

Neurofibromatosis tipo 1

Javier Aquiles Hidalgo Acosta¹, Wagner Ariol Intriago Zambrano², Grace Gabriela Loor Ordóñez³, Israel Luis Villavicencio Quevedo⁴, Joanna Patricia Moreno Garzón⁵

¹ Hospital General Dr. Enrique Ortega Moreira, Durán, Ecuador.

² Hospital IESS Milagro, Ecuador.

³ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

⁴ NEUROPLUSS Centro Especializado de Neurología - Omni Hospital, Guayaquil, Ecuador.

⁵ Universidad Técnica de Quevedo, Ecuador.

Correspondencia: Javier Aquiles Hidalgo Acosta
Correo electrónico: jahidalgoacosta@hotmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>
Fecha de recepción: 10-04-2026
Fecha de aprobación: 10-06-2026
Fecha de publicación: 30-06-2026
Membrete Bibliográfico
Aquiles J., Intriago W., Loor G., Villavicencio I., Moreno J.
"Neurofibromatosis tipo 1". Rev Médica Ateneo, 28 (1), pag. 81-91.
Artículo acceso abierto.

RESUMEN

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 o NF1 pertenece al grupo de las Rasopatías que son un grupo de enfermedades que se caracterizan por mutaciones de los genes que codifican de las vías Ras/MAPK, localizado en el cromosoma 17q11.2, provocando un aumento de la proliferación celular y alteración de la apoptosis lo que da origen a múltiples tumores, siendo una enfermedad autosómica dominante del sistema nervioso, con un alto grado de variabilidad en la presentación clínica, incluyendo múltiples neoplasias además de características cutáneas, vasculares, óseas y cognitivas, que en algunas ocasiones se superponen con otras enfermedades genéticas.

Objetivos: Presentar un caso clínico sobre neurofibromatosis tipo 1, su diagnóstico y tratamiento actual. **Materiales y métodos:** para la presentación del presente caso se obtuvo autorización del paciente para presentación de imágenes.

Caso clínico: Paciente masculino de 32 años, presenta sintomatología clínica compatible con neurofibromatosis tipo 1, con manchas café con leche en tronco y extremidades, múltiples neurofibromas y un tumor en antebrazo derecho.

Discusión: La NF1, presenta diversas manifestaciones sistémicas, que incluyen alteraciones cardíacas, musculoesqueléticas y neuronales. Hasta hace poco, el único tratamiento, era la resección quirúrgica. Sin embargo, la cirugía conlleva varios riesgos y una proporción se considera inoperable, por cuanto se ha impulsado el desarrollo de nuevos tratamientos con el uso del selumetinib un fármaco que reduce el tamaño de los neurofibromas plexiformes sintomáticos inoperables en niños con neurofibromatosis tipo 1 y que ha proporcionado un beneficio clínico en muchos de ellos con mejoría clínica y disminución del dolor.

Conclusiones: La NF1 es una patología de origen genético, deformante y de alteración estética que afecta al crecimiento y desarrollo principalmente en el niño y adolescente por lo que, la presencia de un criterio debe alertar a los médicos sobre el posible diagnóstico de esta enfermedad, que tiene tratamiento desde etapas iniciales para evitar el desarrollo y crecimiento tumoral y así poder obtener mejores resultados en cuanto a morbimortalidad. Siendo una enfermedad compleja y heterogénea, se debe aplicar tratamiento de acuerdo con el tamaño y localización del tumor. Actualmente se utiliza el selumetinib oral aprobado para su uso en pacientes pediátricos con NF1 con buenos resultados.

Palabras clave: Neurofibromatosis 1, Proteína NF- 1, Neurofibromina 1, Genes, NF 1

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis type 1 or NF1 belongs to the group of Rasopathies, which are a group of diseases that are characterized by mutations of the genes that encode the Ras/MAPK pathways, located on chromosome 17q11.2, causing an increase in cell proliferation and alteration of apoptosis, which gives rise to multiple

tumors. being an autosomal dominant disease of the nervous system, with a high degree of variability in clinical presentation, including multiple neoplasms in addition to cutaneous, vascular, bone and cognitive characteristics, which sometimes overlap with other genetic diseases.

