermedad, en las que teóricamente, según criterios de los dermatólogos, (97) las MCL no sobrepasan la línea media y se extienden por sectores bien delimitados. A veces también existe distribución sectorial de neurofibromas cutáneos (101, 102). Se presenta mundialmente con una prevalencia de 1,4 a 2 por cada 10000 habitantes, (103) constituyendo un mosaicismo somático resultado de una mutación postcigótica en el gen de la NF1 (101-103).

De los 172 pacientes estudiados con NF1, seis casos presentaron características típicas de una Neurofibromatosis (NF) segmentaria, representado el 3,5% del total. El momento del diagnóstico osciló entre los 9 y los 38 años de edad, incorporándose al estudio cuatro niños que representaron el 66,7% del total y dos adultos con esta entidad particular. Los adultos resultaron ser mujeres gestantes al momento del diagnóstico.

El número de pacientes con diagnóstico de NF segmentaria en la muestra justifica lo planteado por otros autores que aseguran la existencia de un subregistro de casos con esta enfermedad a nivel mundial; dado por la sutileza del cuadro clínico, que por lo general no se considera meritorio por parte de los afectados como para asistir a los servicios de salud (9). De esta forma, el diagnóstico de NF segmentaria se produce generalmente como un hallazgo resultante del examen físico realizado a pacientes por otros motivos de consulta (103, 104).

Los seis casos incluidos en el estudio comparten los criterios clínicos expuestos desde 1956 para definir la NF segmentaria (105). Dicha clasificación ha sido ampliada por Riccardi (106) y Roth (107). Tal es el caso de los pacientes con manifestaciones cutáneas de distribución bilateral; que se circunscriben a regiones limitadas o los casos con herencia demostrada en la familia. Estos casos hasta 1987 se reevaluaban para plantear otros posibles diagnósticos por no ajustarse a los criterios rígidamente establecidos, que limitaban el diagnóstico debido a la ausencia de antecedentes familiares y la no presencia de ningún indicio de compromiso sistémico (107).

De los seis pacientes que conformaron la casuística, cinco mostraron las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el hemicuerpo derecho (Anexo 20). El caso restante presentó MCL y pecas en todo el cuerpo respetando justamente una zona del hemiabdomen izquierdo, que se identifica libre de hallazgos cutáneos, por lo que se comporta inversamente al resto de los casos (Anexo 21).

La presentación de la NF segmentaria (Anexo 22, 23) es en extremo variable, otra razón por la que el diagnóstico se dificulta. Indistintamente suelen afectarse cualquiera de los hemicuerpos, siendo más frecuente la localización de las manifestaciones cutáneas a nivel de tórax, abdomen y extremidades, según la frecuencia de presentación (108).

De los otros criterios clínicos que distinguen la enfermedad, el más común fue la presencia de nódulos de Lisch, identificados en el 50% de la muestra. En los tres pacientes los nódulos en el iris se presentaron con mayor compromiso del ojo izquierdo, es decir contrario a las manifestaciones en piel.

La distribución de los hallazgos clínicos según su presencia en cada paciente se muestra en el cuadro 12.

Cuadro 12 Manifestaciones clínicas identificadas en pacientes con Neurofibromatosis segmentaria.

| Manifestaciones clínicas identificadas | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 | Paciente 5 | Paciente 6 |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Manchas café con leche | X | X | X | X | X | X |
| Pecas axilares e inguinales | X | X | X | X | X | X |
| Nódulos de Lisch | X | XX | | | X | |
| Anomalías óseas | | | | X | X | |
| Trastornos del aprendizaje | | | X | | X | |

XX Presencia de nódulos de Lisch en ambos ojos (bilateral)

Aunque las lesiones más frecuentes son las máculas hiperocrómicas y los neurofibromas, (97-99) en el estudio, estos últimos no se presentaron en ningún paciente con localización cutánea, apareciendo nódulos de Lisch que se reportan en la literatura como hallazgo raro (107).

La presentación bilateral es sumamente infrecuente y se atribuye a una doble mutación postcigótica que coincidentemente afecta el gen de la NF1. En este subtipo de la enfermedad las lesiones cruzan la línea media, generalmente sin causar daño sistémico (109).

El diagnóstico en la mujer durante la gestación se atribuye a que durante este período pueden aumentar el número y el tamaño de algunas de las lesiones presentes en los casos, como los neurofibromas. Esto es debido al incremento durante el embarazo de los receptores de hormonas esteroideas, específicamente receptores de progesterona, los que resultan notoriamente presentes en las células tumorales de la NF1 (109).

Según los resultados del examen físico y el análisis de las genealogías, los pacientes en estudio fueron reclasificados de acuerdo a los subtipos de NF segmentaria. El cuadro 13 muestra la distribución de casos según su clasificación.

Cuadro 13 Distribución de pacientes según subtipos de Neurofibromatosis segmentaria.

| Subtipos de NF segmentaria | No. | % |
|-----------------------------------|------------|--------------|
| Verdadera | 3 | 50,0 |
| Heredada | 2 | 33,3 |
| Bilateral | 1 | 16,7 |
| Total | 6 | 100,0 |

El diagnóstico de NF segmentaria se observó en cuatro casos nuevos, que pudiera estar relacionado con nuevas mutaciones, pues aparecieron en estos por vez primera en la familia sin recurrencia en hermanos. Los dos casos restantes heredaron la enfermedad de sus madres, quienes fueron diagnosticadas conjuntamente con sus hijos.

El diagnóstico de NF segmentaria familiar o heredada se describe en la literatura con relativa frecuencia después de las más recientes subclasificaciones de la enfermedad. Incluso se describe cómo hijos de padres afectados pueden desarrollar una NF1 generalizada, lo que se justifica si se asume, que la línea germinal del progenitor contiene células con la mutación (103).

Características citogenéticas

El estudio citogenético de alta resolución ha sido una de las técnicas más importantes de la citogenética humana. Las mismas han permitido la identificación de aberraciones cromosómicas sutiles relacionadas con el fenotipo de enfermedades genéticas (47).

En la figura 9 se muestra la distribución de los resultados cromosómicos realizados a 42 individuos con NF1. El porcentaje de positividad o sea de cariotipos anormales fue de un 4,7% coincidiendo con otros estudios (42, 110) que ha sido de un 4,6%. Se halló una inversión

pericéntrica del cromosoma 9 (variante cromosómica normal), que representa un 2,3%. Se discute la implicación de esta variante cromosómica en el desarrollo intelectual (111).

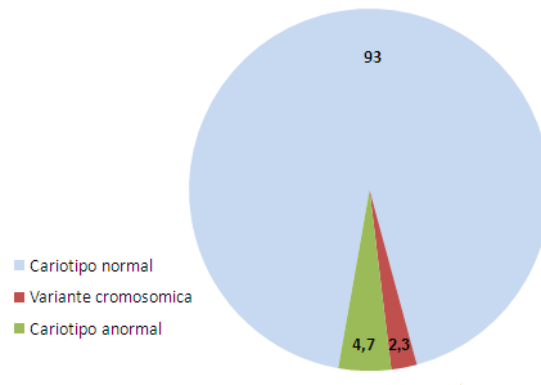


Figura 9 Distribución porcentual de los resultados de los cariotipos de 42 pacientes de NF1.

El hecho de que este estudio resulte normal en la mayoría de los pacientes afectados con NF1, no descarta la posibilidad de que presenten una delección submicroscópica detectable solo mediante técnicas de citogenética molecular. No obstante, el bandeo de los cromosomas profásicos y prometafásicos, que muestran desde 600 a 850 y más bandas ofrece una mayor resolución en el diagnóstico de pequeñas aberraciones, ya que se obtiene un cromosoma más largo, siendo mayor el número de bandas reconocidas (111).

CORRELACIÓN CARIOTIPO-FENOTIPO EN CADA TIPO DE ABERRACIÓN CROMOSÓMICA ENCONTRADA.

CASO 1

Se trata de una niña de 10 años cuyos antecedentes pre y perinatales fueron normales. Nació a las 40 semanas, con un peso de 2940 gramos, una talla de 51 cm, una circunferencia cefálica de 35 cm, una circunferencia torácica de 32 cm y un puntaje de Apgar de 8-9.

Se le realizó el diagnóstico de la enfermedad a los tres meses de nacida por la presencia de MCL diseminadas por todo el cuerpo, que llegaban a más de 15 con más de cinco milímetros

de tamaño y más de seis pecas axilares en ambas axilas. Ambos padres fueron normales al examen físico.

La niña mantuvo buen desarrollo psicomotor, pero al año debutó con una epilepsia diagnosticada por neurología infantil.

En el momento del estudio la niña presentaba cefalea intensa con mareos y síncope frecuentes, disminución de la agudeza visual y al examen físico se constató: MCL incontables y generalizadas, pecas axilares e inguinales incontables, macrocráneo, fisuras palpebrales antimongoloides.

A través de la consulta de Endocrinología se confirmó precocidad sexual, en el examen en la lámpara de hendidura se observaron nódulos de Lisch en ambos ojos en todos los cuadrantes: ojo derecho un número de 14 y ojo izquierdo un número de 11, de igual modo se confirmó en la evaluación neuropsicológica trastornos del aprendizaje.

De los exámenes complementarios realizados se recibió el electroencefalograma con irritación cortical generalizada, radiografía de cráneo: displasia del ala mayor del esfenoides.

El Cariotipo de la niña resultó ser: 46, XX; t (2; 17) (q33; q11.2q12) (Anexo 24).

El cariotipo de los padres fue normal para ambos. El cuadro clínico y el resultado de los exámenes complementarios en esta paciente son compatibles, no obstante si se tiene en cuenta su edad en el momento del estudio se pudiera pensar que evolucione hacia la presentación de otros signos más severos como los neurofibromas o tumores del SNC, de forma muy precoz.

El rearrreglo cromosómico observado en el cariotipo ha sido visto en pacientes con NF1 (45).

CASO 2

Se trata de una paciente de 40 años, sexo femenino, con el antecedente de que su mamá tuvo diez embarazos, sus dos hermanos mayores fallecieron en la etapa neonatal. No fue

posible conocer datos sobre su etapa pre ni perinatal. En la paciente no se refieren antecedentes de la enfermedad.

A los 21 años se le diagnosticó la enfermedad, encontrándose en esos momentos MCL y neurofibromas. Reseñado esto en la historia clínica de la paciente, la cual refirió dolor y prurito de los neurofibromas y dolor en ambos miembros inferiores, rodillas y en ambas manos. Actualmente la misma tiene una única hija con la enfermedad.

Al examen físico en el momento de la investigación se constató: Hipertelorismo, MCL que son incontables y generalizadas en todo el cuerpo, pecas axilares e inguinales incontables, neurofibromas periféricos incontables y generalizados, neurofibroma plexiforme en región lateral derecha del cuello, violáceo de aproximadamente 12 cm de diámetro, incoordinación motora con trastornos de la marcha, deformidad de la falange distal del 5to dedo de la mano izquierda. Limitación en los movimientos de flexión y extensión de ambas manos.

La evaluación de psiquiatría refiere retraso mental moderado y por oftalmología se informó miopía de ambos ojos.

Como complementarios se evaluó la radiografía de cráneo que mostró signos de displasia del ala mayor del esfenoides y esclerosis de la pared posterior de las órbitas.

El Cariotipo tuvo el siguiente resultado: 46, XX, del 17 (q11.2) (Anexo 25)

Los estudios de Venturin y colaboradores (112) establecen una correlación significativa entre pacientes con deleciones 17q11.2 y la presencia de dismorfias faciales entre las que se destaca el hipertelorismo, nariz ancha, fisuras palpebrales con desviación hacia abajo, epicanto, apariencia facial ruda, macrocefalia, además de otros hallazgos como son la baja talla o retardo del crecimiento, el retraso mental, las manifestaciones cardiovasculares y el desarrollo de múltiples neurofibromas. En este caso la paciente presenta algunos signos

similares a los descritos en el trabajo citado, como son el hipertelorismo, los neurofibromas y el retraso mental.

Se han identificado genes candidatos para el retraso mental, en el intervalo de la delección en pacientes con NF1, de los cuales OMG y CDK5R1 son particularmente interesantes por su función muy conocida en el desarrollo del SNC (112, 113). De igual modo se han detallado otros genes en la región 17q11 que pudieran explicar otras manifestaciones clínicas presentes en esta paciente (112).

En los dos primeros casos expuestos existen criterios clínicos comunes que apoyan la presencia de las aberraciones estructurales encontradas en el cromosoma 17, como: Dismorfias faciales y craneales, los trastornos en el sistema nervioso, en el segundo caso se añaden los neurofibromas.

Si se tiene en cuenta que los pacientes con grandes deleciones frecuentemente sufren las manifestaciones más severas de la enfermedad (anomalías faciales, retraso mental y desarrollo tumoral), que el grupo de pacientes con NF1 con mutaciones intragénicas, entonces, se puede tomar en consideración que los estudios de alta resolución en la NF1 pudiera ser indicado a pacientes preseleccionados con esta enfermedad y que presenten además dismorfias faciales, retraso mental, neurofibromas y/o tumores malignos.

CASO 3

Se trató de un paciente de 12 años de edad, masculino, en el cual no se refirió riesgos en el período pre y perinatal. Fue producto de un parto a las 39 semanas, el cual fue eutócico. Sus padres son sanos, no tienen NF1.

Al examen físico se evidenció: MCL incontables y generalizadas, pecas inguinales y axilares incontables y generalizadas, escoliosis y pectus excavatum.

Se valoró el informe psiquiátrico que reflejó retraso mental ligero.

Además se evidenció disminución de tamaño de ambas órbitas en la radiografía de cráneo.

El cariotipo reflejó una variante cromosómica: 46, XY, inv (9) (p11; q13), la cual se consideró de novo, pues ambos padres tuvieron cariotipos normales.

La inversión pericéntrica del cromosoma 9, representó el 2,3% de la muestra. Esta inversión se manifiesta por cambios en la posición del centrómero, constituyendo el 40% del total de las inversiones, por esta razón este rearrreglo cromosómico es considerado como **polimorfismos o heteromorfismos cromosómicos**. Su frecuencia oscila entre 1-2% en la población general y habitualmente son heredados. Su ocurrencia de novo ha sido reportada en asociación con alguna repercusión fenotípica, que hipotéticamente pueden estar en relación con rearrreglos en zonas heterocromáticas con afectación de pequeñas regiones de eucromatina adyacente; así mismo pudiera justificarse las manifestaciones clínicas asociadas por la presencia de genes en esta zona heterocromática, cuyas funciones aún se desconocen. Esta explicación hace más compleja la correlación fenotipo – cariotipo (111).

En este paciente no se puede precisar si existe asociación causal entre ambos fenómenos (Retraso mental e inversión pericéntrica del cromosoma 9), o si la complicación presente es debida a la NF1.

El cariotipo de alta resolución en sangre periférica brinda una herramienta más, para el asesoramiento genético en estas familias y la prevención, ya sea de las complicaciones o de la enfermedad, ayudando a un mejor nivel de vida en la población afectada.

III.4.3 Familias en las que concommitan miembros con NF1 y otras alteraciones genéticas.

Familia 1, procedente del municipio San Juan y Martínez, provincia Pinar del Río, representada por una familia nuclear con cinco miembros, tres de ellos del sexo masculino y

dos del sexo femenino que acudieron al servicio de genética por presentar alteraciones dérmicas, en dos de sus integrantes. (Anexo 26).

El paciente III-2, fue el propósito, con 18 años de edad, el cual está afectado con NF1. Al examen físico se observó en la piel más de seis MCL en hemitórax izquierdo, en región anterior y posterior del cuello y en el tronco con diámetros variables que oscilaron entre 0,5 hasta 5 cms, con bordes bien definidos. Pecas en región axilar izquierda con diámetros de 0,1-0,3 cms, incontables en cuanto al número de ellas.

En los exámenes complementarios se constató mediante RX de cráneo: Displasia y esclerosis del ala mayor del esfenoides, esclerosis de las órbitas y aumento del diámetro anteroposterior de la silla turca. Cariotipo: 46, XY.

El informe de psiquiatría reflejó coeficiente de inteligencia: percentil 10 rango IV. Inferior al término medio. La evaluación de oftalmología refirió: en el ojo izquierdo más de diez nódulos de Lisch en el sector inferior temporal, ojo derecho, siete nódulos de Lisch en el sector inferior nasal y temporal.

La paciente III-3, femenina, hermana del propósito, con 11 años de edad, cuyos datos positivos al examen físico reflejaron que el miembro inferior izquierdo estaba aumentado de volumen con presencia de múltiples malformaciones vasculares e hipertrofia, dos lesiones ulcerosas a nivel de rodilla. Resto del examen físico sin alteraciones. Examen oftalmológico: Sin alteraciones. Se concluyó el diagnóstico como un Síndrome Klippel Trenaunay Weber.

La NF1 es una enfermedad altamente variable en su expresión, con síntomas y signos que pueden comenzar al nacimiento y continuar para toda la vida, los hallazgos fenotípicos pueden ser divididos en manifestaciones tumorales y no tumorales, estas últimas incluyen manifestaciones pigmentarias, displasias esqueléticas y vasculares así como discapacidad

intelectual, como se describe en el propósito de la familia 1, con excepción de las complicaciones vasculares que no están presentes en este caso (1-6).

Resultó interesante que la hermana del propósito padezca de una enfermedad genética diferente, llamada Klippel-Trenaunay-Weber, es un síndrome con hemangiomas e hipertrofia de los tejidos y puede acompañarse de severos defectos cardiacos y en la misma se reporta agregación familiar, lo cual no se presenta en esta familia, no se encuentra evidencias en la literatura de la coexistencia de estas dos enfermedades genéticas diferentes en una misma familia (115-117).

Familia 2, perteneciente al municipio Sandino, provincia Pinar del Río, representada por 36 miembros, 20 de ellos del sexo masculino y los que restan del sexo femenino. El propósito, de 32 años, que se refleja como la persona III-7 en el árbol genealógico, acudió a los servicios de genética por sospecha de embarazo, y antecedentes familiares de individuos con Distrofia Muscular de Duchenne y otros miembros de la familia con MCL. (Anexo 27).

Al examen físico: en la piel se observaron MCL que se distribuyen en la región anterior y derecha del cuello y el tronco extendiéndose hasta la parte proximal del brazo derecho. Se presentan además pecas en región axilar izquierda con diámetros de 0,1-0,3 cms, incontables.

El examen oftalmológico reflejó en el ojo izquierdo tres nódulos de Lisch.

En el estudio de portadoras realizado a varias mujeres de la familia, mediante análisis de ligamiento con el marcador 3'CA, resultaron portadoras del gen Duchenne: I-2, II-2, II-7, II-12, III-7.

Se concluye que se trata de una gestante con diagnóstico de: Neurofibromatosis segmentaria y portadora de una Distrofia Muscular de Duchenne. La propósito acudió al servicio de Genética debido al antecedente de una interrupción de embarazo anterior por presentar el

feto una cardiopatía congénita compleja (Hipoplasia de cavidades cardíacas izquierdas y de la aorta). Esta alteración cardiovascular pudo ser una manifestación severa prenatal de la NF1, aunque específicamente esta anomalía no se ha descrito en la literatura médica.

Los hallazgos encontrados en ambas familias son novedosos y de gran interés para los profesionales de la salud y sobre todo los que trabajan en la Genética Médica y que brindan el asesoramiento genético a pacientes y familias en riesgo o afectadas por alguna enfermedad genética.

Familia 3.

La tercera familia tiene un miembro de 17 años de edad (individuo III-1 del árbol genealógico, (Anexo 28) del sexo masculino, perteneciente al municipio San Juan y Martínez, provincia Pinar del Río, que acudió a Genética por MCL. No existe el antecedente de alteraciones de la piel en ningún otro miembro de la familia.

