



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

**FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON
RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO**

Requisito previo para optar por el Título de Médico.

Autora: Valle Ocando, Ana Karina

Tutor: Dra. Esp. Paredes Lascano, Patricia

Ambato – Ecuador

Octubre 2019

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Análisis de Caso Clínico con el tema: **“FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO”** de Valle Ocando Ana Karina, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, septiembre 2019

LA TUTORA

.....

Dra. Esp. Paredes Lascano, Patricia

AUTORÍA DEL TRABAJO

Los criterios emitidos en el análisis del presente caso clínico: **“FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO”** así como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autora de este trabajo de grado.

Ambato, septiembre 2019

LA AUTORA

.....
Valle Ocando, Ana Karina

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este Análisis de Caso Clínico o parte del mismo, un documento disponible para su lectura consulta y proceso de investigación.

Cedo los derechos en línea Patrimoniales de mi Análisis de Caso Clínico dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.

Ambato, septiembre 2019

LA AUTORA

.....
Valle Ocando, Ana Karina

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de Caso Clínico, sobre el tema: “FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO” de Valle Ocando Ana Karina, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Octubre 2019

Para constancia firman:

.....

PRESIDENTE

1er VOCAL

2 do VOCAL

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a todas y cada una de las personas que me acompañaron directa e indirectamente en este difícil camino llamado Vida que, como diría Violeta Parra, “me ha dado tanto”:

A mis adoradas hijas, Ana Paula y Ana Kristina Escobar Valle, que crecieron conmigo, que sufrieron conmigo, que lloraron conmigo, que maldijeron -en su momento- conmigo cuando me creí vencida y ahora celebran conmigo. A ellas que son mi luz, mi fuerza, mi fe, el aire que respiro, mis ganas de continuar, de superarme, de ser mejor. Y a mis dos pequeños luceros (+) que partieron muy temprano pero que siguen brillando en el universo, que son polvo de estrellas. Gracias por iluminarme cada día, ¡Yo no les olvido!

A Ernesto Guillermo Escobar Suárez, quien nunca dejó de creer en mí, quien se mantuvo a mi lado por y a pesar de todo y de todos, por ese amor inquebrantable y bueno.

A mis queridos padres, Ramiro Valle Melo y Ana Ocando Padrón por su tiempo y sus afectos

A Margarita Suárez Jaramillo, mi luchadora incansable y fuente de inspiración en la batalla más dura de todas: por la vida, y Carlos Escobar Manzano, que estuvieron pendientes de este proceso de formación, alentándome y motivándome a seguir

A mis hermanas Roxana, Jazmín y Karolyn, a mi hermano Sebastián Valle Ocando y a mi hermanita Jessica Paola (+) que acompaña a mis luceros al volver a ser polvo de estrellas

A Antonio y Tatiana Escobar Suárez, que siempre me apoyaron en las buenas y en las malas y siempre tuvieron una palabra de aliento.

A mi tía Inés Valle Melo, por extenderme la mano y darme sosiego cuando más lo necesitaba.

A mi tutora Doctora Patricia Paredes Lascano que, gracias a su calidad humana, sus conocimientos y su guía, hizo posible concretar este trabajo humano y científico

A aquellos profesionales que encontré en mi camino, que me ayudaron a ser mejor persona y cuyos detalles nunca olvidaré y guardaré con gratitud: a la Dra. Dora Villacrés, Dra. Cristina Morales, Dra. Ruth Mejía, Dra. Doris Naranjo, Dra. Carito Carrillo, Dr. Sebastián Cahuasqui y su señora esposa, Dr. Alejandro Naranjo, Dra. Cathy Chávez, Lic. Samarita Enríquez y Lic. Lida Paredes del Hospital General Ambato- IESS.

A la Doctora Sandra Villacís, Coordinadora de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato, por su paciencia y por su comprensión.

Al grupo SIN LIMITES de personas con discapacidad y necesidades educativas especiales (NEE) de la Dirección de Bienestar Estudiantil y Asistencia Universitaria (DIBESAU) de la Universidad Técnica de Ambato, bajo la guía de la Mg. Gabriela Cruz y la dirección de la Dra. Sara Guadalupe y a la asociación de Padres y personas Adultas en el Espectro Autista Ecuador (APADA) de la mano de su presidente María de Lourdes Ortega, que siempre estuvieron pendientes de este proceso.

A mis compañeros, mis nunca más Internos y nóveles médicos: Damián Villacrés, Verónica Córdova, Catherine Pérez, Gabriela Quiroz, Nora Masjosthusmann y Anabel Valarezo. Sin ustedes no lo hubiera logrado.

A mis “colegas” amigos del ESPECTRO AUTISTA, que a la distancia siempre me apoyaron y lo seguirán haciendo: a Mayra Renowitzky, Jethy Yanez, Daniella Albornoz, David Cano, Paola Arqueros, Analía Infante y a quienes me olvide; al grupo Mujeres TEA (especialmente a Cynthia D'Agostino), al grupo Insurgencia Autista ONG y a las asociaciones de Autismo Ecuador y Asperger Ecuador. ¡NADA SOBRE NOSOTROS SIN NOSOTROS TEA!

Finalmente, un agradecimiento a “Era en Abril”, primera organización en América Latina enfocada a brindar apoyo a padres de bebés fallecidos en el embarazo, en el parto o después de nacer y sobre todo a su fundadora, mi querida amiga Jessica Ruidiaz por todo el apoyo y devoción en esta difícil labor de acompañamiento.

AGRADECIMIENTO

A mis hijas, mis dos luceros, mi dicha, mi alegría. Va por ustedes.

A mi esposo, amor de mi vida, mi presente y mi futuro, mi fe.

A mis padres y padres políticos, mi origen y el hogar al que puedo retornar.

A mis hermanos y cuñados, mi fuerza, mi voluntad, mi motivación.

A la gente que confió en mí, a pesar de todo, a pesar de mí: tutores, maestros, compañeros, conocidos, personas que se cruzaron en mi camino y de una u otra forma marcaron mi vida.

A los grupos de pertenencia de *Espectro Autista* y a "*Era en Abril*" porque, aunque con formas y fines diferentes, el esfuerzo y la dedicación para alcanzar los propósitos de visibilización son los mismos; por la lucha por prevalecer nuestros derechos y hacer oír nuestra voz.

A las instituciones que me acogieron en este proceso de formación académica y humana: a mi querida Universidad Técnica de Ambato, a la que siempre guardaré gratitud, y al Hospital General Ambato – IESS.

Y por supuesto a mi arte, mis dibujos y pintura: mi motor, mi pasión, lo que me inspira.

Pero, sobre todo:

¡GRACIAS A LA VIDA POR ESTA SEGUNDA OPORTUNIDAD!

Memento Morí... Carpe Diem



Ana Karina Valle Ocando



“El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.”

William Osler

ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO	iii
DERECHOS DE AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO	ix
ÍNDICE GENERAL	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii
ÍNDICE DE TABLAS.....	xiv
ÍNDICE DE IMÁGENES.....	xv
RESUMEN	xvi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
TEMA DE INVESTIGACIÓN	4
II. OBJETIVOS	5
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	5
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
III. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES ...	7
3.1. CAMPO.....	7
3.2. METODOLOGÍA:.....	7
3.3. FUENTES DE RECOLECCIÓN	7
3.4. DOCUMENTOS REVISADOS.....	8
3.5. PERSONAS CLAVES A CONTACTAR	8
3.6. INSTRUMENTOS	9
3.7. RECURSOS:.....	9
IV. DESARROLLO.....	11
4.1. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	11
4.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:.....	21

4.3. ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO.....	41
4.4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD.....	44
4.5. IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS.....	46
4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA.....	49
V. CONCLUSIONES:.....	50
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
VII. ANEXOS	68
VIII. TABLAS.....	103
IX. IMÁGENES.....	108
ABREVIATURAS	124

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	70
Anexo 2. DOCUMENTOS DE APROBACIÓN	72
Anexo 3. SOLICITUD DE PERMISO Y LICENCIA DERECHOS DE AUTOR	75
Anexo 4. AUTORIZACION HOSPITAL GENERAL AMBATO - IESS	76
Anexo 5. PLANIFICACIÓN	77
Anexo 6-12. PORCENTAJE DE AVANCE (MENSUAL)	78
Anexo 13. PORCENTAJE DE AVANCE (INFORME FINAL)	93
Anexo 14. LEY ORGANICA DE SALUD	95
Anexo 15. CURVA DE CRECIMIENTO NIÑOS (5 – 19 años) Ecuador 2014	99
Anexo 16. ESCALA DE VALORACIÓN FUERZA MUSCULAR MRC	100
Anexo 17. ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LABORATORIO	101

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. SIGNOS VITALES Y ANTROPOMETRÍA	104
Tabla 2. CUADRO REFERENCIAL (ECUADOR) DE PESO Y TALLA.....	104
Tabla 3. EVALUACIÓN MOTORA.....	105
Tabla 4. EVALUACIÓN PARES CRANEALES	105
Tabla 5. BIOMETRÍA HEMÁTICA	106
Tabla 6. QUÍMICA SANGUÍNEA	106
Tabla 7. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR SIMPLE.	107
Tabla 8. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CONTRASTADA	107
Tabla 9. CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE LA NF1.....	107

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. CUBIERTA DE MIELINA DEL AXÓN DE UNA NEURONA.....	109
Imagen 2. y 3. MANCHAS “CAFÉ CON LECHE” (MCCL).....	110
Imagen 4. EFÉLIDES AXILARES DEL PACIENTE EN ESTUDIO.....	111
Imagen 5. GENOGRAMA.....	112
Imagen 6. LESIÓN OCULAR: NÓDULOS DE LISCH.....	113
Imagen 7. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR SIMPLE.....	114
Imagen 8. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CONTRASTADA.....	115
Imagen 9. HOMUNCIO DE ALDROVANDI.....	116
Imagen 10. JOSEPH MERRICK.....	117
Imagen 11. ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA RAS.....	118
Imagen 12. DE UN SCHWANNOMA VERSUS UN NEUROFIBROMA.....	119
Imagen 13. NEUROFIBROMAS CUTÁNEOS.....	120
Imagen 14. NEUROFIBROMAS PLEXIFORMES.....	121
Imagen 15. GLIOMA ÓPTICO.....	122
Imagen 16. NEVUS ANÉMICO.....	123

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA
“FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE
VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO”

Autora: Valle Ocando, Ana Karina

Tutor: Dra. Esp. Paredes Lascano, Patricia

Ambato, septiembre 2019

RESUMEN

Introducción: el término Neurofibromatosis (NF) abarca a un conjunto de enfermedades hereditarias incluidas en el grupo de facomatosis o patologías neurocutáneas, consideradas raras o huérfanas en nuestro país, que se identifican por la tendencia al desarrollo de neoplasias benignas a partir de estructuras derivadas del ectodermo. Tiene tres variantes, siendo la NF1, caracterizada principalmente por lesiones cutáneas y neurofibromas (tumores de origen nervioso), la más frecuente; la NF2, rara, con predominio de manifestaciones tumorales del sistema nervioso central y periférico sin lesiones cutáneas, y la NF3, la forma menos frecuente, que se distingue de los otros tipos por la presencia de tumores provenientes de las vainas nerviosas que se denominan *schwannomas*.

Objetivo: Analizar el caso clínico de un paciente pediátrico asintomático con Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen, en lo que concierne a su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, reportando las oportunidades de mejora para la identificación de Enfermedades raras o huérfanas en la Atención Primaria de Salud.

Materiales y métodos: Caso clínico, análisis descriptivo y retrospectivo.

Resultados: Paciente masculino de 9 años de edad, quien consultó para evaluación rutinaria como control de niño sano en el Hospital General Ambato–IESS. Durante su valoración se identificaron numerosas lesiones cutáneas generalizadas tipo máculas

“café con leche”, así como efélides en región axilar, estableciéndose el diagnóstico de NF1 por presentar criterios clínicos de esta patología. Se le realizó estudios complementarios sin alteraciones hematológicas, mientras que en la resonancia magnética computarizada se evidenció lesión tipo neurofibroma localizado en bulbo raquídeo, confirmándose el diagnóstico. En la actualidad el paciente mantiene seguimiento por el servicio de pediatría y neurología.

Conclusiones: La NF1 es una patología de presentación rara con una evolución benigna que por lo general no amerita tratamiento. No obstante, debido a las posibles implicaciones en la estética y funcionalidad del paciente se debe realizar diagnóstico precoz para hacer seguimiento adecuado tanto en Atención Primaria y hospitalaria como en especialidades. En consecuencia, posterior a establecer los puntos críticos en relación con el acceso a la atención médica, se caracterizaron las oportunidades de mejora en beneficio de futuros pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de NF1.

PALABRAS CLAVES: NEUROFIBROMATOSIS, ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN, PRESENTACIÓN ASINTOMÁTICA.

