

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

**UTILIDAD DE LA RADIOLOGÍA SIMPLE EN EL  
DIAGNÓSTICO DE ALTERACIONES ESQUELÉTICAS Y  
DETERMINACIÓN DE LA EDAD ÓSEA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1  
EVALUADOS EN EL SERVICIO DE RADIOLOGÍA DEL  
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
LOS ANDES (2017-2018).**

Autor: Dr. Camilo Andrés Rojas Fierro  
Tutora: Dra. María del Carmen Gutierrez Rojo

Mérida, Venezuela  
Noviembre de 2018

**AUTOR:**

DR. CAMILO ANDRÉS ROJAS FIERRO

C.I E-84.603.233

Pasaporte AO513290

Residente de III año de Postgrado de Radiología y Diagnóstico por Imágenes. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida - Venezuela

**TUTORA:**

DRA. MARIA DEL CARMEN GUTIÉRREZ ROJO

Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Médico Radiólogo. Universidad de Los Andes. Mérida - Venezuela

**COTUTOR:**

DR. FRANCISCO CAMMARATA-SCALISI

Profesor Agregado de la Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. *M. Sc* en Genética, mención Genética Médica. Universidad del Zulia.

**ASESOR METODOLÓGICO:**

ING. BOSCO JOSÉ COLINA SANTELIZ

Ingeniero en informática

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Arnulfo y Angelita, por su infinito apoyo, amor y dirección. La perseverancia y el carácter infundido sin duda facilitaron el cumplimiento de esta gran meta.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## AGRADECIMIENTOS

A Dios nuestro creador y proveedor.

A la mejor hermana del mundo, Lyda Ma; gracias por su apoyo incondicional desde siempre.

A mi hermano Faiver y a mi tía Martha quienes vigilan el bienestar de mis papás.

A mi profesor Gustavo Rojas y a su esposa quienes, además de su dirección y respaldo, siempre me abrieron las puertas de su casa y de su corazón.

A María del Carmen Gutiérrez quien, más que mi profesora, ha sido mi tutora de vida.

A Francisco Cammarata, investigador innato. Agradezco sus aportes, su paciencia y el tiempo invertido.

A los técnicos radiólogos, TSU. Lionel Gil, Geinovy Jiménez, Eliodoro Durán y Yarosla quienes fueron mano diestra durante la evaluación de los pacientes.

A todas las personas que creyeron en esta meta y siempre dieron su respaldo, en especial a Anamel Carolina y Jean Carlos por estar en todo momento brindando su amistad y lo mejor de sí.

A Nidia, Yira, Paul y Juan C., compañeros y hermanos de vida durante este proceso.

A Lili, Nata, Patri, Vestal y Moni quienes, con sus palabras de apoyo, siempre mostraron su respaldo aún desde la distancia.

A Cioli, Rosita y Goya por ser madres cuidadoras de los residentes de imágenes.

A todos los pacientes y familiares que permitieron llevar a cabo este estudio.

A todos, gracias.

## TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS .....	vii
RESUMEN .....	viii
SUMMARY .....	ix
<b>CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definición y contextualización del problema.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Justificación.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Objetivo General.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Objetivos Específicos .....</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Antecedentes.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Bases conceptuales .....</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO IV RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>CAPÍTULO V DISCUSIÓN .....</b>	<b>27</b>
<b>CAPITULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>31</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>36</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Comportamiento demográfico de los pacientes que participaron en el estudio....	18
<b>Tabla 2.</b> Presencia de displasias esqueléticas en cráneo y huesos largos.....	19
<b>Tabla 3.</b> Alteraciones del eje longitudinal de la columna.....	19
<b>Tabla 4.</b> Alteraciones de las curvaturas fisiológicas.....	20
<b>Tabla 5.</b> Otras alteraciones o variaciones.....	20
<b>Tabla 6.</b> Evaluación de la edad ósea.....	21
<b>Tabla 7.</b> Relación entre displasias de cráneo y grupo etario.....	21
<b>Tabla 8.</b> Relación entre displasias de cráneo y sexo.....	22
<b>Tabla 9.</b> Relación entre displasias de huesos largos y grupo etario.....	22
<b>Tabla 10.</b> Relación entre displasias de huesos largos y sexo.....	22
<b>Tabla 11.</b> Relación entre lordosis cervical y grupo etario.....	23
<b>Tabla 12.</b> Relación entre lordosis cervical y sexo.....	23
<b>Tabla 13.</b> Relación entre lordosis lumbar y grupo etario.....	24
<b>Tabla 14.</b> Relación entre lordosis lumbar y sexo.....	24
<b>Tabla 15.</b> Evaluación de la severidad de escoliosis simple según grupo etario.....	25
<b>Tabla 16.</b> Evaluación de la severidad de escoliosis simple según sexo.....	25
<b>Tabla 17.</b> Evaluación de la severidad de escoliosis doble según grupo etario.....	26
<b>Tabla 18.</b> Evaluación de la severidad de escoliosis doble según sexo.....	26

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO**  
**DE LOS ANDES**  
**POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES**

**UTILIDAD DE LA RADIOLOGÍA SIMPLE EN EL DIAGNÓSTICO DE  
ALTERACIONES ESQUELÉTICAS Y DETERMINACIÓN DE LA EDAD ÓSEA  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1  
EVALUADOS EN EL SERVICIO DE RADIOLOGÍA DEL INSTITUTO  
AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES (2017-2018)**

**Autor: Dr. Camilo Andrés Rojas Fierro**

**Tutora: Dra. María del Carmen Gutiérrez Rojo**

**RESUMEN**

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una entidad nosológica con amplias manifestaciones clínicas que genera alteraciones esqueléticas y del crecimiento. La radiología simple es una herramienta inicial útil para su diagnóstico precoz. **Objetivo:** Determinar, por radiología simple, las alteraciones esqueléticas y edad ósea según el atlas de maduración ósea venezolano FUNDACREDESA en pacientes con NF1. **Pacientes y Métodos:** En 19 pacientes con NF1, menores de 18 años, evaluados en el Servicio de Radiología del Instituto Autónomo Universitario de Los Andes durante el periodo comprendido entre julio de 2017 y junio de 2018, se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo, serie de casos. El análisis inferencial se realizó por medio de la prueba estadística de chi cuadrado. **Resultados:** El 68,4% de la población evaluada la constituía menores de 10 años, y el 68,4% del total de la población correspondía al primer caso familiar de NF1. El 37% tenía algún tipo de displasia esquelética, siendo la displasia del esfenoidea la más frecuente. El 78.9% presentaban alteración del eje longitudinal de la columna con predominio en la región dorsal. Se detectó la presencia de alteraciones de las lordosis fisiológicas en 84,2% de la población. La edad ósea se encontró alterada en el 31,6% de los pacientes estudiados. El análisis inferencial reveló asociación significativa entre alteraciones de la lordosis lumbar y una edad menor a 8 años. También se encontró una asociación estadísticamente significativa entre escoliosis y el sexo masculino. Se identificaron 3 casos de dobles escoliosis (desviaciones en "S") en columna dorsolumbar, todos correspondientes al sexo femenino. **Conclusiones:** La rectificación de las lordosis fisiológicas y la escoliosis de la columna dorsolumbar corresponden a los signos radiológicos más frecuentes y precoces y coexiste en la mayoría de los casos. Las alteraciones radiológicas sugestivas de displasia afectan principalmente al cráneo, radio, cubito y fémur. La evaluación de la edad ósea puede ser útil para la determinación de alteraciones del crecimiento en pacientes con NF1. La radiología simple es un método diagnóstico útil y de bajo costo para la evaluación inicial de alteraciones esqueléticas. **Palabras clave:** neurofibromatosis, displasia, escoliosis, crecimiento, radiología.

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO**  
**DE LOS ANDES**  
**POSTGRADO DE RADIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO POR**  
**IMÁGENES**

**PLAIN RADIOLOGY FOR ESKELETICAL ABNORMALITIES ASSESSMENT AND BONE AGE DETERMINATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH TYPE 1 NEUROFIBORMATOSIS ATTENDED AT THEUNIVERSITY HOSPITAL OF THE ANDES RADIOLOGY UNIT(MERIDA, VENEZUELA)BETWEEN 2017 AND 2018**

**Author: Dr. Camilo Andrés Rojas Fierro**

**Tutor: Dra. María del Carmen Gutiérrez Rojo**

**SUMMARY**

Neurofibromatosis tipo1 (NF1) is a nosological entity with broad clinical manifestations that can generate skeletal and growth alterations. Plain radiology is the initial useful tool for early diagnosis. **Objective:** To determine, by simple radiology, skeletal alterations and bone age according to the Venezuelan bone maturation atlas (FUNDACREDESA) in patients with NF1. **Patients and Methods:** In 19 patients with NF1, under 18 years old, assessed at The University Hospital of The Andes Radiology unit from July 2017 and June 2018, an observational, descriptive, case series study was conducted. The inferential analysis was performed by means of Chi square tests. **Results:** 68.4% of the evaluated population was under 10 years old. and 68.4% corresponded to the first family case of NF1. 37% had some sort of dysplasia, the sphenoid one being the most frequent. 78.9% of the patients presented alteration of the longitudinal axis of the spine with predominance in the dorsal region. Alterations of the physiological lordosis were detected in 84.2% of the cases. Bone age was altered in 31.6% of the patients. Statistically significant associations were found between alterations in lumbar lordosis and children under 8 years of age, as well as between scoliosis and male patients. Three cases of double scoliosis “in S” were found but in females only. **Conclusions.** Rectification of physiological lordosis and scoliosis of thoracolumbar spine were the most frequent and earlier radiological signs that coexisted in most of the cases. Radiological abnormalities suggestive of dysplasia mainly affected the skull, radio, ulna and femur. Bone age assessment could be useful for the determination of growth alterations in patients with NF1. Plain radiology constitutes a useful and low-cost diagnostic method for the initial evaluation of skeletal disorders.

