

Estado de la publicación: El preprint no ha sido enviado para publicación

## ¿Cómo diagnosticar Neurofibromatosis tipo 1?

Carolina Algara-Ramírez, Silvia Vidal Millan, Dorian Garcia-Ortega, Talia Wegman-Ostrosky

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.14805>

Enviado en: 2026-01-09

Postado en: 2026-01-12 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

# ¿Cómo diagnosticar Neurofibromatosis tipo 1?

Algara-Ramírez Carolina<sup>1</sup> , Vidal Millan Silvia<sup>2</sup>, Garcia-Ortega Dorian<sup>3</sup>, Wegman-Ostrosky Talia<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidad La Salle, Facultad Mexicana de Medicina, México ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-2314-0774>

<sup>2</sup> Clínica de cáncer Hereditario, Instituto Nacional Cancerología ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4069-4276>

<sup>3</sup> Departamento de Piel, Partes Blandas y Tumores Óseos, Instituto Nacional Cancerología ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1302-2896>

<sup>4</sup> Laboratorio de Medicina de Precisión, Instituto Nacional Cancerología ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3207-6697>

Título corto: Diagnóstico de NF1

Autor de correspondencia: Talia Wegman-Ostrosky, Av. San Fernando 22, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080, Ciudad de México, CDMX, 5556280400, [taliaw@gmail.com](mailto:taliaw@gmail.com), ORCID: 0000-0002-3207-6697

Palabras clave: neurofibromatosis tipo 1, NF1, diagnóstico clínico, neurofibromas, síndrome de cáncer hereditario

Title: How to diagnose neurofibromatosis type 1?

Key words: Neurofibromatosis type 1, NF1, clinical diagnosis, neurofibromas, hereditary cancer syndrome



Resumen: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética autosómica dominante, caracterizada por una marcada variabilidad fenotípica y una incidencia aproximada de 1 en 3,000 a 5,000 nacidos vivos. Hasta el 50 % de los casos se deben a mutaciones *de novo*. La NF1 afecta principalmente la piel, el sistema nervioso, los ojos y el sistema musculoesquelético y es un síndrome de predisposición a cáncer tanto en la infancia como en la vida adulta. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios establecidos por el NIH (National Institutes of Health) actualizados en 2021. Estos incluyen: seis o más manchas café con leche, pecas en axilas o ingles (efélides), neurofibromas cutáneos o plexiformes, nódulos de Lisch en el iris, gliomas de la vía óptica, displasias óseas características y antecedentes familiares de primer grado con NF1.

Las manifestaciones clínicas aparecen en diferentes etapas de la vida, siendo las cutáneas —manchas café con leche y neurofibromas— las más frecuentes y visibles. Sin embargo, pueden presentarse complicaciones neurológicas, oftalmológicas, ortopédicas y oncológicas en cualquier momento. En la infancia, los gliomas ópticos y las alteraciones óseas requieren un monitoreo estrecho. En el ámbito ocular, los nódulos de Lisch y las anomalías coroideas constituyen hallazgos diagnósticos relevantes y de alta en adultos.

En la etapa adulta aumenta el riesgo de varios tumores, incluidos cáncer de mama, cáncer colorrectal, tumores neuroendocrinos y la transformación maligna de neurofibromas plexiformes hacia tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), una de las complicaciones más graves de la enfermedad.

El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis molecular del gen *NF1*, ubicado en el cromosoma 17q11.2, especialmente en casos con manifestaciones atípicas, sospecha de mosaicismo o para fines de asesoramiento genético y diagnóstico prenatal. El manejo requiere un enfoque multidisciplinario e individualizado, con vigilancia periódica para detectar y tratar de manera temprana las complicaciones. Aunque no existe cura, los avances en terapias dirigidas, como los inhibidores de MEK, han mejorado el pronóstico y la calidad de vida de pacientes con neurofibromas plexiformes inoperables.

La NF1 es una condición multisistémica compleja que requiere un abordaje clínico integral. La identificación temprana, el seguimiento continuo y la intervención oportuna son fundamentales para optimizar los desenlaces y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Abstract: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by marked phenotypic variability and an incidence of approximately 1 in 3,000 to 5,000 live births. Up to 50% of cases arise from *de novo* mutations. NF1 primarily affects the skin, nervous system, eyes, and musculoskeletal system, and it is also considered a cancer predisposition syndrome in both childhood and adulthood. Diagnosis is clinical and based on the criteria established by the National Institutes of Health (NIH), updated in 2021. These criteria include: six or more café-au-lait macules, axillary or inguinal freckling, cutaneous or plexiform neurofibromas, Lisch nodules on the iris, optic pathway gliomas, characteristic osseous dysplasias, and a first-degree relative with NF1.

Clinical manifestations emerge at different life stages, with cutaneous signs —such as café-au-lait macules and neurofibromas— being the most frequent and visible. However, neurological, ophthalmological, orthopedic, and oncological complications may occur at any time. In childhood, optic pathway gliomas and bone dysplasias require close surveillance. From an ophthalmologic perspective, Lisch nodules and choroidal abnormalities are relevant findings, particularly in adults.

In adulthood, the risk of several tumors increases, including breast cancer, colorectal cancer, neuroendocrine tumors, and malignant transformation of plexiform neurofibromas into malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST), which represents one of the most severe complications.