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FACOMATOSIS TYPE NEUROFIBROMATOSIS 1 OR VON
RECKLINGHAUSEN DISEASE IN ASYTOMATIC PEDIATRIC PATIENT

Author: Valle Ocando, Ana Karina

Tutor: Dra. Esp. Paredes Lascano, Patricia

Ambato, septiembre 2019

ABSTRACT

Introduction: The term Neurofibromatosis (NF) encompasses a set of inherited diseases included in the group of phacomatosis or neurocutaneous pathologies, considered rare or orphaned in our country, which are identified by the tendency to develop benign neoplasms from structures derived from ectoderm. It has three variants, NF1 being, mainly characterized by skin lesions and neurofibromas (tumors of nervous origin), the most frequent; NF2, rare, with a predominance of tumor manifestations of the central and peripheral nervous system without skin lesions, and NF3, the least frequent form, which is distinguished from other types by the presence of tumors from the nerve sheaths that are called schwannomas ..

Objective: To analyze the clinical case of an asymptomatic pediatric patient with Phacomatosis type Neurofibromatosis 1 or Von Recklinghausen disease, regarding their clinical presentation, diagnosis, treatment and follow-up, reporting opportunities for improvement in the identification of rare or orphan diseases in Primary Health Care.

Materials and methods: Clinical case, descriptive and retrospective analysis.

Results: 9-year-old male patient, who consulted for routine evaluation as a healthy child control at the General Ambato – IESS Hospital. During its evaluation, numerous

generalized skin lesions were identified, such as “coffee with milk” macules, as well as ephelids in the axillary region, establishing the diagnosis of NF1 due to the clinical criteria of this pathology. Complementary studies were performed without haematological alterations, while in the computerized magnetic resonance imaging, a neurofibroma type lesion located in the medulla was observed, confirming the diagnosis. Currently, the patient keeps track of the pediatrics and neurology service.

Conclusions: NF1 is a rare pathology with a benign evolution that usually does not merit treatment. However, due to the possible implications for the aesthetics and functionality of the patient, an early diagnosis should be made to adequately monitor both Primary and hospital Care as well as specialties. In that sense, after establishing the critical points in relation to access to medical care, opportunities for improvement were characterized for the benefit of future patients with suspected or confirmed diagnosis of NF1-

KEYWORDS: *NEUROFIBROMATOSIS, VON RECKLINGHAUSEN DISEASE, ASYMPTOMATIC PRESENTATION.*

I. INTRODUCCIÓN

Se denomina *Facomatosis* a un conjunto de enfermedades neurocutáneas o genodermatosis, producto de alteraciones congénitas, con base genética dominante, de los derivados del ectodermo incluidos piel, vísceras y sistema nervioso central (SNC) y periférico, que ocasiona la aparición de tumores benignos y de hamartomas (masas no neoplásicas constituidas por células nativas diferenciadas) (1–3). El término Neurofibromatosis se debe a los *neurofibromas*, tumores benignos constituidos principalmente por tejido nervioso y es utilizado por primera vez por el patólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen, por lo que la variedad prevalente, la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es conocida como *Enfermedad de von Recklinghausen* en su honor. (1,2).

Definida como una enfermedad rara o huérfana de una lista de 106 patologías presentada en 2011 por el Ministerio de Salud del Ecuador (4), la Neurofibromatosis (NF) es considerada una de las facomatosis más frecuentes descritas por la literatura. La característica principal que distingue a las NF de otras facomatosis es la tendencia al desarrollo y crecimiento de tumores a partir de los citoplasmas de las células de Schwann que forman la vaina de mielina en el Sistema Nervioso Periférico (en el Sistema Nervioso Central hacen lo propio las oligodendroglías (**Imagen 1.**)), que es el recubrimiento protector multilaminar alrededor de las prolongaciones nerviosas, siendo los más comunes los mencionados neurofibromas (5,6).

Existen 3 variantes principales de NF que aunque están relacionadas entre sí son genéticamente diferentes (7). En virtud de ello, la literatura reporta que

aproximadamente 100.000 individuos son diagnosticados con alguna de las variantes de NF en los Estados Unidos (8). En nuestro país no existe un registro exacto de cuántas personas padecen la enfermedad, a pesar de ser considerada de interés nacional de acuerdo con el Art. ...(1) del capítulo III A, acerca de enfermedades catastróficas y raras o huérfanas (agregado por Ley No. 0, publicada en el Registro Oficial 625 del 24 de Enero de 2012) de la Ley Orgánica de Salud (Ley 67) y de que en el Art. ...(3) del mismo capítulo se sanciona la implementación de un sistema de registro e información y de reporte obligatorio de los casos diagnosticados de NF (Anexo 14).

La NF1 o *Enfermedad de von Recklinghausen*, considerada como uno de los trastornos genéticos más comunes en humanos, con una incidencia de 1/3.500 individuos, es la forma más frecuente de facomatosis tipo NF, presentándose en alrededor del 85% de los casos (9). Expone un fenotipo cutáneo característico que incluye máculas hiperpigmentadas llamadas “manchas café con leche” (MCCL) o “café-au-lait” en la literatura francófona, pecas o efélides axilares/inguinales (lentiginosis), hamartomas pigmentados del iris conocidos como “nódulos de Lisch” y neurofibromas benignos o tumores mixtos compuestos de todos los tipos celulares que se encuentran en los nervios periféricos, como signos patognomónicos (10). Existen otros síntomas que acompañan en mayor o menor medida a los pacientes con sospecha o diagnóstico de NF1, pero que no son exclusivas y pueden presentarse en otras patologías. El detalle de cada uno de los signos y síntomas se discutirá más adelante.

Por otra parte, la NF2 se limita principalmente a los tumores del SNC y periférico, con predilección a asentarse a nivel de los nervios vestibular y óptico, y rara vez se acompaña de trastornos cutáneos (11).

Existen otras variantes de NF que incluyen la NF3, también conocida como *schwannomatosis*, clase poco frecuente de facomatosis tipo NF que de por sí es rara y que se diferencia de otras formas de NF por la presencia de tumores en las vainas nerviosas a expensas de las células de Schwann, sin que exista afectación de nervios vestibulares. (12,13)

Por lo general, las manifestaciones cutáneas son los primeros síntomas observados en la NF1. Las manchas café con leche (MCCL) se desarrollan principalmente en la infancia y se encuentran en casi todos los pacientes como máculas de color marrón claro de aproximadamente 10 a 40 mm de diámetro, de forma ovoide y bordes poco circunscritos (14–17). Si bien la presencia de ≥ 6 MCCL se define como un criterio de diagnóstico sólido para NF1, es necesario un criterio adicional para que el diagnóstico sea definitivo (es decir por lo menos dos criterios de siete). Otro signo cutáneo común son las pecas o efélides axilares y/o inguinales (signo de Crowe), que aparecen posteriormente a las MCCL y se observan en el 90% de todos los pacientes (4,7,12,18–22).

El desarrollo de neurofibromas alrededor o sobre los nervios periféricos es un síntoma distintivo de NF1, pero que también se observa en menor medida en pacientes con NF2 (23). Los neurofibromas se presentan como tumores dérmicos o subcutáneos encapsulados o como neurofibromas plexiformes (24). Los tumores dérmicos o subcutáneos pueden causar pocos o ningún síntoma clínico, pero suelen ser muy desfigurantes. Por otro lado, los neurofibromas plexiformes, que a menudo son congénitos y pueden desarrollarse cerca de las raíces nerviosas profundas dentro del

cuerpo, tienen un 10% de probabilidad de transformación maligna con alto potencial metastásico. Las complicaciones adicionales de los neurofibromas plexiformes obedecen a la tendencia a expandirse a lo largo de grandes segmentos de los nervios afectados, causando desfiguración y disfunción nerviosa. Otros signos de importancia incluyen la presencia de hamartomas pigmentarios en iris en un número mayor a 2 y neurofibromas en el SNC o periférico (25).

En mayor o menor medida, los signos o síntomas de la Neurofibromatosis tipo 1 pueden tener un gran impacto en el individuo por implicaciones en la parte estética, así como posibles afectaciones físicas o funcionales (principalmente neurológicas) que requieran medidas intervencionistas. Por lo previamente mencionado, se expone el caso clínico de un paciente pediátrico que presenta desde la infancia temprana lesiones tipo MCCL generalizadas, de bordes irregulares y de distintos diámetros; efélides axilares y máculas hiperpigmentadas en las escleras de ambos ojos sin otra sintomatología acompañante tanto dermatológica como neurológica, a quien se le evaluó y se realiza seguimiento en el Hospital General Ambato IESS y en el Sistema de Atención en Salud IESS.

TEMA DE INVESTIGACIÓN

“FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO”

II. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el caso clínico de un paciente pediátrico asintomático con Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen, en lo que concierne a su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, reportando las oportunidades de mejora para la identificación de Enfermedades raras o huérfanas en la Atención Primaria de Salud.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir qué es facomatosis, qué es Neurofibromatosis, los tipos más frecuentes de Neurofibromatosis y a qué se denomina Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen
- Describir la epidemiología, factores de riesgo, etiopatogenia y características clínicas de la Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen.
- Informar sobre escalas diagnósticas y diagnósticos diferenciales a los cuales se debe someter un paciente con posible enfermedad de Von Recklinghouse, que faciliten la identificación de esta patología en Atención Primaria de Salud y a nivel hospitalario.
- Proponer estrategias diagnóstico-terapéuticas para el manejo de la facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen en Atención Primaria de Salud y a nivel hospitalario, que permitan mejorar el pronóstico y expectativas en la calidad de vida del paciente

- Identificar los puntos críticos que dificultan el acceso a la atención de salud del paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen en Atención Primaria de Salud y a nivel hospitalario y plantear alternativas para subsanarlos.

III. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES

3.1. CAMPO

Médico, Hospital General Ambato – IESS. Servicio de Pediatría.

3.2. METODOLOGÍA:

El presente estudio se cataloga como *descriptivo retrospectivo*. Es *descriptivo*, a razón de que los datos obtenidos proporcionan una representación (descripción) objetiva del fenómeno estudiado, la Neurofibromatosis tipo 1, a partir de sus características, de sus detalles, de manera ordenada y sistemática para facilitar su comprensión, y es *retrospectivo* porque este análisis de caso se basa en observaciones clínicas de los efectos posteriores a los hechos estudiados, que corresponden al momento en que se evidencian los signos dermatológicos de la Enfermedad de Von Recklinghausen durante la evolución en el control del niño sano en el paciente asintomático, en busca de las causas de los mismos (de adelante hacia atrás).

La sustentación teórica del presente caso clínico, correspondiente al *estado del arte*, se obtiene por *investigación documental* a través de la consulta de artículos científicos, libros, revistas y otros documentos físicos y virtuales por medio de motores de búsqueda especializados en el área de la salud.

3.3. FUENTES DE RECOLECCIÓN

- Entrevista con el paciente y su familiar otorgando el consentimiento para la realización del caso clínico e información que permite complementar el estudio.
- Discusión clínica con los médicos especialistas (Pediatras encargados en el servicio de pediatría del Hospital General Ambato-IESS).

- Historia clínica del paciente como fuente secundaria de información, donde se obtuvieron los antecedentes de importancia, factores de riesgo biológicos y ambientales, períodos de atención en salud durante su evolución y exámenes complementarios de laboratorio e imágenes que fueron realizados durante el estudio de la enfermedad.
- Literatura actual (artículos, libros, revistas, etc., con menos de 5 años de antigüedad) obtenida de buscadores especializados en el área de la salud como SciELO Regional, DOAJ, Free Medical Journals, Biomed Central, PubMed Central, PLOS, British Medical Journals, Redalyc crt, anclados a la Biblioteca Virtual de la Universidad Técnica de Ambato a través de la Biblioteca Virtual en Salud (Ecuador), así como de fuentes bibliográficas físicas que se encuentran en la Biblioteca General de la Universidad Técnica de Ambato, que permitió realizar una revisión bibliográfica exhaustiva con la finalidad de evaluar la presentación de casos similares en otras latitudes y comparar criterios diagnósticos, tratamiento y la evolución del paciente.

3.4. DOCUMENTOS REVISADOS

- Historia clínica de la unidad asistencial, Hospital General Ambato-IESS.
- Documentos de consentimiento informado firmado por la madre del paciente por ser menor de edad y de permiso para publicación del presente trabajo.
- Imágenes del paciente con consentimiento de su familiar, exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas en el Hospital General Ambato-IESS.

3.5. PERSONAS CLAVES A CONTACTAR

- Especialistas que intervinieron al paciente durante su manejo en el Hospital General Ambato-IESS, incluyendo pediatra de cabecera, neurólogos y oftalmólogos que

se encuentran encargados del seguimiento del paciente y con quienes se discutió y se recibió orientación del caso.

3.6. INSTRUMENTOS

- Historia clínica del paciente física y registrada en el sistema AS400, reportes de exámenes de laboratorio y de imagenología, computadora portátil,
- Biblioteca virtual y física de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Técnica de Ambato, Biblioteca Virtual en Salud (Ecuador),
- Material de escritorio: bolígrafos, lápices de grafito y lápices de colores, borradores, más de 2 resmas de papel bond, alquiler de computadoras en centros de cómputo y acceso a internet para la revisión bibliográfica, alquiler de impresora (por no contar con una propia), impresiones, memoria flash
- Transporte

3.7. RECURSOS:

La Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato, en apoyo a la docencia e investigación en el ámbito médico, garantiza todos los recursos necesarios para la ejecución de este estudio y el cumplimiento de los objetivos planteados.