**Keywords:** neurofibromatosis, dysplasia, scoliosis, growth, radiology.

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una entidad nosológica frecuente en la población pediátrica, conocida por su componente genético y sus amplias manifestaciones clínicas que involucran la intervención de un equipo multidisciplinario de especialidades médicas. Para ello, es necesario conocer los principales hallazgos radiológicos para obtener un diagnóstico precoz, tomar medidas de prevención y ofrecer un tratamiento oportuno de las complicaciones derivadas.

### 1.1 Definición y contextualización del problema

Desde 1882, año en el cual fue descrita por primera vez por el patólogo alemán Friedrich Daniel Von Recklinghausen, la neurofibromatosis es una de las enfermedades genéticas más comunes en el mundo con una amplia presentación clínica. En 1990, se identificó el gen *NF1* que codifica a la neurofibromina, una proteína abundante en el sistema nervioso central que tiene funciones reguladoras de la actividad Ras-GTPasa y supresora tumoral. Estas actividades son esenciales en el ciclo celular y en los procesos de proliferación y diferenciación celular, lo cual explica el compromiso pleiotrópico con múltiples hallazgos clínicos<sup>(1)</sup>.

El principal hallazgo en NF1 es la presencia de máculas café con leche, al igual que los neurofibromas, que son tumoraciones de la envoltura nerviosa que puede afectar a los nervios periféricos y espinales e, incluso, a los pares craneales con la subsecuente deformidad de partes blandas. Sin embargo, existen otras series de manifestaciones que incluyen los nódulos de Lisch, las displasias esqueléticas, las enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales, la predisposición a cáncer, los trastornos neurológicos y el déficit cognitivo<sup>(1,2,3)</sup>.

Actualmente no existe ningún estudio que caracterice alteraciones esqueléticas por radiografía simple en la edad pediátrica. Tampoco existen estudios que correlacionen la edad cronológica con la edad ósea en la población pediátrica Latinoamericana con NF1.

## **1.2 Justificación.**

La NF1 es una entidad genética prevalente en la población mundial. Afecta a todos los sistemas del cuerpo y puede dar origen a severas deformidades esqueléticas (por ejemplo, el ala mayor del esfenoides, la cavidad orbitaria y la silla turca) así como alteraciones de la columna vertebral, como cifosis, escoliosis y espondilitis anquilosante. Dichas alteraciones pueden conllevar a deformidad, limitación funcional y minusvalía de los pacientes. Por otra parte, los profesionales tratantes y los especialistas en imágenes a menudo desconocen los posibles hallazgos radiológicos en personas con esta enfermedad. Del mismo modo, esta entidad nosológica cursa con alteraciones del crecimiento durante la edad pediátrica que son posibles de evaluar de manera objetiva con los métodos de radiología simple. Allí radica la justificación del presente estudio.

Por lo antes expuesto y en vista de que no existen revisiones con respecto a la frecuencia de dichos hallazgos esqueléticos en la región, se decidió realizar una investigación de tipo observacional descriptivo con el fin de determinar la frecuencia y el tipo de alteraciones esqueléticas asociadas a la NF1, tomando en cuenta la edad ósea a través de la realización de estudios radiológicos.

## **1.3 Objetivo General**

Determinar por radiología simple las alteraciones esqueléticas y edad ósea en pacientes menores de 18 años con NF1 que fueron evaluados en el Servicio de Radiología del Instituto Autónomo Universitario de Los Andes durante el periodo comprendido entre julio de 2017 y junio de 2018.

## **1.4 Objetivos Específicos**

1. Conocer las características epidemiológicas de los pacientes estudiados con NF1.
2. Identificar los signos radiológicos asociados a alteraciones esqueléticas en los pacientes estudiados con NF1.
3. Describir la edad ósea de los pacientes con NF1 estudiados.
4. Señalar la existencia de asociaciones displásicas en esta población.
5. Estratificar la severidad de los trastornos esqueléticos que se encontraron.
6. Establecer la relación entre alteraciones de las curvaturas fisiológicas, el sexo y la edad en la población estudiada.

7. Precisar la relación entre alteraciones del eje longitudinal de la columna con el sexo y la edad en la población estudiada.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

Las alteraciones de la columna vertebral y las displasias de los huesos del cráneo son las manifestaciones esqueléticas más frecuentes en la NF1. Algunos autores mencionan que la displasia del esfenoides es frecuente y que la columna dorsal se encuentra comúnmente afectada. Otros describen la asociación entre las osteopatías del esfenoides y los huesos largos y las vértebras<sup>(1,2,3)</sup>.

Entre estos estudios se destacan:

Alcalá-Cerra y cols.<sup>(2)</sup> (2015) publicaron un reporte de caso de un adolescente de 14 años con antecedente de NF1 que presentaba deformidad en joroba de columna torácica de larga data asociada a cefalea suboccipital y parestesias que resultaron en deformidad displásica cifoescoliotica torácica con un ángulo cifótico de 75° y una escoliosis de 69°, hallazgo que puede verse hasta en el 40% de los pacientes con NF1. Las deformidades en la curvatura espinal más frecuentes encontradas en esta entidad son las escoliosis, la cifoescoliosis y la lordoescoliosis.

Arrington y cols.<sup>(3)</sup> (2013) llevaron a cabo un estudio descriptivo retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas electrónicas del programa multidisciplinario de neurofibromatosis del Boston Children's Hospital utilizando como palabras clave neurofibromatosis y alteraciones del cráneo. Los investigadores encontraron 21 pacientes en los cuales se había analizado los hallazgos clínicos y de imágenes, y concluyeron que la mayoría de los defectos del cráneo ocurren por lesiones estructurales adyacentes como es el caso del neurofibroma plexiforme y de la ectasia dural. En 56% de los casos de esta serie se evidenció displasia del esfenoides.

Alawany cols.<sup>(4)</sup> (2007) publicaron un estudio observacional, descriptivo, transversal, y multicéntrico sobre la asociación de malformaciones óseas en el que analizaron las lesiones óseas de 3.377 individuos registrados en la base de datos de Children's Tumor Foundation NF International Database. En esos pacientes, y mediante modelos estadísticos de regresión, los autores lograron establecer una fuerte asociación entre la displasia del esfenoides con lesiones de los cuerpos vertebrales y con lesiones en los huesos largos, lo

cualsugiere un mecanismo fisiopatológico común para este tipo de manifestaciones clínicas. Esta asociación no se había descrito antes. Dicho estudio sugiere entonces que, ante la presencia de esta entidad, se debe descartar las alteraciones esqueléticas mediante estudios imagenológicos.

Con respecto a la evaluación de la edad ósea en individuos con NF1, no se encontraron registros de series de casos en las bases de datos consultadas (PUBMED y SCIELO).

Carmiy cols. <sup>(5)</sup> (1999) realizaron una evaluación clínica de la talla en un estudio prospectivo en el que analizaron parámetros clínicos de crecimiento y rasgos de pubertad en 89 pacientes con NF1 durante un periodo promedio de 8,5 años. Encontraron que el 25,5% de la muestra cursó con talla baja para la edad (< percentil 10) con una fuerte asociación en individuos con historia familiar de NF1.

## 2.2 Bases conceptuales

### 2.2.1 DEFINICIÓN

La NF1 (OMIM 162200), también conocida como síndrome de von Recklinghausen, es un trastorno con patrón de herencia autosómico dominante que afecta múltiples órganos y sistemas y que se manifiesta clínicamente de forma muy variada<sup>(1)</sup>. Está clasificada dentro del grupo 29 “Grupo de alteración en el desarrollo de componentes esqueléticos” de la Clasificación de Trastornos Genéticos Esqueléticos del 2015, junto a otras entidades como las exostosis múltiples cartilaginosas (tipo 1, 2 y 3), la fibrodysplasia osificante progresiva y la metacondromatosis<sup>(6)</sup>. Se considera como un trastorno multisistémico que puede manifestarse con anormalidades pigmentarias de la piel, gliomas de bajo grado, displasias esqueléticas, así como afectación de otros órganos menos frecuentes como el globo ocular. Según la conferencia de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los Estados Unidos (1988), la NF1 es diagnosticada si un individuo presenta al menos dos de los siguientes siete criterios: seis o más máculas de café con leche de  $\geq 5$  mm de diámetro antes de la pubertad o  $\geq 1,5$  mm de diámetro después de la pubertad, presencia de efélides en pliegues axilares o inguinales, dos o más neurofibromas dérmicos o un neurofibroma plexiforme, dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch), un glioma de la vía óptica, una

displasia de hueso largo incluyendo el ala esfenoidal o adelgazamiento de la cortical ósea del hueso largo con o sin pseudoartrosis y un familiar de primer grado con NF1<sup>(1-7)</sup>.

