

Neurofibromatosis tipo 1: relación genotipo-fenotipo

Type 1 neurofibromatosis: genotype-phenotype relationship

Mariana Teresa Gómez-López (1), Juan Sebastián Botero-Meneses (1), Luis Octavio Tierradentro-García (1), Alberto Vélez-van-Meerbeke (1).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen) es una enfermedad autosómica dominante que presenta principalmente manifestaciones cutáneas y neurológicas. El objetivo es describir actualmente si existe o no relación entre las mutaciones encontradas en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y las características clínicas que presentan.

MÉTODOS: Se realizó un artículo de revisión narrativa para evaluar la relación con el genotipo y fenotipo de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Se revisaron las bases de datos PubMed, Embase y Lilacs. Se utilizaron los siguientes términos Mesh: Neurofibromatosis, neurofibromatosis tipo 1, genes, genotipo, fenotipo, mutaciones, secuenciación de exoma. Los estudios identificados fueron revisados y analizados. Se presentan los datos de manera cualitativa.

RESULTADOS: De 425 artículos, 62 contenían la información necesaria para hacer el análisis. A pesar de que algunos estudios han presentado evidencia de asociación en relación a las mutaciones encontradas y la clínica, realmente no existe una correlación genotipo-fenotipo comprobada en neurofibromatosis tipo 1. Esto sugiere que para los fenotipos discordantes con genotipo similar existen otros factores que deben considerarse tales como la epigenética, alteraciones genéticas o incluso factores ambientales.

CONCLUSIONES: Es necesario realizar estudios con cohortes más grande de pacientes para seguir estudiando si existe una relación directa o no.

PALABRAS CLAVE: neurofibromatosis tipo 1, genotipo, fenotipo, manchas café con leche, neurofibromas, genes (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) is an autosomal dominant disease that mainly presents cutaneous and neurological manifestations. The objective is to describe if there is a relationship between the mutations found in patients with neurofibromatosis type 1 and the clinical characteristics they present.

METHODS: A narrative review of the literature was carried out in relation to the genotype and phenotype of patients with Neurofibromatosis type 1 using PubMed, Embase, and Lilacs. The following Mesh terms were used: Neurofibromatosis, neurofibromatosis type 1, genes, genotype, phenotype, mutations, exome sequencing. The identified studies were reviewed and analyzed. Data are presented qualitatively.

RESULTS: Of 425 articles, 62 contained the information necessary to make the analysis. Although some studies have presented evidence of association in relation to the mutations found and the clinical one, there is still no proven genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type 1. This suggests that, for discordant phenotypes with a similar genotype, there are other factors that must be considered such as epigenetics, genetic alterations or even environmental factors.

CONCLUSIONS: It is necessary to perform studies with larger cohort of patients to continue studying whether there is a direct relationship or not.

KEYWORDS: neurofibromatosis type 1, genotype, phenotype, café-au-lait spots, neurofibromas, genes (MeSH).

1 Universidad del Rosario, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Neurociencia (Neuros), Departamento de Neurociencias, Bogotá, Colombia.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis es una condición autosómica dominante con una incidencia de 1 en 2.500 a 4000 individuos, en la que el paciente presenta una clínica característica y que en algunas ocasiones se relaciona con patología tumoral maligna, lo que puede disminuir drásticamente la expectativa de vida (1,2). El gen responsable de la mutación se localiza en el cromosoma 17q11.2 y codifica para la proteína neurofibromina, la cual se desempeña como supresora tumoral, inhibiendo el protooncógeno RAS, y se expresa en neuronas, oligodendrocitos y células de Schwann (3). Aunque presenta un marcado componente hereditario, 50% de las mutaciones son de novo (1).

Aunque existen nueve tipos de neurofibromatosis, clásicamente se han descrito a profundidad dos: la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) cuya principal característica es la presencia de manchas café con leche (y la cual alcanza a superar el 90% de los casos de neurofibromatosis) y la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) que se relaciona con la aparición de schwannomas del octavo par craneal de forma bilateral (3,4). El objetivo del presente trabajo, fue hacer una revisión de la literatura sobre el tema de los últimos 10 años, para evaluar las características fenotípicas de los pacientes con NF1 y su relación con el genotipo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura, limitada a los últimos 10 años, en las bases de datos PubMed, Embase, y Lilacs. Se utilizaron los siguientes términos Mesh: neurofibromatosis tipo 1, genes, genotipo, fenotipo, mutaciones, secuenciación de exoma. La investigación realizada se desarrolló con los siguientes descriptores booleanos MeSH: “genes, neurofibromatosis 1” AND “genes”, “neurofibromatosis type 1 protein” AND “genotype”, “neurofibromatosis 1” AND “mutations”, “neurofibromatosis 1” AND “exome sequencing”. Así se obtuvieron 425 artículos y 62 de ellos brindaron información de los tópicos necesarios para realizar la revisión.