Molecular confirmation can be achieved through genetic testing of the *NF1* gene, located on chromosome 17q11.2, especially in cases with atypical manifestations, suspected mosaicism, or for purposes of genetic counseling and prenatal diagnosis. Management requires a multidisciplinary and individualized approach, with regular surveillance to enable early detection and treatment of complications. Although there is no cure, advances in targeted therapies, such as MEK inhibitors, have improved prognosis and quality of life of patients with inoperable plexiform neurofibromas.

In conclusion, NF1 is a complex multisystem disorder that demands comprehensive clinical care. Early identification, continuous monitoring, and timely interventions are crucial to optimize outcomes and improve the quality of life of affected individuals.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), **antes denominada** enfermedad de Von Recklinghausen, es una enfermedad genética **hereditaria y multisistémica** que afecta a múltiples órganos, **incluidos la piel, los huesos, los ojos, el sistema nervioso central y periférico**, y se asocia con un mayor riesgo de neoplasias benignas y malignas. La NF1 afecta por igual a hombres y mujeres, y **se presenta en todas las poblaciones**.

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, por lo que **una sola copia patogénica del gen es suficiente** para que se manifieste. Esto implica un riesgo del 50 % de transmitir la enfermedad a la descendencia. **Una proporción significativa de los casos corresponde a variantes *de novo***, en las que la persona afectada es la primera en su familia en presentar el trastorno; sin embargo, a partir de ese punto, su descendencia también tendrá un riesgo del 50% de heredar la mutación, como ocurre en los casos familiares.

Aunque se clasifica como una enfermedad rara con una **prevalencia estimada  $<1/2,500$  individuos**, en realidad es una de las enfermedades genéticas más frecuentes, con una incidencia estimada de entre 1/3,000 a 1/5,000 nacidos vivos. Por ello, **es probable que cualquier médico atienda a un paciente con NF1 a lo largo de su práctica**, por lo que resulta fundamental reconocer e identificar oportunamente sus manifestaciones clínicas.

Se caracteriza por manifestaciones cutáneas, neurológicas y oftalmológicas que pueden variar en severidad incluso dentro de una misma familia, fenómeno conocido como **expresividad clínica variable**. Reconocer estos signos clínicos es esencial, pues el diagnóstico suele ser clínico y **no siempre requiere análisis moleculares** para confirmarlo.

Si bien el diagnóstico es principalmente clínico, la confirmación genética se recomienda cuando los hallazgos **resultan atípicos**, cuando se consideran **síndromes alternativos** (como el síndrome de Legius), ante la posibilidad de un tratamiento dirigido, o en el contexto de diagnóstico prenatal y asesoramiento genético.

### **Criterios diagnósticos**

Los criterios diagnósticos más aceptados son los establecidos por los **National Institutes of Health (NIH)** en 1988, **actualizados por un consenso internacional en 2021** (Tabla 1). El diagnóstico se confirma cuando un paciente presenta **dos o más** de los siguientes hallazgos:

**Tabla 1. Criterios diagnósticos NF1 consenso internacional**

<i>Categoría</i>	<i>Criterio diagnóstico (2021)</i>
<b><i>Pigmentación</i></b>	$\geq 6$ manchas café con leche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;5 mm en prepuberales</li> <li>• &gt;15 mm en pospuberales</li> </ul> Efélides axilares o inguinales
<b><i>Tumores</i></b>	$\geq 2$ neurofibromas de cualquier tipo $\geq 1$ neurofibroma plexiforme
<b><i>Oftalmológicos</i></b>	$\geq 2$ nódulos de Lisch $\geq 2$ anomalías coroideas visibles por NIR-OCT
<b><i>Sistema nervioso</i></b>	Glioma de la vía óptica
<b><i>Óseos</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia esfenoidal</li> <li>• Pseudoartrosis tibial / adelgazamiento cortical</li> </ul>
<b><i>Genética</i></b>	Variante patogénica o probablemente patogénica en <i>NF1</i>
<b><i>Historia familiar</i></b>	Familiar de primer grado con NF1 según los criterios actuales

NIR-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica en Infrarrojo Cercano

### **Manchas café con leche (*Café-au-lait máculas*)**

Las manchas café con leche son **máculas pigmentadas de color café claro**, generalmente presentes desde el nacimiento o la primera infancia y que **persisten durante toda la vida**. Tienen **bordes regulares, no son palpables, carecen de aumento de vello y pueden aclararse**

**ligeramente con el tiempo**, sin asociarse con riesgo de transformación maligna. **Hasta el 10% de la población general puede presentar una o varias lesiones aisladas**, sin que ello implique NF1.

El uso de un tamaño mínimo para considerarlas clínicamente relevantes se fundamenta en que **las lesiones pequeñas son en individuos sanos**, por lo que su presencia aislada no indica enfermedad. **Establecer un umbral más alto para prepuberales y pospuberales permite distinguir entre un hallazgo común y un marcador sugestivo de NF1**, reduciendo los falsos positivos. Esta diferencia se debe a que **las lesiones aumentan de tamaño proporcionalmente al crecimiento corporal**, aunque **conservan sus características morfológicas esenciales** (color, forma, bordes y textura), lo que confirma su naturaleza benigna.