Esta entidad puede progresar gradualmente a lo largo de la vida y manifestarse de distintas maneras en cuanto a severidad y complicaciones. Sin embargo, en la actualidad, no se dispone de un tratamiento específico que actúe sobre la causa, por lo cual se han aplicado medidas terapéuticas sintomáticas ante los hallazgos clínicos encontrados y sus complicaciones<sup>(1)</sup>.

El gen *NF1* que codifica la Neurofibromina es el responsable de esta entidad. Dicha proteína (identificada en 1990) y cuyo rol es fundamental en la formación de tumores y otras manifestaciones clínicas, sigue siendo ampliamente estudiada, lo que ha permitido comprender diferentes mecanismos en la patogénesis y desarrollar terapias dirigidas. Esas terapias están siendo evaluadas bajo modelos de estudios preclínicos en fase II, lo que ha despertado gran esperanza para individuos con esta entidad en pro de mejorar su calidad de vida<sup>(1)</sup>.

### 2.2.2 HISTORIA

Se tiene registro de manuscritos que datan de los años 1000 d.C en los que se describen a individuos con características de neurofibromatosis. Sin embargo, sólo fue en el año 1881 que el patólogo alemán von Recklinghausen acuñó el término “*neurofibroma*” para referirse a las tumoraciones benignas que se originaban en las envolturas del nervio periférico. Es por esa razón que en la comunidad médica se conoce también a la NF1 como la enfermedad de von Recklinghausen.

A finales del siglo XX, se comenzaron a describir las diferentes formas de neurofibromatosis, pero fue sólo en el año 1990 cuando se logró identificarla localización del gen *NF1* en 17q11.2, el cual codifica a la neurofibromina, proteína que juega un papel importante en la supresión de tumores<sup>(8)</sup>.

### 2.2.3 EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la prevalencia global de NF1 es de 1 caso por cada 3000 individuos. No obstante, la prevalencia estimada por país tiene una amplia variabilidad, contemplada desde 1 por cada 960 individuos en Israel, hasta 1 por cada 7812 individuos en Rusia. Hasta la fecha, no se dispone de estadísticas para Latinoamérica.

Debido a su componente hereditario, no se ha podido determinar verdaderas diferencias poblacionales de prevalencia en lo concerniente a las mutaciones de *novo*.

La expectativa de vida en NF1 se reduce de 8 a 21 años con respecto a la población general. Con frecuencia, la NF1 causa aumento de la mortalidad en personas jóvenes (< 40 años), principalmente debido a neoplasias malignas. Del mismo modo, se considera que la NF1 incrementa el riesgo de sufrir tumores benignos y malignos<sup>(9)</sup>.

#### 2.2.4 FISIOPATOLOGÍA

##### *Aspectos genéticos*

La NF1 es una entidad genética con patrón de herencia autosómica dominante en la cual ocurre mutación del gen *NF1*. Las manifestaciones clínicas muestran amplia variabilidad incluso en individuos de una misma familia, la más común es la presentación generalizada de la enfermedad. Existe un grupo de personas con presentación clínica limitada a un segmento del cuerpo conocida como neurofibromatosis segmentaria o en mosaico. En ambos casos, hay pérdida de la función de la neurofibromina.

La complejidad de las pruebas moleculares para identificar las mutaciones causales en *NF1* están relacionadas con el gran tamaño del gen (60 exones), lo cual condiciona gran variedad de mutaciones patogénicas (heterogeneidad alélica). Para el diagnóstico, se requiere un enfoque de varios pasos, con análisis de ADN genómico de sangre y ARN mensajero, así como pruebas de *microarray in situ* fluorescente para deleciones de *NF1*. Con estos pasos, se identifican más del 95% de las mutaciones causales, pero sólo es aplicable en personas con NF1<sup>(10)</sup>.

Hasta la fecha, más de 7.000 personas con NF1 han sido sometidas a pruebas genéticas, lo cual permitió identificar más de 3.000 mutaciones. Aunque las correlaciones de genotipo-fenotipo son poco frecuentes en la NF1, se han identificado tres correlaciones bien establecidas. Los individuos con deleciones de 1,4 Mb que abarcan todo el gen *NF1* suelen mostrar dismorfismo facial, disminución de las capacidades intelectuales y aumento de la incidencia de cáncer<sup>(10)</sup>. Cerca de 11% de las personas con NF1 tienen mutaciones que afectan al codón 1809. Típicamente, esas personas presentan máculas de café con leche, estatura baja y estenosis pulmonar, pero carecen de neurofibromas plexiformes o dérmicos clínicamente visibles<sup>(11,12)</sup>.

Los mecanismos precisos que subyacen al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la NF1 pueden variar, de tal manera que algunas manifestaciones resultan de la haploinactivación de *NF1*, mientras que otras requieren inactivación de *NF1* bialélica o la adición de factores modificadores, como hormonas u otras alteraciones genéticas. Por ejemplo, la inactivación de *NF1* bialélica es necesaria para el desarrollo de máculas de café con leche y neurofibromas, pero se requieren alteraciones genéticas cooperantes, tales como la mutación del gen *TP53*, para la formación de tumores malignos de la vaina de nervio periférico<sup>(10)</sup>.

#### *Gen NF1 y la neurofibromina*

Es importante destacar la función de la neurofibromina como producto del gen *NF1* en el que mutaciones y deleciones pueden resultar en el fenotipo de enfermedad. Se ha considerado el gen *NF1* como “gen supresor de tumor”, y mutaciones de éste contribuyen a la formación de lesiones pigmentarias, displasias esqueléticas, y tumores<sup>(1)</sup>.

Esta proteína se expresa en muchos tipos de células, incluyendo neuronas, células gliales, células inmunitarias, células endoteliales y en células de la médula suprarrenal, pero probablemente funcione de manera diferente en cada tipo de célula. La evaluación detallada de la secuencia de aminoácidos de la neurofibromina reveló que un pequeño dominio de residuos de neurofibromina eran estructuralmente similares a una familia de proteínas que funcionan como reguladores negativos del protooncogén RAS. Estas proteínas, denominadas proteínas activadoras de GTPasa, inactivan el RAS y, por ende, aceleran la conversión de GTP a GDP. De esta manera, se prevé que la pérdida de la expresión de neurofibromina (como se observa en los tumores asociados con la NF1) conduzca a un mayor crecimiento celular debido a la hiperactivación del RAS<sup>(1)</sup>.

### 2.2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### *Lesiones cutáneas*

Las manifestaciones más frecuentes y precoces son las alteraciones pigmentarias de la piel, de las cuales las máculas café con leche son las más evidentes. Estas lesiones corresponden a una densa población de melanocitos con inactivación bialélica del gen *NF1* que responden a factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento de hepatocitos y

el ligando c-KIT (CD 117), los cuales activan la tirosina cinasa y promueven el crecimiento celular. Además, los melanocitos derivados de estas alteraciones pigmentarias muestran un aumento en su proliferación al compararse con melanocitos de individuos sanos en pruebas *in vitro*<sup>(12)</sup>. En general, las máculas café con leche no sufren complicaciones. Por otra parte, los nevus *anemicus* y los angiomas benignos se observan con mayor frecuencia en pacientes con esta entidad que en la población general<sup>(1)</sup>.

#### *Anomalías del comportamiento*

Casos de déficits cognitivos y conductuales se observan en niños con NF1, especialmente en lo que se refiere a la atención y al comportamiento social. Experimentalmente, en ratones heterocigotos con *Nf1*, se ha demostrado mayor actividad del RAS a nivel del hipocampo, lo cual ocasiona aumento de la actividad neurotransmisora inhibitoria mediada por ácido gamma aminobutírico (GABA). Además, a nivel de la amígdala, se ha detectado un incremento de la neurotransmisión de GABA y del glutamato<sup>(13)</sup>.

También se ha demostrado que los niveles de neurofibromina se correlacionan positivamente con los niveles de dopamina, lo cual sugiere que los cambios en la señalización dopaminérgica podrían tener un papel en las manifestaciones conductuales de los individuos con NF1 y en la homeostasis de los niveles de este neurotransmisor<sup>(8)</sup>.

La complicación neurológica más frecuente en la NF1 son los problemas cognitivos que, por lo general, se presentan como coeficiente intelectual en el rango promedio bajo, siendo raros los casos severos. En el 30-60% de los niños con NF1, se puede observar problemas de aprendizaje que suelen evidenciarse como dificultades en la lectura – escritura, problemas espaciales visuales, deterioro de la memoria laboral y de la agilidad motora. Por otro lado, en esos niños con NF1 se ha evidenciado mayor asociación con déficit de atención e hiperactividad y trastornos del espectro autista. Finalmente, esos niños también cursan con alteraciones del sueño, baja autoestima e inadecuada interacción social<sup>(8)</sup>.

#### *Neurofibromas*

Corresponden a los tumores más comunes tanto en niños como en adultos con esta enfermedad. Estos tumores se derivan de la vaina nerviosa periférica y pueden ocurrir

en cualquier lugar de este sistema. Se han típicamente clasificados en neurofibromas dérmicos y plexiformes. Se cree que los neurofibromas dérmicos surgen de células precursoras derivadas de la piel que, en general, se manifiestan en la preadolescencia y con igual incidencia en hombres y mujeres sin ningún potencial maligno<sup>(1)</sup>.