Dada la gran variedad de signos y síntomas de la NF1, en 1987 se establecieron unos criterios diagnósticos (5): se requieren dos o más de las siguientes características: seis o más máculas café con leche (CALS) con diámetro mayor a 5 mm en paciente pre-púber y mayor a 15 mm en paciente post-púber; dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme; efélides en pliegues cutáneos (axilar o inguinal); glioma óptico; dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch); una lesión ósea característica (displasia esfenoidal o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis); un familiar de primer grado con diagnóstico de NF1 (4).

Es importante conocer la historia natural de la enfermedad puesto que los signos no están presentes desde el

nacimiento y algunas veces solo aparecen en la adolescencia o adultez (3,4). Además de la clínica típica de la NF1, existe mayor riesgo para los pacientes de desarrollar otras condiciones patológicas como estenosis del acueducto de Silvio, escoliosis, vasculopatías, neoplasias, déficit de atención y dificultad para el aprendizaje (2).

De forma reciente se ha demostrado la importancia del diagnóstico genético en NF1. El gen de la NF1 se encuentra en el cromosoma 17q11.2, consiste en 57 exones y 3 exones de empalme alternativos: 9br, 23a, y 48a; posee un tamaño genómico de 282,751 pb. El producto final proteico es la neurofibromina, que tiene 280 kDa, y se conforma por 3 dominios. La reducción de la producción de la neurofibromina o la pérdida de este llevan a la activación de la proteína RAS, que se asocia a diferentes vías de señalización celular relacionadas con proliferación celular y supervivencia. Por lo anterior es importante considerar la neurofibromina como supresor de tumor y regulador negativo de la vía de señalización RAS (6). En el momento más de 2000 mutaciones han sido identificadas y reportadas por The Human Gene Mutation Database (HGMD, Institute of Medical Genetics, Cardiff, <http://www.hgmd.org/>), aunque no es fácil identificarlas por el gran tamaño del gen, y presencia de pseudogenes. Zhu et al. realizaron un estudio genético en 32 pacientes chinos con NF1 y encontraron 30 mutaciones diferentes con un amplio espectro en las mismas: cambio del marco de lectura (33,3%), mutaciones nonsense (20,0%), mutaciones missense 12,5%), mutación de empalme (6,7%), y grandes deleciones en 25%. (7).

Se ha postulado que el mecanismo de mutación se relaciona directamente con las características fenotípicas del individuo afectado. En este sentido, se estima que entre 4,7 y 11% tienen grandes deleciones que abarcan todo el gen de la NF1 y sus regiones flanqueantes en 17q11.2. Por el momento, solo se han descrito tres tipos de deleciones: tipo 1, la más común (60-70%), abarca 1,4 Mb y conduce a la pérdida de 14 genes funcionales; Tipo 2 (20%) que comprenden 1,2 Mb, excluye 13 genes funcionales. Y finalmente, tipo 3 (1-4%), que involucra regiones de 1.0 Mb, con pérdida de nueve genes funcionales (8). Kehrer Sawatzki et al. demostraron el impacto que tienen las deleciones en las características físicas y cognitivas de los pacientes con NF1 (9). La pérdida de material genético está relacionada con manifestaciones más graves de la enfermedad, en comparación con las mutaciones intragénicas. Las características fenotípicas incluyen dismorfia facial, retraso cognitivo y comportamental, malformación esquelética, escoliosis, anomalías cardiovasculares, displasia de tejido conectivo, mayor estatura asociada con manos y pies de gran tamaño, hipotonía muscular pronunciada y mayor carga tumoral incluidos los tumores malignos de la vaina de nervios periféricos (1).

La correlación genotipo-fenotipo abarca un amplio espectro de anomalías en el gen de NF1 y solo algunas de ellas se han identificado y descrito completamente. Entre las mutaciones encontradas en este gen están: las mutaciones puntuales, corrimiento de marco de lectura y deleciones (10-14). La variabilidad fenotípica en familias con NF1 ha demostrado que existen múltiples factores contribuyentes, como genes modificadores, factores ambientales y epigenética, los cuales juegan un papel importante en la variabilidad clínica de NF1 (15).

