



La Neurofibromatosis tipo 2 (Nf2)



El texto de este cuaderno, ha sido cedido por **The Neurofibromatosis Association (UK)** y traducido por la **Asociación Catalana de las Neurofibromatosis (Barcelona - España)** en marzo de 1999.

Titulo original: **Neurofibromatosis type 2**

Dr. Alison Colley, Dr. Gareth Evans

Traducción del original: **Marta Bergés i Vaquer**



**Associació Catalana de les Neurofibromatosis.
Grups d'Ajuda Mútua de les Neurofibromatosis.
C/ Bilbao 93-95, 5º 1ª. 08005 Barcelona.**

Teléfono i fax 933 074 664

E-mail: francesv@lix.intercom.es

<http://usuarios.intercom.es/francesv/castella/acnefi.htm>

Registre d'Associacions de la Generalitat de Catalunya:

20.191

NIF: G61519476

**La Neurofibromatosis
tipo 2
(Nf2)**

Contenido

<i>Prólogo</i>	1
<i>Introducción</i>	3
<i>Características de la Nf2</i>	4
<i>Principal característica</i>	5
Los neurinomas acústicos (schwannomas vestibulares)	5
<i>Efectos secundarios</i>	6
Manchas café con leche.....	6
Cataratas	6
<i>Complicaciones</i>	7
Tumores espinales	7
Tumores cutáneos.....	7
<i>Cómo se realiza el diagnóstico</i>	8
<i>Tratamiento</i>	10
<i>La herencia de la Nf2</i>	12
<i>Otros tipos de Nf</i>	14
Nf1.....	14
<i>Los problemas emocionales que puede causar la Nf</i>	15
<i>Las preguntas que la gente formula</i>	16
<i>La Asociación de Nf</i>	18
<i>Criterios para el diagnóstico de la Nf1</i>	19
<i>Criterios para el diagnóstico de la Nf2</i>	20
<i>Nota</i>	21

El contenido de este cuaderno es obra de los doctores Alison Colley y Gareth Evans, del Departamento de Genética Clínica del St. Mary's Hospital de Manchester, para la *Neurofibromatosis Association*.

Prólogo

Neurinoma acústico bilateral

La Neurofibromatosis tipo 2 (Nf2) es menos frecuente que la Neurofibromatosis descrita por Von Recklinghausen (Nf1).

Esta afirmación sirve de poco consuelo para las personas y familias que sufren Nf2, ya que frecuentemente ésta representa una importante fuente de preocupaciones. Es posible que durante años un joven sepa de parientes próximos que gradualmente se van volviendo sordos y que sufren operaciones intracraneales. Los diagnósticos tardíos se añaden a este trance, ya que los últimos avances en cirugía han proporcionado escasos resultados, de manera que una concienciación creciente de la enfermedad por parte de todos y del personal sanitario es de gran importancia.

Es crucial el descubrimiento del gen responsable de la Nf2, que se sitúa en el cromosoma 22. Este éxito de la investigación médica hace posible saber, a través de un simple análisis de sangre, si una persona ha heredado el gen Nf2 mucho antes de que se empiecen a desarrollar sus tumores característicos y proporciona un gran alivio a aquellos que no han llegado a heredar el gen. También puede que en el futuro lleguemos a saber porqué se desarrollan los tumores y tal vez cómo podrían detenerse sin tener que recurrir a la cirugía.

La Asociación para la Neurofibromatosis está llevando a cabo una gran tarea al servicio de las personas que sufren cualquier tipo de Nf. Este cuaderno versará sobre la Nf2, y puede ser particularmente útil para las familias que están afectadas por este tipo de Nf. Espero que también sea de ayuda para los médicos de familia y otros doctores que tal vez no estén familiarizados con la enfermedad.

Profesor Rodney Harris MD FRCP
Profesor de Genética Médica
St. Mary's Hospital
Manchester

Introducción

Existen dos tipos de Neurofibromatosis (de ahora en adelante, Nf): el tipo 1 (Nf1) y el tipo 2 (Nf2).

La Nf1 (también llamada enfermedad de Von Recklinghausen) es bastante común. La Nf2 (Nf acústica bilateral o Nf central) lo es mucho menos y afecta aproximadamente a 1 de cada 35.000 personas en el Reino Unido.

La Nf2 se origina a causa de un defecto en un único gen del cromosoma 22, de manera que la persona afectada nace ya con la enfermedad, a pesar de que sus características normalmente aparecen más adelante. La Nf2 es, pues, heredada y normalmente otros miembros de la misma familia están asimismo afectados. Como en la Nf1, la Nf2 puede declararse en una familia que no tenga antecedentes de la enfermedad a través de una *mutación genética espontánea* en el óvulo o en el esperma.