- Investigador/ autor del caso clínico, personal de salud que incluye
- Humanos:** médicos especialistas, médicos residentes, enfermeros, auxiliares de enfermería, laboratoristas y familiares del paciente
- Materiales:** Instalaciones del Hospital General Ambato – IESS y de la Universidad Técnica de Ambato
- Financieros:** Autofinanciado

IV. DESARROLLO

4.1. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Fecha de apertura de historia clínica: 26/01/2017

Fecha de recolección de datos: 18/09/2018

Datos de filiación:

Paciente masculino de 7 años 10 meses de edad al momento de apertura de historia clínica y de 9 años 6 meses de edad durante la última entrevista de recolección de información, nacido y residente en Latacunga, su fecha de nacimiento es: 28/03/2009, actualmente asiste a la educación primaria, siendo su ocupación estudiante.

Fuente de información: directa por parte de la madre del paciente.

Motivo de consulta

Control de salud de rutina del niño.

Enfermedad actual

Paciente masculino que al momento de la última entrevista tiene 9 años con 6 meses de edad, quien es llevado por su madre a consulta de control del niño sano para valoración rutinaria. La madre refiere que presenta manchas de color café a nivel de cuello, tórax, tronco y extremidades en caras anteriores y posteriores desde el nacimiento (**Imagen 2. y 3.**) y efélides en región axilar (**Imagen 4.**), sin sintomatología acompañante. Niega

prurito o ardor en las lesiones. No ha presentado pérdida de peso, deterioro neurológico ni crisis convulsivas, por lo que acude a control con pediatra con resultados de pruebas de laboratorio (biometría hemática, función renal y hepática) normales y dos estudios de resonancia magnética que reportan nodulación hiperintensa en bulbo raquídeo que no modifica tras la administración de contraste.

Revisión de aparatos y sistemas:

- **Aparato circulatorio:** No refiere.
- **Aparato gastrointestinal:** No refiere.
- **Aparato respiratorio:** No refiere
- **Aparato urogenital:** No refiere.
- **Aparato nervioso:** No refiere.
- **Sistema osteomioarticular:** No refiere.
- **Sistema endocrino:** No refiere.
- **Función mental:** No refiere.

Antecedentes personales y familiares:

Paciente masculino de 9 años 6 meses, que nace por parto cefalovaginal sin complicaciones, no requirió hospitalización en neonatología, antropometría no referida, llanto inmediato, alimentado con seno materno exclusivo, inmunizaciones completas para edad incluida influenza, con antecedente patológico personal de rinitis alérgica diagnosticada hace dos años (16/02/2017) en tratamiento por especialidad, sin antecedentes personales quirúrgicos de importancia. Como antecedentes patológicos familiares de línea materna, abuela fallece de leucemia, tíos maternos fallecen por

complicaciones de Diabetes Mellitus, línea paterna desconoce. No hay reportes de otras patologías de importancia en la familia (**Imagen 5**).

La historia del desarrollo psicomotor es aparentemente normal. Asiste la escuela y cursa cuarto año de básica con buen rendimiento escolar. Reporta episodio de Bullying que fue superador posteriormente. Como deporte y recreación, práctica fútbol ocasionalmente.

Hábitos:

- **Alimentación:** 3 veces al día.
- **Miccional:** 6 veces al día.
- **Defecatorio:** 1 vez al día.
- **Alcohol:** no refiere.
- **Tabaco:** no refiere.
- **Drogas:** no refiere.

Historia socioeconómica

Paciente habita en casa propia en zona rural, casa de ladrillo, con 1 piso, 2 habitaciones y 1 baño. Cuenta con todos los servicios básicos que incluyen agua, energía eléctrica, alcantarillado, teléfono e internet. Es dependiente únicamente de su madre.

Fuente de información: directa por parte de la madre del paciente.

EXAMEN FÍSICO

a) Antropometría:

Destaca talla 111 cm a los 7 años en el percentil Z-2 -referencia: 118,30 cm- y 120 cm a los 9 años en el percentil Z-2 -referencia: 128,9 cm-; peso 17,4 kg a los 7 años en el percentil Z-2 -referencia: 21,90 kg- y 19 kg a los 9 años en el percentil Z-2 -referencia: 27,70 kg). Detalles en las **Tabla 1, Tabla 2 y Anexo 16.**

Examen general

Paciente consciente, hidratado, afebril, orientado en las 3 esferas (persona, espacio y tiempo), colaborador con el interrogatorio y el examen físico.

Examen regional:

- **Piel:** hidratada, normotérmica y con buena higiene. Se evidencian más de 20 lesiones hiperpigmentadas tipo “manchas café con leche” (MCCL) distribuidas ampliamente a nivel de cuello, tórax, abdomen, dorso y en caras anteriores y posteriores de las extremidades, de diámetros variables con un promedio de aproximadamente 5 cm (**Imagen 2. y 3.**) y presencia de efélides discretamente pigmentadas, blandas y sésiles en región axilar (**Imagen 4.**).
- **Cabeza:** normo-cefálica. A nivel malar, máculas ovaladas hipocrómicas con hiperpigmentación perilesional, descamativas, con estigmas de rascado, menores a 1 cm.

- **Ojos:** pupilas isocóricas normo-reactivas a la luz y acomodación, reflejo consensual presente. En escleras, presencia de lesiones hiperpigmentadas de color café con leche bilaterales.
- **Oídos:** pabellones auriculares implantados de forma normal. Otoscopia normal.
- **Nariz:** fosas nasales permeables, senos paranasales traslúcidos y no dolorosos al tacto.
- **Boca:** mucosa oral húmeda, orofaringe eritematosa con amígdala izquierda hipertrófica grado I, Valleix maxilares negativos.
- **Cuello:** ligeramente asimétrico, no doloroso a los movimientos de flexión, extensión, rotación derecha e izquierda, lateralización derecha e izquierda y circunducción.
- **Tórax:** simétrico, expansibilidad conservada.
- **Mamas:** sin lesiones aparentes.
- **Pulmones:** murmullo vesicular conservado, no se evidencian ruidos sobreañadidos.
- **Corazón:** ruidos cardíacos, rítmicos, sin soplos.
- **Abdomen:** suave, depresible, no doloroso, ruidos hidroaéreos presentes, no se palpan masas.
- **Extremidades:** simétricas, pulsos distales presentes, no se evidencian edemas.
- **Región inguinogenital;** genitales masculinos Kayaba IV, testículos Tanner II.
- **Neurológico:**

Paciente consciente, orientado en las 3 esferas (persona, espacio y tiempo),

- **Evaluación de la cognición:** atención adecuada, memoria anterógrada y retrógrada conservadas.
- **Comunicación:** lenguaje espontáneo, fluencia, repetición y nominación adecuados; comprensión verbal y expresión no verbal conservadas

- **Evaluación motora:** valoración dentro de parámetros normales que se resumen en la **Tabla 3**.

No se observan movimientos anormales tipo temblores, atetosis, estereotipias, tics, mioclonías, asterixis, dispraxias.

- **Evaluación cerebelosa y del equilibrio:** Marcha en tándem adecuada, Romberg negativo, maniobra dedo-nariz y dedo-dedo adecuadas.
- **Evaluación de la sensibilidad:** sensibilidad térmica-algésica, táctil y vibratoria conservadas.
- **Evaluación pares craneales:** valoración dentro de parámetros normales que se resumen en la **Tabla 4**.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA DE INGRESO

Por clínica se establecen dos criterios de NIH para Neurofibromatosis. Se espera valoración de fondo de ojo para verificar nódulos de Lisch. (**Imagen 6**).

- Neurofibromatosis (no maligna) CIE-10: Q85.

PLAN

1. Interconsulta de especialidad: Neurología y Oftalmología.
2. Manejo subsecuente de paciente por primer y segundo nivel de atención (Pediatría) como control de niño sano

Exámenes complementarios:

a) Laboratorio clínico:

a.1. Biometría hemática:

La prueba de Biometría hemática (**Tabla 5.**) reporta valores dentro de parámetros normales. No hay evidencia de patología hematológica (anemia, policitemia, leucopenia, leucocitosis, formula equilibrada sin desviaciones). Análisis más detallado en el **Anexo 17.**

a.2. Química sanguínea:

La prueba de Química sanguínea (**Tabla 6.**) reporta valores dentro de parámetros normales. Se tomó en cuenta la glucosa por antecedente patológico familiar por línea materna de Diabetes Mellitus que fue descartado en esta ocasión por presentar valores normales. Análisis más detallado en el **Anexo 17.**

b) Imagenología:

b.1. La Resonancia Magnética Nuclear Simple (RMN): reportó lesión nodular de 1cm x 1cm localizada a nivel del bulbo raquídeo, hiperintensa en T2 de bordes definidos, visible en el corte sagital y coronal (**Tabla 7. e Imagen 7.**).

b.2. La Resonancia Magnética Nuclear Contrastada (RMNC): Imagen nodular hiperintensa en la secuencia de T2 localizada en el bulbo raquídeo, observada solo en el corte sagital, la cual mide 10 x 8 mm, sin modificación tras la administración del medio de contraste paramagnético. (**Tabla 8. e Imagen 8.**).

En ambos casos, compatible con **NEUROFIBROMA** de acuerdo al operador.

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

Paciente asiste a interconsulta con neurología y oftalmología.

Motivo de interconsulta: presencia de MCCL.

Examen físico neurológico: paciente activo, consciente orientado en las 3 esferas.

Ojos: pupilas isocóricas normorreactivas a la luz y acomodación, presencia de MCCL en esclera derecha y de forma múltiple en la región de tórax abdomen, espalda y miembros superiores e inferiores de aproximadamente 5 cm de diámetro además de presencia de pecas en región axilar e inguinal. Examen neurológico dentro de parámetros normales con reflejos osteotendinosos normales. Tono y fuerza conservados. Presencia de 2 criterios del *National Institutes of Health* (NIH) para Neurofibromatosis **(Tabla 9).**

Examen físico oftalmológico: anexos normales, parpados normales, presencia de lesiones hiperpigmentadas de color café con leche en las escleras de ambos ojos. En el examen de fondo de ojo con lámpara de hendidura se reportó segmento anterior normal sin nódulos iridiados por lo que se descartó nódulos de Lisch. **(Imagen 6).**

Impresión diagnóstica: Neurofibromatosis 1.

Tratamiento: posterior a la evaluación por médicos pediatras y especialistas en neurología y oftalmología, el paciente ha tenido una evolución satisfactoria y un seguimiento periódico desde su diagnóstico hasta la actualidad, recibiendo como tratamiento a demanda o cuando se requiera de loratadina y mometasona a razón de la rinitis alérgica que tiene como antecedente personal.

EPICRISIS

Fecha de ingreso: 26/01/2017

Fecha actual: 14/09/2019

Edad: 9 años

Resumen de historia clínica y examen físico

Enfermedad actual: paciente masculino de 7 años 10 meses de edad quien acude a consulta con su madre para control del niño sano sin ninguna sintomatología aparente.

Examen físico general: observa paciente en condiciones clínicas estables, afebril, hidratado, eupneico. Llama la atención en piel la presencia de más 20 lesiones hiperpigmentadas de tipo “café con leche” distribuidas en cuello, tórax, abdomen y extremidades, con un diámetro aproximado de 5 cm. Adicionalmente se observaron lesiones tipo efélides (pecas) en región axilar.

Exámenes complementarios: se le realiza al paciente exámenes de laboratorio: biometría y química sanguínea, con resultados en parámetros normales. En estudios de imagen, se realizó resonancia magnética sin contraste y con contraste (**Tabla 7. y 8.**). En la primera se reporta lesión nodular con 1 cm x 1 cm localizado a nivel del bulbo raquídeo con bordes bien definidos, visualizada únicamente en corte sagital, mientras que en la segunda pudo ser visible tanto en el corte sagital como en el corte coronal. La impresión diagnóstica es *nódulo en bulbo raquídeo en probable relación con neurofibroma* (**Imagen 7. y 8.**).

Evolución y complicaciones: el paciente mantiene una evolución satisfactoria, asintomático o paucisintomático, por lo que tiene indicado un seguimiento normal como un niño sano por parte de pediatría. También continuará siendo valorado de forma periódica por el servicio de neurología y oftalmología para control de clínica que amerite manejo por especialidad. En la actualidad se encuentra recibiendo tratamiento por antecedente patológico personal de rinitis alérgica, con loratadina y la aplicación de mometasona a demanda.

4.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Generalidades:

Las descripciones más antiguas de las que se tiene constancia sobre la facomatosis más común, la Neurofibromatosis y en caso que concierne a este trabajo, la Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), se registran: en hierático (forma abreviada de la antigua escritura jeroglífica egipcia) en el famoso *Papiro de Ebers* que data del año 1.500 Antes de la Nueva Era (A.N.E), en donde se menciona el caso de un paciente con “tumores múltiples, firmes e inmóviles formados por muchos nudos o presentando forma de serpiente”, atribuible a *neurofibromas plexiformes*; en una enigmática estatuilla helenística del año 323 A.N.E. hallada en Esmirna (Turquía), que representaba una figura humanoide con múltiples nodulaciones circunscritas, sésiles y pedunculadas dispersas en el dorso, tórax y abdomen, que corresponderían a *neurofibromas cutáneos*, y en monedas de la Dinastía arsácida de Partia del 247 A.N.E en donde la evidencia numismática apoyaría la posibilidad de que los Aqueménidas, especialmente Rtaxshaca I y otros reyes partos sufrieran de la enfermedad (26).