Hallazgos dermatológicos no tumorales (manchas café con leche y efélides)

Las manchas café con leche son el signo que se encuentra hasta en 95% de pacientes con NF1. En estudio en 78 pacientes coreanos, la prevalencia de manchas café con leche y efélides en la piel fue de 73 y 82% (16). Semiológicamente, corresponden a máculas hiperpigmentadas de bordes regulares, definidos y de color homogéneo. Estas se relacionan con el incremento en el número de melanosomas en la epidermis basal. Son el resultado de la pérdida de la función del gen de la NF1 asociado a una mutación adquirida somática de las células precursoras de melanocitos (1). La mutación bialélica de la NF1 aumenta la densidad de melanocitos y a su vez el factor de células madres (SCF) (17). En general, no tienen riesgo de malignización. A pesar de su frecuencia, no son patognomónicas de neurofibromatosis. Cabe destacar otro tipo de pigmentación anormal y característico son: las efélides en zonas axilar e inguinal y los nódulos melanocíticos en el iris, ambos asintomáticos (1).

Estas lesiones junto con las efélides pueden existir como única característica, como observaron Upadhyaya et al. en personas con una mutación marco en el exón AAT de 3 pb en el exón 17 del gen de NF1 (18). A su vez Pinna et al. informaron 6 casos de pacientes no relacionados portadores de la misma mutación (transición c.5425C>T en el exón 38) que presentaron múltiples CALS y efélides sin otras manifestaciones clínicas incluidas en los criterios de diagnóstico (19). Sabbagh et al. encontraron que los pacientes con mutaciones truncadas tenían mayor riesgo de desarrollar CALS que aquellos con mutaciones sin sentido $p=,023$ (20).

Las correlaciones intrafamiliares, de la misma mutación son raras. Terzi et al. describieron el caso de una niña de 16 años con múltiples CALS, efélides axilares y nódulos de Lisch, con antecedentes familiares de NF1. Su padre también fue diagnosticado con NF1, y presentaba CALS y neurofibromas. Se identificaron dos mutaciones diferentes en el probando: una mutación sin sentido (c.2894T>A) en el exón 17 y una inserción (c.5213insT) en el exón 29 que causó un residuo proteico truncado (21). Por esta razón,

Bonatti agrupó las características fenotípicas en los signos cardinales de NF1 (CALS, efélides axilares o de la ingle y nódulos de Lisch) en dos grupos: mutación truncada frente a mutaciones no truncadas, pero no obtuvo diferencias estadísticas significativas (17,2% frente a 12,5% $p=,31$) (22).

Neurofibromas

Como el nombre de la enfermedad lo indica, los neurofibromas son los tumores más comunes, hasta en 90% de los pacientes (1,23). Su origen es a partir de un solo nervio periférico. Estos se clasifican como tumores benignos de células de la envoltura del nervio y pueden ser cutáneos o internos. Los primeros son superficiales y se clasifican en placas, nodulares y pediculares. Los segundos se hallan en relación anatómica estrecha con el tracto gastrointestinal, espacios periorbital, retroperitoneal, o mediastinal. Dentro de esta clasificación también está el neurofibroma plexiforme, cuya presencia es patognomónica de la enfermedad. A diferencia de los anteriormente descritos, surgen de un cúmulo de fascículos o plexos nerviosos (en ocasiones descritos como “bolsa de gusanos”), ejercen efecto de masa sobre estructuras anexas, pueden desarrollar hipertriosis y se relacionan con mayor índice de malignización, principalmente sarcomas. La sintomatología de los neurofibromas puede incluir dolor, hormigueo, debilidad y disfunción vesical o intestinal. La mayor presencia de neurofibromas cutáneos y subcutáneos, al igual que de neurofibromas espinales, está relacionada con grandes deleciones (20).

Un paciente estudiado por Kehrre-Sawatzki tenía una deleción tipo 2 con más de 3000 neurofibromas subcutáneos junto con hallazgos clásicos de NF1. El paciente a su vez tenía cuello ancho, laxitud articular, manos y pies grandes y piel suave. Los autores no pudieron identificar una región específica eliminada para asociarla con un aumento en el número de neurofibromas (10).

Los neurofibromas plexiformes están presentes en 30 a 50% de pacientes NF1 y pueden transformarse en tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST por sus siglas en inglés) (10-15%) (24,25). Mautner et al. describen que es más común encontrar neurofibromas plexiformes en pacientes con grandes deleciones comparado con aquellos que tienen mutaciones puntuales (26). Sin embargo, en una familia italiana analizada por Gabriele et al. se encontró una inserción en el exón 4c (c.654insA) en todos los miembros afectados (27); sin embargo, la gravedad de las manifestaciones clínicas no fue la misma en todos los individuos evaluados, solo dos de los cuatro presentaron neurofibromas plexiformes. Kluwe et al. no encontraron correlación entre el tipo o la ubicación de las mutaciones y la aparición de neurofibromas plexiformes, concluyendo que pueden ser debidos a diferentes tipos de mutaciones (28).