Debido a su frecuencia y al hecho de que comúnmente se presentan desde el nacimiento (en cerca de 50% de los individuos con NF1), se han estudiado en profundidad los neurofibromas plexiformes, los cuales, a pesar de ser benignos, con frecuencia exhiben un comportamiento localmente invasivo que podría tener transformación maligna entre el 4 – 5% de los casos<sup>(14)</sup>.

En modelos experimentales de ratones con pérdida bialélica de *NF1*, las células de Schwann generan neurofibromas plexiformes que son histológicamente similares a los que se encuentran en tumores humanos en asociación con mastocitos, macrófagos, fibroblastos y neuronas<sup>(15)</sup>.

### *Neoplasias*

El glioma de vía óptica corresponde a un tipo de tumor cerebral benigno de la infancia de individuos con NF1; se compone de varios tipos de células, incluyendo astrocitos, oligodendrocitos, neuronas, microglía y células madre<sup>(8)</sup>. Al igual que los neurofibromas plexiformes, los gliomas de la vía óptica presentan una fuerte dependencia del crecimiento de las células en el microambiente tumoral, específicamente la microglía, lo cual facilita la formación del glioma de la vía óptica. Ello también favorece la liberación de neurotoxinas y conlleva a la lesión de los axones del nervio óptico y de la capa de células ganglionares de la retina, causando así alteraciones visuales irreversibles. La pérdida de la visión a causa del glioma tiene 5 a 10 veces más probabilidad de ocurrir en el sexo femenino que en el masculino<sup>(16)</sup>.

Los gliomas del tronco encefálico tienden a surgir en niños ligeramente mayores; generalmente son asintomáticos. Estos tumores pueden causar síntomas como resultado de la obstrucción ventricular. Se hallan a menudo de forma incidental y generalmente permanecen estáticos<sup>(1,7,8)</sup>.

Entre otras neoplasias, con menor frecuencia se encuentran leucemias, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y feocromocitoma<sup>(1,7,8)</sup>.

### *Alteraciones esqueléticas*

Las displasias del esqueleto axial y apendicular son hallazgos frecuentes en la población con NF1. Se estima que entre el 3 a 11% de la población con dicha condición presenta displasia del ala mayor del esfenoides y que entre el 2 a 5% desarrolla inclinación de los huesos largos, particularmente de la tibia<sup>(3, 17)</sup>.

La homeostasis del hueso requiere de una interacción coordinada entre osteoclastos y osteoblastos. Las alteraciones óseas en la NF1 se deben a la pérdida de ambas copias del gen en los osteoclastos y/u osteoblastos como se ha demostrado en individuos con la entidad quienes cursaban con osteopatías tibiales, tales como trastornos de la unión, displasia y pseudoartrosis tibial evidentes desde los primeros meses de vida<sup>(17)</sup>.

Del mismo modo, se ha logrado establecer que las alteraciones en la columna, tales como escoliosis distrófica y cifosis ocurren por incremento de la actividad osteoclástica y la alteración de la función de los osteoblastos<sup>(1)</sup>. En modelos experimentales, se ha demostrado que la disfunción del osteoblasto radica en el aumento de la producción de pirofosfato a nivel intracelular que conduce a la inhibición de la mineralización ósea con hidroxiapatita cálcica, lo cual, por consiguiente, favorece la disminución de la masa ósea con el riesgo de fractura patológica que esto implica<sup>(18)</sup>.

El deterioro de la función de la neurofibromina incrementa la proliferación de los osteoblastos y la actividad del AMPc e induce a una mayor actividad de la telomerasa, lo que conduce a la interrupción del remodelamiento óseo. Aunque estos hallazgos parecen contradictorios, los osteoblastos deficientes en la NF1 promueven la migración y la maduración de osteoclastos en osteoclastos activos a través de citocinas (por ejemplo, osteopontina), lo que crea un ciclo intermitente de formación y destrucción ósea<sup>(1)</sup>.

La fractura ocurre de manera espontánea o tras una lesión trivial con consolidación retrasada. La escoliosis es la manifestación musculoesquelética más frecuente. Involucra comúnmente la columna cervical inferior y la torácica superior y puede ser de origen idiopático o distrófico<sup>(8)</sup>. Las curvas distróficas se asocian con cifosis adicional y el inicio ocurre más precozmente que en los casos idiopáticos. La escoliosis distrófica involucra normalmente a 4 a 6 segmentos, causa distorsión de los cuerpos vertebrales, de las costillas, acúñamiento vertebral, ectasia dural asociada, alargamiento

foraminal, agenesia o hipoplasia pedicular, alargamiento de la distancia interpedicular, espondilolistesis, y es rápidamente progresiva<sup>(19)</sup>.

Las investigaciones han demostrado que cuando las combinaciones de tres o más características displásicas están presentes, el riesgo de deterioro de la curvatura se incrementa de manera significativa en el 85% de los pacientes<sup>(20)</sup>.

A veces la escoliosis se puede asociar con neurofibroma plexiforme subyacente y, en casos severos, resulta en compromiso respiratorio. Se han observado fibromas no osificantes en asociación con la NF1 a nivel de los huesos largos. Ocasionalmente, causan dolor, fractura patológica y deben ser diferenciados de procesos malignos<sup>(8)</sup>.

Con respecto a las alteraciones a nivel de cara y cráneo, las órbitas cobran papel fundamental en la evaluación de alteraciones asociadas a la NF1 donde se evidencian discretos hallazgos como asimetría facial, depresiones del cráneo, proptosis, ptosis palpebral, presencia de neurofibroma plexiforme facial y neurofibroma diseminado con compromiso unilateral<sup>(21)</sup>.

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes que se han descrito con la NF1 son la estenosis de la arteria pulmonar, xantogranuloma juvenil y vasculopatías que afectan las arterias renales o cerebrales, todas con una amplia variedad de presentación<sup>(1,7,8)</sup>.

#### 2.2.6 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

La selección de la modalidad diagnóstica depende de la sospecha clínica y del órgano implicado. Las radiografías simples suelen ser suficientes para evaluar lesiones esqueléticas. La ecografía y la resonancia magnética pueden ser el método de elección para tumores de nervios periféricos, tumores de órganos intraabdominales sólidos o compromiso vascular asociado<sup>(22)</sup>. Se prefiere la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) para las lesiones espinales o intracraneales. Los escáneres con radioisótopos son útiles cuando se necesita imágenes funcionales en tumores asociados, tales como el feocromocitoma<sup>(22)</sup>.

Los hallazgos radiográficos de la NF1 son variables e inespecíficos, pero se puede realizar un diagnóstico bastante confiable en el contexto clínico apropiado y cuando el índice de sospecha clínica es alto. Las radiografías simples son excelentes para demostrar

las anomalías esqueléticas. A continuación, se mencionan los hallazgos por radiología simple de estas anomalías tanto en el esqueleto axial como en el esqueleto apendicular<sup>(23)</sup>.

#### *Hallazgos en radiografías de cráneo*

Muchas anomalías del cráneo se pueden demostrar en radiología simple. Estas incluyen macrocefalia, agenesia o hipoplasia de las alas mayor y menor del esfenoides evidenciada por la ausencia de las líneas oblicuas y transversas de la órbita, ausencia del piso orbitario, órbitas agrandadas o asimétricas, alargamiento de los agujeros craneales, aumento de los márgenes orbitarios, esclerosis en las proximidades del canal óptico con dilatación del mismo, asimetría facial, hipoplasia de los senos paranasales, anomalías mandibulares, hipoplasia mandibular con aplanamiento del contorno externo, adelgazamiento de la rama mandibular, crecimiento de apófisis coronoides, defectos óseos adyacentes a la sutura lambdoidea, meningoencefalocele, y calcificaciones derales<sup>(3, 20, 24)</sup>.

#### *Hallazgos en radiografías de columna*

Se ha llegado a observar en cerca del 50% de los pacientes presencia de cifoescoliosis de ángulo acentuado centrada en la unión toracolumbar. La cifosis es más pronunciada que la escoliosis, y la incidencia aumenta con el avance de la edad. También se puede evidenciar lordoescoliosis, ampliación de los agujeros de conjunción, festoneado de los cuerpos vertebrales (anterior, posterior, lateral), hipoplasia de los pedículos vertebrales, vértebras en forma de cuña, espondilolistesis, hendiduras espinales, osteólisis, protrusión de la cabeza de las costillas hacia el canal, y adelgazamiento de las apófisis transversas<sup>(23)</sup>.

La fusión espinal puede complicarse por la pseudoartrosis y la progresión de la curva. Los segmentos espinales pueden ser inestables, dando lugar a subluxación o dislocación espontánea. Esta última corresponde a una complicación rara, pero quizás es la más grave en los pacientes con NF1<sup>(2)</sup>.

#### *Hallazgos en el esqueleto apendicular*

Se puede representar una deformación en forma de S y pseudoartrosis de huesos largos, principalmente a nivel tibial<sup>(25)</sup>, hiperplasia o hipoplasia de huesos largos y cortos,

pseudoartrosis, erosiones, displasia perióstica, líneas osteoscleróticas longitudinales intramedulares, lesiones óseas quísticas únicas, múltiples y gigantismo focal<sup>(23)</sup>.