Un poco más cerca en el tiempo, en 1592, el científico y naturalista italiano Ulisse Aldrovandi ilustra en su libro "Monstrorum Historia " al "*Homuncio de Aldrovandi*" (**Imagen 9.**), un hombre de origen indio, de talla baja, que presentaba grandes colgajos de piel y fibra al lado izquierdo de su cuello y tórax, una aparente forma severa de NF1. El poeta y médico inglés *Mark Akensidi* publica hacia 1768 el riguroso informe de una familia que presentaba nódulos cutáneos y subcutáneos (26). Empero, la primera descripción "empírica" de NF se le atribuye de la patología al médico, geólogo, naturalista y explorador *Wilhelm Gottlieb von Tilesius de von Tilenau* en 1793. Tileanu detalla el aspecto de *Johan Gottfried Rheinhard*, a quien llamó "hombre de verrugas", un paciente que presentaba numerosos nódulos y placas en la piel, úlceras de decúbito, prurito y una posible macrocefalia (26).

En 1830 el naturalista, anatomista y fisiólogo prusiano *Friedrich Theodor Schwann* expone la composición de los neurofibromas, formados principalmente por las células de la vaina nerviosa que posteriormente llevarían su nombre. No obstante, la descripción de la NF1 tal como se la conoce en la actualidad la realizó en 1860 el polímata *Rudolph Albert von Kölliker*, importante personaje gracias a sus aportes a la neurociencia junto a su colaborador, el reconocido histólogo, patólogo, médico y premio Nobel español *Santiago Ramón y Cajal*. En 1873 el oftalmólogo alemán *Julius von Michel* presentó por primera vez el caso de un paciente con un glioma óptico (26).

No fue hasta 1882 que el médico patólogo alemán *Friedrich Daniel von Recklinghausen* publicó por primera vez el registro de una serie de pacientes con una combinación de lesiones cutáneas como áreas hiperpigmentarias (pese a que no incluyó a las características "manchas café con leche") y tumores del sistema nervioso central (SNC)

y periférico, enfatizando su origen en las vainas y plexos nerviosos, enfermedad que posteriormente llevaría su epónimo (26).

En 1916, el médico patólogo y profesor sueco *Folke Henschen* reporta una alta incidencia de neurinomas del acústico bilaterales en casos de NF y en 1917 el médico estadounidense *Harvey Williams Cushing* los asoció junto con los meningiomas a la enfermedad. Solo en el siglo XX, la NF1, a saber, la enfermedad de Recklinghausen y la NF2, conocida anteriormente como NF Central, se distinguieron entre sí como dos trastornos genéticos diferentes heredados de forma autosómica dominante con características comunes (26).

Uno de los casos erróneamente diagnosticados de NF fue el del tristemente célebre *Joseph Merrick* conocido como el “hombre elefante” (**Imagen 10.**), quien adoleció de terribles y deformantes anomalías desde el año y medio de edad. Después de varias reconsideraciones diagnósticas la comunidad médica concluyó que en realidad se trató del caso más grave reportado hasta el momento de Síndrome de Proteus, que a pesar de ciertas similitudes se distingue de la NF por ser un síndrome genético *no hereditario* por mutación del gen *AKT1* (ubicado a lo largo del cromosoma 14) y/o del gen supresor tumoral *PTEN* (homólogo de fosfatasa y tensina) y por sus manifestaciones clínicas específicas que incluyen crecimiento excesivo de piel, tejido adiposo y muscular y vasos sanguíneos y linfáticos, derivados del mesodermo y no sólo del ectodermo como sucede con la NF. (26).

Entre 1987 y 1988 el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) estableció criterios de diagnóstico (**Tabla 9.**) para NF1 (27) y en 1997 Gutmann y sus

colegas actualizaron los criterios de diagnóstico para NF1 y NF2. En los últimos 20 años, los avances e investigaciones se han centrado en la decodificación genética, el influjo de hormonas específicas como es el caso de la hormona del crecimiento y su papel en el desarrollo de los neurofibromas, la repercusión de la enfermedad y sus complicaciones en el comportamiento y en la personalidad del individuo y en el manejo a corto y largo plazo (26).

Definición

La Neurofibromatosis (NF), expuesta en 1882 por *Friedrich Daniel Von Recklinghausen* y clasificada como facomatosis, enfermedad neurocutánea o genodermatosis, es una anomalía *neuroectodérmica* constituida por un conjunto de síntomas clínicos que comprometen la piel, sistema nervioso, sistema osteoarticular, ojos y otras estructuras derivadas de la capa más externa o distal de la gástrula en metazoos, el ectodermo. Los síntomas se manifiestan de manera diferente en cada paciente, incluso aquellos dentro de la misma familia, con una expresión muy variable. (28). La Neurofibromatosis de tipo 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen es la forma más común de NF y se caracteriza por la presencia de “manchas café con leche” distribuidas ampliamente en el cuerpo, efélides o pecas axilares o inguinales, hamartomas pigmentarios en iris como signos característicos, que se acompañan en mayor o menor medida de tumores benignos cutáneos o profundos, que pueden ser deformantes o causar sintomatología por contigüidad y compresión en dependencia de su localización. En ese sentido, mucha la literatura la resume a breves rasgos como la condición que resulta en cambios en la piel y la aparición de tumores benignos a lo largo de los nervios. (1–3,29–33). Por concernir al caso clínico reportado en el presente

trabajo, se realizará una descripción clínica más detallada de la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o Enfermedad Von Recklinghausen aunque se expondrá grosso modo las otras variedades de NF por ser de interés.

Epidemiología

Como ya se mencionó, la NF1 es la forma más frecuente de facomatosis de tipo Neurofibromatosis en la población, con una incidencia estimada de un caso por cada 3.500 habitantes. Afecta a todas las razas y a ambos sexos sin predominio por ninguno (34,35). En general, la NF1 es un padecimiento autosómico dominante, siendo considerado como uno de los trastornos más comunes en humanos con este patrón mendeliano de herencia. A pesar de aquello, en la mitad de los casos existen antecedentes familiares de la enfermedad mientras que la otra mitad surge como resultado de una mutación de novo. Se cree que al menos un millón de personas en todo el mundo viven con NF1(36), (29).

La NF2, también denominada por algunos autores como “neurinoma acústico bilateral” por la aparición de tumores benignos (pero con potencial maligno) en los nervios del oído interno (octavo par craneal) principalmente, de tipo *schwannomas*, *meningiomas* o *ependimomas* con base en su origen. Esta entidad ocurre con menos frecuencia que la NF1 y afecta aproximadamente 1 por cada 40.000 recién nacidos vivos, aunque generalmente se diagnostica en la edad adulta temprana, entre la segunda y tercera década de vida. (1–3,29–33). A diferencia de la NF1, la morbimortalidad de la NF2 es notoriamente mayor debido a sus complicaciones, por lo que los individuos tienen una

expectativa de vida más corta y suelen experimentar ceguera, sordera y alteraciones del equilibrio.

La tercera variante, la NF3 o Schwannomatosis también es extremadamente rara, con una incidencia incluso menor a la de la NF2. La característica principal es la presencia de múltiples tumores benignos a expensas de las células de Schwann en las vainas nerviosas, conocidos como *schwannomas* pero sin compromiso de los nervios vestibulares (33).

Algunos autores sugieren otras variedades de NF que no serán consideradas en este trabajo por ser esporádicas.

Etiología:

Aunque se acepta la herencia autosómica dominante de tipo mendeliana causado por una mutación o delección de un gen simple con 100% de penetrancia y de expresividad variable (mayor gravedad si se hereda por vía materna), más del 50% de los casos de NF1 son mutaciones de novo de las cuales se han identificado una cifra superior a 1.000 (38–40). La base genética se identificó en 1987 en la región pericéntrica del cromosoma 17 (17q11.2) que está formado por 60 exones con 100 a 200 pares de bases y que codifica una proteína de 28.000 aminoácidos denominada *neurofibromina* (**Imagen 11.**), que se expresa en varias células derivadas del ectodermo que conforman el sistema nervioso (células e Schwann), la piel (melanocitos e histiocitos), la glándula suprarrenal, ente otros. El papel exacto de la neurofibromina no se entiende por completo, pero se sabe que juega un papel importante en la actividad represora sobre la vía enzimática *mitogen activated protein kinase pathway* (RAS/MPK) cuya función es

transmitir instrucciones a las células para promover la división celular y el crecimiento, como proteína activadora del protooncogen p21-RAS (31,38,41). En individuos sin alteraciones cromosómicas, la neurofibromina ayuda a inactivar las proteínas RAS, mientras que en individuos con NF1 esta proteína no está presente en cantidades suficientes para inhibir la célula y permitir que crezca adecuadamente, lo que aumenta la predisposición de desarrollar los tumores denominados *neurofibromas* a lo largo de los nervios, generalmente benignos (con potencialidad de convertirse en malignos) y a presentar alteraciones en el fenotipo en general, memoria, aprendizaje y otras funciones ejecutivas cerebrales. El desarrollo de neurofibromas requiere que la célula de Schwann posea ambas copias alteradas del gen NF1 y que entre en contacto con un mastocito parcial o totalmente mutado. Usualmente las personas con esta patología nacen con una copia del gen NF1 mutado, probablemente heredado del progenitor afectado, por lo que se sugiere que adquieren la segunda mutación del gen NF1 a lo largo de su vida (26).

La NF2 también es una facomatosis autosómica dominante, pero a diferencia de la NF1 afecta otro gen supresor denominado NF2 localizado en el cromosoma 22q12, constituido por 17 exones sometidos a empalme alternativo, que codifica una proteína diferente de la neurofibromina, la *merlina* o *schwannomina* de 595 aminoácidos que forma parte del grupo de proteínas MRE (Moesina, Radixina, Ezrina) cuya función es mantener unido el citoesqueleto de actina en las células gracias a la expresión en la superficie del antígeno de CD44 y receptores tirosincinasas (RTC) para el control de la motilidad y replicación celular. La actividad supresora tumoral depende de la interacción con la ubiquitina ligasa E3 en el núcleo celular para la expresión de genes de interrupción de crecimiento celular y apoptóticos (42).

A diferencia de la NF1 y NF2, en la NF3 la mayoría de los casos son esporádicos y consecuencia de mutaciones de por lo menos dos genes denominados SMARCB1 y LZTR1 que codifican proteínas supresoras tumorales, sin que estas sean suficientes para el desarrollo de los *schwannomas*, por lo que se requiere que también se produzca mutación en el gen NF2 y pérdida del cromosoma (11).

Huelga señalar que estas diferencias genéticas contribuyen a que las expresiones clínicas de las variantes NF sean diferentes entre sí.

Descripción clínica:

Entre las manifestaciones cutáneas comunes de la NF1 destacan las manchas café con leche (MCCL) o café-au-lait, descritas como lesiones maculares bien definidas (**Imagen 2. y 3.**), de tono homogéneo entre marrón claro y oscuro, con una frecuencia cercana al 100% de los casos y presente en el 90% de los casos al año de edad. Es necesario mencionar que aproximadamente el 10% de la población mundial posee MCCL no asociadas a ninguna genodermatosis, cuya particularidad principal es ser estacionarias en cuanto al tamaño y pigmentación, mientras que las de la NF se caracterizan por aumentar de diámetro conforme el crecimiento del individuo y oscurecerse hasta el final de la infancia para luego volver a aclararse en la edad adulta (43). Histológicamente, las MCCL presentan incremento de melanina en melanocitos y en queratinocitos, que además poseen macromelanosomas (gránulos pigmentarios gigantes), reconocidos microscópicamente por Szabo en 1952 como patognomónicos de la enfermedad, en ausencia de proliferación melanocitaria. Para considerar a las MCCL como criterio deben contabilizarse en un número superior o igual a 6 lesiones con diámetro igual o mayor a 5 mm en prepúberes y 15 mm tras la pubertad (25,26,28).

Otra de las manifestaciones cutáneas comunes son las efélides axilares o inguinales (lentiginosis o signo de Crowe), que se presentan en el 20 a 50% de los casos y corresponden a lesiones maculares o maculopapulares de 2 a 3 mm de diámetro de color marrón claro (**Imagen 4.**), que no se presentan al nacimiento sino a partir de los 2 años de edad. Los hallazgos histológicos son idénticos a las MCCL, por lo que algunos autores proponen unificarlos en un solo criterio diagnóstico (44).