Características de la Nf2

Su **principal característica** consiste en la presencia bilateral (a ambos lados) de neurinomas acústicos (denominados schwannomas vestibulares).

Sus **efectos secundarios** están presentes en mucha gente pero también se dan en personas que sufren otras enfermedades y en otras que no sufren ninguna. Se trata de las manchas café con leche y de los tumores cutáneos periféricos.

Sus **complicaciones** son los tumores de la médula espinal, aparte de los tumores cerebrales benignos (por ejemplo los meningiomas) y de las cataratas. Éste es el aspecto más preocupante de la enfermedad.

Principal característica

Neurinomas acústicos (schwannomas vestibulares)

Son tumores que se desarrollan en el nervio acústico, que es el que conduce los mensajes del oído al cerebro y que éste interpreta, de manera que “oímos” un sonido. Los tumores crecen alrededor del nervio, comprimiéndolo y llevando, como consecuencia, a una gradual sordera.

A pesar de que el defecto genético está presente desde el mismo momento de la fecundación, los tumores son asintomáticos hasta que no alcanzan un cierto tamaño, que suele producirse entre los 10 ó 20 años de edad, e incluso más tarde. En una misma persona, el tumor en un nervio acústico puede desarrollarse a un ritmo diferente a un lado que en el otro, en consecuencia pueden surgir problemas también a un lado antes que en el otro.

El primer síntoma es la pérdida de oído, lo cual se hace normalmente evidente al hablar por teléfono. Puede “sentirse” un pitido intermitente en uno o en ambos oídos. Algunas personas, especialmente cuando andan sobre suelos poco firmes o si se levantan por la noche, notan cierta inestabilidad y desequilibrio. Menos comunes son otros efectos como la debilidad de los músculos del rostro, dolor de cabeza o problemas de vista. El dolor de oído no es normalmente síntoma de un neurinoma acústico.

El crecimiento de los tumores en la Nf2 es impredecible. En su mayoría se desarrollan lentamente y durante años los problemas que causan son mínimos. Otros, sin embargo, pueden provocar complicaciones crecientes en pocas semanas. Los tumores pequeños, normalmente, pueden eliminarse completamente antes de que causen problemas importantes, de manera que es recomendable que las personas que sufran de Nf se realicen chequeos periódicamente.

Efectos secundarios

Manchas café con leche

No es raro que en la Nf2 se presenten unas manchas marrones en la piel, aunque sean poco numerosas, que se generan a partir de un incremento del pigmento de la piel (melanina). Las manchas café con leche, que así se denominan, son planas y a menudo su contorno es suave y redondeado y se oscurecen si son expuestas al sol.

No causan problemas adicionales y **no** son cancerígenas. Las manchas café con leche siempre están presentes y en mayor número en la Nf1 que en la Nf2. La presencia de estas manchas en personas con antecedentes familiares de Nf2 **no** significa que definitivamente hayan heredado el gen, ya que el 10% de la población tiene 1 ó 2 manchas café con leche.

Cataratas

Son manchas “nebulosas” en el cristalino del ojo. Las ocasionadas por la Nf2 son diferentes a las cataratas que aparecen en las personas mayores y pueden presentarse de joven. Son detectables a través de exhaustivos exámenes oftalmológicos. Las cataratas raramente provocan una pérdida de visión significativa, pero son indicativas de la presencia de la enfermedad. A veces, hacen necesario llevar gafas pero las cataratas pueden eliminarse mediante cirugía.

Complicaciones

Tumores espinales

Un tumor en la médula espinal o en un nervio cercano normalmente produce ciertas sensaciones como cosquilleos o insensibilidad, dolor o debilidad en un brazo o pierna.

Cuando la médula espinal está afectada a la altura del cuello, los síntomas pueden afectar la cara y causar problemas al cerrar un ojo, al masticar, al sonreír o al hablar. Normalmente sólo queda afectado un lado del rostro o una extremidad.

Tumores cutáneos

Son tumoraciones que pueden producirse en cualquier zona de la piel. Éstas, que reciben el nombre de *schwannomas*, están formadas por el tejido que rodea los nervios y son similares a los tumores que reciben el nombre de *neurofibromas* en la Nf1.

Estas tumoraciones no son cancerígenas, pero si se vuelven dolorosas, crecen rápidamente o cambian de algún modo, deben ser revisadas por un especialista. Pueden también eliminarse si causan problemas de tipo estético. A veces una tumoración profunda puede causar una hinchazón difícil de sentir, lo cual puede ser indicativo de la presencia de un tumor en un nervio más profundo.