Al examen físico se observó: cifoescoliosis, en la piel MCL diseminadas por todo el cuerpo desde el cuello hasta los miembros inferiores respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies, con diámetros variables que oscilan desde 0,5 hasta siete centímetros, con bordes bien definidos e incontables y pecas inguinales y axilares con diámetros de 0,1-0,3cm, incontables. Se constató además lesiones eritemato escamosas en miembros inferiores que empeoran durante los meses de invierno, folículos prominentes y marcado engrosamiento de la piel a nivel de las palmas de las manos y las plantas de los pies.

La evaluación de psiquiatría concluyó que el paciente presentaba retraso mental moderado.

Dentro de los exámenes complementarios se evaluó el RX cráneo con aumento diámetro anteroposterior de la silla turca y signos de oteoclerosis. Se constató en la radiografía de columna: Cifoescoliosis, en la TAC de cráneo: cisterna magna amplia y la RMN cráneo fue normal. El cariotipo fue normal (46, XY).

La biopsia de piel arrojó un fragmento con ligera acantosis irregular e hiperqueratosis, con hiperpigmentación de la capa basal. Presencia de melanina en la dermis superior.

Conclusiones de la biopsia: Ictiosis

Del cinco al 20% de todos los pacientes que portan deleciones heterocigóticas tienen involucrados genes contiguos al gen NF1 ó abarcan 1.4Mb de este gen, lo que es llamado "Síndrome de microdelección del gen NF1". Esta condición es caracterizada por un fenotipo con mayor expresión que el observado en los pacientes con NF1 clásica, en particular muestran retraso mental que puede llegar a ser severo, así como otras manifestaciones del SNC, defectos óseos y alteraciones dérmicas (118-122), estas últimas se describen en el propósito, definiéndose como una ictiosis y constituyendo una entidad asociada a la NF1.

Se han identificado seis genes candidatos para el retraso mental, en el intervalo de la delección en pacientes con NF1, de los cuales OMG y CDK5R1 son particularmente interesantes por su función muy conocida en el desarrollo del SNC, los productos de CDK5R1 y el gen p53 forman un complejo presente en la membrana del complejo de Golgi, por lo tanto su alteración bloquea la formación íntegra de estas membranas, traduciéndose en una disregulación del normal desarrollo neuronal, el gen OMG es un potente inhibidor del crecimiento neuronal, que en conjunto con la disregulación de los factores de crecimiento han sido sugeridos a ser el mecanismo patogénico que explica el retraso mental (112).

Se han identificado muchos genes en la región 17q11 que pudieran explicar otras manifestaciones clínicas presentes en este paciente: gen CCZS (17q11-q12): Produce opacidad congénita de la córnea; gen ERBB2 (17q11.2-q12): Relacionado con el desarrollo oncogénico; gen KRT (17q11-q12): Codifica para la queratina que actúan con genes HOX para el desarrollo dérmico y neuronal; gen SLC6A4 (17q11.1-q12): Transportador de la serotonina; gen VBCH (17q11.2): Relacionado con la hiperostosis cortical generalizada (112).

Estos genes descritos anteriormente tienen relación con los hallazgos clínicos que se presentan en este paciente como el retraso mental y las alteraciones observadas en los estudios imagenológicos craneales.

Se han identificado genes en la región 17q11 y otros que flanquean esta zona que pudieran explicar las manifestaciones clínicas presentes en este paciente como el gen KRT1 y el gen KRT10 (17q21-q22) que codifica para la queratina, que interactúan con los genes HOX para el desarrollo dérmico y neuronal, entre otros (123). La identificación de estas alteraciones génicas puede ser realizada mediante técnicas de estudio molecular (124).

Se han descrito familias en la que algunos de sus miembros muestran lesiones eritematosas e hiperqueratósicas propias de una ictiosis, similar a este paciente, lo cual es causado por mutación en el gen keratin 1, por cambio de isoleucina a treonina en el codón 479 (125).

Abordar el estudio de la NF1 brinda la posibilidad de ofrecer un asesoramiento genético con un enfoque integral de cada afección que se puede presentar en un mismo paciente y que puede obedecer a un mismo origen genético, el síndrome de microdelección.

A modo de resumen, en el anexo 29, se exponen los porcentajes de aparición de los rasgos principales, accesorios y las complicaciones de los casos del presente trabajo y los descritos en la literatura (2). Parte de estos hallazgos fueron discutidos en el informe de esta investigación.

III.5 Conclusiones del capítulo

1. La delineación clínica de la enfermedad varía en la niñez y la adolescencia en relación con la adultez, es decir la penetrancia de cada signo clínico es edad dependiente.
2. La gran mayoría de las zonas corporales no escapan de la presencia de las manchas, aunque éstas y los otros signos no se observan con la misma frecuencia en las diferentes partes del cuerpo.

3. Alteraciones como las lesiones óseas erosivas en cráneo son útiles para el diagnóstico de la enfermedad.
4. Especial atención se debe prestar a pacientes con neurofibromas plexiformes. Durante el asesoramiento genético se debe advertir sobre la posibilidad de que estos aparezcan en la descendencia, aunque los padres no los presenten, más aún cuando la afectada es la madre.
5. Los casos por mutaciones de novo fueron mejor evaluados en la niñez. Los afectados heredados de la madre tuvieron mayor número de criterios diagnósticos y complicaciones de la enfermedad, por lo que se evidenció el fenómeno de impronta genómica en los casos estudiados.
6. Aunque fue infrecuente la presencia de la Neurofibromatosis segmentaria contribuyó al incremento de la enfermedad en el territorio.
7. La interpretación del resultado del estudio citogenético aportó a la caracterización genética de los casos, facilitando la prevención de la enfermedad en las familias con resultados citogenéticos positivos.
8. Estudios moleculares favorecerían diagnósticos más específicos de la genética de la NF1, sobre todo en casos con asociaciones con otras alteraciones genéticas en la familia y en el propio individuo, como las que se presentaron.

Neurofibromatosis 

ANEXOS (Capítulo III)

Anexo 12

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.
- El estudio será realizado solo por personal especializado para ello y entrenado específicamente para el trabajo con los pacientes incluidos en la presente investigación.

ALTERNATIVAS

Existen otro tipo de exploraciones no radiológicas, endoscópicas, incluso quirúrgicas, que pueden dar información sobre su enfermedad. Sin embargo, en su caso se ha considerado que la información más precisa la va a proporcionar esta exploración.

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 13 Consentimiento informado para cariotipo de alta resolución

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

EDAD: _____ **SEXO:** _____

DIRECCIÓN PARTICULAR: _____

CONSULTA DONDE SE ATIENDE: _____

NOMBRE Y APELLIDOS DEL MÉDICO QUE LO ATIENDE:

DECLARACIÓN

Por este medio expreso mi consentimiento a participar en la investigación: Cariotipo de alta resolución en la Neurofibromatosis 1. La misma se desarrolla en el Centro Nacional de Genética Médica y en el Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río.

Antes de la primera toma de muestra y en consulta con el médico he sido informado que:

- 1- La investigación en la que me incorporo no contempla ningún tratamiento especial.
- 2- Se tomarán muestras de sangre para estudiar mutaciones cromosómicas. Esta muestra será tomada con previa citación.
- 3- La recolección de la sangre se hará por el personal autorizado para ello del Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río.
- 4- Al participar en esta investigación no me expongo a ningún riesgo físico adicional ni de ningún otro tipo.
- 5- Si los resultados recomiendan alguna intervención seré informado oportunamente por parte de mi médico.

6- Los resultados que se publiquen no incluirán mi nombre ni el de mis familiares.

7- Puedo abandonar la investigación en el momento en que crea conveniente sin perjuicio para mi salud.

Y para que así conste, firmo la presente a los _____ días del mes de _____ del año _____, en Pinar del Río, Cuba.

Firma

Anexo 14 Técnica de cariotipo de alta resolución.

Reactivos empleados:

- RPMI 1640
- Suero fetal bovino
- Fitohemaglutinina (pha)
- Timidina (2,4mg/ml)
- Colcemid
- Solución hipotónica : Kcl 0.075 mol/l
- Fijador : 3:1 metanol : ácido acético
- L-glutamina

PROCEDIMIENTO

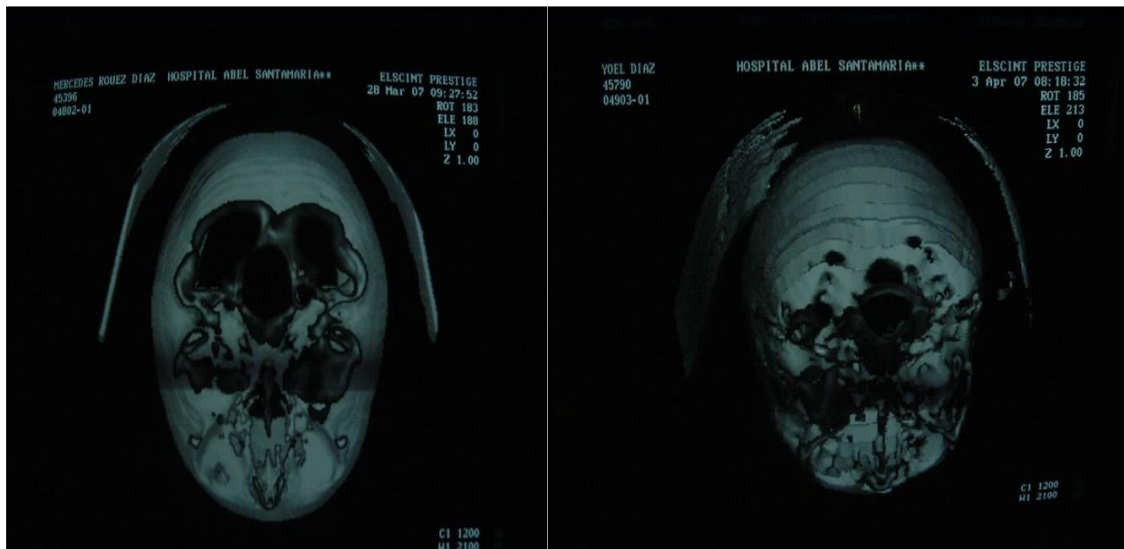
Se tomaron cinco mililitros (ml) de sangre por pacientes en jeringuillas previamente heparinizadas.

Para la siembra de las muestras, se utilizó ocho ml de medio de Cultivo suplementado con suero fetal bovino y sangre total. Se incubó por 68 h a 37 grados. Por cada individuo se montaron frascos de cultivos, cinco horas antes de comenzar el proceso se colocó timidina 100 ul se incubó por 5 horas, se aplicó colcemid 50ul y se mantuvo a 37 grados por 10 minutos (min.), se centrifugó durante 10 min., posteriormente se aplicó solución hipotónica Kcl0.075 M se centrifugó nuevamente, se realizó una prefijación y después se realizaron varios lavados con solución de ácido acético, se extendió la muestra y a los 5 días se procedió a realizar las bandas GTG. Todo este proceso se realizó gracias a la introducción y estandarización de las técnicas citadas en el protocolo de J.Yunis (1981).⁽⁴⁸⁾ Posteriormente la observación microscópica requirió de un personal entrenado para ello y utilizando el Cytovision, un microscopio de alta resolución que permite ver los cromosomas con mejor calidad, además da la posibilidad de fotografiar y guardar las imágenes en el ordenador, se realizó el análisis y clasificación de más de diez metafases, con resolución que oscilaba entre 550 y 850 bandas atendiendo a los criterios de clasificación del ISCN 1995 (49).

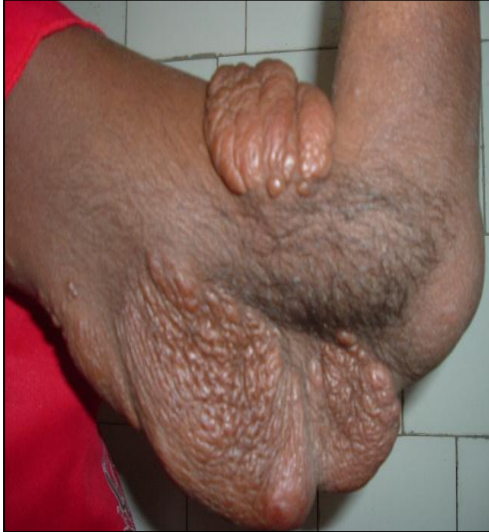
Anexo 15 Palmas con máculas hiperpigmentadas en mujer con NF1



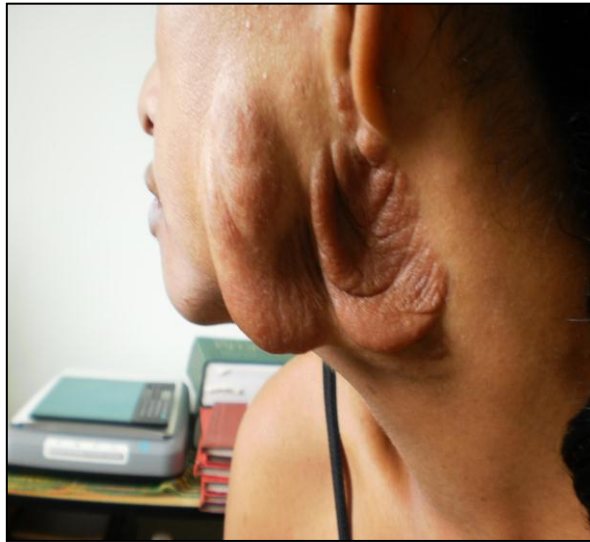
Anexo 16 Defecto óseo observado en TAC de cráneo con reconstrucción tridimensional.



Anexo 17 Neurofibroma plexiforme en extremidades superior e inferior en dos pacientes con NF1 del sexo femenino y masculino respectivamente



Anexo 18 Neurofibroma plexiforme de la cara en una paciente



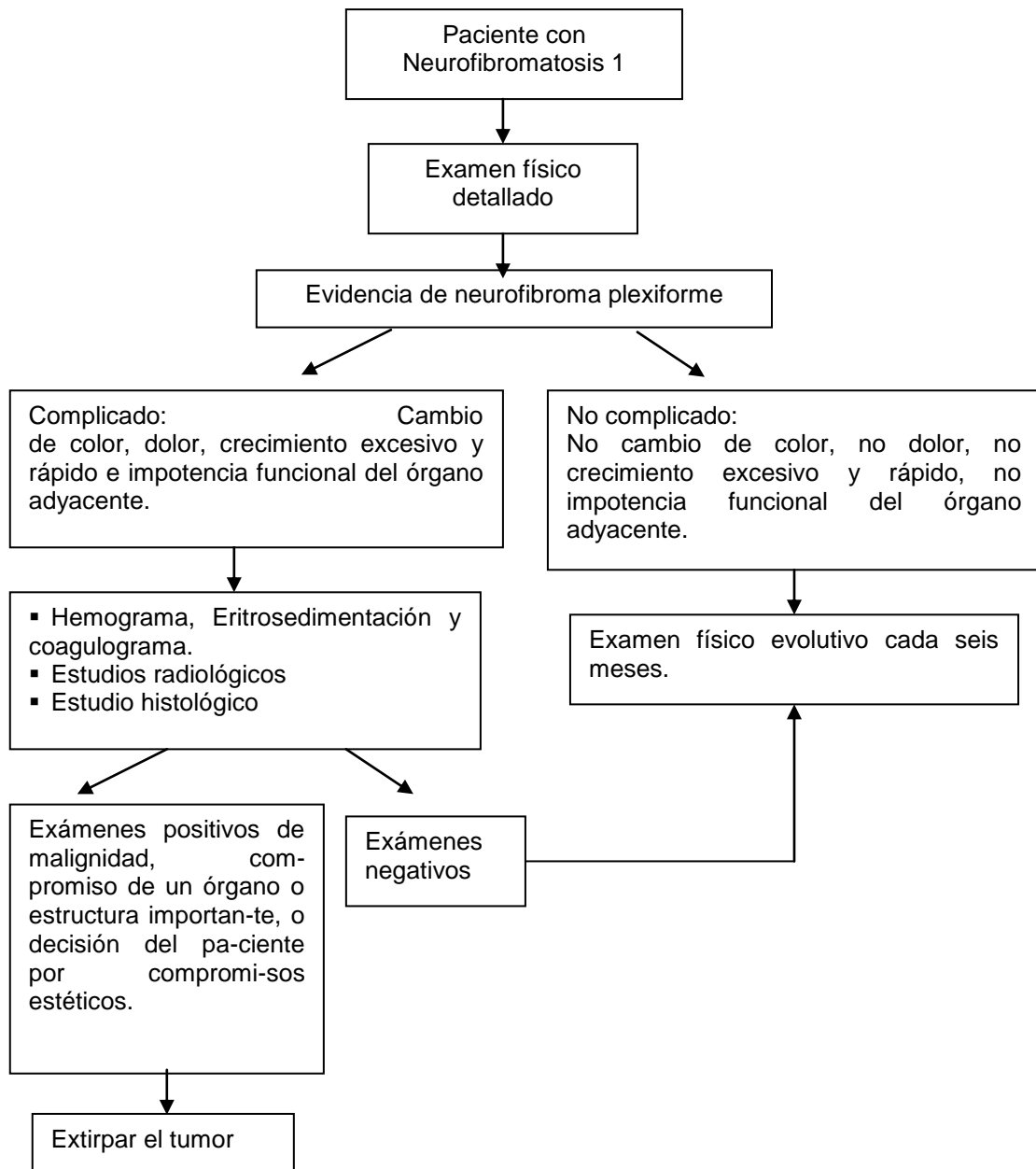
Anexo 19 Tumor que afecta globo ocular, músculos extraoculares y nervio óptico en un hombre con NF1.



Anexo 20 Deformación en estructuras por neurofibromas plexiformes (paladar y región glútea) en dos mujeres con NF1.



Anexo 21 Protocolo útil para el diagnóstico y tratamiento de los casos con neurofibromas plexiformes



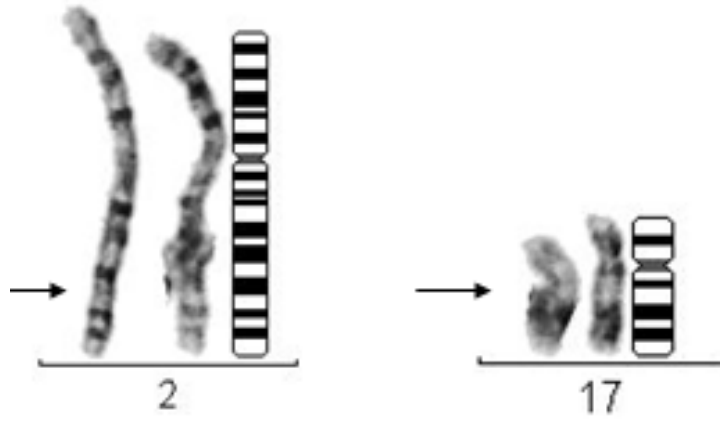
Anexo 22 Uno de los seis pacientes con NF segmentaria en un joven.