Los neurofibromas cutáneos, neoformaciones benignas derivados de las vainas neurales de nervios periféricos, también son considerados *manifestaciones cutáneas comunes*. Se reporta que aproximadamente el 35% de los pacientes presenta uno o varios neurofibromas antes de los 17 años. Suelen ser blandos, de color piel y continúan apareciendo incluso a la edad adulta (45). El examen histopatológico demuestra la presencia de todos los elementos de los nervios periféricos, incluidos los somas de las células de Schwann, axones, dendritas y fibroblastos, en una base de tejido conectivo mixoide de distribución desordenada lo que los diferencia de los *schwannomas* o *neurilemas* en los cuales los núcleos de las células de Schwann se disponen en empalizada (cuerpos de Verocay) (**Imagen 12.**) (46). En los pacientes con NF1 se presentan los tres tipos de neurofibromas cutáneos: a) cutáneos superficiales, b) subcutáneos y c) plexiformes. Hernández y Duat proponen clasificarlos en dos grandes grupos: superficiales o palpables, que incluyen los cutáneos y subcutáneos, y neurofibromas profundos viscerales, espinales y orbitarios. Los neurofibromas superficiales cutáneos (**Imagen 13.**) son los más frecuentes, aparecen a partir de los 8 años y aumentan con la edad. Se observan en casi el 90% de los casos de NF1 y son lesiones de tamaño variable, únicas o múltiples, sésiles, pedunculadas o

pseudopolipodeas hipopigmentarias (47–49). Inicialmente imperceptibles, presentan dos picos de desarrollo en la adolescencia y en el embarazo por lo que se cree son hormona-dependientes gracias a la presencia de receptores para progesterona. Al ser presionados se evidencia el “signo de abotonamiento” por invaginación del tumor a través de una hendidura cutánea, que se percibe como un sáculo rugoso pero vacío, que es de utilidad para diferenciar de otras tumoraciones superficiales como los lipomas. A diferencia de los neurofibromas cutáneos que rara vez producen dolor y ocasionalmente prurito, los superficiales subcutáneos, masas sólidas y redondeadas, suelen ser dolorosas a la palpación. Para el diagnóstico de la NF1 se requieren al menos 2 neurofibromas cutáneos o subcutáneos (50).

Los neurofibromas profundos o plexiformes (**Imagen 14.**), considerados patognomónicos de la Enfermedad de Von Recklinghausen, pueden aparecer al nacimiento o en la infancia temprana y ser solitarios o múltiples. Para el diagnóstico se requiere la presencia de al menos un neurofibroma plexiforme. Estos tipos de neurofibromas profundos son más grandes que los tumores superficiales y a menudo carecen de forma definida por la tendencia a infiltrar los nervios, lo que dificulta su eliminación. Se presentan como zonas blandas que expresan en la superficie inmediata hiperpigmentación e hipertrichosis, por lo que suelen ser confundidos con nevos melanocíticos. Se presentan en el 8 a 12% de pacientes con NF1 y se malignizan en un 5 a 10%, sobre todo aquellos que se encuentran unidos a troncos nerviosos cervicales o braquiales (51,52). Con respecto a lo antes mencionado, algunos autores mencionan una débil relación con los Tumores Tritón, tipo de cáncer extremadamente raro compuesto de células de Schwann y rabiomioblastos. Histológicamente, los neurofibromas plexiformes conservan características similares a las de los

neurofibromas superficiales, difiriendo de los mismos porque en una disección de filetes nerviosos su estructura es similar a la de un nervio normal, pero con abundantes neuritas. Pueden alcanzar dimensiones aberrantes y ser muy deformantes, además de provocar desplazamiento de órganos circundantes a nivel intraforaminal, en mediastino o mesenterio. Suelen manejarse quirúrgicamente excepto los llamados “neurofibromas de campana hueca” que se asientan entre los espacios vertebrales, lo que complica más su remoción (53).

Los “nódulos de Lisch”, descritos por el oftalmólogo austriaco *Karl Lisch* en 1937, son lesiones oculares tipo hamartoma de variante melanocítica, de 1 a 2 mm de diámetro, elevados en cúpula, que pueden ser observados en el iris ya sea a simple vista o con lente de aumento como manchas color café amarillento a café oscuro (**Imagen 6**). Aparecen alrededor de los 6 años de edad y aumentan progresivamente, presentándose a los 10 años en el 70% de los pacientes y en edades mayores en el 95 a 100% de los casos hacia la sexta década de la vida. El número se relaciona con la edad, pero no con la severidad de la enfermedad de von Recklinghausen. Se considera diagnóstica la presencia de por lo menos dos nódulos en uno o ambos ojos (54,55).

Los tumores benignos del SNC y médula son, por fortuna, manifestaciones poco frecuentes de la NF1, pero con riesgo de transformación maligna mayor que en otras localizaciones, ya sea como sarcomas a nivel medular y astrocitomas o gliomas a nivel central. El glioma óptico, cuya localización habitual es a nivel del nervio óptico, tiene un crecimiento variable y ocasiona disminución de la agudeza visual, diplopía, exoftalmos y estrabismo o puede cursar totalmente asintomático. Se identifican microscópicamente como astrocitomas pilocíticos (**Imagen 15**.) con presencia de fibras

de Rosenthal y zonas hipocelulares con microquistes (56,57). Se presenta antes de los 6 años y habitualmente no tienen progresión posterior en la vida del paciente. Cuando el crecimiento es lento sólo necesita observación y seguimiento, pero en los casos de rápido crecimiento es necesario el manejo por especialidad que incluye cirugía y tratamiento farmacológico (56). Los neurofibromas medulares, todavía menos frecuentes, se asientan en las raíces de los nervios espinales y pueden provocar dolor neuropático, parestesias, paresias o parálisis franca con pérdida de control esfinteriano por compresión. El tratamiento es eminentemente quirúrgico, por lo general con buenos resultados (58).

Actualmente se estudia al *nevus anémico* (NA), descrito en 1906 por *Voemer*, como un nuevo criterio diagnóstico. El nevo anémico es un parche de piel pálido no mayor a 10 cm, que no se enrojece por temperatura o fricción ni se observan aumentos de contraste respecto a la piel normal al ser expuesto a la Luz de Wood, una lámpara de mercurio que emite un tipo de radiación ultravioleta con longitud de onda larga (entre 300 y 400 nm). Esta macula hipopigmentaria aparece al nacimiento o en la primera infancia a nivel del cuello, en tórax superior o en dorso (**Imagen 16.**). Al respecto, en 1915 el médico dermatólogo suizo *Oskar Naegeli* planteó una posible asociación entre NA y la NF, pero fue en 2013 que *Marque* y colegas demostraron la relación entre el signo y la patología (especialmente con la NF1), reportándose en alrededor de la cuarta parte de los pacientes diagnosticados con NF. En el examen histopatológico del nevo anémico se demuestra vascularización normal en las capas de la piel, por lo que se presume que es consecuencia de una respuesta alterada a las catecolaminas que ocasiona un alteración en la musculatura lisa vascular y por ende una vasoconstricción local persistente. Tomando en cuenta que los principales signos diagnóstico de la NF1 son las MCCL que

también pueden presentarse en otras patologías o en personas sanas, diversos autores proponen al nevus anémico como un marcador precoz para diagnóstico en niños con múltiples manchas café con leche y un importante diferencial con otras patologías que también presentan estas lesiones cutáneas como es el caso del Síndrome de Legius (59–61).

Las alteraciones del sistema osteomioarticular están relacionadas con displasias congénitas de huesos, por lo general del ala del hueso esfenoideas (que se observa principalmente en pacientes con neurofibroma plexiforme del párpado ipsilateral al ala esfenoidal afectada) o adelgazamiento cortical en hueso largos como húmero, fémur, tibia o peroné que ocasiona curvaturas congénitas anómalas y tendencia a la fractura. También se puede presentar osteopenia, osteoporosis, crecimiento excesivo de los huesos, escoliosis en ocasiones severas y pseudoartrosis (51). Otros signos que orientan pero no definen el diagnóstico incluyen baja estatura, macrocefalia, hipertensión arterial secundaria por estenosis de arteria renal de resolución quirúrgica o por la presencia de feocromocitoma, vasculopatías y esporádicamente convulsiones o hidrocefalia (62-67).

En otro orden de ideas, el estado intelectual del individuo no suele verse afectado, aunque la literatura reporta casos de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y deterioro cognitivo asociado con dificultades del aprendizaje en más del 40 a 50% de los afectados (68).

Diagnóstico:

El diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente clínico y se basa en los 7 criterios del INS (NIH) publicados en 1988 (27). Se requiere la presencia de al menos dos de los siete criterios propuestos por el *NIH Consensus Statement Online* que se enumeran en la **Tabla 9.**

Importante insistir, sobre todo en Atención Primaria de Salud y niveles de atención 1 y 2, que el diagnóstico en la primera consulta es eminentemente clínico y se basa en una historia clínica completa con una anamnesis bien detallada y un minucioso examen físico que cumpla con el número mínimo de los criterios anteriormente mencionados.

Estudios complementarios como la resonancia magnética puede determinar la extensión de los neurofibromas plexiformes o la ubicación de neurofibromas a lo largo del SNC y periférico y permiten en muchas ocasiones confirmar el diagnóstico en caso de que hay dudas. Se pueden solicitar pruebas genéticas moleculares, pero en su mayoría son innecesarias y pueden resultar extremadamente costosas (69).

Diagnóstico diferencial

Muchas patologías pueden tener rasgos clínicos similares a NF1, por lo que conviene tomarlas en cuenta como diferenciales. Dentro de las mismas Neurofibromatosis, la NF2, que se distingue de la NF1 por la presencia de los neurinomas acústicos bilaterales (en la NF1 pueden encontrarse neurinoma acústico unilateral) y neoplasias benignas de los nervios craneales y espinales con escasas manifestaciones cutáneas, y en el caso de la NF3, la ausencia de signos típicos de NF1 y NF2 y la presencia de múltiples schwannomas, determinan el diagnóstico. El síndrome de Legius, una rasopatía producto de mutación del gen SPRED1 en el cromosoma 15q13.2, se superpone fenotípicamente con la con Neurofibromatosis tipo 1 por presentar MCCL con o sin lentiginosis axilar o inguinal, pero carece de las manifestaciones neoplásicas de la NF1 (70). Además, suele asociarse a macrocefalia, talla baja y alteraciones en el aprendizaje y conducta con o sin retraso significativo en el desarrollo (que también se observan en

la NF1), facie tipo Noonan, tórax en quilla, lipomas, alteraciones vasculares y máculas hipopigmentarias. (71).

El síndrome de LEOPARD, cuyo término es un acrónimo en inglés de sus principales manifestaciones (*Lentigenes, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, Retarded growth, Deafness*), también conocido como “Lentiginosis múltiple”, es una patología congénita superpuesta al Síndrome de Noonan y a la Neurofibromatosis tipo 1-Noonan. Manifiesta, además, dismorfia facial por ptosis palpebral, hipertelorismo, orejas y cabello de implantación baja, pero la clave diagnóstica son los múltiples lentigos, las manchas café con leche, la sordera y la miocardiopatía hipertrófica (72).

El Síndrome de McCune -Albright, que es consecuencia de la mutación somática del gen GNAS en el cromosoma 20q13 que codifica la proteína Gsa, manifiesta una triada clásica: manchas café con leche, pubertad precoz especialmente en niñas por quistes ováricos con gran producción de estrógenos y displasia fibrosa de los huesos (reemplazo de hueso normal por tejido fibroso inmaduro), que ocasiona tendencia a fracturas, curvaturas anormales y dolor. Se acompañan de signos y síntomas de exceso de producción de hormona de crecimiento, hipertiroidismo, pseudohipoparatiroidismo con fosfaturia y ocasionalmente Síndrome de Cushing (73).

El Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, enfermedad congénita de base genética producida por la mutación del gen PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) en el cromosoma 10q23, que expresa macrocefalia, lipomatosis, poliposis hamartomatosa intestinal y máculas pigmentarias en genitales. Otro diagnóstico diferencial dentro del

grupo de las poliposis hamartomatosas es el Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber, patología relacionada con mutaciones del gen PIK3CA (de la familia de fosfoinositol 3-quinasa) situado en el cromosoma 3q26.3, cuyo signo distintivo, reportado en el 98% de los casos, es el hemangioma o *nevo flamígero*, conocido también como “*Mancha de vino de Oporto*” por su coloración vinotinto o rojo oscuro, que se localiza unilateralmente en tórax inferior, abdomen, nalgas y muslos y miembros inferiores. En ocasiones, el hemangioma se localiza en órganos internos y provoca sangrados. Se acompaña macrocefalia, dismorfia facial, de varices congénitas (presentes al momento de nacer) en sistemas venosos superficiales y profundos con o sin evidencia de insuficiencia vascular, hipertrofia ósea y de tejidos blandos, retraso cognitivo y convulsiones en caso de que el hemangioma se encuentre en la cabeza (74,75).