Las manchas café con leche **también pueden observarse en otros síndromes**, como **McCune-Albright**, el **síndrome de deficiencia de reparación por desajuste constitutivo (CMMRD)** y diversas **Rasopatías**, incluidos los síndromes de **Noonan**, **LEOPARD** y **Legius**.



Figura 1: Lesiones cutáneas café con leche y neurofibromas (imagen de archivo personal, publicada con consentimiento informado).

### **Efélides axilares o inguinales**

También llamado **signo de Crowe**, son máculas hiperpigmentadas similares a pecas que **aparecen habitualmente a partir de los 3 años de edad** y están presentes en **hasta el 90% de**

**los adultos con NF1.** Dado que las pecas comunes suelen desarrollarse en áreas fotoexpuestas, **su presencia en regiones intertriginosas (zonas de roce como axilas, ingles o debajo de los senos) es excepcional en personas sin NF1.** Por ellos, su identificación debe motivar una **búsqueda intencional de otros criterios diagnósticos,** recordando que **la presencia de dos criterios diagnósticos es suficiente para establecer el diagnóstico clínico.**



Figura 2: Efélides axilares (imagen de archivo personal, publicada con consentimiento informado).

## Neurofibromas

Los neurofibromas son tumores benignos, generalmente de **coloración similar a la piel**, que se originan por el **crecimiento excesivo de células asociadas a los nervios periféricos**. Pueden presentarse como lesiones **cutáneas, subcutáneas o, en el caso de los plexiformes. Comprometer nervios profundos o plexos**. Los pacientes pueden referir **prurito, dolor a la presión, sensación urgente o sangrado**, aunque muchos permanecen asintomáticos.

Los neurofibromas plexiformes suelen ser más profundos, comprometen el trayecto de un nervio o plexo y, al palparlos, pueden presentar una **consistencia irregular característica en “bolsa de gusanos”**. Estos tumores pueden ocasionar síntomas por **efecto de masa**, debido a la compresión de estructuras adyacentes.

Aunque los neurofibromas cutáneos no suelen generar síntomas físicos relevantes, **pueden tener un impacto psicológico considerable**, especialmente cuando son **numerosos, voluminosos o visibles**. La mayoría aparece durante la **etapa peripuberal (85–95 % de los casos)**, un periodo sensible para la formación de la identidad y la autoimagen. Su presencia puede asociarse con **ansiedad social, disminución de la autoestima, afectación de la sexualidad, síntomas depresivos** e incluso **reacciones emocionales relacionadas con el duelo por la pérdida de la salud**. En algunos casos, su apariencia puede contribuir a **estigmas sociales o económicos** y favorecer **conductas de evitación y agorafobia**.

Es fundamental recordar que la NF1 presenta **variabilidad fenotípica marcada**, incluso entre miembros de una misma familia. Algunos pacientes pueden presentar **escasos neurofibromas y afectación mínima**, mientras que en otros, estos tumores representan **el principal desafío clínico y emocional** de la enfermedad.



Figuras 3, 4 y 5: Neurofibromas en pierna, torso y pie, respectivamente (imágenes de archivo personal, publicadas con consentimiento informado).

### **Nódulos de Lisch:**

Los hamartomas melanocíticos del iris son **elevaciones pigmentadas de color café brillante**, independientes del color del iris, que **aumentan en número con la edad**. Cerca del **90% de los adultos con NF1** presentan estos nódulos, que constituyen **marcadores tempranos de la enfermedad**, pues suelen **preceder la aparición de neurofibromas cutáneos y del glioma del nervio óptico**.

Su búsqueda debe ser **dirigida**, aunque pueden ser más difíciles de identificar en iris oscuros, ya que pueden **confundirse con criptas del iris** (los orificios o hendiduras naturales del iris) o **bandas pigmentadas peripupilares** (anillos alrededor de la pupila). Por ellos se recomienda la **evaluación por un oftalmólogo**, quien puede confirmar el hallazgo mediante técnicas especializadas. **La lámpara de hendidura constituye el estándar diagnóstico** para su detección. Es un microscopio con luz para una mejor y mayor visión de las estructuras del ojo.

Por otro lado, las anomalías de la coroides corresponden a **areas focales hiperpigmentadas y brillantes de la capa vascular ocular**, secundarias a un **exceso de melanocitos y células neurales**. Su prevalencia es incluso **superior a la de los nódulos de Lisch**, con reportes de **64-98% para anomalías coroideas y 41-86% para nódulos de Lisch**, además de presentarse a **edades más tempranas**.

Estas lesiones son **asintomáticas y no visibles mediante oftalmológicas convencional, autofluorescencia o angiografía con fluoresceína**, por lo que requieren **técnicas avanzadas de imagen**, como la **tomografía de coherencia óptica (OCT)** y la **espectroscopia del infrarrojo cercano (NIR)**.

- La **OCT** utiliza luz para generar **imágenes de alta resolución** de las capas oculares, de manera análoga a un ultrasonido, pero con **mayor detalle estructural**.
- La **NIR** evalúa la absorción de la **luz infrarroja** para caracterizar los tejidos según su **contenido celular y pigmentario**.

La combinación de ambas modalidades proporciona **información complementaria**, favorece un **diagnóstico diferencial adecuado** y permite la **detección temprana de hallazgos compatibles con NF1**.