Las anomalías articulares reportadas incluyen protrusión acetabular, dislocación de la cadera<sup>(26)</sup>, dislocación del radio y cúbito, fibroma no osificante, ausencia de rótula y artropatía neuropática de la rodilla.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **Tipo de Estudio**

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, serie de casos, para determinar las alteraciones esqueléticas y la edad ósea según el atlas de maduración ósea venezolano FUNDACREDESA <sup>(27)</sup> en pacientes pediátricos con NF1 evaluados en el Servicio de Radiología del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) en el periodo comprendido entre julio del 2017 y junio del 2018.

#### **Muestra**

Se incluyeron en la investigación todos los pacientes con diagnóstico clínico de NF1, de ambos sexos, menor o igual a 18 años, que fueron evaluados en el Servicio de Radiología del IAHULA durante el periodo comprendido entre julio del 2017 y junio del 2018.

#### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico clínico de NF1 que hayan sido evaluados en el Servicio de Radiología del IAHULA.
- Edad: menor o igual a 18 años.
- Haber firmado el consentimiento informado por parte de los padres o representante legal para participar en la investigación con el fin de cumplir con los protocolos éticos actuales de la Declaración de Helsinki, actualización 2017.

#### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con neurofibromatosis tipo 2 o segmentaria.
- Pacientes con NF1 que cursen con neoplasia demostrada.

## **Variables**

### ***Sistema de variables***

- Variables demográficas: sexo, grupo etario, procedencia y antecedente familiar de NF1.
- Variables de resultados obtenidos por radiología simple: displasia de cráneo, displasia de huesos largos, alteraciones del eje longitudinal de la columna, alteraciones de las curvaturas fisiológicas y otros hallazgos o variaciones.
- Otras variables: presencia de alteraciones en edad ósea (basada en estándares de FUNDACREDESA)<sup>(27)</sup>.

## **Procedimiento**

La primera etapa de la investigación consistió en explicarles a los pacientes seleccionados la importancia de la investigación en la cual se les invitaba a participar. Luego, se le explicó detalladamente al paciente y a su familiar o representante legal cada paso para la realización de las proyecciones radiológicas. Para ello, se solicitó la firma del consentimiento informado (Anexo 1). Luego, con equipo de rayos X convencional TOSHIBA E7239X, chasis y películas de radiología 13 x 18cm y 24 x 30cm, se realizaron: 1) las proyecciones de cráneo (Caldwell y lateral) con factores técnicos de KVp 70 y mAs entre 8 y 18, 2) proyecciones de columna cervical, dorsal, lumbar, y extremidades superiores e inferiores (AP y lateral) con factores técnicos de KVp entre 70 y 90 y mAs entre 10 y 25 según el segmento explorado, y 3) proyección de mano izquierda (PA) cuyos factores promedios son KVp 62 y mAs. Se revelaron las imágenes en la máquina reveladora MEHECO.

Posteriormente, se organizó la información clínica, epidemiológica y radiológica en cada paciente y se consignó en el instrumento diseñado para tal fin (Anexo 2).

Se definió como actitud escoliótica la desviación menor o igual a 10° del eje longitudinal y como escoliosis la desviación mayor de 10°. Se consideró preservación de la lordosis fisiológica cervical si estaba comprendida entre 25° y 40°, rectificación si estaba <25°, e hiperlordosis si estaba >40°. Se consideró preservación de la cifosis dorsal si se encontraba entre 20° y 40°. Se precisó preservación de la lordosis lumbar si estaba comprendida entre 40° y 60°, y rectificación e hiperlordosis si estaba <40° y >60°, respectivamente<sup>(28)</sup>.

### **Aspectos éticos**

No se realizaron intervenciones en la historia clínica ni en el tratamiento médico de cada paciente. Sin embargo, se utilizaron radiaciones ionizantes de baja intensidad que no generan riesgo inminente para la salud. Al identificarse alteraciones radiológicas que requerían atención médica especializada, se solicitaba la debida interconsulta. No hubo conflicto de interés.

### **Análisis estadístico**

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos de distribución de frecuencia de acuerdo con el tipo de variable.

Las variables cualitativas se presentaron en frecuencias absolutas y porcentajes. Para establecer la asociación entre variables cualitativas de pequeña muestra, se aplicó el análisis inferencial en tablas por medio de la prueba estadística de chi cuadrado. Las diferencias observadas se consideraron estadísticamente significativas si el nivel de  $p$  era menor de 0,05. Para tal fin, se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 22 para Windows.

## CAPÍTULO IV RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 19 pacientes de ambos sexos, con edad promedio 8,37 y desviación de  $\pm 4,36$  años, edad mínima de 2 años y una máxima de 18 años.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes con NF1 estudiados

Variables del estudio		N°	%
Sexo	Femenino	13	68,40%
	Masculino	6	31,60%
	Total	19	100,00%
Grupo Etario	Menos de 8 años	9	47,40%
	Mas de 8 años inclusive	10	52,60%
	Total	19	100,00%
Procedencia	Estado Mérida	17	89,50%
	Otros estados	2	10,50%
	Total	19	100,00%
Origen NF1	Caso nuevo	13	68,40%
	Familiar	6	31,60%
	Total	19	100,00%

En la tabla 1, se muestran las características demográficas de los pacientes evaluados donde se puede apreciar que 13 casos (68,4%) corresponden al sexo femenino, y 10 casos (52,6%) tenían una edad igual o mayor a 8 años, sin embargo, 13 casos (68,4%) correspondieron a menores de 10 años. En relación con la procedencia, se registró un predominio de pacientes procedentes del estado Mérida (17 casos, o sea 89,5%), y 13 casos (68,4%) correspondían a casos nuevos o mutaciones de *novo*.

**Tabla 2.** Presencia de displasias esqueléticas en cráneo y huesos largos en la población estudiada.

Variables del estudio		N	%
Displasia del esfenoides	Ausente	15	78,90%
	Presente	4	21,10%
	Total	19	100,00%
Displasia huesos largos	Ausente	16	84,10%
	Radio	1	5,30%
	Cúbito	1	5,30%
	Fémur	1	5,30%
	Total	19	100,00%

La Tabla 2 registra la presencia de displasias esqueléticas evidenciadas en cráneo y huesos largos donde se encontraron 4 casos (21,1%) de displasia del hueso esfenoides, y 3 casos de huesos largos evidenciados en igual proporción de 1 caso (5,3%) para radio, cúbito y fémur.

**Tabla 3.** Alteraciones del eje longitudinal de la columna.

Variables del estudio		N	%
Grado escoliosis	Ausente	4	21,10%
	Actitud	7	36,80%
	Escoliosis	8	42,10%
	Total	19	100,00%
Región	Ausente	4	21,10%
	Dorsal	8	42,10%
	Lumbar	7	36,80%
	Total	19	100,00%
Grado doble escoliosis	Ausente	16	84,20%
	Actitud	1	5,30%
	Escoliosis	2	10,50%
	Total	19	100,00%
Región	Ausente	16	84,20%
	Dorsal-Lumbar	3	15,80%
	Total	19	100,00%

La Tabla 3 revela las alteraciones del eje longitudinal de la columna que fueron evidenciadas en 15 casos con ligero predominio de la escoliosis en 8 casos (42,1%). La

región que usualmente se vio afectada fue la columna dorsal en 8 casos (42,1%). También se identificaron doble escoliosis o desviaciones en “S” de la columna en 3 pacientes (15,8%) en la región dorsolumbar. No se identificaron alteraciones de ningún tipo en el eje de la columna vertebral en 4 pacientes (21,1%).

**Tabla 4.** Alteraciones de las curvaturas fisiológicas en la población estudiada.

Variables del estudio		N	%
Lordosis	Normal	3	15,80%
	Alterada	16	84,20%
	Total	19	100,00%
Lordosis cervical	Normal	10	52,60%
	Rectificación	6	31,60%
	Hiperlordosis	3	15,80%
	Total	19	100,00%
Lordosis lumbar	Normal	10	52,60%
	Rectificación	5	26,30%
	Hiperlordosis	4	21,10%
	Total	19	100,00%
Cifosis dorsal	Normal	19	100,00%
	Total	19	100,00%

Las curvaturas fisiológicas de la columna vertebral se vieron alteradas en 16 pacientes, la lordosis cervical se observó alterada en 9 casos de los cuales 6 (31,6%) correspondieron a rectificación. De igual manera, la lordosis lumbar se identificó alterada en 9 casos y se identificó rectificación en 5 casos (26,3%). La cifosis dorsal no se vio alterada en la población estudiada.