Se ha propuesto que los polimorfismos en genes relacionados desempeñan un papel relevante para determinar la gravedad de las manifestaciones clínicas de NF1. Pasmant et al. encontraron una relación entre el SNP rs2151280 (ubicado en el gen ANRIL) y el número de neurofibromas plexiformes (29). Sin embargo, un estudio realizado por Mussotter et al. buscó una asociación entre SNP rs2151280 y el número y volumen de neurofibromas plexiformes en 29 pacientes, y no se estableció correlación alguna (30). Kluwe et al. mencionan que la incidencia de tumores internos fue de 70% en pacientes con grandes deleciones, y 62% sin grandes deleciones. Siendo la incidencia de alta carga tumoral (> 3000 ml) considerablemente mayor en el grupo de deleción, sin embargo, no fue significativa (31).

La prevalencia de neurofibromas espinales es de 24 a 40%. La mayoría de ellos son asintomáticos y no detectables en el examen físico. La neurofibromatosis espinal y la neurofibromatosis espinal familiar (FSNF) es un fenotipo muy mórbido y se presenta como una complicación neurológica severa. La mayoría de estos pacientes tenían mutaciones sin sentido o mutaciones del sitio de empalme (32). En la serie de casos reportada por Nicita et al., una mutación sin sentido (c.7109T> A en el exón 39) estaba presente en individuos afectados de la misma familia (33). Sin embargo, solo un paciente desarrolló un fenotipo grave que incluía neurofibromas espinales. Wimmer et al. informaron el caso de una mujer de 25 años que presentó múltiples tumores bilaterales de la cubierta del nervio paraespinal, junto con CALS, efélides axilares y neurofibromas, que aparecieron desde que tenía 10 años (34). Se detectó una mutación del sitio de empalme (IVS19b-3C> G). Pero la hermana de la probando, que tenía NF1 y portaba la misma mutación, solo presentaba neurofibromas subcutáneos. Estos casos son un ejemplo de variabilidad intra e inter familiar en la misma mutación NF1. Además, se informó de otro individuo con la misma mutación (IVS19b-3C>G) que tenía CALS, neurofibromas cutáneos, efélides, déficit cognitivo leve pero no lesiones de la médula espinal.

Gliomas

Los gliomas del nervio óptico son los tumores más frecuentes del sistema nervioso central en NF1; ocurren entre el 11 y 20% de los afectados, y se consideran los tumores cerebrales más comunes en niños. El diagnóstico se realiza aproximadamente a los 7 años, con una edad media de 4,5 años. Solo 30% a 50% presenta síntomas como visión anormal, proptosis, disminución de la agudeza visual o estrabismo. Varían en su localización a lo largo de la vía visual como en el nervio óptico, quiasma, tractos post-quiasmáticos y radiaciones. Los más usuales son de tipo astrocitoma pilocítico, lo que indica un bajo

potencial proliferativo según la clasificación de la OMS (35).

Koczkowska et al. encontraron un fenotipo más severo que se relacionó con neurofibromas plexiformes y espinales, gliomas de la vía óptica, anomalías óseas, así como otras neoplasias malignas, en pacientes con mutaciones sin sentido que afectaban a los codones 844-848 en el exón 2 (15). Por otro lado, Sharif et al. mencionaron que las mutaciones en el exón 1 a 15 se correlacionan con los gliomas de la vía óptica, sin embargo, se requieren evaluaciones adicionales (36). Bolcekova et al. demostraron que las mutaciones de agrupación en el 5' tercil están asociadas con más frecuencia de presentación de gliomas de la vía óptica y un fenotipo más severo (37).

Hamartomas en el iris (nódulos de Lisch)

La presencia de nódulos de Lisch se observa en 90% de los adultos (23). Castle et al. compararon la presencia de nódulos de Lisch en pacientes NF1 con mutaciones sin sentido o frameshift frente a mutaciones de sentido erróneo (38). Llegaron a la conclusión que las personas con mutaciones puntuales sin sentido tienen una tendencia a tener menos nódulos de Lisch (RR = 0,26, IC 95% 0,07 a 1,04, p=,06, Cox y R2 Snell = 0,10).