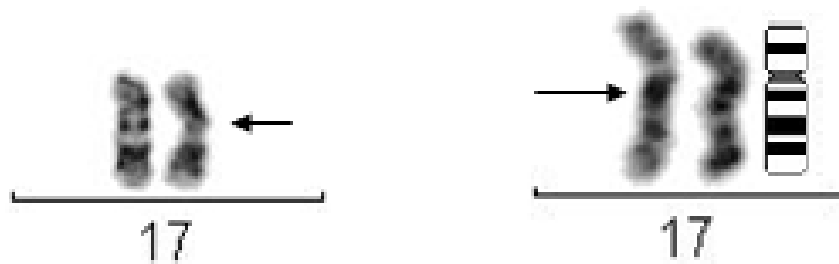
Anexo 23 Paciente femenina con Neurofibromatosis segmentaria con manifestaciones de NF1 en todo el cuerpo, excepto en hemiabdomen izquierdo



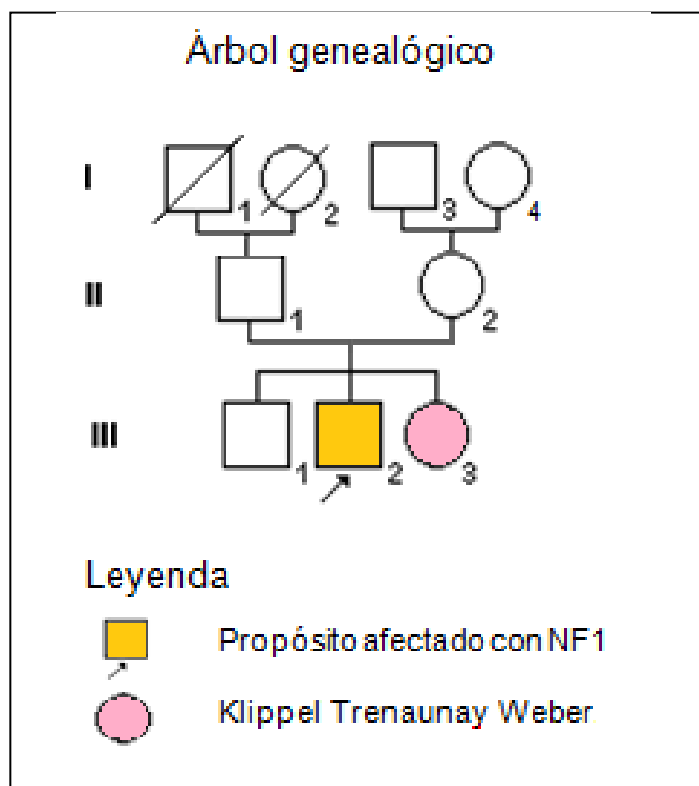
Anexo 24 Translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 2 y el brazo largo del cromosoma 17.



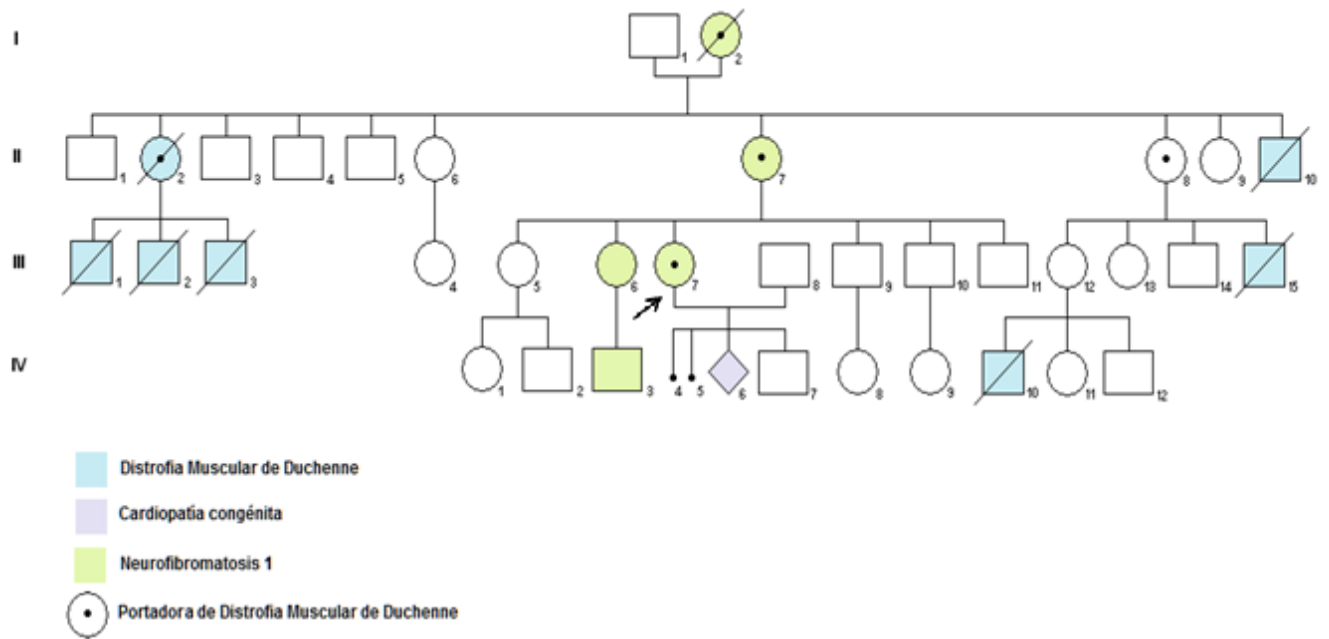
Anexo 25 Delección intersticial 17 q 11.2.



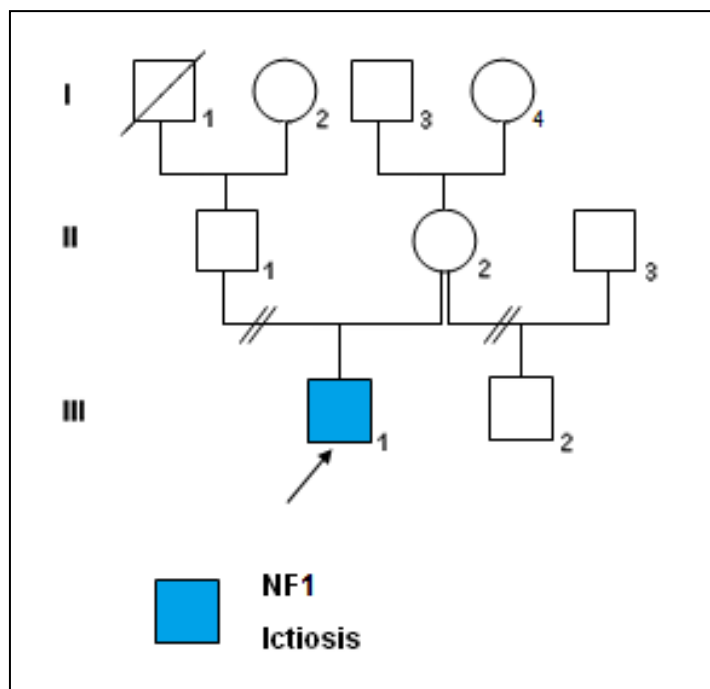
Anexo 26 Familia con un hijo con NF1 y una niña con Klippel Trenaunay Weber.



Anexo 27 Familia 2 con NF1, DMD y otras alteraciones



Anexo 28 Familia 3 con individuo con NF1 e Ictiosis



Anexo 29 Comparación de los signos clínicos de los pacientes con NF1

| Rasgos de la enfermedad | Frecuencia (%) | | Edad de presentación |
|---|------------------|------------------|--|
| | Referido por (2) | Presente estudio | Referido por (2) |
| Rasgos mayores definidos | | | |
| Manchas café con leche | >99 | 100 | Nacimiento-Pubertad |
| Pecas | 67 | 74,4 | Nacimiento-Pubertad |
| Neurofibromas periféricos | >99 | 42,4 | ≥7 años, usualmente después de la pubertad |
| Nódulos de Lisch | 90-95 | 30,8 | ≥3 años |
| Rasgos menores definidos | | | |
| Macrocráneo | 45 | 38,4 | De nacimiento |
| Baja talla | 31,5 | 11,6 | De nacimiento |
| Complicaciones | | | |
| Neurofibromas Plexiformes | | | |
| Todas las lesiones | 30,0 | - | 0-18 años |
| Lesiones en cabeza y cuello | 1,2 | 7,6 | 0-2 año |
| Lesiones en miembros/tronco asociados con hipertrofia significativa en piel y hueso | 5,8 | 20,3 | 0-5 años |
| Retraso Mental | | | |
| Ligero | - | 5,8 | - |
| Moderado | 2,4 | 2,9 | 0-5 años |
| Severo | 0,8 | - | - |
| No explorado | - | 4,7 | - |
| Trastornos del aprendizaje | 29,8 | 16,3 | - |
| Epilepsia | | | |
| Causa desconocida | 4,4 | - | - |
| Complicación secundaria enfermedad | 2,2 | 12,8 | De toda la vida |
| Ipsiarritmia | 1,5 | - | 0-5 |
| Tumores SNC | | | |
| Glioma óptico | 1,5 | 2,3 | 0-20 |
| Otros tumores del SNC | 1,5 | - | De toda la vida |
| Neurofibroma espinal | 1,5 | 0,6 | De toda la vida |

| | | | |
|---|---------------------------|------|------------------------|
| Estenosis acueducto | 1,5 | 2,3 | 0-30 |
| Maligno | | | |
| Sarcoma nervio periférico | 1,5 | 0,6 | De toda la vida |
| Rabdomiosarcoma pelviano | 1,5 | - | 0-5 |
| Complicaciones ortopédicas | | | |
| Escoliosis, requiere cirugía | 4,4 | 1,7 | 0-18 |
| Escoliosis, menos severa | 5,2 | 19,8 | - |
| Pseudoartrosis | 3,7 | 2,9 | 0-5 |
| Muesca vertebral en escalón | 10,0 | - | De toda la vida |
| Neurofibromas gastrointestinal | 2,2 | - | De toda la vida |
| Estenosis arteria renal | 1,5 | - | De toda la vida |
| Feocromocitoma | 0,7 | - | ≥10 años |
| Cáncer duodenal | 1,5 | - | ≥10 años |
| Glaucoma congénito | 0,7 | - | 0-1 |
| Xantogranuloma | 0,7 | - | 0-5 |
| Complicaciones que se asocian a la NF1 | | | |
| Displasia ala del esfenoides | - | 5,4 | Congénito |
| Meningocele torácico | Frecuencia estimada ≤1 | - | De toda la vida |
| Formas atípicas de leucemia en la niñez | - | - | 0-18 |
| Enfermedad cerebrovascular | - | - | Usualmente en la niñez |
| Defectos óseos conocidos del cráneo | - | 12,2 | - |
| Aumento cisterna magna | - | 4,1 | - |

CAPITULO IV

**ESTUDIO NEUROCOGNITIVO PARA EL DIAGNÓSTICO
DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS EN EL APRENDIZAJE.
ANALISIS DE MARCADORES MORFOMÉTRICOS
CEREBRALES.**

CAPÍTULO IV. ESTUDIO NEUROCOGNITIVO PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS EN EL APRENDIZAJE. ANALISIS DE MARCADORES MORFOMÉTRICOS CEREBRALES.

IV.1 Información preliminar

Los pacientes con NF1 desde el punto de vista neuropsicológico, presentan disminución del nivel intelectual respecto a la media de los sujetos que no lo poseen. La presencia del síndrome de déficit de atención con hiperactividad así como la depresión originada en parte por los signos dismórficos externos, los cuales progresan con la edad, además de las limitaciones importantes en la vida estudiantil y en el campo laboral (1- 3).

Los problemas psicológicos repercuten en la función cognitiva, manifestándose especialmente con dificultades para el aprendizaje, deficiencias de orientación viso-espacial, retraso en la adquisición del lenguaje, memoria espacial, planificación y ejecución de las actividades, y déficit de atención, trastornos que se observan con frecuencia en sujetos con NF1 (11,12).

Existen poblaciones con indicadores de riesgo clínico-genético como el bajo peso al nacer y la presencia de síndromes genéticos, en las que se ha detectado la presencia de trastornos del aprendizaje (TA) como parte de su perfil cognitivo. Las mismas constituyen modelos naturales de especial interés para la neuropsicología cognitiva, pues la presencia de alteraciones cognitivas en este tipo de población puede estar relacionada de un modo directo con la presencia del síndrome y con las propiedades estructurales y funcionales del cerebro asociadas a este (68).

Los síndromes genéticos que cursan con trastornos específicos del aprendizaje permiten estudiar un fenotipo neurobiológico homogéneo. De ahí la importancia de evaluar la cognición

en la NF1 (60). La NF1 constituye un modelo excepcional para conocer las bases biológicas de los trastornos específicos del aprendizaje.

La elevada frecuencia de los TA en la NF1 y los elementos referidos anteriormente condujo al estudio de los mismos en dichos pacientes.

IV.2 Objetivos

Con la finalidad de evaluar características neurocognitivas y las anomalías estructurales en el cerebro de niños con NF1 en la población objeto de estudio se tuvieron en cuenta los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar si existen alteraciones en las capacidades lectoras y numéricas básicas de los escolares con NF1.
2. Evaluar si existen variaciones en la morfometría cerebral de niños con NF1 que presentan dislexia y discalculia del desarrollo.

IV.3 Material y método

Tipo de estudio. Se realizó un estudio analítico y transversal, en la provincia Pinar del Río, en el Instituto de Neurociencias de Cuba y en el hospital CIMEQ, en La Habana, entre los meses de febrero y julio de 2007.

a) Caracterización del universo

Niños con NF1 que en el momento del estudio tenían entre 7 y 14 años (edades para las cuales están diseñado los test evaluadores para la detección de los TA), residentes en la provincia Pinar del Río.

b) Muestra. 32 niños con NF1 entre 7 y 14 años registrados y atendidos en el CPGM de Pinar del Río, que cumplieron el siguiente criterio de inclusión.

- Consentimiento informado de la familia.

c) Diseño del estudio

Al total de niños con las características descritas se les realizó una evaluación neurocognitiva en el CPGM de Pinar del Río. Dicha evaluación fue realizada por la autora del presente trabajo, para lo cual recibió entrenamiento en la aplicación de las pruebas neuropsicológicas correspondientes en el Departamento de Neurocognición Escolar del Centro de Neurociencias de Cuba.

A estos niños se les aplicaron los siguientes instrumentos evaluativos:

- Pruebas de inteligencia: Test de matrices progresivas coloreadas de Raven (Anexo 30).
- Pruebas de rendimiento: Pruebas pedagógicas, Español (Test Lect) y Matemática (Test Mat) (Anexo 31).
- Baterías neurocognitivas computarizadas: Maximat (tiempo de reacción simple, enumeración dígitos, comparación de dígitos y cálculo mental) y MiniBTL (lectura de palabras y pseudopalabras) (Anexo 32).

Se compararon los resultados de la muestra de NF1 contra las normas de cada instrumento evaluador (29, 68, 77).

El estudio morfométrico se realizó a niños con NF1 y trastornos del aprendizaje (NF1_TA). A ellos se les realizó una evaluación neuropsicológica como parte del estudio. Se les indicaron estudios específicos de coeficiente de inteligencia y registro de imágenes anatómicas y ponderadas en difusión de resonancia magnética estructural. Se seleccionó un grupo control procedente de La Habana, los cuales debían cumplir los siguientes criterios:

- Sujeto en que no fue confirmada la presencia de NF1 ni de TA (dislexia y/o discalculia del desarrollo).
- Consentimiento informado de la familia.

Todos los niños incluidos en el estudio (grupos NF1_TA y control) fueron evaluados con las pruebas neurocognitivas.

Al grupo control se les realizaron las mismas pruebas que las que se desarrollaron a los afectados con NF1 para lograr el objetivo 1. A ambos grupos (NF1_TA y grupo control) se les realizó además:

- Test de vocabulario de Peabody (Anexo 33).
- Span de dígitos (progresivo y regresivo) del WAIS-III (Anexo 34).
- Test de lateralidad de Edinburg (Cuestionario de manualidad) (Anexo 35).

Protocolo de Registro de Imágenes de Resonancia:

Se registraron imágenes anatómicas de alta resolución (MPRAGE) de todo el cerebro usando un equipo Siemens Symphony de 1.5T (Erlangen, Germany) y una secuencia EPI de un solo volumen (160 cortes de 1mm de grosor en orientación sagital; resolución de 1x1 mm² en el plano; TE/TR = 3.93 ms / 3000 ms).

Adicionalmente fueron registradas 12 imágenes anatómicas ponderadas en difusión y una imagen b=0 para cada sujeto con los siguientes parámetros: 50 cortes de 3mm de grosor; b=1200 s/mm² para las imágenes ponderadas; resolución espacial de 2 x 2 mm² en el plano; TE/TR =160 ms /7000 ms. El registro se repitió cinco veces para mejorar la relación señal/ruido. Se adquirieron imágenes de Fase y Magnitud de una secuencia T2 gradiente echo con TE=7.71 ms and 12.47msm para mejorar la calidad de los datos de las imágenes ponderadas en difusión.

d) Estrategia para diagnóstico, seguimiento y manejo de la Neurofibromatosis 1.

Se diseñó una estrategia para el diagnóstico, seguimiento y manejo de la enfermedad en la provincia teniendo en cuenta los resultados clínicos- genéticos encontrados en este estudio. Dicha propuesta se estratificó por grupos de edades.

e) Definición y operacionalización de las variables

Edad: Se consideró a los niños de 7 a 14 años de edad tanto en los casos como en los controles. Se tomó la edad en años referida en el momento del estudio por la persona o tutor.

Las siguientes variables corresponden al diagnóstico de los trastornos del aprendizaje.

Trastornos específicos en el Aprendizaje (TA): Se clasificó en:

Dislexia del desarrollo: subtipo dislexical, subtipo disfonológico y subtipo mixto. Para ello se definió: Desaprobado en el Test Lect. y mayor o igual al 10 percentil en el Test de Raven.

Para el subtipo dislexical: < 2 DS en lectura de palabras, para el subtipo disfonológico: < 2 DS en lectura de pseudopalabras, para el subtipo mixto: < 2 DS en lectura de palabras y lectura de pseudopalabras (variable cualitativa nominal politómica).

Discalculia del Desarrollo: Subtipo déficit en el cálculo mental; subtipo déficit en las capacidades numéricas básicas y subtipo déficit en las capacidades numéricas básicas y el cálculo mental. Para ello se consideró desaprobado en el Test MAT. Mayor o igual del 10 percentil en el test de Raven. Para el subtipo déficit en el cálculo mental: < 2 DS en la prueba computarizada de Cálculo Mental, para el subtipo déficit en las capacidades numéricas básicas < 2 DS en la prueba computarizada de enumeración y/o < 2 DS en la prueba computarizada de Comparación de Magnitudes y para el subtipo déficit en las capacidades numéricas básicas y el cálculo mental: < 2 DS en la prueba computarizada de Cálculo Mental y < 2 DS en la prueba computarizada de Enumeración o < 2 DS en la prueba computarizada de Comparación de Magnitudes (variable cualitativa nominal politómica).

Dificultades generalizadas del aprendizaje: Se clasificó como dificultades generalizadas del aprendizaje, asociadas a capacidad intelectual baja. Se definió desaprobado en el Test Lect.

< 2 DS en la prueba computarizada de Lectura de palabras y pseudopalabras y/o desaprobado en el Test MAT. y/o < 2 DS en la prueba computarizada de Cálculo Mental y/o

< 2 DS en la prueba computarizada de Enumeración y/o < 2 DS en la prueba computarizada de Comparación de Cantidades y < 10 percentil en el Test de Raven (variable cualitativa nominal politómica).

Las siguientes variables corresponden a los criterios operacionales para el diagnóstico de los trastornos específicos del aprendizaje.

Prueba de español: Se clasificó de acuerdo al puntaje en aprobado o desaprobado. Se definió un punto por cada ejercicio correcto. Constó de 6 preguntas, las 5 primeras de comprensión lectora, si el escolar alcanza una puntuación menor de 4 puntos desaprueba (variable cualitativa nominal dicotómica).