El Síndrome de Proteus, citado previamente en este trabajo, es otro trastorno congénito de sobrecrecimiento hamartomatoso y debe su nombre al dios “Proteo” que tenía la capacidad de cambiar de forma, en alusión al potencial deformante de esta enfermedad. Se debe considerar el Síndrome de Deficiencia de reparación de desajuste constitucional, producto de la mutación de un grupo de genes que se encargan de la “reparación de desajuste” o DNA mismatch repair en inglés (MMR), entre los que destacan MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2, cuadro poco frecuente con amplio espectro de desarrollo de neoplasias cerebrales, gastrointestinales o hematológicas en la infancia y tendencia al envejecimiento precoz. En ocasiones puede presentar MCCL por lo que puede confundirse con NF1. Finalmente, tomar en cuenta que la mayor proporción de los casos de fibromatosis no osificante múltiple son NF1 (76)

Asesoramiento genético

Al ser la NF1 una patología autosómica dominante y a pesar de que 1 de cada 2 casos es causado por mutaciones de novo del gen NF1, una vez diagnosticada es obligatorio realizar un seguimiento de por vida al paciente por distintas especialidades en dependencia de la sintomatología y las complicaciones que pueden desarrollarse en el transcurso, y en particular, en caso de que este desee formar familia, acompañarlo con asesoramiento genético (69), en el que se le debe informar al paciente la posibilidad de heredar la condición en los porcentajes que se ha mencionado (por lo menos en el 50% de los casos) y qué medidas preventivas debería tomar en caso de tener descendencia.

Manejo terapéutico de la Neurofibromatosis

Mientras un individuo no exhiba serias manifestaciones de la NF1, tales como tumores debilitantes, con transformación maligna o sintomatología neurológica que comprometa el desarrollo de las actividades cotidianas, las necesidades de promoción de la salud son similares a las de cualquier individuo sano. Al contrario, en caso de presentar sintomatología, el médico en Atención Primaria cumple un papel importante explorando vías para el tratamiento sintomático y, en caso de ser necesario, debe considerar la opción de referencia para un manejo por especialidad en niveles de atención de mayor complejidad. En consecuencia, las siguientes son recomendaciones para implementar un plan de atención en el paciente NF1 (69,77–79):

1. Todo paciente recién diagnosticado o con alta sospecha debe ser referido a un médico con experiencia en el tratamiento de la NF1, que por lo general corresponde a especialistas en genética, neurología, oftalmología (por mencionar algunas); si es un

niño, con subespecialidades pediátricas en instituciones de tercer y cuarto nivel de atención por requerimientos de mayor complejidad, para una primera evaluación profunda que permita definir la evolución y pronóstico de la enfermedad.

2. Posteriormente a la primera evaluación, los pacientes que no exhiban problemas graves deben asistir una vez al año con el experto, mientras que los controles generales se los puede realizar en centros de salud y hospitales generales en el primer y segundo nivel de atención. En el caso del paciente de este caso en particular, debido al reporte de lesión compatible con neurofibroma en bulbo raquídeo, por la situación y posible afectación por contigüidad, debe ser valorado de forma rutinaria por el neurólogo y de acuerdo con su criterio repetir los estudios de imágenes para dar seguimiento a cualquier cambio que se pueda suscitar en dicha lesión.

3. Los neurofibromas plexiformes por sus características provocan menos síntomas, pero suelen crecer más. La eliminación quirúrgica con resección completa y resección de márgenes libres de los neurofibromas es inútil porque lo más probable es que recurran y está indicado únicamente cuando estos afecten la calidad de vida o cuando exista sospecha de transformación maligna en presencia de dolor sin causa externa aparente o crecimiento acelerado. En estos casos se recomienda la derivación urgente a un dermatólogo o cirujano.

4. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos anuales en niños menores de 10 años, pero especialmente en niños mayores. Es importante detectar cualquier cambio visual a través de una adecuada anamnesis y examen físico.

5. Es necesario realizar control anual de la presión arterial por la posibilidad de hipertensión arterial secundaria a estenosis renal. También es importante el seguimiento de cambios generalizados en el sistema vascular que pueden provocar daños en los órganos diana a mediano o largo plazo.

6. Debido a la imprevisibilidad de la enfermedad, puede presentarse crecimiento errático de los neurofibromas cutáneos provocando una importante deformación comprometiendo la estabilidad emocional del paciente, propiciando la aparición de depresión y/o ansiedad. Estas patologías deben ser detectadas a tiempo para un adecuado manejo, vinculación a grupos de apoyo social y emocional y a terapia farmacológica.

7. Es importante destacar que aproximadamente el 40% de los niños con NF1 tienen problemas de aprendizaje, problemas con la memoria espacial, alteraciones en el desarrollo social y/o conductual, déficit de atención e hiperactividad, por lo que se debe evaluar el desempeño escolar y la socialización en cada control.

8. La asesoría genética y planificación familiar es fundamental en este grupo poblacional, ya que se debe concientizar a los pacientes y sus parientes que la NF1 es un trastorno autosómico dominante y que un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar el desorden a su descendencia. De igual manera, en caso de tener un hijo con la enfermedad, en la mitad de los casos podría presentarse en el resto de la progenie.

Factores pronósticos

La NF1 por lo general puede tener un curso benigno a lo largo de la vida. Sin embargo, se han realizado estudios en los cuales se reportan factores asociados a la mortalidad en estos pacientes, como el realizado en una cohorte de 378 pacientes en donde se determinó que las causas relacionadas independientemente con la mortalidad fueron la presencia de neurofibromas subcutáneos (Odds Ratio, 10,8; intervalo de confianza del 95%, 2,1-56,7; $p < ,001$), la ausencia de neurofibromas cutáneos (Odds Ratio, 5,3; intervalo de confianza del 95%, 1,2- 25,0; $P = ,03$), y asimetría facial (Odds Ratio, 11,4; intervalo de confianza del 95%, 2,6-50,2; $P < ,01$) (80).

4.3. ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO

El paciente de nuestro caso clínico se cataloga como pediátrico asintomático en función de su edad (9 años) y de la escasa o nula sintomatología específica que presenta. La NF1 suele manifestarse antes de la primera década de la vida, por lo que atrae atención a este grupo etario para un diagnóstico y abordaje precoz. En este particular, durante el control de niño sano por el que acude a consulta se observaron más de 6 máculas café con leche, de diámetros variables, pero mayores, en su mayoría, a 5 mm, establecidas como criterio diagnóstico por la *NIH Consensus Statement Online* (1988). En efecto, se contabilizaron alrededor de 20 MCCL distribuidas ampliamente en cuello, tórax, abdomen, dorso y en caras anteriores y posteriores de las extremidades, de tamaños variables, pero siempre mayores a los 5 mm (**Imagen 2. y 3.**). Durante la exploración física también se evidenció pecas o efélides axilares de color claro, blandas y móviles (**Imagen 4.**), que fueron consideradas como segundo criterio diagnóstico para NF1. En

este punto fue necesario hacer diferenciales de otras patologías conocidas que presentan MCCL pero que no se asocian a neoplasias benignas de tipo neurofibromas, entre ellas el Síndrome del Legius, Síndrome de LEOPARD y Síndrome de McCune-Albright, por mencionar algunas. Y con estos dos criterios, el número mínimo de los 7 que configuran el cuadro de NF1, se estableció el diagnóstico clínico y se planificó nuevas evaluaciones por especialidad y estudios complementarios subsecuentes. Es importante destacar que el paciente del presente caso clínico no tiene antecedentes familiares de la enfermedad, por lo que se presume que este caso de NF1 podría tratarse de una mutación de novo.

En ese mismo orden de ideas, se pudo apreciar a simple vista lesiones tipo MCCL en las escleras que fueron corroboradas en el estudio oftalmológico que además descartó la presencia de *nódulos de Lisch*. Conviene insistir en el posible desarrollo de los nódulos iridianos a mayor edad, tomando en cuenta que la literatura señala como punto de corte para la aparición de los mismos la edad de 6 años y que aproximadamente el 70% los presenta hacia los 10 años. En la primera evaluación el paciente contaba con 7 años 10 meses de edad, pero de acuerdo con la información obtenidas del sistema AS400 de evaluaciones anuales posteriores en la especialidad de oftalmología, al momento no se han identificado este tipo de hamartomas en el iris. Se mantiene la actitud expectante por lo que el paciente requiere continuar con el seguimiento por oftalmología por lo menos una vez al año.

Otros signos que se observaron en el rostro, a nivel malar, fueron máculas ovaladas hipocrómicas con hiperpigmentación perilesional, descamativas, con estigmas de rascado, menores a 1 cm. Se analizó la posibilidad de que representen el *nevo anémico*

que en la literatura se discute como nuevo criterio y marcador precoz de NF1, pero por las características clínicas impresiona más como pitiriasis alba, condición cutánea común en nuestra región ocasionado por algunos microorganismos comunes como Streptococcus, Staphylococcus Pityrosporum y Aspergillus, exposición solar, ambientes extremos, resequedad de la piel por causas intrínsecas o extrínsecas o por la combinación de uno o varios factores.

Se solicitó estudios complementarios para control de seguimiento, que incluyeron exámenes de laboratorio con resultados en parámetros normales y estudios de imagen con alteraciones (**Tablas 7. y 8.**): la resonancia magnética con contraste reportó una “imagen nodular hiperintensa en la secuencia de T2 localizada en el bulbo raquídeo, observada solo en el corte sagital, la cual mide 10 x 8 mm, sin modificación tras la administración del medio de contraste paramagnético. hiperintensa en T2 de bordes definidos, visible en el corte sagital y coronal” y la resonancia magnética sin contraste una “lesión nodular de 1cm x 1cm localizada a nivel del bulbo raquídeo, hiperintensa en T2 de bordes definidos, visible en el corte sagital y coronal”, ambas con impresión diagnóstica de *neurofibroma* (**Imagen 7. y 8.**). No se realizó pruebas invasivas para identificar los componentes histológicos del tumor por ser innecesarias y porque su coste supera el beneficio. Es menester destacar que el paciente no presenta sintomatología neurológica por lo que se puede mantener una actitud expectante sin descuidar el seguimiento permanente por la especialidad de neurología. Se consideró como diferencial a la NF2 o neurinoma acústico bilateral y a la NF3 o schwannomatosis por la tendencia a la formación de tumores benignos en el SNC y periférico (recordando que en estas variantes de Neurofibromatosis las manifestaciones cutáneas son esporádicas y menos evidentes que en la NF1). Destaca el hecho de que el paciente de

nuestro caso clínico no presentó neurofibromas cutáneos (superficiales) ni plexiformes en el minucioso examen físico que se le realizó, a pesar de que la literatura insiste en la presencia de estos tumores en un número importante de pacientes con NF1 al momento del diagnóstico, lo que nos hizo reconsiderar el diferencial del Síndrome de Legius, que quedó descartado cuando se localizó el neurofibroma a nivel del bulbo raquídeo a través de imágenes. No obstante, es de esperarse el desarrollo de algún tipo de neurofibroma superficial o profundo en cualquier etapa de su vida, por lo que es fundamental mantener un control subsecuente por especialidades como dermatología, neurología o medicina interna en dependencia de la evolución y si aparece sintomatología.

No se encontraron alteraciones del sistema osteomioarticular y se descartó escoliosis, pero llama la atención la talla baja en el percentil Z-2 (111 cm a los 7 años -referencia: 118,30 cm y 120 cm a los 9 años -referencia: 128,9 cm) y el peso bajo, también en el percentil Z-2 (17,4 kg a los 7 años -referencia: 21,90 kg y 19 kg a los 9 años -referencia: 27,70 kg). **Tabla 2 y Anexo 15.**

Por último, en cuanto al desarrollo cognitivo, aprendizaje, memoria y otras funciones ejecutivas cerebrales, gracias a la evaluación global y a la entrevista con la madre se dejó en claro que el paciente mantiene un adecuado rendimiento académico y un desarrollo intelectual adecuado que le ha permitido cumplir con los hitos esperados para la edad.

4.4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD

Catalogada como una enfermedad rara o huérfana por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), la Neurofibromatosis tipo I o Enfermedad de Recklinghausen en pacientes pediátricos representa un desafío diagnóstico y terapéutico para el Médico General en Atención Primaria de Salud e inclusive para especialistas en Pediatría que no están familiarizados con la patología en niveles de Atención de mayor complejidad, por ejemplo, Hospitales tipo B como el Hospital General Ambato - IESS. Esta entidad, por sus características semiológicas, pronóstico y el impacto en la calidad de vida del paciente requiere prestaciones de salud de especialistas y subespecialistas en neuropediatría y neurocirugía pediátrica, genética, medicina interna y psiquiatría para un adecuado abordaje y seguimiento.

OPORTUNIDAD DE LA CONSULTA

Respecto a la solicitud de consulta para el paciente pediátrico del presente caso clínico, es importante recalcar el tiempo transcurrido desde la aparición de los signos cutáneos (nacimiento) hasta la evaluación médica, diagnóstico y seguimiento de la NF1 o Enfermedad de Recklinghausen (7 años de edad), de más de 6 años. En padecimientos neurodegenerativos, crónicos y progresivos, cualquier demora ensombrece el pronóstico, por lo que resulta imperativo realizar actualizaciones de este tipo de casos al ser poco frecuentes la comunidad, para que el personal de salud que no está familiarizado lo conozca y sepa de qué manera actuar en la atención de salud en su nivel de complejidad o en qué momento referir a niveles de mayor complejidad.

