



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. oct.-dic. 2011; 15(4):231-237

PRESENTACIÓN DE CASOS

Síndrome de microdeleción en la neurofibromatosis tipo- 1: presentación de un caso

Microdeletion syndrome in neurofibromatosis type -1: a case report

Miladys Orraca Castillo¹, Deysi Licourt Otero², Ana Isabel Sánchez Álvarez de La Campa³.

¹Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica Pinar del Río.

Correo electrónico: milgene@princesa.pri.sld.cu

²Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica Pinar del Río.

Correo electrónico: deysili@princesa.pri.sld.cu

³Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructora. Sede universitaria Municipal San Juan y Martínez. Servicio Municipal de Genética Médica San Juan y Martínez. Correo electrónico: anai@princesa.pri.sld.cu

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética neuroectodérmica, en la que han sido descritas diferentes tipos de mutaciones en el gen NF1, cuyo locus está en el cromosoma 17 y en este mapean miles de genes; algunos de ellos se encuentran en regiones muy próximas al gen de la enfermedad. En este trabajo se revisó la literatura médica sobre el tema y presenta un caso con características

clínicas propias del síndrome de microdelección del gen NF1, constituyendo un caso novedoso para la ciencia médica cubana.

DeCS: NEUROFIBROMATOSIS/genética/diagnóstico/complicaciones.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type-1 is a neuroectodermic genetic condition, where different types of mutations in NF1 gene have been described. Its locus is located at chromosome-17, thousand ALIGN="JUSTIFY">of genes are mapping, and some of them are found in very near regions of the gene of this disease. Medical literature about the topic was reviewed; a case presenting the exact clinical characteristics of a microdeletion syndrome of NF1 gene is reported, which constitutes a new case to the Cuban medical science.

DeCS: NEUROFIBROMATOSSES/genetics/diagnosis/complications.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), fue descrita en el año 1882 relacionando las lesiones cutáneas y del sistema nervioso periférico, como un trastorno familiar y no adquirido. A partir de ese momento fueron sucediendo importantes aportes que enriquecieron el conocimiento de la enfermedad. La NF1 es la entidad más frecuente entre los desórdenes neurocutáneos con una prevalencia de 1 en 3500.¹

Es considerada una enfermedad pleiotrópica, lo cual significa que afecta a gran variedad de sistemas y tejidos como el sistema nervioso, la piel, el sistema esquelético entre otros, por lo tanto una mutación en el gen tiene un efecto fenotípico múltiple.²

Aproximadamente el 50% de los casos con NF1 son causados por nuevas mutaciones. El gen NF1 es uno de los que se reporta con una alta tasa de mutaciones, unas 10 veces superior a la media. Tiene una extensión de 300kb aproximadamente, codifica para una proteína llamada neurofibromina y se expresa abundantemente en órganos como bazo, riñón, timo, testículo, y en el cerebro.³

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. En pacientes con neurofibromatosis tipo 1, han sido descritas diferentes tipos de mutaciones: translocaciones, deleciones internas en el gen NF1, inserciones, mutaciones puntuales y deleciones que involucran genes contiguos al gen NF1 que se conoce como "Síndrome de microdelección del gen NF1".⁴

Por lo interesante y novedoso que resulta el síndrome de microdelección en la NF1, se describe las características de un niño atendido en consulta, con el consentimiento informado de sus padres para la publicación de la enfermedad, en una revista médica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 17 años de edad, del sexo masculino, perteneciente al Municipio San Juan y Martínez, Provincia Pinar del Río.

Motivo de consulta: manchas café con leche.

Datos positivos al examen físico.

Tronco: cifoescoliosis.

Piel: Manchas café con leche que se encuentran di seminadas 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 5 cms, con bordes bien definidos e incontables en número. Se presen tan además pecas inguinales y axilares con diámetros de 0,1 -0,3 cms, incontables en cuanto al número de ellas. Lesiones eritematoescamosas en miembros inferiores que empeoran durante los meses de invierno.

Exámenes Complementarios:

Rx de cráneo: aumento del diámetro anteroposterior de la silla turca. Signos de otosclerosis.

Rx Columna total anteroposterior (AP) y lateral: cifoscoliosis.

TAC de cráneo: Cisterna magna amplia.

Cariotipo: 46, XY.

Coficiente de inteligencia: retraso mental moderado.

Examen oftalmológico: normal.

Biopsia de Piel: 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.

RMN cráneo: normal.