MaxiMat: Se define como la distancia Z de la norma en las tareas de Enumeración de Puntos, Comparación de Magnitudes y Cálculo Mental y se determinó como criterio de Discalculia del Desarrollo cuando el individuo tenga un valor de distancia Z menor que -1.96 (al menos en una de las tareas empleadas).

MiniBTL: Se define como distancias Z de la norma correspondientes a la lectura de palabras y pseudopalabras por separado y se determinó como criterio de Dislexia del Desarrollo que el individuo tenga un valor de distancia Z menor que -1.96 en la lectura de palabras o pseudopalabras.

Las siguientes variables corresponden al estudio de la morfometría funcional de niños con trastornos del aprendizaje.

Capacidad Intelectual: Se clasificó de acuerdo al puntaje bruto obtenido en el test. Se consideró el Test de matrices progresivas coloreadas (TMPC) de Raven (Normas mexicanas) (Anexo 30).

Vocabulario: Se clasificó de acuerdo al puntaje obtenido en el test. Se consideró el Test Peabody (Anexo 33)

Memoria de trabajo: Se clasificó de acuerdo al puntaje obtenido en el test. Se consideró el Test Span de dígitos (progresivo y regresivo) del Wais-III.

Eficiencia de Cálculo Mental: Se calculó como Mediana del TR – Mediana del TR Simple/Proporción de Aciertos, que es una medida inversa de eficiencia (a mayores valores, menor eficiencia en el proceso analizado). Se definió como mediana del TR Simple: Tarea de Tiempo de Reacción Simple (ms), Mediana del TR (ms) y Proporción de Aciertos (porcentaje de ítems correctos): Tarea de Cálculo Mental.

Eficiencia de Enumeración: Se clasificó como Mediana del TR – Mediana del TR Simple/Proporción de Aciertos. Es una medida inversa de eficiencia (a mayores valores, menor eficiencia en el proceso analizado) y se definió como Mediana del TR Simple: Tarea de Tiempo de Reacción Simple (ms), Mediana del TR (ms) y Proporción de Aciertos: Tarea de Enumeración.

Eficiencia de Comparación de Números: Se clasificó como Mediana del TR – Mediana del TR Simple/Proporción de Aciertos. Es una medida inversa de eficiencia (a mayores valores, menor eficiencia en el proceso analizado) y se definió como Mediana del TR Simple: Tarea de Tiempo de Reacción Simple (ms), Mediana del TR (ms) y Proporción de Aciertos: Tarea de Comparación de números.

Eficiencia en la Lectura de Palabras: Se consideró como Mediana del Tiempo de lectura de Palabras/ Proporción de Aciertos y se definió como la Mediana del Tiempo de lectura de Palabras y Proporción de Aciertos: Test de Lectura de palabras y pseudopalabras

Eficiencia en la Lectura de Pseudopalabras: Se define como la Mediana del Tiempo de lectura de Pseudopalabras/ Proporción de Aciertos y se definió como la Mediana del Tiempo de lectura de Pseudopalabras y Proporción de Aciertos: Test de Lectura de palabras y pseudopalabras.

Densidad de materia Gris: Se consideró como el valor de la función de densidad de probabilidad de materia gris en cada uno de los vóxeles de imágenes suavizadas de materia gris y se define como el Análisis de las imágenes anatómicas.

Integridad de la Materia Blanca: Se consideró como el valor de Anisotropía Fraccional calculada en cada uno de los vóxeles de la imagen ponderada en difusión y se definió por el Análisis de las imágenes ponderadas en difusión.

IV.3.1 Procesamiento estadístico de la información y su presentación:

Se confeccionó una base de datos a través del Sistema Microsoft Access del Sistema Windows XP; se realizaron los procesamientos estadísticos descriptivos correspondientes a través del paquete estadístico Statistica. Versión 8; y se realizaron pruebas de significación estadística, específicamente pruebas de hipótesis de diferencia de medias (t-student), tomando como nivel de significación un α de 0,05 a dos colas, para determinar la presencia de diferencias significativas entre las variables neurocognitivas (procesamiento numérico básico y lector, rendimiento académico y procesos cognitivos de propósito general) entre las muestras estudiadas. Se tuvieron en cuenta los niveles de significación menor de 0,05 para resaltar los resultados obtenidos (<0,01 y <0,001).

A partir de las imágenes estructurales de resonancia magnética registradas se calcularon imágenes suavizadas de materia gris y mapas de anisotropía fraccional (AF). Todos los mapas fueron registrados al espacio estándar. Se realizó un análisis de morfometría basada en vóxeles (MBV) en los mapas de densidad de probabilidad de materia gris, usando el paquete de procesamiento estadístico Statistic Parametric Mapping (SPM), versión 5,0. Se realizó un test de permutaciones (basado en un procedimiento de bootstrap) para evaluar las posibles diferencias entre los mapas de AF. Los resultados fueron presentados utilizando cuadros y gráficos.

IV.3.2 Consideraciones éticas

El protocolo de esta investigación fue revisado por el Comité de Ética del CPGM de Pinar del Río y responde a un proyecto ramal aprobado por el CITMA y a un proyecto priorizado del Centro de Neurociencias. Los procedimientos que se utilizaron en la investigación cumplieron los estándares éticos de la comisión responsable de la experimentación humana. No se muestran fotografías, que revelen la identidad de los pacientes.

IV.4 Análisis y discusión de los resultados

IV.4.1 Trastornos en el aprendizaje y NF1.

Se examinaron y se aplicaron los test a 32 niños con NF1. Se determinó la presencia de TA en 24 de ellos (Cuadro 1).

Cuadro 1 Distribución de niños con NF1 según trastorno específico del aprendizaje.

| Clasificación | Número niños | Prevalencia* (%) |
|---|---------------------|-------------------------|
| Trastornos específicos en el aprendizaje | 24 | 75,0 |
| Dislexia mixta | 7 | 21,9 |
| Dislexia dislexical | 3 | 9,4 |
| Discalculia con déficit en capacidades numéricas básicas | 1 | 3,1 |
| Discalculia con déficit por cálculo mental | 3 | 9,4 |
| Dislexia mixta y discalculia por déficit en capacidades numéricas básicas | 3 | 9,4 |
| Dislexia mixta y discalculia por déficit en cálculo mental | 6 | 18,7 |
| Dislexia dislexical y discalculia por déficit en cálculo mental | 1 | 3,1 |
| Dificultad generalizada en el aprendizaje | 2 | 6,3 |
| Normal | 6 | 18,7 |
| Total | 32 | 100 |

*Prevalencia clínica calculada con relación al total de niños entre 7 y 14 años (32 casos)

El 75% de los niños con NF1 mostraron trastornos específicos en el aprendizaje. Esta cifra es superior a los reportes internacionales, que plantean que aparece entre el 40 y el 60% de los niños (11, 38-39). Esta diferencia pudiera estar relacionada con la mayor prevalencia de la NF1 en este estudio y con el empleo de técnicas neurocognitivas diagnósticas de alta especificidad y sensibilidad en la evaluación de esta muestra (77).

En la muestra se encontró comorbilidad entre los trastornos específicos del aprendizaje dislexia y discalculia del desarrollo en diez niños. Este resultado concuerda con la literatura (60). Sin embargo, a diferencia de lo planteado por Mazzocco MM (60), se confirmó que no hubo comorbilidad de TA (diez niños presentaron dislexia del desarrollo en ausencia de déficits en el procesamiento del número y el cálculo y cuatro niños presentaron el patrón contrario: Discalculia del desarrollo en presencia de habilidades lectoras conservadas.

En el caso de los niños que mostraron solo uno de los trastornos en el aprendizaje se pudo comprobar la presencia de patrones diferenciales de déficits, pues de los diez escolares con dislexia del desarrollo, siete mostraron el subtipo mixto y tres el subtipo dislexical. Igualmente en el caso de la discalculia del desarrollo, tres de los niños mostraron déficits selectivos en el cálculo mental y el niño restante mostró un déficit selectivo de las capacidades numéricas básicas enumeración y comparación de cantidades.

La no existencia de informes detallados de la presencia de trastornos específicos en el aprendizaje diagnosticados a partir de la presencia de déficits en capacidades numéricas y lectoras básicas en la NF1 no permite comparar los resultados obtenidos en esta investigación con otros de origen internacional (57, 58, 60, 67).

Entre los hallazgos a destacar también se encuentra que en el 6,3% de la muestra se detectó la presencia de dificultades generalizadas del aprendizaje, asociadas a capacidad intelectual

baja. Esta cifra se corresponde con la literatura, que indican que entre el tres y el ocho por ciento de los sujetos que presentan NF1 exhiben discapacidad intelectual (38, 126).

En seis (18,7% de la muestra) de los niños con NF1 no se confirmó la presencia de TA. A pesar de que es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad, una parte de los individuos con NF1 no presentan esta alteración (38, 39).

Son escasos los estudios que evalúan los procesos numéricos y lectores básicos en poblaciones con síndromes genéticos. Los más estudiados son el Síndrome Turner, el Síndrome Velocardiofacial, el Síndrome Williams y el Síndrome Frágil X (60). Sin embargo, no existen estudios que evalúen estos procesos mediante el empleo de pruebas neurocognitivas computarizadas con control del tiempo de reacción y los aciertos en el Síndrome NF1.

La mayoría de los estudios se centra en el empleo de pruebas de rendimiento académico y destaca la presencia de una variedad de déficits cognitivos generales y específicos en este trastorno, sin profundizar en los sistemas modulares de procesamiento que están adquiriendo cada vez mayor relevancia en los modelos neurocognitivos de los procesos de aprendizaje y sus desviaciones (127, 128). Es por ello que estos resultados constituyen una primera aproximación a la caracterización neurocognitiva fina de un síndrome genético relativamente frecuente en la población, que presenta un perfil anatómico interesante para el estudio de las bases cerebrales de los procesos básicos del aprendizaje.

IV.4.2 Morfometría cerebral de los niños con NF1 y trastornos específicos en el aprendizaje

De los 24 niños con NF1_TA detectados a partir de la evaluación neurocognitiva se logró realizar el estudio de neuroimágenes anatómicas a 10 de ellos. De este grupo ocho mostraron comorbilidad entre dislexia y discalculia del desarrollo y dos solo discalculia (cuatro niños exhibieron dislexia mixta y discalculia con déficit en el cálculo mental, tres

dislexia mixta y discalculia con déficit en las capacidades numéricas básicas, uno con dislexia dislexical y discalculia con déficit en el cálculo mental, uno con discalculia con déficit en las capacidades numéricas básicas y otro con discalculia con déficit en el cálculo mental).

La evaluación de estos escolares arrojó que presentan un funcionamiento cognitivo significativamente menor que el de los controles en todas las tareas evaluadas. Mostraron puntajes significativamente más bajos en el TMPC de Raven ($p < 0,01$), así como en el Span de Dígitos Regresivos del WAIS-III ($p < 0,01$) y en el puntaje bruto del Peabody ($p < 0,01$), lo que indica la presencia de déficits intelectuales generales, específicamente en la capacidad intelectual, la memoria de trabajo y el vocabulario, respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2 Rendimiento de los escolares NF1 y controles en procesos cognitivos de propósito general.

| Grupo | Edad (Años) (Media, DS) | Raven (puntajes) (Media, DS) | Peabody (Media, DS) | Span Dígitos Progresivo (puntaje) | Span Dígitos Regresivo (puntaje) |
|------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| NF1_TA (10) | 12.4 (2.38) | 23.7** (5.12) | 8.79** (3.08) | 4.4 (1.64) | 3.4** (0.96) |
| Controles (7) | 12.02 (0.25) | 30 (2.49) | 11.49 (3.21) | 5.71 (2.42) | 5 (0.57) |

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ comparados con los controles

La evaluación de capacidades numéricas básicas en este grupo mostró también eficiencias significativamente más bajas en el caso de los niños con NF1_TA en las tareas de cálculo básico ($p < 0,001$), enumeración ($p < 0,05$) y comparación de números ($p < 0,01$) (Cuadro 3).

Cuadro 3 Rendimiento de los escolares NF1 y controles en tareas de rendimiento académico y procesamiento del número y el cálculo.

| Grupo | Prueba de Rendimiento MAT (puntaje) | Eficiencia de Cálculo Básico (ms) | Eficiencia de Enumeración (ms) | Eficiencia de Comparación de Números (ms) |
|-----------|---|---|--------------------------------------|---|
| NF1_TA | 2.75 ** (1.83) | 5885.5 *** (2417.02) | 2600.9 * (792.03) | 1697.3 ** (751.9) |
| Controles | 8 (0) | 2034.1 (522.32) | 1940.85 (459.6) | 857.7 (283.9) |

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ comparados con los controles

El estudio de Morfometría basada en vóxeles (MBV) de las imágenes anatómicas arrojó diferencias significativas en diferentes regiones cerebrales en cuanto en la densidad de probabilidad de materia gris en los escolares con NF1_TA comparadas con los controles. Las figuras 1 y 2 muestran los principales hallazgos de este estudio.

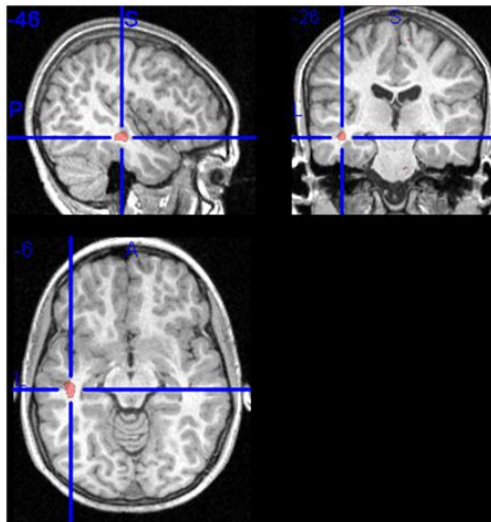


Figura 1 Diferencias en la densidad de probabilidad de materia gris en los escolares con NF1_TA comparados con los controles: en el Giro Temporal Superior del Lóbulo Temporal del Hemisferio Izquierdo.

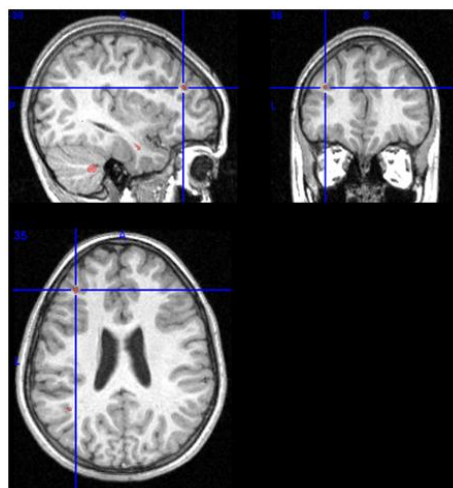


Figura 2 Diferencias en la densidad de probabilidad de materia gris en los escolares con NF1_TA comparados con los controles: Giro Frontal Superior del Lóbulo Frontal y Cerebelo del Hemisferio Izquierdo.

Se encontró reducción significativa ($p < 0,001$) de la materia gris en el lóbulo temporal del hemisferio izquierdo, a nivel del giro temporal superior (figura 1); en el lóbulo frontal izquierdo, a nivel del giro frontal superior, así, como en cerebelo izquierdo ($p < 0.001$) (Figura 2).

Los resultados descritos además, son similares a los reportados en poblaciones con TA como parte de su perfil cognitivo. Se han reportado diferencias en la densidad de materia gris de sujetos con dislexia y controles en los giros temporal inferior y medio del hemisferio izquierdo, el giro angular de ambos hemisferios y en lóbulo occipital medial derecho y lóbulo occipital izquierdo (129).

Por otra parte, el cerebelo tiene conexiones recíprocas con el giro frontal inferior, el surco temporal superior y regiones parietales posteriores de asociación (130-133). Daños en las vías cerebelosas o lesiones en el cerebelo han sido propuestos como causas de dislexia (134). Se han publicado déficits verbales, lingüísticos y de denominación en niños con tumores cerebelosos (135-137). Se han descrito deficiencias en el procesamiento lector en adultos con lesiones localizadas en el vermis cerebeloso (138) y atrofia olivo-ponto-cerebelosa (139). Finalmente, se ha reportado menor activación cerebelosa en adultos con dislexia, comparados con controles mientras ejecutan tareas fonológicas y lectura (140).

Los resultados de la MBV son coherentes con los de la evaluación neurocognitiva de los sujetos con NF1_TA. Las regiones en las que se encontraron diferencias significativas en la densidad de materia gris se han relacionado en la literatura científica con las funciones cognitivas afectadas: vocabulario (Lóbulo Temporal), Memoria de Trabajo y Capacidad intelectual (Lóbulos Frontal y Temporal) (141).

El análisis de las imágenes ponderadas en difusión se realizó con el objetivo de evaluar la integridad de la arquitectura de la materia blanca en los sujetos con NF1_TA, puesto que

entre los marcadores anatómicos del trastorno se destaca la presencia de tumoraciones en materia blanca, y de los llamados OBNI. Es de esperar que estas anomalías afecten la integridad de los tractos que conectan las diferentes regiones cerebrales.

Una de las formas más frecuentes de evaluar la integridad de la materia blanca es el cálculo de la anisotropía fraccional (AF) de los vóxeles de imágenes ponderadas en difusión del cerebro (142). Estas imágenes permiten el estudio y visualización de los tractos de materia blanca y de su direccionalidad. La dirección en la que ocurre la difusión del agua en regiones donde se encuentran fibras nerviosas intactas y bien organizadas ocurre preferencialmente en el sentido en el que están orientados los axones. La anisotropía fraccional es una medida de la direccionalidad de la difusión del agua. De este modo, altos valores de AF (difusión anisotrópica) indican la presencia de tractos intactos y bien organizados, mientras valores bajos de AF (difusión isotrópica) indican la presencia de pérdida de fibras nerviosas o desmielinización de las mismas y sugieren menor eficiencia en la conducción axonal (142).

En el campo de los trastornos del aprendizaje, las variaciones en las medidas de integridad de materia blanca se han asociado con afectaciones globales de la función cognitiva, así como con afectaciones de dominios de procesamiento específico. Se ha reportado que los valores de AF de los tractos de materia blanca correlacionan bien con la habilidad lectora en adultos y niños (143). Por otra parte, se ha reportado una correlación positiva entre la puntuación obtenida por los sujetos en tareas de aritmética y los valores de AF en los tractos de materia blanca adyacentes al Surco Intraparietal del Hemisferio Izquierdo y al Lóbulo Parietal Inferior, específicamente en los Giros Angular y Supramarginal (144).

Se ha descrito que adultos con dislexia exhiben menores valores de AF que los controles y que los valores de anisotropía del hemisferio izquierdo correlacionan con la ejecución en tareas de lectura de pseudopalabras y lectura de textos en una muestra compuesta de

adultos disléxicos y controles, lo que sugiere un debilitamiento de la conectividad entre áreas frontales y temporo-parietales (145).

Adicionalmente, se conoce que el cuerpo caloso de los sujetos disléxicos es más redondeado que el de los controles (146, 147). Aunque no se apreciaron diferencias en el área total de esta estructura, los autores sugirieron que esta diferencia en la forma estaba relacionada con la presencia de una porción media posterior del cuerpo caloso más corta en los disléxicos (147).

En el presente estudio, teniendo en cuenta el modesto tamaño de la muestra, se decidió emplear correlaciones entre los mapas de AF de ambos grupos para detectar las regiones con diferencias significativas en la integridad de materia blanca. De manera que aquellas regiones donde no se detectaran correlaciones significativas entre los mapas indicarían la presencia de anomalías en la arquitectura de la materia blanca.