Objectives: To present a clinical case of neurofibromatosis type 1, its diagnosis and current treatment. **Materials and methods:** For the presentation of this case, patient authorization was obtained for the presentation of images.

Clinical case: A 32-year-old male patient presents clinical symptoms compatible with neurofibromatosis type 1, with café-au-lait spots on the trunk and extremities, multiple neurofibromas and a tumor on the right forearm.

Discussion: NF1 presents various systemic manifestations, including cardiac, musculoskeletal and neuronal alterations. Until recently, the only treatment was surgical resection. However, surgery carries several risks and a proportion of PN is considered inoperable, as the development of new treatments has been promoted with the use of selumetinib, a drug that reduces the size of inoperable symptomatic plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1 and has provided a clinical benefit in many of them with clinical improvement and pain reduction.

Conclusions: NF1 is a pathology of genetic origin, deforming and aesthetic alteration that affects growth and development mainly in children and adolescents, so the presence of a criterion should alert doctors about the possible diagnosis of this disease, which has treatment from the initial stages to avoid tumor development and overgrowth and thus be able to obtain better results in terms of morbidity and mortality. Being a complex and heterogeneous disease, treatment must be applied according to the size and location of the tumor. Oral selumetinib approved for use in pediatric patients with NF1 is currently being used with good results.

Keywords: Neurofibromatosis 1, Protein NF-1, Neurofibromine 1, Genes, NF 1

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 pertenece al grupo de las Rasopatías que son un grupo de enfermedades que se caracterizan por mutaciones de los genes que codifican de las vías Ras/MAPK, localizado en el cromosoma 17q11.2, provocando un

aumento de la proliferación celular y alteración de la apoptosis lo que da origen a múltiples tumores, siendo una enfermedad autosómica dominante del sistema nervioso, con un alto grado de variabilidad en la presentación clínica, incluyendo múltiples neoplasias además de características cutáneas, vasculares, óseas y cognitivas, que en algunas ocasiones se superponen con otras enfermedades genéticas (1, 2).

Anteriormente era llamada enfermedad de Von Recklinghausen, con una incidencia estimada de 1:2500-3000 nacidos vivos, cuya afección en el 50% de los individuos es por una mutación espontánea y en el otro 50% por herencia (3).

Fisiopatológicamente, el gen NF1, codifica la proteína neurofibromina, que se expresa en las células de Schwann, los melanocitos, los leucocitos, la glándula suprarrenal y tejidos como el sistema nervioso central, cuya función es intervenir en los mecanismos de regulación del crecimiento celular mediante el control de la proteína RAS (3).

El diagnóstico, se establece cuando el paciente cumple dos de los siguientes criterios clínicos que incluyen múltiples manchas café con leche mayor o igual a 6 >5 mm de diámetro en pacientes prepúberes, >15 mm de diámetro en pacientes posterior a la pubertad, nevos axilares o inguinales, neurofibromas cutáneos o subcutáneos (≥ 2 de cualquier tipo), neurofibromas plexiformes, pectorales axilares o inguinales, gliomas ópticos, malformaciones óseas, nódulo de Lisch en iris (≥ 2) o anomalías coroideas (≥ 2), una lesión ósea distintiva como: displasia esfenoidal, Inclínación anterolateral de la tibia, Pseudoartrosis de un hueso largo, mayor susceptibilidad a desarrollar tumores como el feocromocitoma (3)(4).

Los neurofibromas plexiformes (NP), son tumores benignos de la vaina del nervio periférico que se desarrollan en hasta el 50% de las personas con NF1 y se manifiestan en la primera infancia, creciendo más rápidamente en niños menores de 5 años. Las PN crecen a lo largo del nervio y se localizan con mayor frecuencia en el tronco o las extremidades, y tienen el potencial de causar manifestaciones a menudo debilitantes (4).

La NF1-PN puede causar dolor, desfiguración y disfunción motora, y en algunos casos disfunción de las vías respiratorias, deterioro visual y disfunción de la vejiga o el intestino (4).