Cómo se realiza el diagnóstico

La Nf2 se diagnostica cuando una persona presenta neurinomas en los nervios acústicos de ambos oídos.

También es así cuando un individuo tiene un progenitor, hijo, o hermano que tiene Nf2 y además presenta un neurinoma acústico en un solo oído, o una o más de las siguientes características:

Catarata del tipo Nf

Tumor cutáneo del tipo Nf2

Tumor cerebral o en la médula espinal del tipo Nf2

Actualmente se sabe que no todos los afectados de Nf2 van a desarrollar un tumor en ambos oídos y que en algunas familias los tumores sólo aparecen en la piel y en los nervios de la columna vertebral.

El neurinoma acústico normalmente se diagnostica a través de un escáner cerebral. Los hay de dos tipos: los TAC (efectuando radiografías con rayos X desde diferentes ángulos) y la resonancia nuclear magnética (RNM), que produce una imagen a través de vibraciones magnéticas. Éste último resulta más sensible que el TAC.

Los escáner RNM están actualmente bastante extendidos, pero es posible que al paciente se le realice un TAC en primera instancia. Normalmente es necesario inyectar una sustancia por vía intravenosa para que la radiografía que se obtenga sea mejor. Tanto los TAC como las RNM son pruebas muy seguras, indoloras y no precisan anestesia, excepto en el caso de algunos niños.

Estas pruebas también se realizan para diagnosticar los tumores cerebrales y medulares característicos de la Nf2.

En general, es necesario realizar exámenes del oído exhaustivos antes de realizar el escáner. Éstos nos darán la medida de las señales y mensajes en el oído (BSER), los

reflejos de los huesos y la habilidad para oír sonidos suaves de diferentes tonos (agudos y graves). Normalmente se precisan una mañana o una tarde enteras y que hay que insertar pequeños cables en la piel del cráneo. Estos exámenes tampoco son dolorosos, pero deben ser llevados a cabo por expertos y sólo se pueden hacer en determinados centros. Estos test son muy sensibles y pueden detectar neurinomas acústicos bastante antes de que sean sintomáticos.

Tratamiento

El diagnóstico precoz de un neurinoma acústico ofrece las mejores oportunidades para realizar un tratamiento exitoso y que cause los mínimos problemas. El neurocirujano o bien el neurólogo aconsejarán en cada caso el mejor tratamiento a partir de los exámenes físicos y las pruebas específicas realizadas. El tratamiento dependerá del tamaño de los tumores, de lo rápidamente que crezcan, de la sordera que provoquen en cada oído y, muy importante, de las necesidades sociales y psicológicas del afectado.

En algunas ocasiones lo mejor es observar la evolución y retrasar la cirugía. Este sería, por ejemplo, el caso de alguien que presenta una sintomatología “menor” o bien ninguna y que tiene un tumor cuyo crecimiento está estancado. En otras personas en las que el tumor es grande y se encuentra además en fase de desarrollo, o cuyos síntomas empeoran (sordera), puede recurrirse a la cirugía. A veces, la eliminación parcial es una buena opción ya que ésta puede aliviar la presión en el nervio sin causar otros daños. No olvidemos que se trata de operaciones bastante delicadas que implican el riesgo de causar sordera y dañar el nervio de los músculos de la cara.

Otra opción es la reducción del tumor a través de rayos X (el llamado “bisturí Gamma”). La posibilidad de realizar otros tratamientos con láser se encuentran actualmente bajo estudio, así como otros como el que afectaría el riego sanguíneo de los tumores.

Las personas con antecedentes familiares de Nf2 deben ser examinadas periódicamente por expertos. Es aconsejable llevar a cabo pruebas específicas del oído anualmente a partir de la pubertad y escáner de vez en cuando. Las mayores posibilidades de tratamiento que hay

actualmente dependen en gran medida de un diagnóstico precoz.

Las nuevas tecnologías permiten realizar ciertos implantes durante la operación para retener o cuando menos restaurar un mínimo sentido del oído. Si desea obtener más información, consulte a un especialista. Actualmente hay cada vez más centros donde se realiza este tratamiento.

La herencia de la Nf2

El crecimiento, desarrollo y normal funcionamiento de nuestro cuerpo dependen en primer lugar de los genes que heredamos de nuestros progenitores. Cada célula del cuerpo contiene una serie de genes que se ordenan en unas estructuras denominadas cromosomas. Hay 22 pares de cromosomas idénticos más un par de cromosomas sexuales, que determinan el sexo.