Se encontraron correlaciones no significativas entre los mapas de AF de los grupos NF1_TA y controles ($p > 0.05$) indicando la presencia de diferencias significativas en la arquitectura de la materia blanca en el Cuerpo Caloso, a nivel de la Sección Rostral, el Genu y el Esplenio (figura 3). Además, se encontraron correlaciones no significativas entre los mapas de AF entre estos grupos en el Tracto Corticospinal ($p > 0.05$) a nivel del Puente (y en una región adyacente a través de la que fibras nerviosas conectan con Cerebelo Izquierdo) (figura 4).

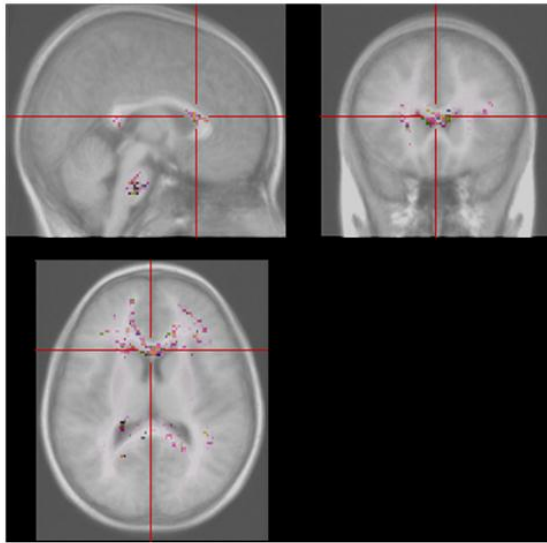


Figura 3 Diferencias significativas en la arquitectura de la materia blanca en los escolares con NF1_TA comparadas con los controles: Cuerpo Calloso (Sección Rostral, el Genu y el Esplenio).

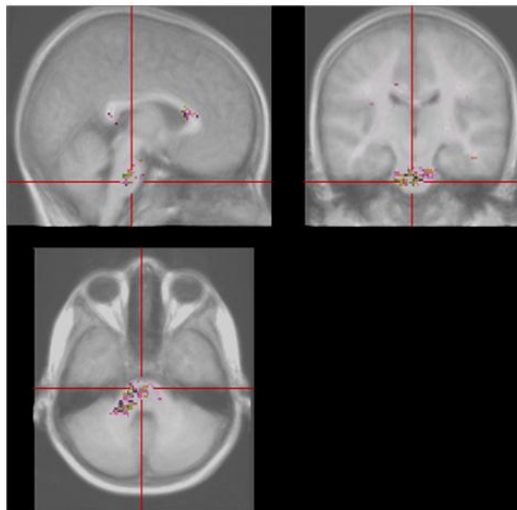


Figura 4 Diferencias significativas en la arquitectura de la materia blanca en los escolares con NF1_TA comparadas con los controles: Tracto Corticospinal y fibras nerviosas adyacentes que conectan con Cerebelo Izquierdo.

Las afectaciones en la integridad de la materia blanca en los sujetos con NF1_TA de la muestra estudiada se ubican en trectos y áreas que han sido reportados sistemáticamente en

la literatura como regiones asociadas al trastorno: el Cuerpo Caloso, el Cerebelo, el Tallo Cerebral (Tracto Corticospinal) (148).

IV.5 Estrategia para diagnóstico, seguimiento y manejo de la Neurofibromatosis 1.

Los resultados obtenidos en la presente investigación condujeron al diseño de una estrategia encaminada a la temprana identificación de los signos de esta enfermedad. Ello facilita el diagnóstico precoz y el seguimiento individualizado de cada caso, de manera que resulta posible la prevención de las complicaciones descritas para este trastorno, así como la discapacidad que conlleva a repercusiones sociales y económicas (Anexo 36).

IV.5 Conclusiones del capítulo

1. La presencia de trastornos específicos del aprendizaje en la NF1 encontrada es mucho más alta que lo reportado hasta el momento.
2. Se confirmó la presencia de déficits en las capacidades lectoras y numéricas básicas en niños evaluados con NF1, es decir la presencia de trastornos específicos en el aprendizaje en la NF1 y la presencia de patrones diferenciales de déficits en capacidades básicas del procesamiento del número, el cálculo y la lectura no han sido descritos anteriormente en este síndrome genético.
3. Se constató en el síndrome NF1, la presencia de anomalías estructurales cerebrales en materia gris y materia blanca, en regiones implicadas en la realización de procesos cognitivos básicos y generales afectados en los trastornos específicos en el aprendizaje.
4. Los resultados de esta investigación contribuyeron al completamiento de la descripción del fenotipo de los individuos con NF1.

Neurofibromatosis 

ANEXOS (Capítulo IV)

Anexo 30 TMPC de Raven

| CI | | | | | | |
|----------|-----------|--|----|--|---|--|
| | Reactivos | | | | | |
| Reactivo | A | | AB | | B | |
| 1 | 4 | | 4 | | 2 | |
| 2 | 5 | | 5 | | 6 | |
| 3 | 1 | | 1 | | 1 | |
| 4 | 2 | | 6 | | 2 | |
| 5 | 6 | | 2 | | 1 | |
| 6 | 3 | | 1 | | 3 | |
| 7 | 6 | | 3 | | 5 | |
| 8 | 2 | | 4 | | 6 | |
| 9 | 1 | | 6 | | 4 | |
| 10 | 3 | | 3 | | 3 | |
| 11 | 4 | | 5 | | 4 | |
| 12 | 5 | | 2 | | 5 | |

Nombre:

Escuela:

Grado

Puntaje total:

Percentil:

Anexo 31 Ejemplo de pruebas pedagógicas de Español y Matemáticas

MINISTERIO DE EDUCACION
INSTITUTO CENTRAL DE CIENCIAS PEDAGOGICAS

ESPAÑOL TERCERO Y CUARTO GRADOS

FORMA B

Alumno: _____ No. tarjeta del menor: _____

Escuela: _____ Grupo: _____

Querido Pionero: Queremos conocer lo que han aprendido de Español los niños de tu grado. Te pedimos, que antes de responder, leas con cuidado las preguntas. Muchas gracias.

Lee con cuidado, la siguiente lectura titulada: “El papalote”

El papalote, ese sencillo juguete que tanto gusta a los niños, fue creado por un artesano chino hace cientos de años. Este se inspiró al ver volar un halcón e hizo el primero de madera y bambú. Antiguamente se usaba con fines militares. Los hay de muchas formas, tamaños y materiales. Cuando se inventó el papel se comenzó a utilizarlo para su confección. El volar un papalote es un juego muy divertido. En muchos países se realizan competencias internacionales de papalote. En Cuba, es famoso el Festival del Papalote que se desarrolla cada año durante la Feria Internacional del Libro.

Tomado de la Revista “Pionero” (adaptación)

Sobre la lectura anterior, responde lo que se te pregunta a continuación. Marca con una cruz (x) la respuesta acertada en cada caso:

1. El primer papalote fue hecho de:

- 1) ____ madera;
- 2) ____ bambú;
- 3) ____ madera y bambú;
- 4) ____ madera y papel;

2. La expresión “hace cientos de años” quiere decir:

- 1) ____ hace muchos días;
- 2) ____ hace muchos años;
- 3) ____ hace un año;
- 4) ____ la semana pasada.

3. La expresión “...cuando se inventó el papel...” se refiere al momento en que:

- 1) ____ se arregló el papel;
- 2) ____ se encontró el papel;
- 3) ____ se creó el papel;
- 4) ____ se pintó el papel.

4. El Festival del Papalote se celebra durante:

- 1) ____ El Festival del Cine;
- 2) ____ La Feria Internacional del Libro;
- 3) ____ El Festival del teatro;
- 4) ____ La Jornada de la Cultura Cubana.

5. El creador del papalote se inspiró en el halcón porque:

- 1) ____ es un ave;
- 2) ____ tiene el pico grande;
- 3) ____ vuela alto;
- 4) ____ tiene uñas grandes.

6. Escribe sobre tu juguete preferido.

MINISTERIO DE EDUCACION
INSTITUTO CENTRAL DE CIENCIAS PEDAGOGICAS

MATEMATICA 5TO, 6TO Y 7MO. GRADOS

FORMA A

Alumno: _____ No. tarjeta del menor: _____

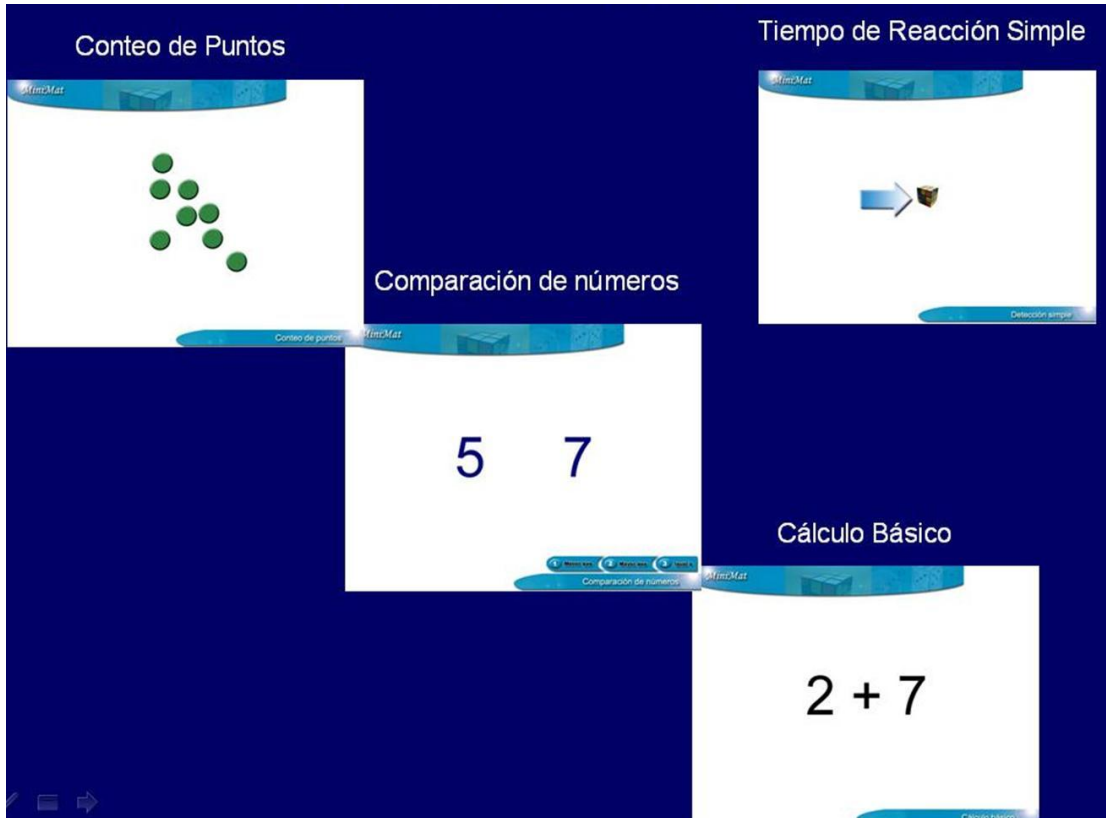
Escuela: _____ Grupo: _____

Calcula y deja por escrito los cálculos auxiliares que realizaste:

| | | |
|--|--|---|
| 1) $326 + 241$ Respuesta: _____ | 2) $4\,375 - 2\,154$ Respuesta: _____ | 3) $832 + 748$ Respuesta: _____ |
| 4) $2\,360 - 1\,248$ Respuesta: _____ | 5) $3\,660 + 4\,853$ Respuesta: _____ | 6) $17\,228 - 5\,229$ Respuesta: _____ |
| 7) $627 \cdot 43$ Respuesta: _____ | 7) $23\,445 : 45$ Respuesta: _____ | |

Anexo 32 Pruebas neuropsicológicas.

Maximat: Tareas de procesamiento numérico y cálculo mental.



Minibt: Tarea de lectura de palabras y pseudopalabras.

casa

promiru

Anexo 33 Test de vocabulario de Peabody

Adaptación Cubana por: Mayra Manzano, Armando Piñero, Gonzalo Inguanzo, Vivian Reigosa, Aymara Morales y Caridad Fernández.

Nombre y Apellidos: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____
año mes día

Sexo: _____

Fecha de aplicación: ____/____/____
año mes día

Grado escolar: _____

Edad: años ____ meses ____

Datos Adicionales

Ejemplos

| | | |
|---|---------|--------|
| | Palabra | figura |
| 1 | CUNA | 1 |
| 2 | PEZ | 4 |
| 3 | LÁPIZ | 2 |

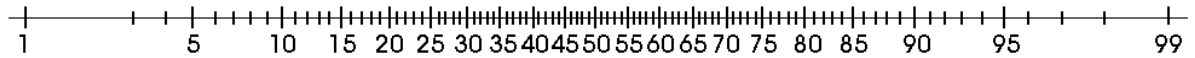
| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|-------------|----|----------------|---|-------|
| | | | | | 38 | SUBMARINO | 4 | _____ |
| | | | | | 39 | LÁTIGO | 1 | _____ |
| | | | | | 40 | CAYENDO | 2 | _____ |
| | | | | | 41 | ÁGUILA | 3 | _____ |
| | | | | | 42 | TERMO | 4 | _____ |
| | | | | | 43 | SEÑAL | 1 | _____ |
| | | | | | 44 | GRUPO | 4 | _____ |
| | | | | | 45 | SABOREAR | 2 | _____ |
| | | | | | 46 | MERENGUE | 1 | _____ |
| | | | | | 47 | MALETERO | 3 | _____ |
| | | | | | 48 | SALCHICHA | 4 | _____ |
| | | | | | 49 | ALZANDO | 4 | _____ |
| | | | | | 50 | LLORIQUEAR | 1 | _____ |
| | | | | | 51 | PECOSO | 4 | _____ |
| | | | | | 52 | CEREMONIA | 2 | _____ |
| | | | | | 53 | POTRO | 4 | _____ |
| | | | | 6.06-7.05 | 54 | CAVANDO | 1 | _____ |
| | | | | | 55 | DESTRUCCIÓN | 4 | _____ |
| | | | | | 56 | COMUNICACIÓN | 2 | _____ |
| | | | | | 57 | SURCO | 4 | _____ |
| | | | | 7.06-8.05 | 58 | ARQUERO | 4 | _____ |
| | | | | | 59 | VAINA | 3 | _____ |
| | | | | | 60 | JAMO | 4 | _____ |
| | | | | 8.06-9.05 | 61 | CÓSMICO | 1 | _____ |
| | | | | | 62 | EMBUDO | 4 | _____ |
| | | | | | 63 | TRANSPORTACIÓN | 1 | _____ |
| | | | | | 64 | BOSTEZANDO | 2 | _____ |
| | | | | | 65 | ESTADIO | 1 | _____ |
| | | | | | 66 | CÁPSULA | 1 | _____ |
| | | | | | 67 | COSTA | 2 | _____ |
| | | | | | 68 | EXCAVAR | 1 | _____ |
| | | | | | 69 | DIRIGIENDO | 3 | _____ |
| | | | | | 70 | ESTANTE | 1 | _____ |
| | | | | | 71 | DISTINTIVO | 1 | _____ |
| | | | | | 72 | VAGÓN | 4 | _____ |
| | | | | 9.06-10.05 | 73 | CONFERENCISTA | 3 | _____ |
| | | | | | 74 | GUANTELETA | 4 | _____ |
| | | | | | 75 | DIAGNOSTICANDO | 1 | _____ |
| | | | | | 76 | TORCIDO | 2 | _____ |
| | | | | | 77 | SOBRECARGADO | 2 | _____ |
| | | | | | 78 | CASCADA | 3 | _____ |
| | | | | | 79 | ESCALANDO | 3 | _____ |
| | | | | | 80 | ATAJANDO | 3 | _____ |
| | | | | | 81 | ILUMINACIÓN | 4 | _____ |
| | | | | | 82 | GEMELOS | 1 | _____ |
| | | | | 10.06-11.05 | 83 | QUÍMICO | 4 | _____ |

| Inicio | # | palabra | figura | respuesta |
|-----------|----|--------------|--------|-----------|
| | 1 | CARRO | 4 | _____ |
| | 2 | PELOTA | 1 | _____ |
| | 3 | NIÑA | 2 | _____ |
| | 4 | LLAVE | 1 | _____ |
| | 5 | VACA | 3 | _____ |
| | 6 | LATA | 4 | _____ |
| | 7 | VENTILADOR | 2 | _____ |
| | 8 | MATA | 3 | _____ |
| | 9 | PAYASO | 2 | _____ |
| | 10 | GALLINA | 2 | _____ |
| | 11 | ABEJA | 4 | _____ |
| | 12 | SOPLANDO | 4 | _____ |
| | 13 | BATE | 2 | _____ |
| | 14 | HOJA | 3 | _____ |
| | 15 | TAMBOR | 1 | _____ |
| 2.06-3.05 | 16 | SAYA | 1 | _____ |
| | 17 | BEBE | 1 | _____ |
| | 18 | COCHE | 4 | _____ |
| | 19 | CUBO | 3 | _____ |
| | 20 | FLECHA | 3 | _____ |
| 3.06-4.05 | 21 | MAESTRA | 2 | _____ |
| | 22 | REINA | 3 | _____ |
| | 23 | COSIENDO | 1 | _____ |
| | 24 | COGIENDO | 4 | _____ |
| | 25 | ESPEJUELOS | 3 | _____ |
| | 26 | PAVO REAL | 2 | _____ |
| | 27 | ACCIDENTE | 3 | _____ |
| 4.06-5.05 | 28 | CANGURO | 2 | _____ |
| | 29 | CERCA | 1 | _____ |
| | 30 | CONSTRUYENDO | 3 | _____ |
| | 31 | AMARRANDO | 4 | _____ |
| | 32 | ECHANDO | 1 | _____ |
| | 33 | LIMPIANDO | 4 | _____ |
| | 34 | NIDO | 3 | _____ |
| | 35 | SOBRE | 1 | _____ |
| 5.06-6.05 | 36 | PROYECTOR | 3 | _____ |
| | 37 | RECOGIENDO | 2 | _____ |