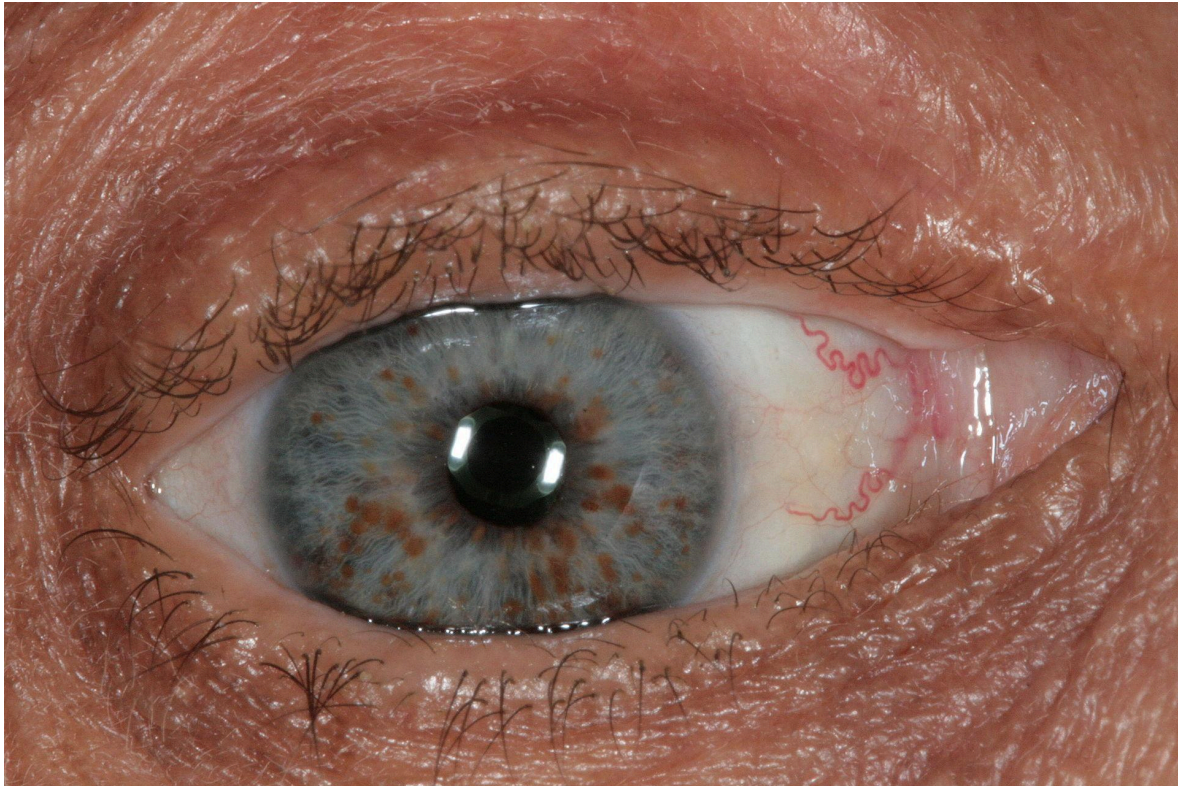


Figura 6: Nódulos de Lisch

### **Glioma de la vía óptica.**

Los gliomas de la vía óptica se presentan en **4-25% de los pacientes con NF1** y corresponden a tumores que afectan al **nervio óptico, al quiasma o al tracto óptico**. Generalmente **aparecen antes de los 6 años** y son **poco frecuentes después de los 20 años**. Su comportamiento suele ser **indolente y asintomático**, aunque pueden producir **disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual, alteración en la discriminación de colores, estrabismo, diploplia** e incluso **exoftalmos**. En casos menos comunes pueden observarse **alteraciones hipofisarias o cambios**

**pigmentarios del iris.** Además de las manifestaciones visuales, deben considerarse **signos neurológicos de alarma**, como la **cefalea persistente, los cambios pupilares y el nistagmo.**

El diagnóstico puede ser complejo, por lo que la evaluación debe apoyarse en la **OCT** del nervio óptico y, de manera preferente, en la **resonancia magnética (RM)**, que ofrece una **mayor resolución y no utiliza radiación.**

### **Seguimiento oftalmológico**

Los niños con sospecha o diagnóstico de NF1 deben someterse a **valoraciones oftalmológicas o neurooftalmológicas periódicas.**

- En niños **sin glioma conocido**, las evaluaciones se realizan **anualmente hasta los 8 años** y, posteriormente, **cada 2 años hasta los 18 años**, con vigilancia más estrecha si aparecen síntomas.
- En niños **con glioma confirmado**, la vigilancia se recomienda **cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante los dos siguientes** y, en mayores de 8 años, **anualmente hasta los 18 años** si el tumor permanece estable.

### **Seguimiento por neuroimagen**

Se sugiere realizar **RM cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante los dos años siguientes y anualmente durante 3-5 años.** Posteriormente, el intervalo puede ampliarse según criterio clínico, hasta los 18 años. Los estudios deben incluir **secuencias T1 y T2, con y sin contraste**, así como **imágenes de alta resolución del nervio óptico y del quiasma.**

La evaluación oftalmológica o neurooftalmológica debe incluir:

- medición de agudeza visual,
- examen del campo visual,
- pruebas de visión del color,
- evaluación del disco óptico.