Malformaciones musculoesqueléticas

Las anomalías del tejido conectivo se han destacado en el fenotipo de deleciones. A nivel óseo, usualmente los afectados con la mutación desarrollan osteopenia y presentan baja estatura, lo cual se vincula con mayor riesgo de fracturas. Asimismo, existe un mayor riesgo de padecer de otras malignidades fuera del sistema nervioso. La lista incluye tumores estromales del tracto gastrointestinal, somatostatonomas, leucemia mieloide, cáncer de mama y feocromocitomas (4,6). En cuanto al sistema musculoesquelético, el tipo de tumor más frecuente que es el rabdomiosarcoma con un riesgo incrementado de 20 veces sobre la población general.

Kehrer-Sawatzki et al. describieron el caso de una mujer de 20 años con una eliminación que abarcaba 2,7 Mb incluyendo la región de 1,4 Mb de NF1 y del gen ACCN1 (39). El caso analizado presentó CALS, efélides axilares e inguinales y dos neurofibromas plexiformes visibles. Se observaron anomalías esqueléticas como lordosis lumbar, pectus excavatum y pedes valgoplanus así como deterioro en la agudeza visual, habilidades motoras, funciones ejecutivas y lenguaje.

En el estudio de Mensink et al. seis individuos presentaron una deleción de aproximadamente 1,94 Mb en el gen NF1 y afectación secundaria de tejido blando, lo que respalda la asociación informada. Sin embargo, los autores

no confirmaron una correlación genotipo-fenotipo específica (40). En Argentina se discutió el caso de una joven de 16 años con una mutación sin sentido (c.1466A> G) y un fenotipo severo (osteoma maxilar izquierdo, lordosis lumbar y discapacidades de aprendizaje). Aunque la madre de la niña también tenía NF1, no se le realizó ningún análisis genético. No fue posible establecer una correlación genotipo/ fenotipo claro (41).

Su et al. reportan una nueva mutación del marco de lectura (c.6520_6523delGAGA) en el exón 43 del gen NF1, en un paciente chino con CALS, neurofibromas, deformidades equinas en sus extremidades inferiores y tumores en el sistema nervioso central y periférico (42). Establece que este tipo de mutaciones pueden estar relacionadas con tumores malignos en el sistema nervioso central, pero nuevamente, era una mutación nueva y se debe correlacionar con más estudios.

Tadini et al. describieron otros signos que podrían orientar al médico a la hora de hacer el diagnóstico de NF1 en estadios tempranos (5). Estos incluyen manifestaciones cutáneas y extracutáneas. Dentro de las primeras se puede encontrar: nevus anémico, xantogranuloma juvenil, máculas hipocrómicas, angiomas y hamartomas, piel suave e hiperpigmentación. En las extracutáneas puede haber hamartomas coroideos, aumento de la circunferencia de la cabeza e hipertelorismo, objetos brillantes no identificados (vistos en resonancia magnética), patrón neuropsicológico particular, neoplasias, cefalea y convulsiones. De igual forma, hay mayor tendencia a presentar hipertensión arterial, al igual que lordosis y escoliosis.

Desarrollo de neoplasias malignas

Existe un mayor riesgo para los pacientes con NF1 de desarrollar tumores malignos si se compara con la población general, lo que aumenta la morbilidad y la mortalidad. MPNST, gliomas de alto grado, rabdomiosarcoma (0,4%-0,5%), leucemia mielomonocítica juvenil (0,04%) y neuroblastoma son los tumores más comunes (43). Según el estudio de Koczkowska et al., en el que se evaluó una cohorte de pacientes NF1, la presencia de neurofibromas plexiformes están asociados con un mayor riesgo para el desarrollo de MPNST (15). Alkindy et al., en 149 pacientes, dedujeron que los individuos con mutaciones en el sitio de empalme eran más propensos a desarrollar neoplasias principalmente gliomas del SNC y MPNST (44). Tong et al., reportaron una nueva mutación sin sentido en el exón 13 (c.2241 G> T), en un paciente con un CALS gigante, asociado con MPNST y anomalía ósea, aunque no se describió ninguna correlación debido a que la mutación no había sido mencionada previamente en la literatura (45).

Se ha discutido las asociaciones entre NF1 y otros tipos de cáncer. Campos et al. reportaron el caso de una familia con

neurofibromatosis tipo 1 y cáncer de mama de inicio temprano relacionado con presencia del gen BRCA1 (46). Se detectó una mutación sin sentido (c.4102C> T) en el gen NF1 y un desplazamiento del marco de lectura en el gen BRCA1 del probando, una mujer de 37 años que presentaba CALS, efélides, neurofibromas cutáneos y un carcinoma de seno intraductal de alto grado. Los autores no sugirieron la existencia de una relación entre las dos enfermedades, pero resaltan la importancia de identificar el origen genético de los tumores.