**Tabla 5.** Hallazgos esqueléticos incidentales visualizados en la población estudiada.

Hallazgos incidentales aislados	N	%
Hipertrofia de cornetes	5	26,30%
Costilla cervical	3	15,70%
Espina bífida	2	10,50%
Engrosamiento diploe	1	5,30%
Desviación septal	1	5,30%
Masa Tejido Blandos Cervical	1	5,30%
Quiste Fémur Izquierdo	1	5,30%

Hallazgos incidentales asociados		
Espina Bífida e Hipertrofia Cornetes	1	5,30%
Costilla Lumbar y Crestas Iliacas Aserradas	1	5,30%
Ningún hallazgo incidental	3	15,70%
Total	19	100,00%

Dentro de la evaluación radiológica, se detectaron otras alteraciones o hallazgos incidentales no clasificados dentro de las displasias. Entre éstas, se encontró la hipertrofia de la mucosa de cornetes como el hallazgo incidental más frecuente en 5 casos (31,6%), seguido de la espina bífida y de la presencia de costilla cervical, cada una evidenciada en 3 pacientes (15,7%).

**Tabla 6.** Evaluación de la edad ósea.

Variables del estudio		N	%
Edad Ósea	Acorde a cronología	13	68,40%
	No acorde a cronología	4(F)2(M)	31,60%
Total		19	100,00%

www.bdigital.ula.ve

En esta población, se evidenció discrepancia de edad ósea con respecto a la edad cronológica en 6 casos (31,6%), siendo más frecuente en el sexo femenino.

**Tabla 7.** Relación entre displasias de cráneo y grupo etario.

Displasia Cráneo	Grupo Etario				Total	
	Menos de 8 años		Mas de 8 años inclusive		N	%
	N	%	N	%		
Ausente	7	46,70%	8	53,30%	15	100
Presente	2	50,00%	2	50,00%	4	
Total	9	47,40%	10	52,60%	19	

Chi – Cuadrado 0,014 - p\* 0,906NS

Cuando se evalúa la relación entre la displasia de cráneo con respecto al grupo etario, se identifica una distribución similar entre menores y mayores de 8 años, con 2 pacientes (50%) para cada caso.

**Tabla 8.**Relación entre displasias de cráneo y sexo.

Displasia Cráneo	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
Ausente	10	66,70%	5	33,30%	15	100
Presente	3	75,00%	1	25,00%	4	
Total	13	68,40%	6	31,60%	19	

Chi – Cuadrado 0,101 - p\* 0,750NS

Al evaluar las displasias de cráneo según el sexo, se identifica mayor frecuencia de éstas en el sexo femenino, evidenciadas en 3 casos (75%).

**Tabla 9.**Relación entre displasias de huesos largos y grupo etario.

Displasia H. Largos	Grupo Etario				Total	
	Menos de 8 años		Mas de 8 años inclusive			
	N	%	N	%	N	%
Ausente	9	56,30%	7	43,80%	16	100
Radio	0	0,00%	1	100,00%	1	
Cubito	0	0,00%	1	100,00%	1	
Fémur	0	0,00%	1	100,00%	1	
Total	9	47,40%	10	52,60%	19	

Chi – Cuadrado 3,206 - p\* 0,361NS

En la relación de displasias de huesos largos con la edad, se identificó que los 3 casos de displasia de huesos largos ocurrieron en el grupo mayor o igual a 8 años.

**Tabla 10.**Relación entre displasias de huesos largos y sexo.

Displasia H. Largos	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
Ausente	11	68,80%	5	31,30%	16	100
Radio	1	100,00%	0	0,00%	1	
Cubito	1	100,00%	0	0,00%	1	
Fémur	0	0,00%	1	100,00%	1	
Total	13	68,40%	6	31,60%	19	

Chi – Cuadrado 3,091 - p\* 0,378NS

Al relacionar las 3 displasias de huesos largos con el sexo, se observó que 2 ocurrieron en el sexo femenino.

**Tabla 11.**Relación entre lordosis cervical y grupo etario.

Lordosis Cervical	Grupo Etario				Total	
	Menos de 8 años		Mas de 8 años inclusive			
	N	%	N	%	N	%
Normal	5	50,00%	5	50,00%	10	
Rectificación	2	33,30%	4	66,70%	6	100
Hiperlordosis	2	66,70%	1	33,30%	3	
Total	9	47,40%	10	52,60%	19	

Chi – Cuadrado 0,950 - p\* 0,622NS

La tabla 11 muestra la relación entre las alteraciones de la lordosis cervical y los grupos etarios establecidos. Se evidenció 4 casos de rectificación (66.7%) en la población mayor o igual a 8 años y 2 casos de hiperlordosis (66.7%) en menores a 8 años.

**Tabla 12.**Relación entre lordosis cervical y sexo.

Lordosis Cervical	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
Normal	6	60,00%	4	40,00%	10	
Rectificación	5	83,30%	1	16,70%	6	100
Hiperlordosis	2	66,70%	1	33,30%	3	
Total	13	68,40%	6	31,60%	19	

Chi – Cuadrado 0,950 - p\* 0,622NS

Cuando se evalúan las alteraciones de lordosis cervical con respecto al sexo, se identificó que 5 casos de rectificación (83,3%) y 2 casos de hiperlordosis (66,7%) correspondieron al sexo femenino, lo cual revela cierta asociación entre alteraciones de la lordosis cervical y el sexo femenino.

**Tabla 13.** Relación entre lordosis lumbar y grupo etario.

Lordosis Lumbar	Grupo Etario				Total	
	Menos de 8 años		Mas de 8 años inclusive			
	N	%	N	%	N	%
Normal	2	20,00%	8	80,00%	10	
Rectificación	4	80,00%	1	20,00%	5	100
Hiperlordosis	3	75,00%	1	25,00%	4	
Total	9	47,40%	10	52,60%	19	

Chi – Cuadrado 6,356 - p\* 0,041\*

Al evaluar las alteraciones de la lordosis lumbar con respecto a la edad, se evidenció que 4 pacientes (80%) presentaron rectificación de la lordosis y 3 (75%) hiperlordosis, principalmente en los menores de 8 años. Se halló una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre el grupo etario menor a 8 años y alteraciones de la lordosis lumbar fisiológica.

**Tabla 14.** Relación entre lordosis lumbar y sexo.

Lordosis Lumbar	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
Normal	6	60,00%	4	40,00%	10	
Rectificación	4	80,00%	1	20,00%	5	100
Hiperlordosis	3	75,00%	1	25,00%	4	
Total	13	68,40%	6	31,60%	19	

Chi – Cuadrado 0,719 - p\* 0,911NS

En cuanto a la relación entre las alteraciones de la lordosis lumbar y el sexo, se observó que 4 casos (80%) de rectificación en este segmento se presentaron en el sexo femenino, al igual que 3 casos (75%) de hiperlordosis, lo cual permite establecer una asociación de frecuencia entre las alteraciones de la lordosis lumbar y el sexo femenino.

**Tabla 15.** Evaluación de las desviaciones del eje longitudinal por segmentos según grupo etario

Escoliosis Simple	Grupo Etario				Total	
	Menos de 8 años		Mas de 8 años inclusive			
	N	%	N	%	N	%
Ausente	2	50,00%	2	50,00%	4	
Dorsal	4	50,00%	4	50,00%	8	100
Lumbar	3	42,90%	4	57,10%	7	
Total	9	47,40%	10	52,60%	19	

Chi – Cuadrado 0,090 - p\* 0,956NS

Cuando se evaluaron las alteraciones por segmentos del eje longitudinal de la columna con respecto a la edad, se observó una igual distribución de las desviaciones dorsales en menores y mayores de 8 años, evidenciada en 4 individuos (50%) para cada caso. Las desviaciones del eje lumbar se presentaron principalmente en mayores de 8 años, demostrada en 4 casos (57,1%).

**Tabla 16.** Evaluación de la severidad de escoliosis simple según sexo

Escoliosis Simple	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
Ausente	4	100,00%	0	0,00%	4	
Actitud	6	85,70%	1	14,30%	7	100
Escoliosis	3	37,50%	5	62,50%	8	
Total	13	68,40%	6	31,60%	19	

Chi – Cuadrado 6,355 - p\* 0,042\*

En la tabla 16 se muestra la distribución de la severidad de la escoliosis por sexo. Se puede observar que existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de escoliosis y el sexo masculino (5 casos). Sin embargo, en el sexo femenino se observó una mayor frecuencia de las desviaciones del eje longitudinal (9 casos).

**Tabla 17.**Evaluación de las escoliosis dobles según grupo etario

Escoliosis Doble	Grupo Etario					
	Menos de 8 años		Mas de 8 años inclusive		Total	
	N	%	N	%	N	%
Ausente	8	50,00%	8	50,00%	16	
Dorso-Lumbar	1	33.30%	2	66,60%	3	100
Total	9	47,40%	10	52,60%	19	

Chi – Cuadrado 0,95 - p\* 0,662NS

En cuanto a la evaluación de las 3 escoliosis dobles y la edad, se identificaron 2 de éstas (66,6%) en el grupo mayor o igual a 8 años.

**Tabla 18.**Evaluación de las escoliosis dobles según el sexo

Escoliosis Doble	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Ausente	10	62,50%	6	37,50%	16	
Dorsolumbar	3	100,00%	0	0,00%	1	100
Total	13	68,40%	6	31,60%	19	

Chi – Cuadrado 1,644 - p\* 0,440NS

Finalmente, al evaluar la severidad de las escoliosis dobles con respecto al sexo, se identificó que los 3 casos (100%) ocurrieron en el sexo femenino.