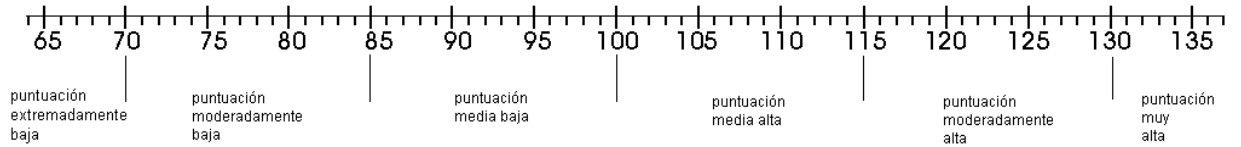
| | | | | |
|-------------|-----|---------------|---|-------|
| | 84 | BERRINCHE | 2 | _____ |
| | 85 | MERCANTIL | 4 | _____ |
| | 86 | ENGRILLAR | 1 | _____ |
| | 87 | GRADUADO | 3 | _____ |
| | 88 | MALABARISMO | 1 | _____ |
| | 89 | ABSORBER | 2 | _____ |
| 11.06-12.05 | 90 | AGREDIENDO | 4 | _____ |
| | 91 | ANFIBIO | 1 | _____ |
| | 92 | ORAR | 1 | _____ |
| | 93 | NUCA | 1 | _____ |
| 12.06-13.05 | 94 | CENTINELA | 2 | _____ |
| | 95 | CANINO | 1 | _____ |
| | 96 | PRESUNTUOSO | 4 | _____ |
| | 97 | DEPREDADOR | 3 | _____ |
| | 98 | EMPALAR | 2 | _____ |
| 13.06-14.05 | 99 | DESCENDER | 3 | _____ |
| | 100 | AFLICCIÓN | 3 | _____ |
| 14.06-15.05 | 101 | DESVALIDO | 4 | _____ |
| | 102 | EMINENCIA | 4 | _____ |
| | 103 | CONCÉNTRICO | 3 | _____ |
| | 104 | PULIMENTANDO | 3 | _____ |
| | 105 | HUIDIZO | 3 | _____ |
| | 106 | TARJA | 3 | _____ |
| | 107 | SUMERGIDO | 1 | _____ |
| | 108 | PRECIPITACIÓN | 4 | _____ |
| | 109 | CALESÍN | 3 | _____ |
| | 110 | DIAL | 2 | _____ |
| | 111 | CONSTERNADO | 4 | _____ |
| | 112 | REVOLOTEAR | 2 | _____ |
| | 113 | GENEALOGÍA | 2 | _____ |
| | 114 | UTENSILIO | 3 | _____ |
| | 115 | RISCO | 4 | _____ |
| | 116 | OBESO | 3 | _____ |
| 15.06-16.05 | 117 | DEMOLIDO | 4 | _____ |
| | 118 | MONOGRAMA | 4 | _____ |
| | 119 | KAYAK | 3 | _____ |
| 16.06-17.05 | 120 | FRAGMENTO | 3 | _____ |
| | 121 | CONÍFERO | 2 | _____ |
| | 122 | PENSIL | 3 | _____ |
| | 123 | SONSACAR | 4 | _____ |
| | 124 | ESPIRAL | 2 | _____ |
| | 125 | SENIL | 4 | _____ |
| | 126 | ESCABEL | 2 | _____ |
| | 127 | DELETÉREO | 2 | _____ |
| | 128 | ENTOMOLOGÍA | 2 | _____ |
| | 129 | LEGUMBRE | 3 | _____ |
| | 130 | ESCOCESA | 2 | _____ |
| | 131 | VIGA | 1 | _____ |
| | 132 | JEROGLÍFICO | 2 | _____ |
| | 133 | TASANDO | 3 | _____ |
| | 134 | GÁNGSTER | 3 | _____ |
| | 135 | BOVINO | 1 | _____ |
| | 136 | OBELISCO | 4 | _____ |
| | 137 | INCERTIDUMBRE | 1 | _____ |
| | 138 | INCLEMENTE | 1 | _____ |
| | 139 | AMBULACIÓN | 2 | _____ |
| | 140 | OBSTRUIR | 2 | _____ |
| | 141 | ELIPSE | 2 | _____ |
| | 142 | VÍTREO | 3 | _____ |
| | 143 | CONFINADO | 4 | _____ |
| | 144 | CORNISA | 1 | _____ |
| | 146 | MARSUPIAL | 4 | _____ |
| | 147 | CRIPTÓGAMO | 4 | _____ |
| | 148 | ALFÉIZAR | 4 | _____ |
| | 149 | HOMÚNCULO | 3 | _____ |
| | 150 | REPUJADO | 2 | _____ |

Puntuaciones del test

puntuaciones percentiles



puntuaciones típicas derivadas



Resultados

Puntaje Bruto: _____ Edad de Vocabulario: _____ Percentil: _____ CI: _____

Intervalos confidenciales: _____

Observaciones:

Lenguaje: calidad: pobre para la edad _____ bueno _____ superior _____

cantidad: conversados _____ medio _____ taciturno _____

inteligibilidad: pobre _____ media _____ superior _____

Test: número de ejemplos: sólo 1 _____ 2 ó 3 _____ más de 3 _____

rapport: bueno _____ regular _____ malo _____

adivanzas: no adivina _____ en algunas no adivina _____ prima adivanzas _____

rapidez de la respuesta: rápida _____ normal _____ lenta _____

atención: muy atento _____ normal _____ distráctil _____

timidez: amistoso _____ medianamente tímido _____ muy tímido _____

esfuerzo: buen esfuerzo _____ medio _____ poco esfuerzo _____

seguridad: muy seguro _____ medianamente seguro _____ inseguro _____

Anexo 34 Span de dígitos progresivo y regresivo (WISC-III)

| | | | | |
|---|-------------------|------|-------------------|------|
| Nombre: | | | | |
| Escuela: | | | | |
| SPAN de Dígitos Orden Progresivo | | | | |
| | Ensayo 1 | P/ F | Ensayo 2 | P/ F |
| 1 | 3-8-6 | | 6-1-2 | |
| 2 | 3-4-1-7 | | 6-1-5-8 | |
| 3 | 8-4-2-3-9 | | 5-2-1-8-6 | |
| 4 | 3-8-9-1-7-4 | | 7-9-6-4-8-3 | |
| 5 | 5-1-7-4-2-3-8 | | 9-8-5-2-1-6-3 | |
| 6 | 1-6-4-5-9-7-6-3 | | 2-9-7-6-3-1-6-4 | |
| 7 | 5-3-8-7-1-2-4-6-9 | | 4-2-6-9-1-7-8-3-5 | |
| | Total | | Total | |
| SPAN de Dígitos Orden Inverso | | | | |
| | Ensayo 1 | P/ F | Ensayo 2 | P/ F |
| 1 | 2-5 | | 6-3 | |
| 2 | 5-7-4 | | 2-5-9 | |
| 3 | 7-2-9-6 | | 8-4-9-3 | |
| 4 | 4-1-3-5-7 | | 9-7-8-5-2 | |
| 5 | 1-6-5-2-9-8 | | 3-6-7-1-9-4 | |
| 6 | 8-5-9-2-3-4-2 | | 4-5-7-9-2-8-1 | |
| 7 | 6-9-1-6-3-2-5-8 | | 3-1-7-9-5-4-8-2 | |
| | Total | | Total | |

Anexo 35 Test de Lateralidad de Edinburgh

Cuestionario de Manualidad

Nombre:

Fecha:

Edad:

Sexo:

Muéstrame con qué mano.

| | Mano Izquierda | Mano Derecha |
|--|----------------|--------------|
| Escribes | | |
| Dibujas | | |
| Tiras una pelota | | |
| Tomas las tijeras para recortar | | |
| Tomas el cepillo para cepillarte los dientes | | |
| Tomas el cuchillo para cortar el pan | | |
| Tomas la cuchara para comer | | |
| Tomas la escoba para barrer | | |
| Tomas un fósforo y lo enciendes | | |
| Abres la tapa de un pomo | | |

Para ser llenado por el experimentador.

$$LQ = \frac{(R-L)}{(R+L)} \times 100 =$$

100

0 = ambidiestro

100 = extremo derecho

-100 = extremo izquierdo

100

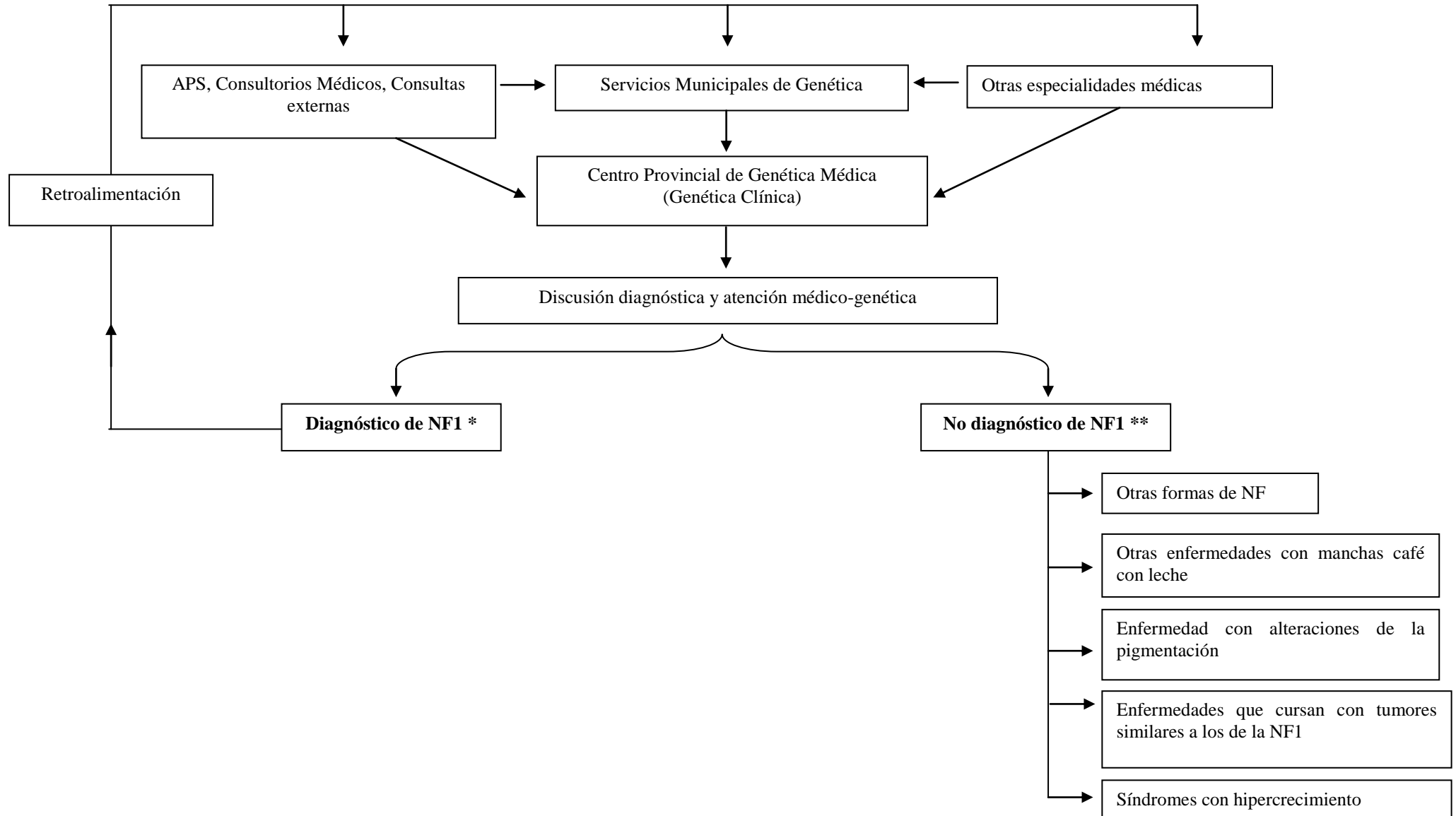
0

-



I

Anexo 36: Estrategia para el diagnóstico, seguimiento y manejo de los afectados



*** ASPECTOS A TENER EN CUENTA PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGÚN RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO:**

- Generalmente los niños suelen presentar manchas café con leche (100%) como manifestación inicial, a veces al nacimiento, y tienden a aumentar en número y tamaño a lo largo de la infancia, siendo el signo más frecuente en NF1.
- Las pecas en pliegues (74,4% de los afectados) suelen aparecer entre los 3-5 años de vida.
- Los neurofibromas plexiformes están presentes en el 19,8% de los individuos con NF1, son congénitos generalmente y en estadios precoces pueden pasar desapercibidos al manifestarse como aumento del tejido blando o zona de hiperpigmentación solamente.
- Los neurofibromas dérmicos (42,4%) suelen aparecer en el periodo prepuberal y están presentes en casi todos los pacientes adultos.
- Lesiones de rascado secundario al prurito.

Estudio neurocognitivo

- ↳ Criterios: Todo niño con NF1 y edad de 7-14 años se aplicarán los siguientes:

Instrumentos evaluativos

- ↳ Pruebas de inteligencia: Test de matrices progresivas coloreadas de Raven.
- ↳ Pruebas de rendimiento: Pruebas pedagógicas, Español (Test Lect) y Matemática (Test Mat).
- ↳ Baterías neurocognitivas computarizadas: Maximat (tiempo de reacción simple, enumeración dígitos, comparación de dígitos y cálculo mental) y MiniBTL (lectura de palabras y pseudopalabras).

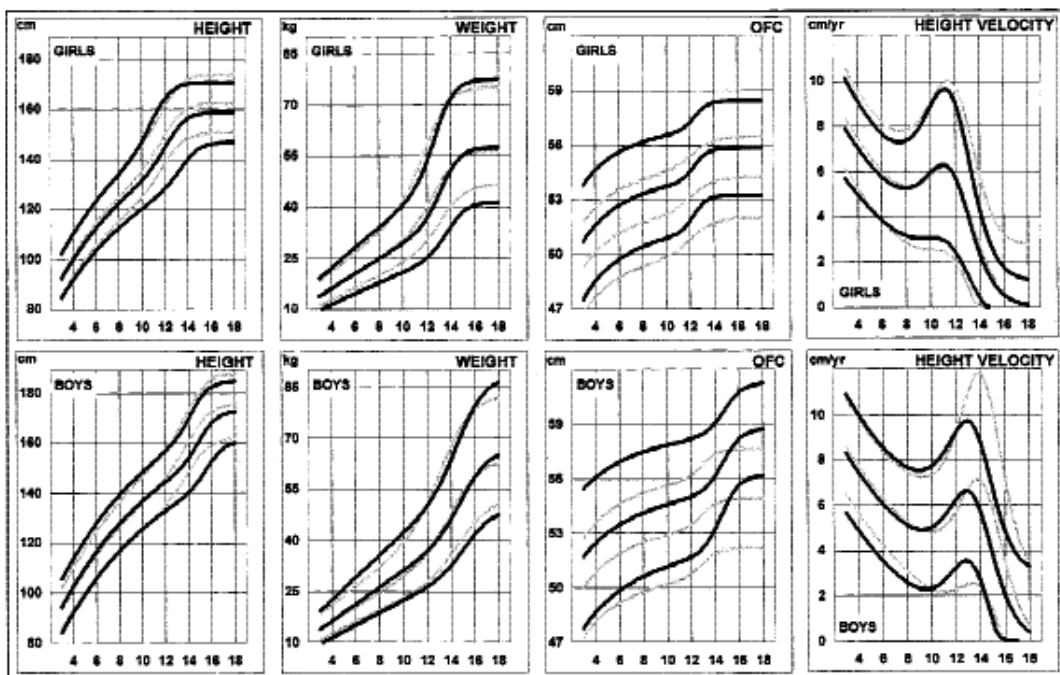
Criterios para estudio de ADN:

- Diagnóstico clínico de certeza de NF1
- Se estudia el individuo afectado y ambos progenitores y al menos uno de ellos tiene que estar afectado con la NF1.

Correlación genotipo/fenotipo:

- La delección completa del gen NF1 se asocia a neurofibromas numerosos y precoces, mayor frecuencia de anomalías cognitivas, anomalías estructurales cerebrales, hipercrecimiento y rasgos dismórficos.
- La delección de 3pb del exón 17 se relaciona con anomalías pigmentarias en ausencia de neurofibromas.

Tablas de crecimiento y desarrollo para pacientes con NF1



Tablas comparativas para crecimiento y desarrollo en personas sanas y con NF1 (3ro, 50 y 97 percentil)(149).

— NF1
- - - Sujetos sanos

| |
|--|
| ** Diagnóstico diferencial de NF1 acorde a la literatura y experiencias del presente estudio (1,2) |
| Otras formas de neurofibromatosis |
| NF1 segmentaria |
| Síndrome de Watson |
| Múltiples manchas café con leche aisladas autosómico dominante |
| NF2 |
| Otros tipos clínicos |
| Otras enfermedades con manchas café con leche |
| Síndrome de McCune-Albright |
| Síndromes con alteraciones en la reparación del ADN |
| Homocigosidad para uno de los genes que originan Cáncer de colon hereditario no polipósico |
| Síndrome Legius |
| Enfermedades con alteraciones de la pigmentación |
| Síndrome de Leopard |
| Síndrome de Noonan |
| Melanosis neurocutánea |
| Síndrome de Peutz-Jeghers |
| Piebaldismo |
| Síndrome Russel Silver |
| Anemia de Fanconi |
| Síndromes de hipercrecimiento localizado |
| Síndrome de Klippel-Trenauny-Weber |
| Síndrome de Proteus |
| Enfermedades que causan tumores confundidos con neurofibromas |
| Lipomatosis |
| Síndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba |
| Fibromatosis |
| Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B |

*** ASPECTOS A TENER EN CUENTA PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGÚN RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO:**

- Generalmente los niños suelen presentar manchas café con leche (100%) como manifestación inicial, a veces al nacimiento, y tienden a aumentar en número y tamaño a lo largo de la infancia, siendo el signo mas frecuente en NF1.
- Las pecas en pliegues (74,4% de los afectados) suelen aparecer entre los 3-5 años de vida.
- Los neurofibromas plexiformes están presentes en el 19,8% de los individuos con NF1, son congénitos generalmente y en estadios precoces pueden pasar desapercibidos al manifestarse como aumento del tejido blando o zona de hiperpigmentación solamente.
- Los neurofibromas dérmicos (42,4%) suelen aparecer en el periodo prepuberal y están presentes en casi todos los pacientes adultos.
- Lesiones de rascado secundario al prurito.

Estudio neurocognitivo

- ↳ Criterios: Todo niño con NF1 y edad de 7-14 años se aplicarán los siguientes:

Instrumentos evaluativos

- ↳ Pruebas de inteligencia: Test de matrices progresivas coloreadas de Raven.
- ↳ Pruebas de rendimiento: Pruebas pedagógicas, Español (Test Lect) y Matemática (Test Mat).
- ↳ Baterías neurocognitivas computarizadas: Maximat (tiempo de reacción simple, enumeración dígitos, comparación de dígitos y cálculo mental) y MiniBTL (lectura de palabras y pseudopalabras).

Neurofibromatosis 

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La NF1 tiene alta tasa de prevalencia en un grupo de niños de 9 a 11 años en Pinar del Río. Criterios como las manchas café con leche, las pecas axilares y los nódulos de Lisch fueron muy útiles para la búsqueda activa de la enfermedad en ese grupo poblacional.
2. Se evidenció que cada criterio de la enfermedad tiene un comportamiento clínico diferente acorde a la edad del paciente. La presentación de las alteraciones clínicas varió acorde a la localización de las mismas. Se confirmó el alto valor para el diagnóstico de las lesiones óseas erosivas que se presentan en el cráneo, así como otras mejor conocidas.
3. Los casos heredados de la madre tienen asociado mayor número de criterios diagnósticos, complicaciones y otros signos que los heredados del padre y los casos de novo. En ellos se observó con mayor frecuencia los neurofibromas plexiformes.
4. En los niños se observó mayor número de casos por nuevas mutaciones.
5. La interpretación del resultado del estudio citogenético aportó a la caracterización genética de los casos. Estudios moleculares favorecerían diagnósticos más específicos de las bases genéticas de la NF1, sobre todo en casos con asociaciones con otras alteraciones genéticas en la familia y en el propio individuo como las que se presentaron.
6. La presencia de trastornos específicos del aprendizaje en la Neurofibromatosis 1 encontrada fue mucho más alta que lo esperado. Se confirmó por primera vez la presencia de déficits en las capacidades lectoras y numéricas básicas en la NF1, con la presencia de patrones diferenciales de déficits en capacidades básicas del procesamiento del número, el cálculo y la lectura; así como la presencia de anomalías estructurales cerebrales en materia gris y blanca, en regiones implicadas en la

realización de procesos cognitivos básicos y generales afectados en los trastornos específicos en el aprendizaje. Los resultados contribuyen al completamiento del fenotipo de la NF1.