Por otro lado, Ponti et al. mostraron una misma mutación (c.3457_3460delCTCA en el exón 20) en dos pacientes no relacionados que presentaron neoplasias intestinales: GIST duodenal y adenocarcinoma de colon (24).

Trastornos cognitivos

Aunque las manifestaciones cognitivas no hacen parte de los criterios diagnósticos para la enfermedad, tienen gran importancia dentro del cuadro clínico del paciente y la relación con su entorno (47). Los padres de los afectados refieren preocupación frente al impacto negativo en los campos de cognición, aprendizaje y comportamiento. Lo anterior ocasiona bajo rendimiento escolar (48).

Violante et al. encontraron que los individuos con mutaciones puntuales de tipo missense y del sitio de empalme tenían concentraciones de GABA significativamente menores en la corteza visual ($p=,001$) en comparación con un grupo de control (49). Este hallazgo puede ser importante ya que contribuye al perfil fisiológico del trastorno y las implicaciones de la inhibición alterada en esta condición. Las bajas concentraciones de GABA están relacionadas con un rendimiento inferior en orientación visual y discriminación, un déficit característico del deterioro cognitivo que se encuentra en pacientes con NF1. Van Minkelen et al. encontraron que pacientes con delección de tipo 1 tenían mayor probabilidad de ser matriculados en educación especial con un OR = 3,2, IC 95%: 1,2-8,7 ($p=,02$) (12).

Displasia esfenoidal o anormalidades típicas de los huesos largos

Ko et al. describieron que la pseudoartrosis de la tibia no tenía mutaciones similares en relación con el tipo y la localización (16). Cai et al. encontraron una mutación que afectaba el marco de lectura (c.702_703delGT en el exón 7) en cinco miembros de una familia (50), pero solo uno tuvo manifestaciones graves como neurofibroma plexiforme orbital y displasia de ala esfenoidal. Los otros individuos presentaron signos clásicos NF1 como CALS, efélides y neurofibromas subcutáneos dispersos. Estos hechos no respaldan una clara correlación genotipo-fenotipo en individuos de la misma familia con una mutación particular.

Conclusiones

A pesar de que algunos estudios han presentado evidencia de asociación en familiares, no existe una clara correlación genotipo-fenotipo comprobada en NF1. Esto sugiere que, para los fenotipos discordantes con genotipo

similar, existen otros factores que deben considerarse, tales como la epigenética, alteraciones genéticas más pequeñas, genes modificadores o incluso factores ambientales. Por lo tanto, se hace necesario realizar estudios con cohortes más grandes de pacientes.