Los cromosomas se numeran desde el más grande (nº 1) al más pequeño (nº 22). Uno de cada par de cromosomas proviene del espermatozoide del padre y el otro del óvulo de la madre.

La Nf2 es producto de una anomalía en un gen de uno de los dos cromosomas nº 22, pero el origen de esta anomalía no se conoce todavía. En las células de un individuo afectado de Nf2, la función del gen normal de uno de los dos cromosomas nº 22 se ve dominada por el gen Nf2 (defectuoso) del otro cromosoma nº 22.

Las personas que tienen Nf2 pueden haberla heredado de uno de sus progenitores, pero también puede haberse producido en un individuo sin antecedentes familiares como resultado de una mutación espontánea. Esta posibilidad de alteración del gen se produce cuando el óvulo o el espermatozoide se están creando. Las mutaciones espontáneas no son causadas por nada que los progenitores hicieran o dejaran de hacer antes o durante el embarazo, sino que se producen fuera de nuestro control.

Las personas con Nf2, ya sean hombres o mujeres, tienen 1 posibilidad sobre 2 (50%) de transmitir la enfermedad a sus descendientes. Transmitir el gen Nf2 ó el normal es pues, una cuestión de suerte. Normalmente los signos de la Nf2 no se hacen visibles hasta la pubertad o más tarde, pero en prácticamente todas las personas de

unos 30 años que hayan heredado el gen se apreciarán a través del escáner los signos de un neurinoma acústico, como mínimo. Si se alcanza esta edad y el resultado de los escáner es normal es poco probable que se haya heredado el gen, a menos que la enfermedad aparezca más tarde en su familia. Si el gen no está presente no se puede transmitir a los descendientes, en otras palabras, **no** salta una generación.

Los científicos han clonado ya el gen Nf2 del cromosoma 22. Ahora es posible diagnosticar la Nf2 a través de un análisis de sangre o a través de un examen prenatal, aunque es más fácil cuando existen al menos dos personas afectadas en la familia. La Nf2 normalmente presenta unas características similares en cada familia.

Actualmente se está investigando intensivamente en Reino Unido y en USA para intentar conocer completamente y llegar a comprender el gen Nf2, con el objetivo de encontrar la forma de controlar su acción, lo cual nos lleva al tratamiento genético.

Otros tipos de Nf

La Nf2 es el segundo tipo de Nf más común por detrás de la Nf1, que es mucho más común y afecta a 1 de cada 3.500 personas. Otras formas de la enfermedad son extremadamente raras, de manera que sólo nos ocuparemos de la Nf1.

Nf1

Se caracteriza por la aparición de numerosas manchas café con leche (muchas más que en la Nf2). También produce tumoraciones cutáneas, que reciben el nombre de neurofibromas. Asimismo se dan tumores cerebrales, aunque con menor frecuencia que en la Nf2, y aparecen alteraciones óseas como la escoliosis y la presión sanguínea puede ser alta. Los tumores pueden afectar también ocasionalmente el nervio óptico.

Los problemas emocionales que puede causar la Nf

Cualquier enfermedad que produce tumores que pueden llevar a la sordera es probable que genere problemas de tipo emocional.

Los signos de la Nf2 pueden presentarse tarde en la adolescencia o hacia los 20 años, e incluso más tarde. Es comprensible que una persona que tenga un familiar cercano afectado de Nf se preocupe por la posibilidad de haber heredado también la enfermedad, especialmente cuando es sometido a exámenes médicos que permitan indicar su existencia. Es importante que en tal caso, se acuda a un especialista que pueda explicarle las posibilidades de riesgo.

No someterse a exámenes médicos puede causar serias dificultades ya que cualquier tumor que esté presente no se podrá detectar hasta que tal vez sea demasiado grande para poder extirparlo. Los análisis sanguíneos que pueden realizarse hoy en día permiten definir el grado de riesgo de una persona y hacen innecesarias otras pruebas, evitando así el trance de la espera de sus resultados.

La ayuda de expertos está siempre disponible para que una persona afectada de Nf2 pueda expresar con sinceridad los problemas que experimente para asumir la enfermedad.

Puede haber dificultades obvias de comunicación con los demás, en este caso puede ser conveniente aprender el lenguaje de los signos o a leer los labios. Todos estos hándicaps pueden ser superados y siempre es posible encontrar a alguien en la misma situación.

Las preguntas que la gente formula

¿Puede empeorar la enfermedad durante el embarazo?

Hoy en día no hay evidencia de que los neurinomas acústicos crezcan durante el embarazo, pero las personas que tienen Nf2 deberían comentar con su médico cómo puede afectarles el embarazo y buscar el asesoramiento de un especialista en genética.