Neurofibromatosis 

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. Mantener activo y actualizado el registro de personas con NF1, especialmente a través de la pesquisa activa comunitaria con la consecuente dispensarización y atención integral de las distintas disciplinas y sectores implicados.
2. Establecer mecanismos de control que aseguren la sostenibilidad de las acciones de mejoramiento de las condiciones y calidad de vida de las personas con NF1 en especial a aquellas con complicaciones, prestando especial atención a los que presenten una discapacidad asociada a la enfermedad de base.
3. Continuar implementando el diagnóstico de los trastornos del aprendizaje en los caso con NF1 en la provincia mediante las técnicas desarrolladas por el Instituto de Neurociencias de Cuba.
4. Continuar la caracterización citogenética de la enfermedad y desarrollar estudios moleculares para la atención de las familias afectadas con el propósito de identificar el alelo polimórfico del locus marcador que está en desequilibrio de ligamiento con el locus NF1 y de esa forma contribuir a la caracterización genética y un adecuado asesoramiento genético de la enfermedad.
5. Extender el estudio al resto del país y poner en práctica la estrategia empleada para la atención a las personas con NF1.

Neurofibromatosis 

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Neurofibromatosis, Type I [Internet]. OMIM: Johns Hopkins University. 2010 [citado 2 Ago 2011]. Disponible en: <http://omim.org/entry/162200>.
- 2- Huson AM, Korf BR. The phakomatoses. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editores. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4ª ed. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 3162-3202.
3. Medline Plus [Internet]. EE.UU: Biblioteca Nacional de Medicina; 2010 [actualizado 11 Jul 2011; citado 2 Ago 2011]. Neurofibromatosis; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/neurofibromatosis.html>.
- 4- National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; Julio 2007 [actualizado 22 Dec 2010; citado 2 Ago 2011]. Neurofibromatosis; [aprox 7 p.]. Disponible en: <http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/neurofibromatosis.htm>.
- 5- Hamartoneoplastic Syndromes. En: Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck. 3ª ed. New York: Oxford University Press; 1990. p. 392-7.
- 6- Pascual-Castroviejo I. Introducción e historia. Epidemiología: Prevalencia. En: Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial, Fundación Once; 2001. p. 13-9.
- 7- Pérez-Pelegay J. Apuntes sobre la historia de la Neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen). Piel [serie en Internet]. 2006 [citado 1 Ago 2011];21(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/piel-21/apuntes-historia-neurofibromatosis-tipo-i-enfermedad-von-13083553-historia-2006>.
- 8- National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988. Neurofibromatosis: Conference statement. Arch Neurol. 1988; 45:575-8.
- 9- Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. Science. 1987;236:317-9.

- 10- Gonçalves Cunha KS, Geller M, de Moura Neto RS, Silami Lopes V. Genética da neurofibromatose tipo 1. R Ci méd biol Salvador [serie en Internet]. Se-Dic 2007 [citado 13 Ago 2011];6(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4396/3224>.
- 11- Billingsley RL, Jackson EF, Slopis JM, Swank PR, Mahankali S, Moore BD. Functional MRI of visual-spatial processing in neurofibromatosis, type I. Neuropsychologia [serie en Internet]. 2004 [citado 13 Ago 2011];42(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/cgi/content/full/29/4/816>.
- 12- 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 [citado 13 Ago 2011];81:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/81/3/304.full>.
- 13- Zamboni SL, Loenneker T, Boltshauser E, Martin E, Il'yasov KA. Contribution of Diffusion Tensor MR Imaging in Detecting Cerebral Microstructural Changes in Adults with Neurofibromatosis Type 1. AJNR Am J Neuroradiol [serie en Internet]. Abr 2007 [citado 13 Ago 2011];28:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/cgi/content/full/28/4/773>.
- 14- Raizada RDS, Tsao FM, Liu HM, Holloway ID, Ansari D, Kuhl PK. Linking brain-wide multivoxel activation patterns to behaviour: Examples from language and math. NeuroImage [serie en Internet]. 2010 [citado 13 Ago 2011];51:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910001023>.
- 15- Wignall EL, Griffiths PD, Papadakis NG, Wilkinson ID, Wallis LI, Bandmann O, et al. Corpus callosum morphology and microstructure assessed using structural MR Imaging and diffusion tensor imaging: Initial findings in adults with Neurofibromatosis Type 1. AJNR Am J Neuroradiol [serie en Internet]. May 2010 [citado 13 Ago 2011];31:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/cgi/content/full/31/5/856>.

- 16- [Pérez Hernández LM, Marrero Riverón LO, Rochè Egues HE, Calzado Calderón R, González de Varona C.](#) Diagnóstico clínico imagenológico de la Neurofibromatosis tipo 1. Rev Cubana Ortop Traumatol [serie en Internet]. Jun 2005 [citado 1 Ago 2011];19(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2005000100009&lng=en&nrm=iso&ignore=.html.
- 17- Sánchez Massó D. Leucosis linfoide crónica y Neurofibromatosis de tipo 1. MEDISAN [serie en Internet]. 2009 [citado 3 Ago 2011]; 13(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_3_09/san11309.htm.
- 18- Fuentes Rodríguez N, Rodríguez de la Paz NJ, Prince López JA, Pérez La O P, Salas Rubio H. Manejo quirúrgico en un paciente con Neurofibromatosis tipo 1. Rev Cub Med Mil [serie en Internet]. Jul-Sep 2008 [citado 3 Ago 2011]; 37(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572008000300011&lng=en&nrm=iso&ignore=.html.
- 19- López Rivero J, Paneque Pocio ME, Fuentes Díaz Z, Martínez Watson V, Guevara Tovaes W. Anestesia en la Neurofibromatosis tipo 1. A propósito de un caso. Rev cuba anestesiol reanim [serie en Internet]. May-Ago 2011 [citado 30 Jun 2011];10(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1726-67182011000200011&script=sci_arttext&lng=pt.
- 20- Fuentes Rodríguez N, Tápanes Domínguez A, Pérez La O P. Neurofibromatosis tipo I, enfermedad de von Recklinhausen. Rev Cub Med Mil [serie en Internet]. Oct-Dec 2007 [citado 3 Ago 2011];36(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000400009&lng=en&nrm=iso&ignore=.html.
- 21- Gómez Peña L, Roche Cisneros I, Díaz Delgado D. Presentación de un caso de enfermedad de Von Recklinghausen. Correo Científico Médico de Holguín [serie en Internet]. 2007 [citado 30 Jun 2011];11(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no114/n114presc1.htm>.

- 22- Campollo Rodríguez I, Rodríguez Rojas JL, Limache Yaringaño LM. Neurofibromatosis segmentaria: presentación de un caso. AMC [serie en Internet]. 2011 [citado 14 Ene 2012 2011];15(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v15n6/amc090611.pdf>.
- 23- Vaillant Suárez GM, Pereira Gómez G. Neurofibromatosis de von Recklinghausen en la niñez. MEDISAN [serie en Internet]. 2010 [citado 30 Jun 2011];14(5):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v14n5/san17510.pdf>.
- 24- Muarra Álvarez HD, Barroso López CM, Tuero Guerra Y. Neurofibromatosis 1 con toma ósea. Presentación de un caso. MEDICIEGO [serie en Internet]. 2010 [citado 1 Ago 2011];16(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16_02_10/casos/t-10.html.
- 25- Martínez Mariño T, Beckford Quintana Y, Cervantes Mederos M, Galbán Pintor AM. Neurofibromatosis tipo 1. Presentación de 4 casos. MEDICIEGO [serie en Internet]. 2004 [citado 1 Ago 2011];10(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol10_01_04/casos/c4_v10_0104.htm.
- 26- Teruel Ginés R, Fernández Chelala F, Pérez Hernández G, Parra Morales R. Hipertensión arterial secundaria a hipoplasia tubular aórtica extensa en una adolescente con Neurofibromatosis 1. Correo Científico Médico de Holguín [serie en Internet]. 2009 [citado 30 Jun 2011];1(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no131/n131presc3.htm>.
- 27- Prado López T, García Beracieto L, Guerra Cruz G. Artículo de revisión. Rabdomyosarcoma y Neurofibromatosis. MEDICIEGO [serie en Internet]. 2005 [citado 1 Ago 2011];11(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol11_01_05/revisiones/r4_v11_0105.htm.

- 28- Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1 y formas variantes. EMC-Dermatología [serie en Internet]. 2010 [citado 30 Jun 2011]; 44(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289610703277>.
- 29- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. Pediatrics [serie en Internet]. Ene 2009 [citado 30 Jun 2011];123(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/124.full>.
- 30- Felices Nietoa A, Vargas Machuca JC, Díaz de Lope Díaz A, Pérez Muñoz C. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva asociada a una variante de neurofibromatosis tipo 1. Cardiacore [serie en Internet]. 2013 [citado 4 May 2013];48(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1889-898X%2812%2900061-8.pdf>.
- 31- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of Neurofibromatosis 1 in German Children at Elementary School Enrollment. Arch Dermatol [serie en Internet]. 2005 [citado 3 Ago 2011];141:[aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/141/1/71>.
- 32- Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis type 1: variations on a theme common to other hereditary cancer syndromes?. J Med Genet [serie en Internet]. 2008 [citado 3 Ago 2011]; 45(10): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://jmg.highwire.org/content/45/10/622.full.pdf+html>.
- 33- Morales Peralta E. Aspectos Bioéticos en Genética Clínica. Rev Med CSS. 1996;26:3-9.
- 34- Morales Peralta E. Pertinencia de las técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades genéticas. Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]. Abr-Jun 2008 [citado 3 Ago 2011];80(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v80n2/ped10208.pdf>.
- 35- Hsueh YP. From neurodevelopment to neurodegeneration: the interaction of neurofibromin and valosin-containing protein/p97 in regulation of dendritic spine formation. J Biomed Sci [serie

en Internet]. Mar 2012 [citado 5 Abr 2012];19(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en:
<http://www.jbiomedsci.com/content/pdf/1423-0127-19-33.pdf>.

36- Hernández Martín A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. Actas Dermosifiliogr [serie en Internet]. Ene 2011 [citado 15 Ago 2011];102(6):[aprox. 15 p.]. Disponible en:
[http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0001-7310\(11\)00113-X.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0001-7310(11)00113-X.pdf).

37- Duque Serna FL, Ramírez Usuga OA. Neurofibromatosis: Reporte de un caso. Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia [serie en Internet]. 2010 [citado 15 Ago 2011];21(2):[aprox.8p.]. Disponible en:
<http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/odont/article/view/2556/4863>.

38- Ferner RE. Neurofibromatosis1. European Journal of Human Genetics [serie en Internet]. 2007 [citado 15 Ago 2011];15:[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.nature.com/ejhg/journal/vaop/ncurrent/full/5201676a.html>.

39- Patti S. Neurofibromatosis Tipo 1: Diagnóstico, manejo neonatal y pediátrico. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá [serie en Internet]. 2010 [citado 15 Ago 2011];29(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
<http://www.sarda.org.ar/content/download/926/6925/file/155-159+Patti.pdf>.

40- Knudson AG. Mutation and cancer: stadistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971;68(4):820-3.

41- Chou LS, Liu J, Boese B, Zhang X, Mao R. DNA Sequence Capture and Enrichment by Microarray Followed by Next-Generation Sequencing for Targeted Resequencing: Neurofibromatosis Type 1 Gene as a Model. Clinical Chemistry [serie en Internet]. 2010 [citado 15 Ago 2011];56(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en:
<http://www.clinchem.org/content/56/1/62.full.pdf+htm>.

42- Messiaen L, Vogt J, Bengesser K, Fu C, Mikhail F, Serra E, et al. Mosaic type-1 NF1 microdeletions as a cause of both generalized and segmental neurofibromatosis type-1 (NF1).

Human Mutation [serie en Internet]. Feb 2011 [citado 15 Ago 2011];32(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.21418/pdf>.

43- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [Internet]. Francia: Jean-Loup Huret, Genetics DIM, University Hospital; 2012 [actualizado Jun 2012; citado 15 Ago 2011]. Chromosome 17:[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://atlasgeneticsoncology.org/Indexbychrom/idxa_17.html.

44- De Luca A, Bottillo I, Dasdia MC, Morella A, Lanari V, Bernardini L, et al. Deletions of NF1 gene and exons detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. J Med Genet [serie en Internet]. 2007 [citado 15 Ago 2011]; 44: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://jmg.bmj.com/content/44/12/800.full.pdf>.

45- Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell. 1990;62(1):193-201. PubMed PMID: 2114220.

46- Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. Human Mutation [serie en Internet]. May 2010 [citado 10 Dic 2011]; 31(6):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.21271/pdf>.

47- Yunis JJ. High Resolution of Human Chromosomes. UK Pumed Central [serie en Internet]. 1976 [citado 10 Dic 2011];191(4233):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/1257746>.

48- Yunis JJ, Sawyer JR, Ball DW. The characterization of high-resolution G- banded chromosomes of man. Cromosoma: Biology of the Nucleus [serie en Internet]. 1978 [citado 10 Dic 2011];67(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/H08022H2837R6878.pdf>.

- 49- Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Human Pathology* [serie en Internet]. 1981 [citado 10 Dic 2011]; 12(6): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817781800688>.
- 50- Yunis JJ, Lewandowski RC. High- Resolution Cytogenetics. PubMed [serie en Internet]. 1983 [citado 10 Dic 2011];19(5):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6309269>.
- 51- Pascual-Castroviejo I. Criterios diagn3sticos. En: Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial, Fundaci3n Once; 2001. p. 25-34.
- 52- Vandebroucke I. Identification and characterization of neurofibromatosis type 1 splice variants [Internet]. Belgium: Center for Medical Genetics Ghent University Hospital; 2004 [citado 10 Dic 2011]. Disponible en: <http://medgen.ugent.be/CMGG/thesissen/Vandebroucke%20Ina.pdf>.
- 53- Rowbotham I, Pit-ten Cate IM, Sonuga-Barke EJ, Huijbregts SC. Cognitive control in adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology* [serie en Internet]. Jun 2009 [citado 15 Ago 2011];23(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://psycnet.apa.org/journals/neu/23/1/50.pdf>.
- 54- Huijbregts S, Swaab H, de Sonnevile L. Cognitive and Motor Control in Neurofibromatosis Type I: Influence of Maturation and Hyperactivity-Inattention. *Developmental Neuropsychology* [serie en Internet]. Oct 2010 [citado 11 Ago 2011];35(6):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/87565641.2010.508670>.
- 55- Watt SE, Shoresab EA, North KN. An Examination of Lexical and Sublexical Reading Skills in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Child Neuropsychol* [serie en Internet]. Ago 2008 [citado 15 Ago 2011];14(5):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09297040701595505>.
- 56- Hachon C, Iannuzzi S, Chaix Y. Behavioural and cognitive phenotypes in children with neurofibromatosis type 1 (NF1): The link with the neurobiological level. *Brain Dev* [serie en

Internet]. Ene 2011 [citado 11 Ago 2011];33(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760410000045>.

57- Clements-Stephens AM, Rimrodta SL, Gaura P, Cutting LE. Visuospatial processing in children with neurofibromatosis type. *Neuropsychologia* [serie en Internet]. Ene 2008 [citado 11 Ago 2011];46(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2275808/pdf/nihms-41350.pdf>.

58- Moore BD. Potential influences on mathematical difficulties in children and adolescents with neurofibromatosis, type 1. *Dev Disabil Res Revs* [serie en Internet]. 2009 [citado 11 Ago 2011];15(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ddrr.53>.

59- American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4th ed. Madrid: Masson; 1995.

60- Mazzocco MM. Math Learning Disability and Math LD Subtypes: Evidence from Studies of Turner Syndrome, Fragile X Syndrome, and Neurofibromatosis Type 1. *J Learn Disabil* [serie en Internet]. 2001 [citado 15 Ago 2011];34(6):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://dx.sagepub.com/content/34/6/520.full.pdf+html>.

61- Ellis AW, Young AW. *Human Cognitive Neuropsychology*. Hove UK: Erlbaum; 1988.

62- Defior Citoler SA, Serrano F. Procesos Fonológicos Explícitos e Implícitos, Lectura y Dislexia. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* [serie en Internet]. Abr 2011 [citado 11 Ago 2011];11(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: http://dialnet.unirioja.es/servlet/fichero_articulo?codigo=3640858&orden=0.

63- Harlaar N, Dale PS, Plomin R. From Learning to Read to Reading to Learn: Substantial and Stable Genetic Influence. *Child Development* [serie en Internet]. Ene-Feb 2007 [citado 11 Ago 2011];78(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.00988.x>.

64- Gottardo A, Collins P, Baciu I, Gebotys R. Predictors of Grade 2 Word Reading and Vocabulary Learning from Grade 1 Variables in Spanish-Speaking Children: Similarities and

Differences. Learning Disabilities: Research and Practice [serie en Internet]. 2008 [citado 11 Ago 2011];23(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-5826.2007.00259.x/pdf>.

65- Abusamra V, Cartoceti R, Raiter A, Ferreres Aldo. Uma perspectiva cognitiva no estudo da compreensão de textos. Psico [serie en Internet]. Jul-Sept 2008 [citado 11 Ago 2011];39(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/revistapsico/article/viewFile/3924/3379>.

66- Piazza M, Facoetti A, Trussardi AN, Berteletti I, Conte S, Lucangel D, et al. Developmental trajectory of number acuity reveals a severe impairment in developmental dyscalculia. Cognition [serie en Internet]. Jul 2010 [citado 11 Ago 2011];116(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010027710000764>.

67- Butterworth B. The mathematical brain. London: Macmillan; 1999.

68- Butterworth B, Reigosa V. Information processing deficits in dyscalculia. En: Berch D, Mazzocco M, editores. Why is math so hard for some children? The nature and origins of mathematical learning difficulties and disabilities. Baltimore: Paul H. Brookes; 2007. p. 65-81.

69- Castro Cañizares D, Estévez Pérez N, Reigosa Crespo V. Teorías Cognitivas Contemporáneas sobre la Discalculia del Desarrollo. Rev Neurol [serie en Internet]. 2009 [citado 15 Ago 2011]; 49(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4903/bc030143.pdf>.

70- Estévez N, Castro D, Reigosa V. Bases Biológicas de la Discalculia del desarrollo. Rev Cubana Genet Comunit [serie en Internet]. 2008 [citado 11 Ago 2011];2(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/PDFs%20Infomed/rcgc04308.pdf>.

71- Revkin SK, Piazza M, Izard V, Cohen L, Dehaene S. Does Subitizing Reflect Numerical Estimation?. Psychological Science [serie en Internet]. 2008 [citado 15 Ago 2011];19(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://pss.sagepub.com/content/19/6/607.full.pdf+html>.

- 72- Sangster J, Shoresa EA, Watab S, North KN. The Cognitive Profile of Preschool-Aged Children with Neurofibromatosis Type 1. *Child Neuropsychology* [serie en Internet]. May 2010 [citado 15 Ago 2011];17(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09297041003761993>.
- 73- Cutting LE, Levine TM. Cognitive Profile of Children with Neurofibromatosis and Reading Disabilities. *Child Neuropsychology* [serie en Internet]. 2010 [citado 15 Ago 2011];16(5):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09297041003761985>.
- 74- Krab LC, Aarsen FK, de Goede-Bolder A, Catsman-Berrevoets CE, Arts WF, Moll HA, Elgersma Y. Impact of Neurofibromatosis Type 1 on School Performance. *J Child Neurol* [serie en Internet]. 2008 [citado 15 Ago 2011]; 23(9):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://jcn.sagepub.com/content/23/9/1002.full.pdf+html>.
- 75- van Engelen SJPM, Krab LC, Moll HA, de Goede-Bolder A, Pluijm SMF, Catsman-Berrevoets CE, et al. Quantitative Differentiation Between Healthy and Disordered Brain Matter in Patients with Neurofibromatosis Type I Using Diffusion Tensor Imaging. *AJNR* [serie en Internet]. Abr 2008 [citado 21 Mar 2012];29(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/29/4/816.full.pdf+html>.
- 76- Lopez Ferraz Filho JR, Munis MP, Souza AS. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2008;38:305-10.
- 77- Reigosa Crespo V, Valdés Sosa M, Butterworth B, Estévez N, Rodríguez M, Santos E, et al. Basic numerical capacities and prevalence of developmental dyscalculia: The Havana Survey. *Developmental Psychology* [serie en Internet]. Ene 2012 [citado 21 Mar 2012];48(1):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://psycnet.apa.org/journals/dev/48/1/123/>.
- 78- Savar A, Cestari DM. Neurofibromatosis Type I: Genetics and Clinical Manifestations. *Semin Ophthalmol* [serie en Internet]. 2008 [citado 14 Oct 2011];23(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08820530701745223>.