Los neurofibromas plexiformes, se encuentran en un tercio de los pacientes con NF1. Las NP difusas tienden a ocurrir en la primera infancia, mientras que las NP nodulares profundas se desarrollan en la adolescencia y pueden infiltrarse en los tejidos blandos, causando desfiguración y dolor (5).

El rápido crecimiento de los neurofibromas plexiformes, son un signo de posible transformación del neurofibroma maligno debido a que tienen un 15% de posibilidad de transformación en sarcomas altamente agresivos llamados tumores de la vaina nerviosa malignos periféricos y se pueden determinar su seguimiento mediante resonancia magnética nuclear (5).

En cuanto al tratamiento la resección quirúrgica es el estándar de oro del tratamiento, pero es poco práctica, por cuanto nuevas opciones incluyen fármacos cuya función es detener el crecimiento de NF1–PN al bloquear la señalización de RAS e inhibir la vía RAS/MAPK que es la que aumenta la proliferación celular anormal (5).

Objetivos: Presentar un caso clínico sobre neurofibromatosis tipo 1, diagnóstico y tratamiento actual.

METODOLOGÍA

Para la presentación del presente caso se obtuvo autorización del paciente para presentación de imágenes.

Caso clínico: Paciente masculino de 32 años, nació en guayaquil parroquia palestina, antecedentes personales: neurofibromatosis tipo 1, alergias no refiere, antecedentes quirúrgicos no refiere, grupo sanguíneo o positivo, antecedentes familiares madre neurofibromatosis tipo 1 fallecida a los 40 años por ruptura de aneurisma. No refiere antecedentes de consanguinidad.

Signos vitales: Presión arterial 115/71, Frecuencia cardiaca 70 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno 99%, Glasgow 15/ 15.

Paciente refiere como único síntoma visión borrosa de ojo izquierdo esporádica recurrente desde hace un año.

Al examen físico se evidencia: múltiples manchas café con leche, además de presencia de múltiples neurofibromas en toda la región torácica anterior y posterior, presenta deformidad en extremidad inferior derecha, presenta tumor localizado en antebrazo izquierdo cuyo diámetro es de 8 x 9 cm de consistencia dura, no doloroso.

Imágenes



Descripción: A y B neurofibromas con red de pigmento periférico con halo de pigmentación marrón y las estructuras similares a las huellas dactilares. C: malformación ósea en pie derecho.



Descripción: D se observa en cara interna de antebrazo, presencia de tumor redondeado de bordes lisos de aproximadamente 8x9 cm de diámetro consistencia dura, no doloroso.

DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano en la etapa tumoral es importante tanto en las neoplasias plexiformes como en las subcutáneas, ya que los niños con NF1 tienen un mayor riesgo de ciertas neoplasias viscerales, como el tumor de Wilms, los carcinoides duodenales y feocromocitoma (5).

La NF1, presenta diversas manifestaciones sistémicas, que incluyen alteraciones cardíacas, musculoesqueléticas y neuronales. Hasta hace poco, el único tratamiento, era la resección quirúrgica. Sin embargo, la cirugía conlleva varios riesgos y una proporción de PN se considera inoperable, el desarrollo de nuevos tratamientos con el uso del selumetinib un fármaco que reduce el tamaño de los neurofibromas plexiformes (NP) sintomáticos inoperables en niños con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y que ha proporcionado un beneficio clínico en muchos de ellos con mejoría clínica y disminución del dolor (6, 7).

El inhibidor de MEK1/2 selumetinib es un fármaco cuyo mecanismo de acción es detener el crecimiento de NF1–PN al bloquear la señalización de RAS esto inhibe la vía RAS/MAPK que es la que aumenta la proliferación celular anormal, ha demostrado una eficacia prometedora en pacientes pediátricos con NF1 y PN sintomático e inoperable y es actualmente el único tratamiento médico autorizado indicado para su uso en estos casos (4).

Aún se están investigando otros inhibidores de MEK como el binimetinib, mirdametinib, trametinib) y el inhibidor de la tirosina quinasa cabozantinib como tratamientos médicos para la NF1-PN pero su usos no ha sido aun aprobados para NF1 (4).