Cuando la agudeza visual sea poco fiable, se recomienda **repetir la medición en las dos semanas siguientes.**

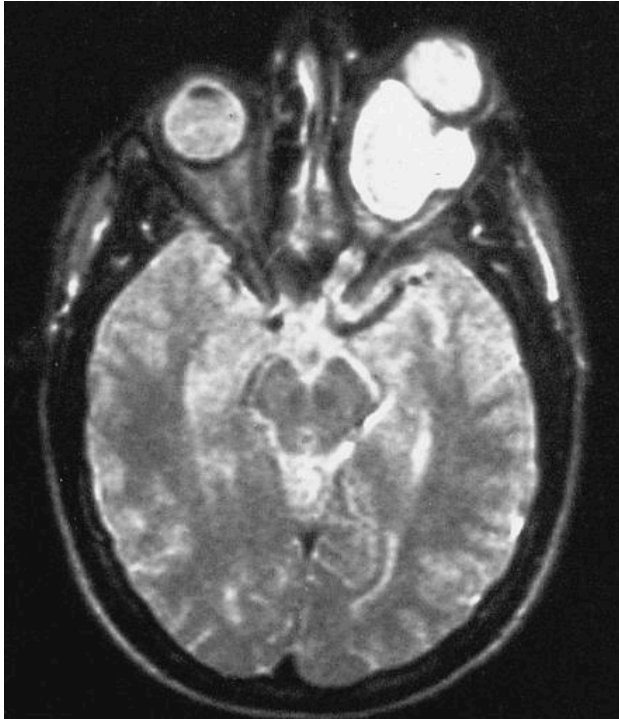


Figura 7: Resonancia magnética cerebral donde se evidencia glioma óptico.

#### **Lesión ósea característica:**

La displasia esfenoidal, consiste en el **adelgazamiento o en la ausencia parcial o total de la ala mayor o menor del hueso esfenoidal**. Esta alteración puede producir **asimetría facial, deformidad orbitaria** y, en algunos casos, una **apariencia de proptosis** (protrusión del globo ocular hacia afuera de su órbita) debido al desplazamiento anterior del globo ocular.

La pseudoartrosis corresponde a una **fractura que no consolida**, lo que genera una “falsa articulación”. El hueso afectado suele presentar **arqueamiento progresivo**, lo que incrementa su fragilidad y la probabilidad de **fracturas recurrentes**.

El **arqueamiento anterolateral del miembro pélvico** se manifiesta como una curvatura hacia adelante y lateral, una característica observada en algunos pacientes con NF1.

Cuando estas alteraciones no son clínicamente evidentes, el diagnóstico puede apoyarse en **radiografías simples o tomografía computarizada**, que permiten valorar el grado de **deformidad** y el **adelgazamiento cortical**.

### **Historia familiar positiva o variante molecular patogénica**

Si uno de los progenitores cumple con los criterios clínicos de NF1, los hijos que presentan **al menos uno de los hallazgos característicos** también se diagnostican con NF1, debido a su **patrón de herencia autosómico dominante**.

En contraste, cuando un adulto presenta **sólo un criterio clínico**, pero su hijo cumple con el diagnóstico completo, debe considerarse la posibilidad de un **mosaicismo en el progenitor**.

De manera excepcional, se han descrito familias con **dos variantes genéticas distintas** en el gen NF1, lo que puede generar una **amplia variabilidad fenotípica** dentro de la misma familia.

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas y su frecuencia**

<i>Sistema</i>	<i>/ Signos frecuentes</i>	<i>Frecuencia o relevancia</i>
<b>Manifestación</b>		
<b>Cutáneas dermatológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Máculas café con leche</li> <li>• Efélides axilares/inguinales</li> <li>• Neurofibromas dérmicos</li> </ul>	Muy frecuentes
<b>Oftalmológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nódulos de Lisch (iris)</li> <li>• Glioma óptico</li> <li>• Anomalías de la coroides</li> </ul>	Glioma óptico: → afecta ~10-15% de niños con NF1 Nódulos de Lisch: frecuentes en adolescencia/adultos

<p><b>Neurológicas / neuroconductuales</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrocefalia</li> <li>• Déficit de atención / TDAH</li> <li>• Trastornos del desarrollo del aprendizaje</li> <li>• Epilepsia / convulsiones</li> <li>• Tumores del SNC (gliomas no ópticos, astrocitomas, etc.)</li> </ul>	<p>TDAH/trastornos aprendizaje: ~30% en pediatría NF1 Epilepsia: tasas varían (~5-7% en algunas series)</p>
<p><b>Óseas / musculoesqueléticas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escoliosis</li> <li>• Displasias óseas (esfenoidal, tibial, etc.)</li> <li>• Pseudoartrosis tibial</li> <li>• Arqueamiento tibial</li> <li>• Osteopenia/osteoporosis</li> <li>• Estatura corta / retraso del crecimiento</li> <li>• Pectus excavatum</li> </ul>	<p>Las manifestaciones óseas tienen impacto ortopédico significativo (escoliosis ~20%)</p>
<p><b>Oncológicas / tumores</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurofibroma plexiforme → riesgo de transformación a Tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST)</li> <li>• Gliomas ópticos y no ópticos</li> <li>• Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)</li> <li>• Cáncer de mama (en mujeres jóvenes con NF1)</li> <li>• Leucemia juvenil mielomonocítica (JMML)</li> <li>• Feocromocitoma / paraganglioma</li> <li>• Tumores carcinoides duodenales</li> <li>• Rabdomiosarcoma</li> </ul>	<p>El riesgo de malignidad (MPNST) es una de las complicaciones más graves. (~10-15%)</p>
<p><b>Vasculares / otros sistemas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformaciones vasculares (arteriales/venosas)</li> <li>• Estenosis arterial</li> <li>• Hipertensión arterial y miocardiopatía</li> </ul>	<p>Las manifestaciones vasculares son menos frecuentes pero clínicamente importantes.</p>

TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad

### Estudios complementarios

Aunque el diagnóstico es principalmente clínico, en algunos casos pueden ser útiles los siguientes estudios:

- **RM:** indicada ante sospecha de **glioma de la vía óptica o tumores del sistema nervioso central**. Otros hallazgos **frecuentes, pero no necesariamente patológicos**, en NF1 incluyen **elongación del nervio óptico, estenosis del acueducto de Silvio, engrosamiento del cuerpo calloso, megalencefalia** y diversas **lesiones intracraneales benignas**.
- **Examen oftalmológico:** debe incluir una **evaluación detallada** para identificar **nódulos de Lisch, glioma óptico y anomalías coroideas**, como se describió previamente, utilizando **lámparas de hendidura, OCT y otras técnicas avanzadas de imagen**.
- **Estudio genético/molecular (mutación en *NF1*):** el gen *NF1*, descrito en 1990, se localiza en el **brazo largo del cromosoma 17** y contiene **62 exones** que codifican la proteína **neurofibromina**. La identificación de una **variante patogénica** es especialmente útil en **casos atípicos**, en la **diferenciación de otros síndromes** o con fines de **asesoramiento genético y de diagnóstico prenatal**.
- **Tomografía computarizada (TC):** recomendada para evaluar **displasias óseas complejas, pseudoartrosis** y, en algunos casos, determinadas **manifestaciones orbitarias u oftalmológicas** que requieren mayor **definición ósea**.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET):** particularmente útil para evaluar neurofibromas plexiformes con **sospechas de transformación maligna** en tumor maligno de la vaina del nervio periférico. Los tumores con captación aumentada de fluorodesoxiglucosa F18 (FDG) presentan un mayor riesgo de malignidad. Aunque no es una herramienta de tamizaje

rutinaria, el PET-FDG es valioso cuando hay cambios clínicos, como crecimiento acelerado, dolor persistente, déficit neurológico o hallazgos indeterminados en la RM.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) incluye diversas enfermedades genéticas y displásicas que pueden compartir algunas manifestaciones cutáneas, neurológicas u óseas. Entre las entidades a considerar se encuentran **NF2, schwannomatosis, síndrome de Legius, McCune-Albright, síndrome de LEOPARD, esclerosis tuberosa, síndrome de Proteus, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la displasia fibrosa aislada y trastornos congénitos asociados a escoliosis**. La distinción entre estas condiciones se basa en la combinación clínica, los patrones de afectación sistémica y, en muchos casos, en estudios moleculares, por lo que una evaluación cuidadosa y el uso de herramientas diagnósticas adecuadas son fundamentales para una clasificación precisa. Las características se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial comparativo de NF1**

<i>Entidad</i>	<i>Manifestaciones cutáneas</i>	<i>Manifestaciones neurológicas / esqueléticas</i>	<i>Tumores / complicaciones principales</i>	<i>Gen / herencia</i>	<i>Claves para diferenciar de NF1</i>
<b>Síndrome de Legius</b>	Máculas café con leche y efélides axilares/inguinales similares a NF1; sin neurofibromas	Retrasos leves del desarrollo, TDAH, ocasional macrocefalia; sin displasias óseas típicas	No se asocia a neurofibromas, MPNST ni gliomas ópticos	<i>SPRED1</i> , AD	“NF1-like” pigmentario sin tumores típicos de NF1; ausencia de neurofibromas y OPG es clave.

<b>Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)</b>	Schwannomas cutáneos, subcutáneos, máculas hipopigmentadas ocasionales	Schwannomas o vestibulares bilaterales, meningiomas,ependimomas; neuropatía periférica	Schwannomas vestibulares, meningiomas múltiples,ependimomas espinales	<i>NF2</i> (ahora <i>SMARCB1/LZTR1</i> en algunos fenotipos relacionados), AD	Predominio de schwannomas del VIII par craneal y meningiomas; máculas y efélides son raras y neurofibromas verdaderos poco frecuentes.
<b>Schwannomatosis</b>	Nodularidad dolorosa subcutánea por schwannomas; sin patrón típico ni efélides	Dolor neuropático crónico por schwannomas múltiples, generalmente sin tumores del SNC típicos de NF2	Schwannomas múltiples sin afectación típica del VIII par	<i>SMARCB1</i> , <i>LZTR1</i> , AD o esporádica	Presencia de múltiples schwannomas sin criterios de NF2 y sin fenotipo pigmentario típico de NF1.
<b>McCune–Albright</b>	Máculas café con leche de bordes irregulares (“costa de Maine”), generalmente unilaterales	Displasia fibrosa poli/monostótica, deformidades óseas	Pubertad precoz, hiperfunción endocrina (tiroides, suprarrenal, hipófisis)	Mutación somática activadora en <i>GNAS</i> (mosaicismo)	Máculas de bordes irregulares, distribución segmentaria y displasia fibrosa ósea más endocrinopatía; sin neurofibromas ni OPG.