CARACTERÍSTICAS DE LA ATENCIÓN

La oportunidad en la atención médica dentro de la Cobertura de Salud del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) en el Hospital General Ambato depende de la disponibilidad de turnos a través de Call Center o ventanilla. Lamentablemente, estos mecanismos de acceso a la atención médica están condicionados por la demanda de enfermos, lo que puede ocasionar saturación del sistema y demora en la designación de turnos. Además, tomando en consideración el nivel de atención de salud del Hospital General Ambato y por la limitada capacidad resolutive, se requirió referencias a unidades de convenio de nivel superior que cuentan con especialistas y subespecialistas para abordaje multidisciplinario para realizar varios estudios específicos, lo que implicó trámites ya conocidos que pudieron retardar más el acceso a la atención médica. No obstante, bajo la premisa de atención de salud con calidad y calidez, el paciente pediátrico recibió atención médica y mantiene seguimiento continuo que garantiza el control adecuado de la patología de base la NF1 o Enfermedad de Recklinghausen. tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.

OPORTUNIDADES DE LA REMISIÓN

A pesar de que todo paciente tiene derecho a una remisión oportuna de su enfermedad, debido a las características de la NF1 o Enfermedad de Recklinghausen como patología crónica y progresiva que no tiene cura, el paciente no puede ser dado de alta de forma definitiva y requiere evaluaciones médicas permanentes a lo largo de su vida para control de la evolución clínica de la entidad.

4.5. IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS

Uno de los principales puntos críticos detectados en la elaboración de este trabajo es el desconocimiento de la NF1 y sus principales manifestaciones clínicas en el personal de

salud en Atención primaria y niveles 1 y 2 de atención de salud. Verbigracia, las MCCL son desestimadas al considerarlas simples imperfecciones cutáneas, lo que retrasa el acceso a la atención primaria de salud u hospitalaria para un diagnóstico precoz, seguimiento y referencia a niveles de atención de mayor complejidad, como se pudo constatar en el paciente de este análisis clínico.

Una vez que el paciente accede a atención médica se presenta otro inconveniente que contribuye a retrasos significativos en el seguimiento de la Neurofibromatosis y tiene que ver con la dificultad y demora para el agendamiento de una cita médica través del sistema Call Center o por ventanilla y la saturación de las agendas para consulta externa de los médicos tratantes por el aumento de la demanda de pacientes a esta institución.

Del mismo modo, la escasez o falta de reactivos para exámenes de laboratorio con base en la limitada capacidad resolutive o falta de disponibilidad para efectuar pruebas básicas y específicas o de más complejidad en imagenología, inmunología, histopatología, etcétera y la ausencia de especialistas y subespecialistas, que requiere realizar convenios por medio de trámites complicados, demorados y tediosos que en ocasiones no obtienen las respuestas esperadas y retardan el acceso a la atención médica.

En lo que respecta a la investigación, se pudo comprobar que la Neurofibromatosis en general y la Neurofibromatosis 1 en particular, como enfermedad rara o huérfana con baja incidencia, dispone de escasa información en la literatura nacional, a pesar de que existe gran cantidad de publicaciones de otras latitudes, lo que demuestra que este tema no ha sido profundizado en nuestro país. Es importante la difusión de las enfermedades raras o huérfanas en nuestro medio, a través de políticas enfocadas en la promoción y

prevención, para poder proveer a los pacientes de atención oportuna, considerando que estas patologías tienen un alto impacto en la calidad de vida del paciente.

4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA

OPORTUNIDADES DE MEJORA	ACCIONES DE MEJORA	FECHA DE CUMPLIMIENTO	RESPONSABLE	FORMA DE ACOMPAÑAMIENTO
<i>Evitar retrasar la búsqueda de atención médica ante la sospecha de NF1 en Atención primaria de Salud y en el Hospital General Ambato</i>	Charlas en la comunidad con la finalidad de describir las características de la enfermedad.	Mediano plazo.	Personal de salud de atención primaria y hospitalaria.	Personal de salud.
<i>Actualización de los criterios diagnósticos de la NF1 en el Hospital General Ambato</i>	Discusión continua de casos nuevos que se presenten en el hospital y en la literatura a nivel nacional e internacional.	Corto-mediano plazo.	Director del hospital, jefe de pediatría.	Personal de salud, médicos especialistas en Neurofibromatosis, pediatras.
<i>Asesoramiento genético en el Hospital General Ambato o mediante referencia en el sistema IESS.</i>	A pesar de que el análisis genético no se encuentra dentro de los criterios diagnósticos, es importante que el paciente y su familiar asistan a un asesoramiento debido a la forma de herencia de la enfermedad	Corto-mediano plazo.	Director del hospital, jefe de pediatría.	Personal de salud, médicos especialistas en Neurofibromatosis, pediatras, genetistas.
<i>Registro (censo) de los pacientes diagnosticados con NF1 en los niveles de Atención primaria, en el Hospital General Ambato y proponer hacerlo extensivo al resto del país.</i>	Crear una base de datos de pacientes con enfermedades raras o huérfanas, principalmente con Neurofibromatosis tipo 1 en los centros de Atención Primaria y en el Hospital, que permita tener un registro	Corto-mediano plazo.	Director del hospital, jefe de pediatría, personal de salud de atención primaria y hospitalaria. Director y trabajadores del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC)	Personal de salud, médicos especialistas en Neurofibromatosis, pediatras. Personal del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC)

V. CONCLUSIONES:

La Neurofibromatosis comprende un conjunto de patologías de base genética, hereditarias, raras. Tienen en común la formación de tumores benignos de estructuras derivadas del ectodermo. La Neurofibromatosis tipo 1 o Enfermedad de von Recklinghausen es la más frecuente de estas facomatosis o enfermedades neurocutáneas. Puede no dar síntomas, ser paucisintomática o presentar una sintomatología inespecífica, difusa y larvada, lo que complica su diagnóstico en los casos en los que se subestima su expresión cutánea como manchas “café con leche” o las efélides, que son los signos más frecuentes de esta patología.

El abordaje analítico y terapéutico de estos pacientes suele ser complejo por el desconocimiento que existe de la patología y de las consecuencias estéticas y funcionales en el paciente. Por esa razón, apremia el diagnóstico precoz pues a pesar de que en casos asintomáticos como del del paciente el manejo es expectante, frente a la presencia de cualquier signo o síntoma de compromiso neurológico y oftálmico, evidencia de deformación por crecimiento excesivo o malignización se debe dar el tratamiento adecuado y posteriormente un seguimiento médico continuo cuya periodicidad dependerá de las condiciones clínicas que acompañen a su determinación. La literatura menciona que se ha demostrado que la carga familiar, social y económica tiende a disminuir, y aumentan las tasas de evolución satisfactoria de estos pacientes si se cumplen adecuadamente los protocolos de diagnóstico y manejo de esta patología.

La aplicación de las medidas para lograr oportunidades de mejora suelen tener un impacto positivo en la realización de diagnósticos oportunos y valoraciones adecuadas por parte del personal médico encargado, permitiendo una mejor evolución y pronóstico

del paciente. Por añadidura, existen otros aspectos que pueden y deben contribuir a generar oportunidades de mejora en la atención médica de los pacientes con NF1 en Atención primaria de Salud y sobre todo en el Hospital General Ambato. A razón de que la efectividad del Sistema Call Center escapa del control del ámbito hospitalario, se debe fortalecer la promoción en salud en los primeros niveles de atención, para que los casos asintomáticos o paucisintomático sean manejados como el resto de la población en Atención Primaria de Salud, pero sin descuidar las referencias cuando el caso lo amerite.

También es necesario insistir en que este tipo de enfermedades, en especial la Neurofibromatosis tipo 1, deben ser puestas en conocimiento de la comunidad en general y de los pacientes que se encuentran de forma regular en las salas de espera de las instituciones de primer nivel de atención y en el Hospital a través de charlas educativas y preventivas con la finalidad de promover la detección de signos que pasan desapercibidos en los casos de NF como lo son las MCC. Del mismo modo, es fundamental capacitar al personal de salud para que este pueda captar a los pacientes con NF1 desde la primera consulta, evitando omisión de diagnósticos y subdiagnósticos pues por el hecho de ser una enfermedad poco frecuente, crónica y progresiva tiene una alta carga de condiciones y complicaciones que acompañan al paciente a lo largo de su vida, reforzando la necesidad de una atención médica oportuna para un mejor pronóstico.

Es necesario mejorar el acceso a la toma de imágenes diagnósticas, o promover relaciones con centros de salud que posean la maquinaria tecnológica para realizar los estudios de imágenes necesarios y de forma oportuna. En resumen, tiene importancia

capital el crear una base de datos que permita el registro de los pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado de Neurofibromatosis tipo 1 en Atención Primaria de Salud y en el Hospital General Ambato, contribuyendo con la implementación del sistema de registro e información de enfermedades raras o huérfanas que sugiere el Art. ...(3) de la Ley Orgánica de la Salud (Ley 67).

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6.1. Bibliografía

(Biblioteca Virtual de la Universidad Técnica de Ambato)

1. Abdulkader M, Dalesandro M, Mendenhall S, Shah M, Bonnin J. Ciliochoroidal ganglioneuroma in Neurofibromatosis type 1: Report of a case and review of the literature. *Neuropathology*. octubre de 2016;36(5):464-9.
2. Abdessayed N, Gupta R, Mestiri S, Bdioui A, Trimech M, Mokni M. Rare triad of periampullary carcinoid, duodenal gastrointestinal stromal tumor and plexiform neurofibroma at hepatic hilum in Neurofibromatosis type 1: a case report. *BMC Cancer* [Internet]. 29 de agosto de 2017 [citado 29 de agosto de 2019];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575842/>
3. Şalvız E, Bingül E, Savran M, Berköz Ö, Ak E, Tuğrul K. Use of ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block as an anesthesia technique in a patient with Neurofibromatosis type 1: A case report. *Agri* [Internet]. abril de 2018 [citado 29 de agosto de 2019];30(2):93-6. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/29738061>
4. Enfermedades catastróficas, raras o huérfanas, según Ministerio de Salud [Internet]. *El Universo*. 2012 [citado 29 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.eluniverso.com/2012/10/02/1/1445/enfermedades-catastroficas-raras-huerfanas-segun-ministerio-salud.html>
5. Bata B, Hodge D, Mohny B. Neurofibromatosis Type 1: A Population-Based Study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. julio de 2019 [citado 29 de agosto de 2019];56(4):243-7. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/31322715>

6. Bartline P, McKellar S, Kinikini D. Resection of a Large Innominate Vein Aneurysm in a Patient with Neurofibromatosis Type 1. *Ann Vasc Surg.* enero de 2016;30:157.e1-5.
7. Batalla A, Iglesias Á, Freire J, Herrero J, Flórez Á. Genotype-phenotype correlation in type 1 Neurofibromatosis: pMet992del mutation and milder disease. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2018 [citado 29 de agosto de 2019];35(5):e268-71. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.13578>
8. Kalamarides M, Acosta M, Babovic D, Carpen O, Cichowski K, Gareth D, et al. Neurofibromatosis 2011: a report of the Children's Tumor Foundation Annual Meeting. *Acta Neuropathol* [Internet]. marzo de 2012 [citado 29 de agosto de 2019];123(3):369-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282898/>
9. Anderson J, Gutmann D. Chapter 4 - Neurofibromatosis type 1. En: Islam MP, Roach ES, editores. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2015 [citado 29 de agosto de 2019]. p. 75-86. (Neurocutaneous Syndromes; vol. 132). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444627025000044>
10. García M, Parkin P, Lara I. Mosaic Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review. *Pediatric Dermatology* [Internet]. 2016 [citado 29 de agosto de 2019];33(1):9-17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.12673>

11. Borofsky S, Levy L. Neurofibromatosis: Types 1 and 2. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* [Internet]. 1 de diciembre de 2013 [citado 29 de agosto de 2019];34(12):2250-1. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/34/12/2250>
12. Toms J, Harrison J, Richard H, Childers A, Reiter E, Graham R. An unusual case of schwannomatosis with bilateral maxillary sinus schwannomas and a novel SMARCB1 gene mutation. *Journal of Neurosurgery: Spine* [Internet]. enero de 2016 [citado 29 de agosto de 2019];24(1):160-6. Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg-spine/24/1/article-p160.xml>
13. Koontz N, Wiens A, Agarwal A, Hingtgen C, Emerson R, Mosier K. Schwannomatosis: The Overlooked Neurofibromatosis? *AJR Am. J. Roentgenol* [Internet]. 23 de mayo de 2013 [citado 29 de agosto de 2019];200(6):W646-53. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.12.8577>
14. Gerber P, Antal A, Neumann N, Homey B, Matuschek C, Peiper M, et al. Neurofibromatosis. *Eur J Med Res* [Internet]. 17 de marzo de 2009 [citado 29 de agosto de 2019];14(3):102. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/2047-783X-14-3-102>
15. Batista P, Bertollo E, Costa D de S, Eliam L, Cunha S, Cunha J, et al. Neurofibromatoses: parte 2 – manejo clínico. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(6):531-43.
16. Isakson S, Rizzardi A, Coutts A, Carlson D, Kirstein M, Fisher J, et al. Genetically engineered minipigs model the major clinical features of human Neurofibromatosis type 1. *Commun Biol* [Internet]. 2 de octubre de 2018 [citado