## CAPÍTULO V DISCUSIÓN

La NF1 es una entidad nosológica con prevalencia variable dentro de las diferentes poblaciones en el mundo. No obstante, ni a nivel nacional (Venezuela) ni en América Latina en general existen cifras oficiales sobre su prevalencia. Sin embargo, se sabe que la amplia variabilidad de mutaciones patogénicas del gen *NF1* condiciona una vasta aparición de manifestaciones clínicas.

En este estudio se evaluaron 19 pacientes, de los cuales dos tercios correspondían al sexo femenino. En cuanto a la distribución por sexo, este hallazgo corrobora los resultados obtenidos por el estudio de Arrington D. y cols. <sup>(3)</sup> que determinó que el 62% de los pacientes pertenecían al sexo femenino y sólo 38% al masculino. Se esperaría una distribución indistinta al sexo al ser una entidad con patrón de herencia autosómico dominante. Ante el predominio del sexo femenino, se podría intuir que esta población recibe evaluación médica más detallada.

En cuanto a la edad, la mitad de los pacientes tenían una edad mayor o igual a 8 años. Sin embargo, tres cuartos de los pacientes se encontraban en los primeros 10 años de vida (14 pacientes), la edad promedio fue de 8.37 años con una edad mínima de 2 años y una máxima de 18. Esto indica que el diagnóstico de NF1 se hace en su mayoría a temprana edad.

Con respecto al patrón hereditario de la NF1, se encontró un patrón hereditario autosómico dominante en un tercio de los pacientes, mientras que dos tercios correspondieron a casos únicos familiares o a casos nuevos. Lo anterior se encuentra en relación con lo descrito en la literatura mundial, donde la prevalencia se distribuye en 50% para cada caso. Sin embargo, ante la presencia de un gen de gran tamaño como el *NF1*, existe una mayor predisposición a mutaciones de éste, lo que conlleva a la aparición de casos nuevos, y dificulta el diagnóstico precoz ante la no presencia de este criterio.

De los pacientes evaluados, la mayoría eran procedentes del estado Mérida. Esos pacientes cuentan con accesibilidad a este centro de referencia (el IAHULA) en contraste con las dificultades de quienes habitan otras regiones que no tiene fácil acceso a un centro de salud.

Según los hallazgos de displasia esquelética que afectan el cráneo, se evidenció displasia del esfenoides (hallazgo típico) en una quinta parte de la población. Sin embargo, se evidenció 1 caso de engrosamiento generalizado del diploe parietal, hallazgo que, según Arringtony cols.<sup>(3)</sup> se pueden agrupar dentro de las anomalías de la calota y corresponder a un menor grado de displasia esquelética. Pese al pequeño tamaño de la muestra de la población propósito, se identificó displasia en los huesos del cráneo en el 21% de los pacientes, lo cual representa una mayor frecuencia que la observada por Arringtony cols.<sup>(3)</sup> (5% de la población).

Al evaluar la displasia de los huesos largos, se encontraron alteraciones en 3 pacientes (15,9%) en el fémur, el radio y el cúbito (5,3% por cada uno). En ningún caso, dicho hallazgo se relacionó con displasia del esfenoides, a diferencia de lo reportado por Alawany cols.<sup>(4)</sup>.

Se describe la tibia como el hueso más frecuentemente afectado por displasia en NF1, sin embargo, en esta población no se identificaron alteraciones de este hueso. En su lugar, se observaron casos únicos de displasia en fémur, radio y cúbito, lo que podría estar soportado por la heterogeneidad clínica genética.

En cuanto a la evaluación del eje longitudinal de la columna, se evidenciaron alteraciones en cuatro quintos de la población, la escoliosis siendo el hallazgo más frecuente. Dichas alteraciones afectan principalmente la columna dorsal. Estos hallazgos concuerdan con los de Alcalá-Cerra y cols.<sup>(2)</sup> quienes resaltaron que las alteraciones del eje longitudinal de la columna podrían verse alteradas entre el 2% y el 69% de la población con NF1, con afectación frecuente de la columna dorsal. Con respecto a la columna cervical, en este estudio en ningún caso se identificaron desviaciones del eje longitudinal. No obstante, cerca de la mitad de la población presentó alteraciones de la lordosis cervical, la rectificación siendo el hallazgo más frecuente (31,6%). La lordosis lumbar también se vio alterada en la mitad de los pacientes; la rectificación fue el hallazgo más frecuente (26,3%). En la población evaluada, no se identificaron alteraciones de la cifosis torácica.

Las dobles curvaturas o desviaciones en “S” de la columna vertebral, evidenciada en una sexta parte de los casos, con compromiso de la región dorsolumbar no han sido objeto de discusión en la literatura. Es, por tanto, pertinente descartar esta asociación en todos los casos de escoliosis en pacientes con NF1.

Se evidenciaron otras alteraciones o variaciones anatómicas esqueléticas no enmarcadas típicamente dentro del grupo de displasias esqueléticas, como es el caso de la espina bífida y de las costillas cervicales, las cuales se evidenciaron en un sexto de los casos respectivamente. La presencia de masa de tejidos blandos paravertebrales y la presencia de costilla lumbar fueron observados separadamente como casos únicos. A pesar de no estar soportados con hallazgos estadísticos, autores como Alcalá-Cerray cols.<sup>(2)</sup> los enmarcan dentro de los cambios distróficos típicos.

El crecimiento de la mucosa de los cornetes fue evidenciado en cerca de un tercio de los casos. Es, por lo tanto, el hallazgo incidental más frecuente en la población estudiada.

Al realizar la evaluación de la edad ósea según los parámetros de FUNDACREDESA<sup>(27)</sup>, se identificó la edad ósea no acorde a la edad cronológica en un tercio de los casos; todos estos correspondieron a parámetros inferiores a lo esperado. Lo anterior podría relacionarse con lo descrito en el trabajo de Carmiy cols.<sup>(5)</sup> quienes también identificaron la talla baja en un tercio de su población tanto prepuberal como de adultos evaluados con NF1.

Cuando se evalúan las alteraciones de la lordosis lumbar con la edad, se logró identificar que tres cuartos de los pacientes con dichas alteraciones se encontraban en el grupo etario menor a 8 años. Dicho hallazgo mostró una asociación estadísticamente significativa, lo que indica que la alteración de la lordosis lumbar podría ser un hallazgo precoz en la historia natural de la enfermedad.

La distribución por sexo de la severidad de la escoliosis permitió identificar con asociación estadísticamente significativa que la mayor severidad de las escoliosis es evidenciada de manera sobresaliente en el sexo masculino. Sin embargo, la mayor frecuencia de las desviaciones del eje longitudinal se presentó en el sexo femenino.

Todas las desviaciones en “S” del eje longitudinal de la columna fueron evidenciadas en el sexo femenino, y todas ellas correspondieron a casos nuevos de NF1. Dichos hallazgos no

cuentan con fuerte asociación estadística, probablemente debido al hecho de que la muestra estudiada era pequeña.

No se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre los pacientes con antecedente familiar de NF1 o casos de *novo* con displasias esqueléticas ni con alteraciones de la edad ósea.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **CAPITULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **Conclusiones**

La mayoría de los pacientes evaluados correspondieron al sexo femenino en el primer decenio de la vida, como caso nuevo de NF1 y procedentes del estado Mérida.

Es común encontrar signos radiológicos que sugieren displasia de cráneo, como son alteraciones en el ala mayor del esfenoides y engrosamiento del diploe, hallazgos hasta cuatro veces más frecuentes a lo descrito en la literatura consultada.

No es inusual encontrar signos sutiles que sugieren displasias en huesos largos como lo son el adelgazamiento cortical y la angulación a nivel de radio, cúbito y fémur. El compromiso tibial no se visualizó en ningún paciente.

La alteración de la lordosis lumbar fisiológica representa un signo radiológico probablemente precoz de la columna vertebral, hallazgo estadísticamente significativo.

Las alteraciones de las lordosis fisiológicas (cervical y lumbar) y las desviaciones del eje longitudinal de la columna dorsolumbar corresponden a los signos radiológicos más frecuentes y coexisten en la mayoría de los casos.

La escoliosis marcada de la columna dorsal y lumbar fue visualizada con mayor frecuencia en la población masculina. Dicho hallazgo fue estadísticamente significativo.

La escoliosis doble o en “S” constituye un signo radiológico algo común, pero no discutido en la literatura revisada, el cual debe ser sospechado en la población NF1 con escoliosis de algún segmento.

No se identificaron asociaciones significativas entre displasias de cráneo con displasias de huesos largos ni con alteraciones de la columna vertebral.

No se identificaron escoliosis ni alteraciones de las curvaturas fisiológicas de gran severidad que puedan ser catalogadas como complicación por fusión, subluxación o dislocación espinal.

El engrosamiento de la mucosa de los cornetes, la presencia de espina bífida y de costillas cervicales son hallazgos incidentales frecuentes que podrían tener cierta asociación en los sujetos estudiados.

La evaluación de la edad ósea puede ser un procedimiento útil para la determinación de alteraciones del crecimiento y maduración esquelética en pacientes con esta entidad genética.

Las alteraciones por debajo de los estándares de edad ósea constituyeron un hallazgo radiológico frecuentemente encontrado en esta población. Sin embargo, estos cambios suelen ser de causa multifactorial.