<b>Esclerosis tuberosa compleja</b>	Máculas hipomelanóticas (“en hoja de fresno”), angiofibromas faciales, placas de Shagreen, fibromas ungueales	Epilepsia, retraso del desarrollo, TDA, TEA; lesiones corticales, túberes, nódulos subependimarios	Angiomiolipomas renales, SEGAs, rabdomioma cardíaco, quistes múltiples	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> , AD o de novo	Fenotipo cutáneo distinto (máculas hipopigmentadas y angiofibromas), alta carga de tumores renales y cerebrales específicos; Las máculas no son rasgo principal.
<b>Síndrome de Noonan / LEOPARD y otras rasopatías</b>	Lentiginosis múltiple, manchas pigmentadas, ocasionales, anomalías faciales típicas	Cardiopatías congénitas, talla baja, alteraciones del desarrollo, deformidades torácicas	Riesgo aumentado de leucemia mieloproliferativa juvenil y algunos tumores sólidos	Genes de la vía RAS/MAPK ( <i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> ), AD	Rasopatías con rasgos faciales, cardiopatía y talla baja; pueden tener máculas, pero carecen de neurofibromas plexiformes típicos de NF1.
<b>Síndrome de Proteus</b>	Sobrecrecimiento segmentario, nevos verrugosos cerebriformes, lipomas dismórficos	Crecimiento asimétrico de extremidades, malformaciones óseas complejas	Riesgo de trombosis y algunos tumores raros	Mutaciones somáticas en <i>AKT1</i> (mosaicismo)	Fenotipo de sobrecrecimiento asimétrico y lesiones verrugosas cerebriformes; sin patrón clásico de NF1 ni

<b>Síndromes relacionados con PTEN (Bannayan–Riley–Ruvalcaba)</b>	Máculas pigmentadas en glándula o mucosa oral, lipomas múltiples, ocasionalmente máculas	Macrocefalia, hamartomas múltiples, alteraciones del desarrollo	Cáncer de mama, tiroides, endometrio, tumores hamartomatosos	<i>PTEN</i> , AD	neurofibromas diseminados. Macrocefalia marcada, hamartomas y riesgo oncológico endocrino; el fenotipo cutáneo es distinto y carece de neurofibromas plexiformes.

TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, MPNST: tumor maligno periférico de la vaina nerviosa, AD: autosómico dominante, SNC: sistema nervioso central, OPG: glioma de la vía óptica, NF2: neurofibromatosis tipo 2, TDA: trastorno por déficit de atención, TEA: trastornos de espectro autista, SEGA: Astrocito a subependimario de células gigantes

### Perspectivas futuras

Las líneas actuales de investigación buscan mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación del riesgo mediante la identificación de nuevos biomarcadores capaces de distinguir subfenotipos de la enfermedad, predecir la progresión tumoral o anticipar complicaciones específicas. La integración de inteligencia artificial aplicada al diagnóstico cutáneo, en particular mediante algoritmos de análisis de imágenes para caracterizar manchas café con leche, neurofibromas y patrones de distribución pigmentaria, promete acelerar el reconocimiento clínico temprano y reducir la variabilidad interobservador. En el ámbito terapéutico, las combinaciones de terapias dirigidas, como inhibidores de MEK con moduladores del micro ambiente tumoral o agentes

inmunomoduladores, constituyen un campo en expansión con potencial para mejorar los resultados en tumores plexiformes y otras manifestaciones refractarias. Asimismo, existe un creciente interés en desarrollar biomarcadores de transformación maligna, especialmente aquellos que permiten distinguir a tiempo la progresión de neurofibromas plexiformes hacia tumores malignos de la vaina del nervio periférico, mediante firmas moleculares, perfiles transcriptómicos y metabolómicos, o técnicas avanzadas de imagen funcional. Estas perspectivas abren la puerta a un futuro en el que el diagnóstico sea más temprano, el tratamiento sea más preciso y la prevención de complicaciones graves sea más efectiva con NF1.

## **Conclusiones**

**La NF1 es una condición multisistémica cuya variabilidad fenotípica exige una vigilancia cuidadosa y constante. Es fundamental sospechar NF1 cuando un paciente presenta seis o más manchas café con leche, efélides axilares o inguinales, neurofibromas cutáneos múltiples, un neurofibroma plexiforme, nódulos de Lisch, anomalías coroideas, glioma de la vía óptica o lesiones óseas típicas como displasia esfenoidal o pseudoartrosis. También debe considerarse en individuos con antecedentes familiares de primer grado. No se debe asumir el diagnóstico en presencia de pocas manchas café con leche aisladas, pecas comunes, neurofibromas solitarios o manifestaciones que puedan corresponder a síndromes distintos, como el síndrome de Legius, el síndrome de Noonan, el síndrome de LEOPARD o la esclerosis tuberosa. El manejo inicial debe centrarse en confirmar los criterios diagnósticos, realizar una evaluación oftalmológica completa, solicitar neuroimagen cuando existan síntomas visuales o neurológicos, vigilar el desarrollo en la infancia, valorar el sistema musculoesquelético, brindar asesoramiento genético cuando sea necesario e instruir a la familia sobre los signos de alarma. Se requiere referencia urgente ante pérdida visual progresiva, cefalea persistente, nistagmo, alteraciones neurológicas, crecimiento rápido o dolor de una masa preexistente por sospecha de MPNST, signos de compresión medular, fracturas patológicas en huesos displásicos o crecimiento acelerado de tumores plexiformes en áreas críticas, como la órbita, el cuello o la vía aérea. La identificación**