REFERENCIAS

1. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2):98-104. DOI: 10.1055/s-0036-1579766.
2. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. *J Dermatol*. 2017;44(11):1262-1267. DOI: 10.1111/1346-8138.13902.
3. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol*. 2016 18(5):624-38. DOI: 10.1093/neuonc/nov200.
4. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75-86. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
5. Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):506-10. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.04.004.
6. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834-43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
7. Zhu L, Zhang Y, Tong H, Shao M, Gu Y, Du X, et al. Clinical and molecular characterization of NF1 patients: Single-center experience of 32 patients from China. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3043. DOI: 10.1097/MD.0000000000003043.
8. Anastasaki C, Woo AS, Messiaen LM, Gutmann DH. Elucidating the impact of neurofibromatosis-1 germline mutations on neurofibromin function and dopamine-based learning. *Hum Mol Genet*. 2015;15(24):3518-28. DOI: 10.1093/hmg/ddv103.
9. Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet*. 2017;136(4):349-376. DOI: 10.1007/s00439-017-1766-y.
10. Kehrer-Sawatzki H, Vogt J, Mußotter T, Kluwe L, Cooper DN, Mautner VF. Dissecting the clinical phenotype associated with mosaic type-2 NF1 microdeletions. *Neurogenetics*. 2012;13(3):229-36. DOI: 10.1007/s10048-012-0332-y.
11. Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet*. 2017;136(4):349-376. DOI: 10.1007/s00439-017-1766-y.
12. Van Minkelen R, van Bever Y, Kromosoeto JN, Withagen-Hermans CJ, Nieuwlaet A, Halley DJ, van den Ouweland AM. A clinical and genetic overview of 18 years' neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands. *Clin Genet*. 2014;85(4):318-27. DOI: 10.1111/cge.12187.
13. Trovó AB, Goloni-Bertollo EM, Mancini UM, Rahal P, de Azevedo WF, Tajara EH. Mutational analysis of the GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene in Brazilian NF1 patients. *Genet. Mol. Biol.* 2004;27(3):326-30. DOI: 10.1590/S1415-47572004000300003.
14. Zhang J, Tong H, Fu X, Zhang Y, Liu J, Cheng R, et al. Molecular characterization of NF1 and neurofibromatosis type 1 genotype-phenotype correlations in a Chinese population. *Sci Rep*. 2015;9:5:11291. DOI: 10.1038/srep11291.
15. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S, et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet*. 2018;102(1):69-87. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001.
16. Ko JM, Sohn YB, Jeong SY, Kim HJ, Messiaen LM. Mutation spectrum of NF1 and clinical characteristics in 78 Korean patients with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Neurol*. 2013;48(6):447-53. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.02.004.
17. Monroe CL, Dahiya S, Gutmann DH. Dissecting Clinical Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1. *Annu Rev Pathol*. 2017 24;12:53-74. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100228.
18. 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 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2007 80(1):140-51.
19. Pinna V, Lanari V, Daniele P, Consoli F, Agolini E, Margiotti K, et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet*. 2015 23(8):1068-71. DOI: 10.1038/ejhg.2014.243.
20. Sabbagh A, Pasmant E, Imbard A, Luscan A, Soares M, Blanché H, et al. NF1 molecular characterization and neurofibromatosis type I genotype-phenotype correlation: The French experience. *Hum Mutat*. 2013;34(11):1510-8. DOI: 10.1002/humu.22392.
21. Terzi YK, Sirin B, Hosgor G, Serdaroglu E, Anlar B, Aysun S, et al. Two pathogenic NF1 gene mutations identified in DNA from a child with mild phenotype. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(6):943-6. DOI: 10.1007/s00381-011-1648-x.
22. Bonatti F, Adorni A, Matichecchia A, Mozzoni P, Uliana V, Pisani F, et al. Patterns of novel alleles and genotype/phenotype correlations resulting from the analysis of 108 previously undetected mutations in patients affected by neurofibromatosis type I. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10). DOI: 10.3390/ijms18102071.
23. Marchand A, Rousseau P, Croue A, Vidaud D, Wolkenstein P, Martin L. Late diagnosis of neurofibromatosis type 1 in an 81-year-old patient. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(2):225-6. DOI: 10.1111/ced.12403.