La radiología simple constituye un método diagnóstico útil y de bajo costo para la evaluación inicial de alteraciones esqueléticas confinadas principalmente a patologías que involucren estructuras óseas tanto del esqueleto axial como apendicular en cuanto a morfología, bilateralidad, mineralización y alineación.

### **Recomendaciones**

Establecer el Survey óseo con proyecciones adicionales de Caldwell PA, columna total AP - lateral y evaluación de la edad ósea como métodos de rutina en la evaluación multidisciplinaria de pacientes con NF1.

Se debe realizar una evaluación sistemática y minuciosa de las imágenes radiológicas esqueléticas en pacientes con esta entidad debido a la gran cantidad de hallazgos que pueden sugerir displasia, sin importar lo sutil que éstos sean.

Realizar trabajos conjuntos entre los servicios de Radiología, Genética, Pediatría, Neuropediatría, Neurocirugía y Oncología para ampliar la población objeto y determinar con mayor significancia estadística los hallazgos clínicos - radiológicos.

Realizar estudios posteriores, similares a este que involucren un mayor número de pacientes y que incluyan otros grupos etarios para establecer diferencias con respecto a la edad, y realizar un oportuno seguimiento de la evolución fenotípica de estos pacientes.

Realizar estudios clínicos- radiológicos posteriores en los que se incluyan parámetros de edad - peso - talla en pacientes con NF1 para correlacionar con la edad ósea para la evaluación integral del crecimiento.

Para la evaluación de estructuras no óseas, se recomienda otros tipos de modalidades diagnósticas como la ecografía o la resonancia magnética.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17004.
2. Alcalá-Cerra G, Meneses-Quintero D, Alvarado-Gómez F. Dystrophic thoracic spine dislocation associated with type-1 neurofibromatosis: Case report and rationale for treatment. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine*. 2015;6(2):79.
3. Arrington DK, Danehy AR, Peleggi A, Proctor MR, Irons MB, Ullrich NJ. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis Type 1: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2013;11(4):410–6.
4. Alwan S, Armstrong L, Joe H, Birch PH, Szudek J, Friedman JM. Associations of osseous abnormalities in Neurofibromatosis 1. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007 Jun 15;143A(12):1326–33.
5. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1257–62.
6. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167(12):2869–92.
7. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(12):e46–53.
8. 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. *Journal of Medical Genetics*. 2006;44(2):81–8.
9. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and Mortality of Neurofibromatosis: A Total Population Study in Finland. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(3):904–6.
10. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel M-J, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Human Mutation*. 2010;31(6):E1506–18.

11. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation: HUMAN MUTATION. *Human Mutation*. 2015;36(11):1052–63.
12. Diwakar G, Zhang D, Jiang S, Hornyak TJ. Neurofibromin as a regulator of melanocyte development and differentiation. *Journal of Cell Science*. 2008;121(2):167–77.
13. Molosh AI, Johnson PL, Spence JP, Arendt D, Federici LM, Bernabe C, et al. Social learning and amygdala disruptions in Nf1 mice are rescued by blocking p21-activated kinase. *Nature Neuroscience*. 2014;17(11):1583–90.
14. Elden LM, Zur KB, editors. *Congenital malformations of the head and neck*. New York: Springer; 2014:179-182.
15. Chen Z, Liu C, Patel AJ, Liao C-P, Wang Y, Le LQ. Cells of origin in the embryonic nerve roots for NF1-associated plexiform neurofibroma. *Cancer Cell*. 2014;26(5):695–706.
16. Solga AC, Pong WW, Kim K-Y, Cimino PJ, Toonen JA, Walker J, et al. RNA Sequencing of Tumor-Associated Microglia Reveals Ccl5 as a Stromal Chemokine Critical for Neurofibromatosis-1 Glioma Growth. *Neoplasia*. 2015;17(10):776–88.
17. Morcaldi G, Clementi M, Lama G, Gabrielli O, Vannelli S, Viridis R, et al. Evaluation of Tibial Osteopathy Occurrence in Neurofibromatosis Type 1 Italian Patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(5):927–34.
18. Wang W, Nyman JS, Ono K, Stevenson DA, Yang X, Eleftheriou F. Mice lacking Nf1 in osteochondroprogenitor cells display skeletal dysplasia similar to patients with neurofibromatosis type I. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(20):3910–24.
19. Khoo Bao JN, Ogunwale B, Huson SM, Ealing J, Whitehouse RW. Spinal bone defects in neurofibromatosis type I with dural ectasia: stress fractures or dysplastic? A case series. *European Radiology*. 2013;23(12):3418–21.
20. Bamps S, Calenbergh F, Loon J, Paesschen R, Vanderschot P. Posterolateral approach in a neurofibromatosis type-I patient with severe dystrophic thoracic kyphoscoliosis: A case report, cadaver study, and literature review. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2015;6(1):84.

21. Friedrich RE, Rother J, Christ G, Lehmann M, Zu Eulenburg CG, Giese M et al. Analysis of Orbital Plain Radiographs for Orbital Deformities in Neurofibromatosis Type 1 Patients, with Special Reference to Alterations of the Orbital Rim as Indicators of Adjacent Plexiform Neurofibroma. *International Journal of Cancer Research and Treatment*. 2013;33(3):1081-90.
22. Salamon J, Mautner V, Adam G, Derlin T. Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1-associated Nerve Sheath Tumors. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2015;187(12):1084-92.
23. MedScape[Internet]. Ali Nawaz Khan, Ian Turnbull, Niranjan Desai. Neurofibromatosis type 1 imaging. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/342500-overview#showall>
24. Al-Tubaikh JA, Reiser MF, editors. *Congenital Diseases and Syndromes*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 p. 175-179.
25. Kjell VR, Hilde B, Eric L, Johan L, Armand L. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in congenital pseudarthrosis of the tibia. *Eur J Pediatr*. 2016;175(9):1193-8.
26. Dearden PM, Lowery KA, Bates J, Datir SP. Hip dislocation following minor trauma in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. *Hip International*. 2015;25(2):188-90.
27. Izaguirre I, Macías C, Castañeda M, MéndezCastellano Hernán. Atlas de Maduración Ósea del venezolano. *AnVenezNutr* 2003;16(1):23-30.
28. Lopes R. Orthopedic measurements in conventional radiology - a literature review [Internet]. *European Congress of Radiology*; 2014. Available from: <http://epos.myesr.org/poster/ecr2014//C-2149>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **ANEXOS**

## Anexo 1 – Formato de Consentimiento Informado

En la ciudad de Mérida, Estado Mérida, se está realizando un proyecto de investigación titulado, "**Utilidad de la radiología simple en el diagnóstico de alteraciones esqueléticas y determinación de la edad ósea en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1 evaluados en el servicio de radiología del instituto autónomo hospital universitario de los andes 2017-2018**", con el objetivo de evaluar las características imagenológicas de las alteraciones esquelética y de la edad ósea en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

Yo, \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

Nacionalidad \_\_\_\_\_

Estado Civil \_\_\_\_\_

Siendo mayor de edad, en uso pleno de mis facultades mentales sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que más abajo indico, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado de manera objetiva, clara y sencilla, de todos los aspectos relacionados con este trabajo de investigación y tener conocimiento claro de los objetivos del mismo.

2. Conocer bien el protocolo expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación consiste en la realización de múltiples imágenes con rayos x en cráneo, dorso y mano izquierda.

3. Que mi participación en dicho estudio no contempla riesgo para mi salud.

4. Que los datos obtenidos durante el estudio guardarán carácter confidencial

5. Que la información obtenida de la investigación, sobre mi participación, me será notificada por el equipo investigador responsable.

6. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por parte del responsable de la investigación: Dr. Camilo Andrés Rojas Fierro teléfono 0424-7065676, Residente del Postgrado de Radiología y Diagnóstico por Imágenes del IAHULA, quien usará la información obtenida para cumplir su Trabajo Especial de Grado.

### DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento:

1. Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez doy mi consentimiento al equipo de investigadores a realizar las evaluaciones ya descritas.

2. Me comprometo a colaborar con el cumplimiento de las indicaciones.

3. Me reservo el derecho de revocar este consentimiento y donación en cualquier momento sin que conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi

Nombre \_\_\_\_\_

C.I. No. \_\_\_\_\_

En Mérida, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 2017.

Firma: \_\_\_\_\_ Testigo: \_\_\_\_\_

**Anexo 2 - Formato de recolección de datos.**

**E LA RADIOLOGÍA SIMPLE EN EL DIAGNÓSTICO DE ALTERACIONES ESQUELÉTICAS Y DETERMINACIÓN DE LA E  
NTES PEDIÁTRICOS CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EVALUADOS EN EL SERVICIO DE RADIOLOGÍA DEL IMS  
AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES 2017-2018**  
Fecha de Ingreso:

<b>IDENTIFICACION</b>	
APELLIDOS:	
F. NACIMIENTO:	
scullino / Femenino	EDAD: (AÑO Y MESES)
NR:	
HISTORIA Y DIAGNÓSTICO DE NFI	
MILIAR: SI / NO	ANTECEDENTE: FRACTURA / TRAUMA / CIRUGIA
AGNOSTICOS CLINICOS:	
ALLAZGOS RADIOLOGICOS	
A:	
OS:	
FUNDACREDESAL:	PUNTUACION:
IES:	