**temprana y el seguimiento sistémico son esenciales para evitar retrasos diagnósticos y mejorar los resultados funcionales y oncológicos.**

### **Perlas para el estudiante**

- Las **manchas café con leche aisladas no son suficientes para establecer el diagnóstico.**
- Los **neurofibromas plexiformes** son prácticamente **exclusivos de NF1** y no se observan en otras condiciones.
- Para la confirmación o descarte de NF1, es fundamental, reconocer que algunos **estudios complementarios** —como la resonancia magnética, la evaluación oftalmológica y las radiografías— **pueden ser indispensables**, dado que ciertos criterios diagnósticos no siempre se identifican durante la evaluación clínica inicial.
- Los **criterios diagnósticos pueden no cumplirse en la primera infancia**, por lo que es fundamental el seguimiento clínico longitudinal.
- Todo paciente con NF1 requiere **vigilancia multidisciplinaria**, idealmente con participación de neurología, oftalmología, ortopedia, oncología y genética.

### Referencias:

1. Hernández Muela S, Navío Anaya M, De la Osa Langreo A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A, et al. Neurofibromatosis tipo 1. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2022;1:341-52.
2. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506-13. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
3. Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1: diagnosis and recent advances. *Expert Opin Med Diagn.* 2010;4(4):307-22. <https://doi.org/10.1517/17530059.2010.494660>

4. NF Network. What is NF [Internet]. Available from: <https://www.nfnetwork.org/understand-nf/what-is-nf/> [Accessed 10 Sep 2025].
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol*. 1988;45(5):575-8.
6. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:939-55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9>
7. Poplausky D, Young JN, Tai H, Rivera-Oyola R, Gulati N, Brown RM. Dermatologic manifestations of neurofibromatosis type 1 and emerging treatments. *Cancers*. 2023;15(10):2770. <https://doi.org/10.3390/cancers15102770>
8. Wikimedia Commons. Lisch nodules [Internet]. 2025 Apr 13 [cited 2025 Sep 11]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Lisch\\_nodules.JPG&oldid=1020542316](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Lisch_nodules.JPG&oldid=1020542316)
9. Wikimedia Commons. Optic glioma [Internet]. 2024 Aug 18 [cited 2025 Sep 11]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Optic\\_glioma.jpg&oldid=911585916](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Optic_glioma.jpg&oldid=911585916)
10. Aumann S, Donner S, Fischer J, Bille JF, editors. Tomografía de coherencia óptica (OCT): principio y realización técnica. In: Imágenes de alta resolución en microscopía y oftalmología: nuevas fronteras en óptica biomédica [Internet]. Cham: Springer; 2019. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554044/> doi:10.1007/978-3-030-16638-0\_3
11. Mallone F, Lucchino L, Giustini S, et al. Actualización sobre anomalías coroideas y cambios microvasculares retinianos en la neurofibromatosis tipo 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:223. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02369-8>
12. Zhu Q, Xiao S, Hua Z, Yang D, Hu M, Zhu YT, Zhong H. Near Infrared (NIR) Light Therapy of Eye Diseases: A Review. *Int J Med Sci*. 2021;18(1):109-19. <https://doi.org/10.7150/ijms.52980>
13. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listerneck R, Ferner RE, Avery RA. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: an update: surveillance, treatment indications, and biomarkers of vision. *J Neuroophthalmol*. 2017;37 Suppl 1:S23-32. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000550>

14. Children's Tumor Foundation. Gliomas de la vía óptica en la neurofibromatosis tipo 1 [Folleto en español]. 2024. Available from: [https://www.ctf.org/wp-content/uploads/2024/02/CTF\\_OPG\\_Spanish\\_Brochure.pdf](https://www.ctf.org/wp-content/uploads/2024/02/CTF_OPG_Spanish_Brochure.pdf)
15. Vidal-Millan S, Zatarain-Barrón ZL, Daza-Galicia K, Shveid Gerson D, Pichardo-Rojas PS, Salazar-Pigeon A, et al. Case report: Benign and malignant tumors in adult patients with neurofibromatosis type 1: a comprehensive case series from a large oncologic reference center. *Front Oncol.* 2024;13:1291286. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1291286>
16. Laliotis N. Lesiones óseas en niños con neurofibromatosis. *IntechOpen.* 2022. doi:10.5772/intechopen.97802

Contribución de la autoría: Las contribuciones de autoría, de acuerdo con la taxonomía CRediT, fueron las siguientes: Carolina Algara-Ramírez participó en la redacción del borrador original, Silvia Vidal Millán, Dorian García-Ortega y Talia Wegman-Ostrosky en la revisión y edición del manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Declaración de disponibilidad de los datos de investigación: Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles previa solicitud razonable al autor correspondiente.

## Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores declaran que una vez que un manuscrito es postado en el servidor SciELO Preprints, sólo puede ser retirado mediante solicitud a la Secretaría Editorial deSciELO Preprints, que publicará un aviso de retracción en su lugar.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.