DISCUSIÓN

Del 5 al 20% de todos los pacientes que portan deleciones heterocigóticas tienen involucrados genes contiguos al gen NF1 o abarcan 1.4Mb de este gen, esto último es llamado "Síndrome de microdeleción del gen NF1", esta condición es caracterizada frecuentemente por un fenotipo con mayor expresión que el observado en los pacientes con NF1 clásica, en particular muestran un retraso mental que puede llegar a ser severo, así como otras manifestaciones del sistema nervioso central, defectos óseos y alteraciones dérmicas, estas últimas se describen en este paciente, definiéndose como una ictiosis y constituyendo una entidad asociada a la NF1.⁵

Se han publicado estudios por Venturin⁶ donde se han identificado 6 genes involucrados en la deleción del gen NF1, como son: SLC6A4 (su producto es una proteína que interviene en el transporte de la serotonina), OMG (glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos el cual es un potente inhibidor del crecimiento neurítico y puede actuar como gen supresor de tumores), el CDK5R1 (codifica para un activador neuronal específico que es la ciclina dependiente de kinasa 5, requerida para el desarrollo y funcionamiento del SNC) y los genes ACCN1, ZNF207 y RHBDL4, siendo el primero de estos el que codifica para un miembro específico de la superfamilia de proteínas que intervienen en la regulación de los canales del sodio, expresándose en su conjunto en el SNC.

Todos 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 otros genes en la región 17q11 y otros que flanquean esta zona que pudieran explicar también las manifestaciones clínicas presentes en este paciente:⁶

Gen KRT 1 y Gen KRT 10 (17q21-q22): Codifica para la queratina que actúan con ALIGN="JUSTIFY">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.

La identificación de estas alteraciones génicas puede ser realizada mediante técnicas de citogenética molecular (FISH).⁷

Se han reportado 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 una mutación en el gen keratin 1 por cambio de isoleucina a treonina en el codón 479. El gen keratin 10 ha sido mapeado en el brazo largo del cromosoma 17 que también se encuentra flanqueando el gen NF1 y es responsable de alteraciones dérmicas como la ictiosis.⁸

Es conocido que la NF1 tiene un patrón de herencia autosómico dominante, algunos casos se presentan con mutaciones nuevas, pero abordar el estudio de este síndrome brinda la posibilidad de ofrecer un asesoramiento genético con mayor calidad y permite un enfoque integral de cada afección que se puede presentar en el mismo paciente y que sin embargo obedecen a un mismo origen genético, el síndrome de microdelección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joseph H, Hersh MD. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics*. [Internet]. 2008 [Citado en mayo de 2011]; 121 (3): [Aprox. 9p.]. Disponible en:
<http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;121/3/633>
2. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet*. [Internet]. 2007 [Citado en mayo de 2011]; 15(2): [Aprox. 8p.]. Disponible en:
<http://www.nature.com/ejhg/journal/v15/n2/full/5201676a.html>
3. Casanova RT, González BC. Neurofibromatosis tipo 1. *Medicentro*. [Internet]. 2008 [Citado en mayo de 2011]; 12(3): [Aprox. 4p.]. Disponible en:
<http://www.medicentro.sld.cu/paginasdeacceso/Sumario/ano2008/v12n3a08.htm>
4. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Gi ovannini 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*. [Internet]. 2007 [Citado en mayo de 2011]; 80(1): [Aprox. 11p.]. Disponible en:
<http://www.cell.com/AJHG/abstract/S0002-9297%2807%2960928-8>
5. Chromosome 17q11.2 deletion syndrome, 1.4 -mb. On line mendelian inheritance in man: [Citado Mayo 2011]. Disponible en: <http://omim.org/entry/613675>

6. Venturin MI, Guarnieri 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 Medical Genetics. [Internet]. 2004 [Citado en mayo de 2011]; 41(1): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729829>

7. 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. [Internet]. 2008 [Citado Mayo 2011]; 29(9): [Aprox. 20p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18546366>

8. Sybert VP, Francis JF, Corden LD, Smith LT, Weaver M, Stephens K, et al. Cyclic ichthyosis with epidermolytic hyperkeratosis: A phenotype conferred by mutations in the 2B domain of ALIGN="JUSTIFY">keratin K1. Am J Hum Genet. [Internet]. 1999 March [Citado Mayo 2011]; 64(3): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377790/>

Recibido: 2 de septiembre de 2011.

Aprobado: 10 de noviembre de 2011.

Dra. Miladys Orraca Castillo. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica.
Profesora auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica Pinar del Río. Correo Electrónico: milgene@princesa.pri.sld.cu.