¿Cuándo puedo saber que no tengo Nf2?

Aparentemente, pueden presentarse signos de la enfermedad hasta los 30 ó 40 años. Sin embargo, es probable que ya hubiesen aparecido tumores antes. En general, creemos que si una persona que está en los 30 años se realiza un estudio completo (que incluya los test más específicos) y los resultados son normales, es poco probable que ésta sufra Nf2, a menos que en la familia la enfermedad se presente a edades tardías. Actualmente se pueden realizar exámenes genéticos a familias, los cuales proporcionan una respuesta casi definitiva o definitiva sobre la cuestión.

¿Es aconsejable realizarse las pruebas médicas?

Sí. Cuanto antes se detecte la presencia de un tumor, más opciones tendremos para tratarlo, incluso si para ello hay que hacer escáner durante un tiempo. De no realizarse las pruebas médicas oportunas, los neurinomas acústicos pueden presentar dificultades para ser extirpados cuando finalmente lleguen a detectarse.

¿Hay más mujeres afectadas que hombres?

No. Aunque en una familia sólo los miembros de un sexo estén afectados, la enfermedad se produce igualmente en ambos sexos.

La Asociación de Nf

En 1981, la asociación (británica) de pacientes con Nf (llamada LINK) estaba constituida por dos padres a cuyos hijos se les había diagnosticado la enfermedad. En 1985, la Asociación contaba con fondos suficientes para promover la investigación sobre Nf, y ahora, diez años más tarde, ésta cuenta con una red de 10 personas de soporte a la familia (Oxford, Manchester, Newcastle-upon-Tyne, Londres y Glasgow) y numerosos grupos locales así como contactos individuales en todo el país (UK).

La Asociación de Nf persigue los siguientes propósitos y objetivos:

Actuar como grupos de soporte mutuo para padres y afectados de Nf, y como foro de intercambio de problemas e ideas.

Poner en contacto a los afectados por Nf para superar la sensación de aislamiento que puedan experimentar.

Procurar información sobre la Nf a pacientes, doctores, consultores y a otros profesionales interesados en la enfermedad. Promover el conocimiento y la comprensión de los problemas que comporta la enfermedad, disipar temores y mejorar los tratamientos clínicos.

Recoger fondos para la investigación y encaminarla para que produzca su máximo efecto científico. Se facilita el examen regular de los pacientes de Nf y un mayor conocimiento de cómo el gen Nf causa sus diversas manifestaciones y complicaciones.

Criterios para el diagnóstico de la Nf1

La Nf1 se diagnostica en aquellas personas que presentan dos o más de las siguientes características:

Seis o más manchas café con leche, de un máximo de unos 5 mm de diámetro en edades pre-adolescentes o de unos 15 mm de diámetro como máximo en edades posteriores a la pubertad.

Dos o más neurofibromas (sea cual sea su tipo) o un neurofibroma plexiforme.

Aparición de efélides axilo-inguinales (“peças” que se agrupan en las axilas y las ingles).

Glioma óptico.

Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).

Lesión ósea característica, como la displasia del esfenoideas o el estrechamiento de la cortical de los huesos largos, con o sin pseudo-artrosis.

Pariente de primer grado (progenitor, hermano o descendiente) con Nf1 diagnosticada de acuerdo con los criterios mencionados.

Existen algunas alteraciones de la pigmentación, como los síndromes de McCune-Albright o de Watson, que pueden confundirse con la Nf1.

Criterios para el diagnóstico de la Nf2

Para diagnosticar la Nf2 a un individuo, éste debe presentar los siguientes signos:

Masas nerviosas bilaterales en el octavo nervio, detectadas a través de TAC o RNM.

Pariente de primer grado con Nf2 o bien que presente:

a) Masa nerviosa unilateral en el octavo nervio
o bien

b) Dos de las siguientes características:

Neurofibroma

Meningioma

Glioma

Schwannoma

Opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil.

Nota

A pesar de que el diagnóstico de la Nf1 y Nf2 es normalmente claro, existen unos pocos casos atípicos que responden a tipologías más raras y menos definidas de Nf.

Es importante que las personas que no responden a un perfil claro de Nf1 o Nf2 estén bien asesoradas, ya que los consejos que se les deba proporcionar en cuanto a cuidados médicos, salud y riesgos genéticos pueden ser diferentes a los descritos.

Si una vez leído este cuaderno desea recibir más información sobre la Asociación de Nf, puede ponerse en contacto con su asociación.

La Asociación, si usted se lo desea, le pondrá en contacto con los miembros de apoyo a la familia.

Notas