24. Ponti G, Losi L, Martorana D, Priola M, Boni E, Pollio A, et al. Clinico-pathological and biomolecular findings in Italian patients with multiple cutaneous neurofibromas. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011;9:6. DOI: 10.1186/1897-4287-9-6.
25. Bongiorno MR, Cefalù AB, Aricò M, Averna M. Clinical, pathologic, and genetic features of massive soft tissue neurofibromas in a Sicilian patient. *Dermatol Ther.* 2008;21 Suppl 3:S21-5. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00237. x.
26. 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.* 2010 47(9):623-30. DOI: 10.1136/jmg.2009.075937.
27. Gabriele AL, Ruggieri M, Patitucci A, Magariello A, Conforti FL, Mazzei R, et al. A novel NF1 gene mutation in an Italian family with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27(4):635-8. DOI: 10.1007/s00381-010-1282-z.
28. Kluwe L, Friedrich RE, Korf B, Fahsold R, Mautner VF. NF1 mutations in neurofibromatosis 1 patients with plexiform neurofibromas. *Hum Mutat.* 2002;19(3):309.
29. Pasmant E, Sabbagh A, Masliah-Planchon J, Ortonne N, Laurendeau I, Melin L. Role of noncoding RNA ANRIL in genesis of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1713-22. DOI: 10.1093/jnci/djr416.
30. Mußotter T, Kluwe L, Högel J, Nguyen R, Cooper DN, Mautner VF, et al. Non-coding RNA ANRIL and the number of plexiform neurofibromas in patients with NF1 microdeletions. *BMC Med Genet.* 2012;13:98. DOI: 10.1186/1471-2350-13-98.
31. Kluwe L, Nguyen R, Vogt J, Bengesser K, Mussoetter T, Friedrich RE, et al. Internal tumor burden in neurofibromatosis Type I patients with large NF1 deletions. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012;51(5):447-51. DOI: 10.1002/gcc.21931.
32. Upadhyaya M, Spurlock G, Kluwe L, Chuzhanova N, Bennett E, Thomas N, et al. The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas. *Neurogenetics.* 2009;10(3):251-63. DOI: 10.1007/s10048-009-0178-0.
33. Nicita F, Torrente I, Spalice A, Bottillo I, Papetti L, Pinna V, et al. Spinal neurofibromatosis in a family with classical neurofibromatosis type 1 and a novel NF1 gene mutation. *J Clin Neurosci.* 2014;21(2):328-30. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.026.
34. Wimmer K, Mühlbauer M, Eckart M, Callens T, Rehder H, Birkner T, et al. A patient severely affected by spinal neurofibromas carries a recurrent splice site mutation in the NF1 gene. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(5):334-8.
35. Campen CJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2018;33(1):73-81. DOI: 10.1177/0883073817739509.
36. Sharif S, Upadhyaya M, Ferner R, Majounie E, Shenton A, Baser M, et al. A molecular analysis of individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1) and optic pathway gliomas (OPGs), and an assessment of genotype-phenotype correlations. *J Med Genet.* 2011;48(4):256-60. DOI: 10.1136/jmg.2010.081760.
37. Bolcekova A, Nemethova M, Zatkova A, Hlinkova K, Pozgayova S, Hlavata A, et al. Clustering of mutations in the 5' tertile of the NF1 gene in Slovakia patients with optic pathway glioma. *Neoplasma.* 2013;60(6):655-65 DOI: 10.4149/neo_2013_084.
38. Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2003; 40(10): e109.
39. Kehrer-Sawatzki H, Schmid E, Fünsterer C, Kluwe L, Mautner VF. Absence of cutaneous neurofibromas in an NF1 patient with an atypical deletion partially overlapping the common 1.4 Mb microdeleted region. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(6):691-9. DOI: 10.1002/ajmg.a.32045.
40. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, Knudson RA, Lindor NM, Heese BA, Spinner RJ, Babovic-Vuksanovic D. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. *J Med Genet.* 2006; 43(2): e8.
41. Laurito S, Di Pierri J, Roqué M. Neurofibromatosis tipo I: Mutación de splicing detectada por MLPA y secuenciación en la Argentina. *Medicina (B. Aires)* 2015; 75(2): 91-4.
42. Su SY, Zhou X, Pang XM, Chen CY, Li SH, Liu JL. NF1 frameshift mutation (c.6520_6523delGAGA) association with nervous system tumors and bone abnormalities in a Chinese patient with neurofibromatosis type 1. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). DOI: 10.4238/gmr.15027572.
43. Kehrer-Sawatzki H, Kluwe L, Fünsterer C, Mautner VF. Extensively high load of internal tumors determined by whole body MRI scanning in a patient with neurofibromatosis type 1 and a non-LCR-mediated 2-Mb deletion in 17q11.2. *Hum Genet.* 2005;116(6):466-75.
44. Alkindy A, Chuzhanova N, Kini U, Cooper DN, Upadhyaya M. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1 splice-site mutations? *Hum Genomics.* 2012;6:12. DOI: 10.1186/1479-7364-6-12.
45. Tong HX, Li M, Zhang Y, Zhu J, Lu WQ. A novel NF1 mutation in a Chinese patient with giant café-au-lait macule in neurofibromatosis type 1 associated with a malignant peripheral nerve sheath tumor and bone abnormality. *Genet Mol Res.* 2012;11(3):2972-8.
46. Campos B, Balmaña J, Gardenyes J, Valenzuela I, Abad O, Fàbregas P, Volpini V, Díez O. Germline mutations in NF1 and BRCA1 in a family with neurofibromatosis type 1 and early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):597-602. DOI: 10.1007/s10549-013-2538-6.
47. Barquero LA, Sefcik AM, Cutting LE, Rimrodt SL. Teaching reading to children with neurofibromatosis type 1: a clinical trial with random assignment to different approaches. *Dev Med Child Neurol.* 2015 57(12):1150-8. DOI: 10.1111/dmcn.12769.
48. Diggs-Andrews KA, Gutmann DH. Modeling cognitive dysfunction in neurofibromatosis-1. *Trends Neurosci.* 2013 36(4):237-47. DOI: 10.1016/j.tins.2012.12.002.
49. Violante IR, Ribeiro MJ, Edden RA, Guimarães P, Bernardino I, Rebola J, et al. GABA deficit in the visual cortex of patients with Neurofibromatosis type 1: genotype-phenotype correlations and functional impact. *Brain.* 2013; 136(Pt 3):918-25. DOI: 10.1093/brain/awt368.
50. Cai SP, Fan N, Chen J, Xia ZL, Wang Y, Zhou XM, et al. A novel NF1 frame-shift mutation (c.702_703delGT) in a Chinese family with neurofibromatosis type 1. *Genet Mol Res.* 2014; 24;13(3):5395-404. DOI: 10.4238/2014.