En un metaanálisis de 10 ensayos con 268 pacientes con NF1 y neurofibromas inoperables la tasa de mejoría agrupada con el uso del selumetinib fue del 75,3% (IC del 95%: 56,2-90,9%), mejora el dolor y en el 77,8% mejora la motricidad (IC del 95%: 63,1-92,5%), los efectos adversos fueron menores (8-10)

La neurofibromatosis tipo 1 en población pediátrica deberá ser estrictamente vigilada debido a que se asocia a tumores del sistema nervioso central como glioma óptico, y astrocitoma pilocítico, cáncer de mama, leucemia mielomonocítica juvenil a edad temprana, rhabdomyosarcoma y el neuroblastoma, debido a la alteración de las vías RAS proporcionando mayor riesgo de cáncer (11).

Un ensayo clínico en fase 2 demostró que el selumetinib oral dos veces al día en una dosis de 25 mg/ m² de superficie corporal con NF1 y neurofibromas plexiformes inoperables, 70% de los pacientes (n:50) con una edad media de 10,2 años experimentó una disminución significativa de la intensidad del dolor, funcionamiento y calidad de vida, no obstante, en 5 pacientes se presentaron efectos adversos y 6 progresión de la enfermedad (12).

Un estudio analizó los efectos de selumetinib para el tratamiento en niños con una edad media de 12, 3 años con diagnóstico neurofibromatosis plexiforme a dosis de 25 mg/ m² día, los resultados de las valoraciones volumétricas del tumor revelaron una disminución de la progresión tumoral (13) (14).

CONCLUSIONES

La NF1 es una patología de origen genético, deformante y de alteración estética que afecta al crecimiento y desarrollo principalmente en el niño y adolescente por lo que la presencia de un criterio debe alertar a los médicos sobre el posible diagnóstico de esta enfermedad que tiene tratamiento desde etapas iniciales para evitar el desarrollo y el crecimiento tumoral y así poder obtener mejores resultados en cuanto a morbimortalidad. Siendo una enfermedad compleja y heterogénea, se debe aplicar tratamiento de acuerdo con el tamaño y localización del tumor, actualmente se dispone de tratamiento médico con selumetinib oral aprobado para su uso en pacientes pediátricos con NF1 con buenos resultados.

Contribución del autor (s)

Planteamiento del tema, diseño del método, recopilación de información, revisión bibliográfica, redacción, análisis del artículo y revisión final.

Javier Aquiles Hidalgo Acosta*

Hospital General Dr. Enrique Ortega Moreira, Durán, Ecuador*

<https://orcid.org/0000-0003-0090-3069>*

Wagner Ariol Intriago Zambrano**

Médico residente de Emergencia Hospital IESS Milagro, Ecuador**

<https://orcid.org/0000-0002-6115-7349>**

Grace Gabriela Loor Ordóñez***

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador***

<https://orcid.org/0009-0009-3994-4141>***

Israel Luis Villavicencio Quevedo****

NEUROPLUS Centro Especializado de Neurología - Omni Hospital, Guayaquil, Ecuador****