- 79- Fuller LC, Cox B, Gardner RJ. Prevalence of von Recklinghausen neurofibromatosis in Dunedin, New Zealand. *Neurofibromatosis*. 1989; 2(5-6):6. PubMed PMID: 2518509.
- 80- Garty BZ, Laor A, Danon YL. Neurofibromatosis type 1 in Israel: survey of young adults. *Med Genet [serie en Internet]*. Nov 1994 [citado 14 Oct 2011];31(11):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://jmg.bmj.com/content/31/11/853.full.pdf>.
- 81- Fazii P, Passamonti M, Lappa G, Di Mascio R, Ballone E. Prevalence of neurofibromatosis type 1 among the young adult population of central Italy. *Arch Dermatol Genet [serie en Internet]*. Oct 1998 [citado 14 Oct 2011];134(10):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/134/10/1303>.
- 82- Hersh JH. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics [serie en Internet]*. Marz 2008 [citado 14 Oct 2011];121(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/121/3/633.full.pdf+html>.
- 83- Lena G, Pech Gourg G, Scavarda D, Klein O, Paz Paredes A. Optic nerve glioma in children. *Neurochirurgie*. Abr-Jun 2010;56(2-3):8. PubMed PMID: 20303553.
- 84- Chang L, El-Dairi MA, Frempong TA, Burner EL, Bhatti MT, Young TL, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type-1 subjects with optic pathway gliomas. *JAAPOS [serie en Internet]*. Dic 2010 [citado 20 Oct 2011];14(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1091853110004611>.
- 85- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J, García-Segura JM, Botella MP. Neurofibromatosis tipo 1 y gliomas de vías ópticas. Una serie de 80 pacientes. *Rev Neurol [serie en Internet]*. 2008 [citado 20 Oct 2011];46(9):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4609/z090530.pdf>.
- 86- Lamolda Poyatos J. Neurofibromatosis tipo 1. *Form Med Contin Aten Prim [serie en Internet]*. 2010 [citado 20 Oct 2011];74(9): [aprox. 2 p.]. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es/revistas/fmc-formacion-medica-continuada-atencion-primaria-45/neurofibromatosis-tipo-1-13187667-imagenes-2010>.

87-Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. Genetics in Medicine [serie en Internet]. Ene 2010 [citado 20 Oct 2011];12(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/gim/journal/v12/n1/pdf/gim20101a.pdf>.

88- Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol [serie en Internet]. Jul 2009 [citado 20 Oct 2011];61(1):[aprox. 27 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716546/pdf/nihms111019.pdf>.

89- Discapnet [Internet]. Fundación ONCE: Technosite; 2009 [citado 2 Ago 2011]. Neurofibromatosis; [aprox 7 p.]. Disponible en: <http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Discapacidades/Deficiencias%20Auditivas/Neurofibromatosis/Paginas/Descripcion.aspx>.

90- Kaufmann D, Tinschert S, Algermissen B. Is the distribution of dermal neurofibromasin neurofibromatosis type 1 (NF1) related to the pattern of the skin surface temperature?. Eur J Dermatol [serie en Internet]. 2001 [citado 6 Ago 2011];11:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.jle.com/e-docs/00/01/86/BE/article.phtml>.

91- Staser K, Yang FC, Clapp DW. Plexiform neurofibroma genesis: questions of Nf1 gene dose and hyperactive mast cells. Curr Opin Hematol [serie en Internet]. Jul 2010 [citado 6 Ago 2011];17(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/20571392>.

92- Estrella V, Quiroga R, Bergero A, Fernández Bussy R. Neurofibromatosis. Neurofibroma plexiforme localizado en mama. A propósito de un caso. Rev argent dermatol [serie en Internet]. Ene-Marz 2010 [citado 6 Ago 2011];91(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v91n1/v91n1a06.pdf>.

93- Merchán Rodríguez R, Cacabelos Pérez P, Delgado C, Alañá García M. Neurofibrosarcoma con metástasis pulmonares en paciente con neurofibromatosis tipo I. An Med. Interna [serie en

Internet]. 2008 [citado 6 Ago 2011];25(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v25n3/carta4.pdf>.

94- Iglesias Fernández C, Vázquez López M, Castro de Castro P, Garzo Fernández C, Ruiz Martín Y. Agenesia del ala mayor del esfenoides, una causa excepcional de exoftalmos pulsátil. *An Pediatr (Barc)* [serie en Internet]. 2008 [citado 6 Ago 2011];68(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13117716&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=135&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=37v68n04a13117716pdf001.pdf.

95- Wang Z, Liu Y. Research update and recent developments in the management of scoliosis in neurofibromatosis type 1. *Orthopedics*. May 2010; 33(5):7. PubMed PMID: 20507037.

96- Adams EG, Stewart KMA, Borges OA, Darling T. Multiple, Unilateral Lisch Nodules in the Absence of Other Manifestations of Neurofibromatosis Type 1. *Case Reports in Ophthalmological Medicine* [serie en Internet]. 2011 [citado 6 Ago 2011]; 2011: [aprox. 2 p.]. Disponible en:
<http://www.hindawi.com/crim/ophmed/2011/854784/>.

97- Nascimento EG, Guimarães SB, Juacaba SF. Retalhos fasciocutâneos loco-regionais na reparação imediata da neurofibromatose tipo I. *Rev Soc Bras Cir Plást* [serie en Internet]. 2004 [citado 6 Ago 2011];19(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en:
<http://www.rbc.org.br/imageBank/PDF/19-01-01pt.pdf>.

98- Dhanraj P, Paul K, Lamba S, Shetty R. Mammoth orbitofrontal neurofibromatosis with herniating meningo-encephalocele. *Indian J Plast Surg* [serie en Internet]. Ene-Jun 2010 [citado 6 Ago 2011];43(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en:
<http://ukpmc.ac.uk/articles/PMC2938632;jsessionid=XKmsKmVVNTpnFcPTqDHU.10>.

99- Ribaupierre S, Vernet O, Vinchon M, Rilliet B. Phacomatosis and genetically determined tumors: the transition from childhood to adulthood. *Neurochirurgie*. 2008;54(5):13-15. PubMed PMID: 18752812.

100- Hernández Chico C, Valero MC. El diagnóstico genético de las neurofibromatosis. En: Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial, Fundación Once; 2001. p. 323-32.

101- Kashinath Gabhane S, Nishikant Kotwal M, Bobhate SK. Segmental neurofibromatosis: a report of 3 cases. Indian J Dermatol [serie en Internet]. Jun-Marz 2010 [citado 6 Ago 2011];55(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856359/?tool=pubmed>.

102- Cabral R, Santiago F, Tellechea O. Multiple glomus tumors and segmental neurofibromatosis: There are no coincidences. Dermatology Online Journal [serie en Internet]. Marz 2011 [citado 6 Ago 2011];17(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://dermatology.cdlib.org/1703/4_case_presentations/4_11-00077/article.html.

103- Adigun Ch G, Stein J. Segmental Neurofibromatosis. Dermatology Online Journal [serie en Internet]. Oct 2011 [citado 6 Ago 2011];17(10):[aprox. 25 p.]. Disponible en: http://dermatology.cdlib.org/1710/2011-05/25_2011-05/article.html.

104- Verduzco Martínez AP, Crocker Sandoval AB, Sánchez Dueñas LE, Guevara Gutiérrez E. Neurofibromatosis segmentaria verdadera. Dermatología Rev Mex [serie en Internet]. 2011 [citado 6 Ago 2011];55(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2011/rmd112g.pdf>.

105- Paine RS. A clinical pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis [serie en Internet]. Sep 1956 [citado 6 Ago 2011];8(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1716694/pdf/ajhg00406-0059.pdf>.

106- Riccardi VM. Early manifestations of neurofibromatosis: diagnosis and management. Compr Ther. 1982; 8(10): 6. PubMed PMID: 6814813.

107- Roth RR, Martines R, James WD. Segmental neurofibromatosis. Arch Dermatol [serie en Internet]. Jul 1987 [citado 6 Ago 2011];123(7):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/content/abstract/123/7/917>.

108- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J, López-Gutiérrez JC. Neurofibromatosis segmentaria en niños. Presentación de 43 pacientes. Rev Neurol [serie en Internet]. 2008 [citado 6 Ago 2011];47(8):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=20877744>.

109- Maldonado Cid P, Sendagorta Cudós E, Noguera Morel L, Beato Merino MJ. Bilateral segmental neurofibromatosis diagnosed during pregnancy. Dermatology Online Journal [serie en Internet]. May 2011 [citado 6 Ago 2011];17(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://dermatology.cdlib.org/1705/2_case_presentations/6_11-00092/article.html.

110- Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Högel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. J Med Genet [serie en Internet]. Jun 2010 [citado 6 Ago 2011];47(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://jmg.bmj.com/content/47/9/623.full.pdf+html>.

111- Trask B, Van den Engh G, Mayall B. Chromosome heteromorphism quantified by high-resolution bivariate flow karyotyping. Am J Hum Genet [serie en Internet]. Nov 1989 [citado 4 Ago 2011];45(5):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683437/pdf/ajhg00108-0077.pdf>.

112- Venturin MI, Guarneri PI, Natacci F, Stabile M, Tenconi R, Clementi M, et al. Mental Retardation and cardiovascular malformations in NF1 microdeleted patients point to candidate genes in 17q11.2. J Med Genet [serie en Internet]. 2004 [citado 6 Ago 2011];41(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://jmg.highwire.org/content/41/1/35.full.pdf>.

113- Marouillat Védrine S, Vourc'h P, Tabagh R, Mignon L, Höfflin S, Cherpi-Antar C, et al. A functional tetranucleotide (AAAT) polymorphism in an Alu element in the NF1 gene is associated

with mental retardation. *Neuroscience Letters* [serie en Internet]. Mar 2011 [citado 6 Ago 2011];491(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394011000231>.

114- Demirhan O, Pazarbasi A, Suleymanova-Karahan D, Tanriverdi N, Kilinc Y. Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling. *Saudi Med J*. Jul 2008;29(7):946-51. PubMed PMID: 18626518.

115- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* [serie en Internet]. 2007 [citado 6 Ago 2011];44(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<http://jmg.highwire.org/content/44/2/81.full.pdf>.

116- Charlène O, van der Horst C, Hennekam R. Klippel-Trenaunay Syndrome: Diagnostic Criteria and Hypothesis on Etiology. *Annals of Plastic Surgery* [serie en Internet]. Feb 2008 [citado 6 Ago 2011];60(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

http://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Abstract/2008/02000/Klippel_Trenaunay_Syndrome_Diagnostic_Criteria.21.aspx.

117- Beiro AC, Carvalho Dantas JF, Conte Neto N, Bastos Nasciben M, Scarso Filho J. Neurofibromatose: uma desordem hereditária: relato de caso de ocorrência em mãe e filha. *Rev Ciênc Méd Biol* [serie en Internet]. 2008 [citado 6 Ago 2011];7(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4453/3307>.

118- Gonçalves KS, Geller M, Soares de Mouro NR, Lopes SV. Genética da neurofibromatose tipo 1. *Rev Ciênc Méd Biol* [serie en Internet]. 2007 [citado 6 Ago 2011];6(3):[aprox. 10 p.].

Disponible en: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4396/3224>.

119- Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Denayer E, et al. Clinical and Mutational Spectrum of Neurofibromatosis Type 1-like Syndrome. *JAMA* [serie en Internet]. Nov

2009 [citado 6 Ago 2011];302(19): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/content/302/19/2111.full.pdf+html>.

120- Vogels A, Fryns JP. Microdeleciones y Genética Molecular [Internet]. Belgium: University of Leuven; 2004 [citado 10 Dic 2011]. Disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/MicrodelecionesSpID30059SS.html>.

121- Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 del AAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* [serie en Internet]. Ene 2007 [citado 6 Ago 2011];80(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707609288>.

122- Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* [serie en Internet]. 2008 [citado 6 Ago 2011];124(1):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/g0rr4wl7740624u1/fulltext.pdf>.

123- Bartelt-Kirbach B, Wuepping M, Dodrimont-Lattke M, Kaufmann D. Expression analysis of genes lying in the NF1 microdeletion interval points to four candidate modifiers for neurofibroma formation. *Neurogenetics* [serie en Internet]. Feb 2009 [citado 6 Ago 2011];10(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/47p642p95231w775/fulltext.pdf>.

124- Pros E, Gómez C, Martín T, Fábregas P, Serra E, Lázaro C. Nature and mRNA effect of 282 different NF1 point mutations: focus on splicing alterations. *Hum Mutat* [serie en Internet]. Sep 2008 [citado 6 Ago 2011];29(9):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.20826/pdf>.

125- Burger B, Spoerri I, Schubert M, Has C, Itin PH. Description of the natural course and clinical manifestations of ichthyosis with confetti caused by a novel KRT10 mutation. *Br J Dermatol* [serie en Internet]. Feb 2012 [citado 6 Ago 2011];166(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10639.x>.

126- Pride N, Payne JM, Webster R, Shores EA, Rae C, North KN. Corpus Callosum Morphology and Its Relationship to Cognitive Function in Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Child Neurology* [serie en Internet]. 2010 [citado 15 Ago 2011];25(7):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://jcn.sagepub.com/content/25/7/834.full.pdf+html>.

127- von Aster MG, Shalev RS. Number development and developmental dyscalculia. *Dev Med Child Neurol* [serie en Internet]. Oct 2007 [citado 15 Ago 2011]; 49(11):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2007.00868.x/pdf>.

128- Butterworth B. Foundational numerical capacities and the origins of dyscalculia. *Trends in Cognitive Sciences* [serie en Internet]. Dec 2010 [citado 4 Ago 2011];14(12):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661310002147>.

129- Raschle NM, Chang M, Gaab N. Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *NeuroImage* [serie en Internet]. Ago 2011 [citado 4 Ago 2011];57(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910012553>.

130- Yeterian EH, Pandya DN. Fiber pathways and cortical connections of preoccipital areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* [serie en Internet]. Sep 2010 [citado 4 Ago 2011];518(18):[aprox. 27 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22420>.

131- Yeterian EH, Pandya DN, Tomaiuolo F, Petrides M. The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex* [serie en Internet]. Ene 2012 [citado 4 Ago 2011];48(1):[aprox. 24 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945211000682>.

132- Petrides M, Pandya DN. Efferent association pathways from the rostral prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Neurosci* [serie en Internet]. Oct 2007 [citado 4 Ago 2011];27(43):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.jneurosci.org/content/27/43/11573.full.pdf+html>.

133- Salmi J, Pallesen KJ, Neuvonen T, Brattico E, Korvenoja A, Salonen O, et al. Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *J Cogn Neurosci*. Nov 2010 ;22(11):2663-76. PubMed PMID: 19925191.

134- Nicolson RI, Fawcett AJ. Automaticity: a new framework for dyslexia research?. *Cognition* [serie en Internet]. May 1990 [citado 4 Ago 2011]; 35(2):[aprox. 24 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001002779090013A>.

135- Ben-Yehudah G, Fiez JA. Impact of Cerebellar Lesions on Reading and Phonological Processing. *Annals of the New York Academy of Sciences* [serie en Internet]. Dic 2008 [citado 4 Ago 2011];1145(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1416.015>.

136- Callu D, Viguier D, Laroussinie F, Puget S, Boddaert N, Kieffer V, et al. Cognitive and academic outcome after benign or malignant cerebellar tumor in children. *Cogn Behav Neurol*. Dec 2009;22(4):270-8. PubMed PMID: 19996881.

137- Steinlin M. Cerebellar Disorders in Childhood: Cognitive Problems. *The Cerebellum* [serie en Internet]. 2008 [citado 4 Ago 2011];7(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-008-0083-3>.

138- Misciagna S, Iuvone L, Mariotti P, Silverie MC. Verbal short-term memory and cerebellum: Evidence from a patient with congenital cerebellar vermis hypoplasia. *Neurocase*. Abr 2010;16(2):119-24. PubMed PMID:1992726.

139- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Carraro N, Zambito-Marsala S, Ukmar MJ, et al. Peculiar aspects of reading and writing performances in patients with olivopontocerebellar atrophy. *Percept Mot Skills* [serie en Internet]. 2002 [citado 4 Ago 2011]; 94(2):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.amsciepub.com/doi/abs/10.2466/pms.2002.94.2.677>.

140- Helenius P, Parviainen T, Paetau T, Salmelin R. Neural processing of spoken words in specific language impairment and dyslexia. *Brain* [serie en Internet]. 2009 [citado 4 Ago

2011];132(7):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<http://brain.oxfordjournals.org/content/132/7/1918.full.pdf+html>.

141- Rotzer S, Kucian K, Martin E, von Aster M, Klaver P, Loenneker T. Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia. Neuroimage [serie en Internet]. Ene 2008 [citado 4 Ago 2011];39(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.drk-kliniken-berlin.de/uploads/media/rotzer_et_al_2007.pdf.

142- Barnea-Goraly N, Eliez S, Menon V, Bammer R, Reiss AL. Arithmetic ability and parietal alterations: A diffusion tensor imaging study in Velocardiofacial syndrome. Cogn Brain Res [serie en Internet]. Dic 2005 [citado 4 Ago 2011];25(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926641005002570>.

143- 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 [citado 4 Ago 2011];81(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/81/3/304.full.pdf+html>.

144-Tsanga JM, Doughertyb RF, Deutschc GK, Wandellb BA, Ben-Shachard M. Frontoparietal white matter diffusion properties predict mental arithmetic skills in children. PNAS [serie en Internet]. Dec 2009 [citado 4 Ago 2011];106(52):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/106/52/22546.full>.

145-Tamnes CK, Ostby Y, Walhovd KB, Westlye LT, Due-Tonnessen P, Fjell AM. Intellectual abilities and white matter microstructure in development: A diffusion tensor imaging study. Hum Brain Mapp [serie en Internet]. Oct 2010 [citado 4 Ago 2011];31(10):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20962>.

- 146- Casanova MF, El-Baz A, Elnakib A, Giedd J, Rumsey JM, Williams EL, et al. Corpus Callosum shape analysis with application to Dislexia. *Translational Neuroscience* [serie en Internet]. 2010 [citado 4 Ago 2011];1(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/884607j550r8083h/fulltext.pdf>.
- 147- Hasan KM, Molfese DL, Walimuni IS, Stuebing KK, Papanicolaou AC, Narayana PA, et al. Diffusion tensor quantification and cognitive correlates of the macrostructure and microstructure of the corpus callosum in typically developing and dyslexic children. *NMR Biomed* [serie en Internet]. Mar 2012 [citado 14 Abr 2012];25(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.2797>.
- 148-Wignall EL, Griffiths PD, Papadakis NG, Wilkinson ID, Wallis LI, Bandmann O, et al. Corpus Callosum Morphology and Microstructure Assessed Using Structural MR Imaging and Diffusion Tensor Imaging: Initial Findings in Adults with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Neuroradiol* [serie en Internet]. May 2010 [citado 4 Ago 2011];31(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/31/5/856.full.pdf+html>.
- 149- Clementi M, Milani IS, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis Type 1 Growth Charts. *American Journal of Medical Genetics*. 1999; 87:317–323.