<https://orcid.org/0009-0002-6926-5376>****

Joanna Patricia Moreno Garzón*****

Docencia Enfermería Universidad técnica de Quevedo, Ecuador*****

<https://orcid.org/0009-0006-1545-1877>*****

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hidalgo J, Calderón J, Calderón M. Aneurisma de arteria vertebral extracraneal asociado a Neurofibromatosis tipo 1. *MedPre*. 2011; 1 (2): 47-51. Citado 5 nov. 2024. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=82440>
2. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am*. 2019 Nov;103(6):1035-1054. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004. PMID: 31582003.
3. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, Roberti V, Laghi A, Moramarco A, Giustini S. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter*. 2020 Sep-Oct;171(5):e371-e377. doi: 10.7417/CT.2020.2242. PMID: 32901776.
4. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*. 2023 Jun 16;23(1):553. doi: 10.1186/s12885-023-10996-y. PMID: 37328781; PMCID: PMC10273716.
5. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1667-1676. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771543.
6. Saleh M, Dib A, Beaini S, Saad C, Faraj S, El Joueid Y, Kotob Y, Saoudi L, Emmanuel N. Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. *Neurol Sci*. 2023 Jun;44(6):1931-1947. doi: 10.1007/s10072-023-06680-5. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36826455.
7. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, Martin S, Derdak J, Heisey KS, Whitcomb PM, Steinberg SM, Venzon DJ, Fisher MJ, Kim A, Bornhorst M, Weiss BD, Blakeley JO, Smith MA, Widemann BC. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1883-1894. doi: 10.1093/neuonc/noad086. PMID: 37115514; PMCID: PMC10547508.

8. Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, Zhang J. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2024 May;271(5):2379-2389. doi: 10.1007/s00415-024-12301-8.
9. Casey D, Demko S, Sinha A, Mishra-Kalyani PS, Shen YL, Khasar S, Goheer MA, Helms WS, Pan L, Xu Y, Fan J, Leong R, Liu J, Yang Y, Windsor K, Ou M, Stephens O, Oh B, Reaman GH, Nair A, Shord SS, Bhatnagar V, Daniels SR, Sickafuse S, Goldberg KB, Theoret MR, Pazdur R, Singh H. FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma. *Clin Cancer Res.* 2021 Aug 1;27(15):4142-4146. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-5032.
10. Wang Z, Zhang X, Li C, Liu Y, Ge X, Zhao J, Yuan X, Li Q. Safety, pharmacokinetics and efficacy of selumetinib in Chinese adult and paediatric patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: The primary analysis of a phase 1 open-label study. *Clin Transl Med.* 2024 Mar;14(3):e1589. doi: 10.1002/ctm2.1589.
11. Perrino MR, Das A, Scollon SR, Mitchell SG, Greer MC, Yohe ME, Hansford JR, Kalish JM, Schultz KAP, MacFarland SP, Kohlmann WK, Lupo PJ, Maxwell KN, Pfister SM, Weksberg R, Michaeli O, Jongmans MCJ, Tomlinson GE, Brzezinski J, Tabori U, Ney GM, Gripp KW, Gross AM, Widemann BC, Stewart DR, Woodward ER, Kratz CP. Update on Pediatric Cancer Surveillance Recommendations for Patients with Neurofibromatosis Type 1, Noonan Syndrome, CBL Syndrome, Costello Syndrome, and Related RASopathies. *Clin Cancer Res.* 2024 Nov 1;30(21):4834-4843. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1611.
12. Gross AM, Frone M, Gripp KW, Gelb BD, Schoyer L, Schill L, Stronach B, Biesecker LG, Esposito D, Hernandez ER, Legius E, Loh ML, Martin S, Morrison DK, Rauen KA, Wolters PL, Zand D, McCormick F, Savage SA, Stewart DR, Widemann BC, Yohe ME. Advancing RAS/RASopathy therapies: An NCI-sponsored intramural and extramural collaboration for the study of RASopathies. *Am J Med Genet A.* 2020 Apr;182(4):866-876. doi: 10.1002/ajmg.a.61485.
13. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Fisher MJ, Kim A, Bornhorst M, Weiss BD, Blakeley JO, Whitcomb P, Paul SM, Steinberg SM, Venzon DJ, Martin S, Carbonell A, Heisey K, Therrien J, Kapustina O, Dufek A, Derdak J, Smith MA, Widemann BC. Selumetinib in children

with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. *Neuro Oncol.* 2022 Nov 2;24(11):1978-1988. doi: 10.1093/neuonc/noac109.

14. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Bornhorst M, Shah AC, Martin S, Roderick MC, Pichard DC, Carbonell A, Paul SM, Therrien J, Kapustina O, Heisey K, Clapp DW, Zhang C, Peer CJ, Figg WD, Smith M, Glod J, Blakeley JO, Steinberg SM, Venzon DJ, Doyle LA, Widemann BC. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Epub 2020 Mar 18. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1290. doi: 10.1056/NEJMr200013.