- 29 de agosto de 2019];1(1):1-11. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s42003-018-0163-y>
17. Hirbe A, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology* [Internet]. 1 de agosto de 2014 [citado 29 de agosto de 2019];13(8):834-43. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70063-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70063-8/abstract)
18. Burris C, Stier M, Salamat S, Thomas S, Lauderdale S, Raven M, et al. Neurofibromatosis type 1: A neuro-psycho-cutaneous syndrome? *Orbit*. junio de 2018;37(3):208-11.
19. Chang I, Juric G, Marshall D, Zhang J. An Incidental Finding of Choroidal Ganglioneuronal Hamartoma in a Patient With Neurofibromatosis Type 1 [Internet]. 2017 [citado 29 de agosto de 2019]. Disponible en:
<https://www.ingentaconnect.com/content/wk/iop/2017/00000033/a00103s1/art00020?crawler=true&mimetype=application/pdf>
20. Campian J, Gutmann D. CNS Tumors in Neurofibromatosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de julio de 2017 [citado 29 de agosto de 2019];35(21):2378-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516481/>
21. Choi M, Choi S, Lee J. Surgical correction in orbitotemporal Neurofibromatosis with dystopia. *BMC Ophthalmology* [Internet]. 7 de enero de 2016 [citado 29 de agosto de 2019];16(1):4. Disponible en: [https://doi.org/10.1186/s12886-016-0181-](https://doi.org/10.1186/s12886-016-0181-9)

22. Crucis A, Richer W, Brugières L, Bergeron C, Marie A, Stephan J, et al. Rhabdomyosarcomas in children with Neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatr blood cancer* [Internet]. 2015 [citado 29 de agosto de 2019];62(10):1733-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.25556>
23. McClatchey A. Neurofibromatosis. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:191-216.
24. Gutmann D, Ferner R, Listernick R, Korf B, Wolters P, Johnson K. Neurofibromatosis type 1. *Nat. Rev. Dis. Primers* [Internet]. 23 de febrero de 2017 [citado 29 de agosto de 2019];3:17004. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp20174>
25. Hernández A, Duat A. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte I. Actualización sobre los criterios dermatológicos diagnósticos de la enfermedad. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 29 de agosto de 2019];107(6):454-64. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731016000636>
26. Antônio J, Goloni E, Trídico L. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2013 [citado 29 de agosto de 2019];88(3):329-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754363/>
27. Neurofibromatosis. *NIH Consens Statement Online*. 1987 [citado 29 de agosto de 2019];6(12):1-19. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibramatosis064html.htm>

28. Mansouri A, Ghadakzadeh S, Maqbool T, Barnett C, Au K, Kongkham P, et al. Neurofibromatosis Clinic: A Report on Patient Demographics and Evaluation of the Clinic. *Can J Neurol Sci* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 29 de agosto de 2019];44(5):577-88. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/Neurofibromatosis-clinic-a-report-on-patient-demographics-and-evaluation-of-the-clinic/EE10935A5AE378ED708A39308DD34064>
29. Mao B, Chen S, Chen X, Yu X, Zhai X, Yang T, et al. Clinical characteristics and spectrum of NF1 mutations in 12 unrelated Chinese families with Neurofibromatosis type 1. *BMC Med Genet*. 18 de 2018;19(1):101.
30. Hori Y, Ebisudani Y, Aoi M, Fukuhara T. Adult-Onset Hemorrhagic Quasi-Moyamoya Disease with Unilateral Steno-occlusive Lesion in a Patient with Neurofibromatosis Type 1. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 29 de agosto de 2019];27(5):1423-4. Disponible en: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(17\)30644-4/abstract](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(17)30644-4/abstract)
31. Karaconji T, Whist E, Jamieson R, Flaherty M, Grigg J. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. febrero de 2019;8(1):62-72.
32. Khelifa I, Saurat J, Prins C. Use of imatinib in a patient with cutaneous vasculopathy in the context of von Recklinghausen disease/Neurofibromatosis. *Br J Dermatol*. enero de 2015;172(1):253-6.
33. Kresak J, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. junio de 2016;5(2):98-104.

34. Williams V, Lucas J, Babcock M, Gutmann D, Korf B. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. enero de 2009;123(1):124-33.
35. Jett K, Friedman J. Clinical and genetic aspects of Neurofibromatosis 1. *Genet Med*. enero de 2010;12(1):1-11.
36. Epstein J, Ingram D, Hirbe A, Gutmann D. A multidisciplinary approach in Neurofibromatosis 1—Authors’ reply. *The Lancet Neurology* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 29 de agosto de 2019];14(1):30-1. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70298-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70298-4/abstract)
37. Lee J, Chang J, Choi J, Chang W, Moon I. Hearing Restoration in Neurofibromatosis Type II Patients. *Yonsei Med J* [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 7 de julio de 2019];57(4):817-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4951455/>
38. Krishnan P, Kartikueyan R, Kumar S. Hemidiaphragmatic palsy following excision of cervical dumbbell neurofibroma in a patient with Neurofibromatosis: Importance of assessing functional status of “non-limb” roots. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2 de enero de 2016 [citado 29 de agosto de 2019];30(1):97-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1063586>
39. Long X, Xiong J, Mo Z, Zhang Q, Jin P. [A case of growth hormone deficiency combined with Neurofibromatosis Type 1 and its gene analysis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28 de julio de 2018;43(7):811-5.

40. Ma D, Hu J. Segmental Neurofibromatosis. *N Engl J Med* [Internet]. 5 de marzo de 2015 [citado 29 de agosto de 2019];372(10):963-963. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1403193>
41. Valero C, Hernández E, Marina A, Meleán G, Valero A, et al. A Highly Sensitive Genetic Protocol to Detect NF1 Mutations. *J Mol Diagn* [Internet]. marzo de 2011 [citado 29 de agosto de 2019];13(2):113-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128626/>
42. Siguencia J, Morán R, Velásquez V, López L, Macías I. Neurofibromatosis: reporte de un caso y revisión bibliográfica. *Rev "Medicina"*. 2007;13(3):1-9.
43. Miller D, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich N, Viskochil D, Korf B, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 29 de agosto de 2019];143(5):e20190660. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/143/5/e20190660>
44. Boyd K, Korf B, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. julio de 2009 [citado 29 de agosto de 2019];61(1):1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716546/>
45. Pemov A, Sung H, Hyland P, Sloan J, Ruppert S, Baldwin A, et al. Genetic Modifiers of Neurofibromatosis Type 1-Associated Café-au-Lait Macule Count Identified Using Multi-platform Analysis. *PLOS Genetics* [Internet]. 16 de octubre de 2014 [citado 29 de agosto de 2019];10(10):e1004575. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004575>

46. Kalil R, Santini E, Kalil R, Bertoni F, Park Y. Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone: For Surgical Pathologists, Orthopedic Surgeons and Radiologists [Internet]. London: Springer London; 2015 [citado 29 de agosto de 2019]. p. 583-6. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6578-1_44
47. Duat A, Martos G, Martín Y, Hernández A, Espejo J, Ruiz M, et al. Phenotypic and genetic features in Neurofibromatosis type 1 in children. *An Pediatr (English version) (Barc)* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 29 de agosto de 2019];83(3):173-82. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/en-phenotypic-genetic-features-in-Neurofibromatosis-articulo-S2341287915001490>
48. Gómez M, Batista O. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y su diagnóstico molecular como estrategia del diagnóstico diferencial y a edades tempranas. *Rev. med. Chile* [Internet]. octubre de 2015 [citado 1 de septiembre de 2019];143(10):1320-30. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015001000011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
49. Cammarata F, Stock F, Velazco N, Da Silva G, Lacruz M, Avendaño A. Hallazgos clínicos y epidemiológicos en la Neurofibromatosis tipo 1 y el complejo esclerosis tuberosa en una serie de pacientes pediátricos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* [Internet]. 29 de enero de 2019 [citado 29 de agosto de 2019];75(5). Disponible en: http://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=52
50. Behrens J, Ho D, Frojo G, Tadisina K, Kraemer B. Neurofibromas on the Hands. *Eplasty* [Internet]. 19 de marzo de 2018 [citado 29 de agosto de 2019];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865226/>

51. Su S, Zhou X, Pang X, Chen C, Li S, Liu J. NF1 frameshift mutation (c.6520_6523delGAGA) association with nervous system tumors and bone abnormalities in a Chinese patient with Neurofibromatosis type 1. *Genet Mol Res.* 7 de abril de 2016;15(2).

52. Sirvaitis S, Sirvaitis R, Perusek T, Garcia J. Early Cutaneous Signs of Neurofibromatosis Type 1: *Journal of the Dermatology Nurses' Association* [Internet]. junio de 2017 [citado 29 de agosto de 2019];1. Disponible en: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=01412499-900000000-99943>

53. Palacios D, Sánchez D, León D. Tumor “tritón” del retroperitoneo. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex.* 2013;34(1):263-7.

54. Maharaj A, Singh V, Lalchan S. Lisch and the Importance of His Nodules. *West Indian Med J* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 29 de agosto de 2019];63(7):799-802. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668970/>

55. Abdolrahimzadeh B, Piraino D, Albanese G, Cruciani F, Rahimi S. Neurofibromatosis: an update of ophthalmic characteristics and applications of optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 13 de mayo de 2016 [citado 29 de agosto de 2019];10:851-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874640/>

56. Carrillo D, De la Mora H, Rubalcava J, Cosme J, Chiquete E. Neurofibromatosis tipo 1 con tumor espinal y siringomielia holocordal: Ilustración con un caso clínico. *Rev Mex Neuroci* [Internet]. 2014 [citado 30 de agosto de

- 2019];15(4):234-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51754>
57. Takeshima Y, Kaku Y, Nishi T, Mukasa A, Yamashiro S. Multiple Cerebral Aneurysms Associated With Neurofibromatosis Type 1. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* julio de 2019;28(7):e83-91.
58. Fernández N, Casuriaga A, Giachetto G, Fernández N, Casuriaga A, Giachetto G. Neurofibroma cervicodorsal en una niña con Neurofibromatosis Tipo 1. *Anales de la Facultad de Medicina [Internet].* junio de 2018 [citado 29 de agosto de 2019];5(1):118-30. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2301-12542018000100118&lng=es&nrm=iso&tlng=es
59. Cuervo M, Moreno S, Aprea G, Garay M. Nevo anémico en la Neurofibromatosis tipo 1. Un probable nuevo criterio diagnóstico. *Dermatología Argentina.* 2016;22(4):5.
60. Naegeli O. Naevi anaemici und Recklinghausensche Krankheit. *Arch f Dermat [Internet].* 1 de octubre de 1916 [citado 12 de septiembre de 2019];121(5):742-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF01826957>
61. Marque M, Roubertie A, Jausent A, Carneiro M, Meunier L, Guillot B, et al. Nevus anemicus in Neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol.* noviembre de 2013;69(5):768-75.
62. Pan D, Liang P, Xiao H. Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumors: A case report and

- literature review. *Oncol Lett* [Internet]. julio de 2016 [citado 29 de agosto de 2019];12(1):637-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907302/>
63. Petrovska J, Kitanovska B, Bogdanovska S, Kuzmanoska S. Pheochromocytoma and Neurofibromatosis Type 1 in a Patient with Hypertension. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 15 de diciembre de 2015 [citado 29 de agosto de 2019];3(4):713-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877914/>
64. Jin R, Lin R, Hu S. Hypertension secondary to renal vasculopathy in an adolescent with Neurofibromatosis type 1: a case report. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(11):15584-7.
65. Ertürk E. Possible mechanisms of underlying thrombosis in Neurofibromatosis: a Neurofibromatosis case presenting with portal vein thrombosis. *DBU Florence Nightingale J Med* [Internet]. 7 de septiembre de 2017 [citado 29 de agosto de 2019];3(2-3):72-5. Disponible en: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/391581>
66. Stafstrom C, Staedtke V, Comi A. Epilepsy Mechanisms in Neurocutaneous Disorders: Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber Syndrome. *Front Neurol* [Internet]. 2017 [citado 29 de agosto de 2019];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00087/full>
67. Santoro C, Bernardo P, Coppola A, Pugliese U, Cirillo M, Giugliano T, et al. Seizures in children with Neurofibromatosis type 1: is Neurofibromatosis type 1 enough? *Ital J Pediatr* [Internet]. 22 de marzo de 2018 [citado 29 de agosto de 2019];

- 2019];44. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863905/>
68. Miguel C, Chaim T, Silva M, Louzã M. Neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder: a case study and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 25 de marzo de 2015 [citado 29 de agosto de 2019];11:815-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378869/>
69. Julian N, Edwards N, DeCrane S, Hingtgen C. Neurofibromatosis 1: Diagnosis and Management. *J Nurse Pract* [Internet]. 1 de enero de 2014 [citado 29 de agosto de 2019];10(1):30-5. Disponible en: [https://www.npjjournal.org/article/S1555-4155\(13\)00404-2/abstract](https://www.npjjournal.org/article/S1555-4155(13)00404-2/abstract)
70. Stevenson D, Viskochil D, Mao R. Legius Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47312/>
71. Benelli E, Bruno I, Belcaro C, Ventura A, Berti I. Legius syndrome: case report and review of literature. *Ital J Pediatr* [Internet]. 8 de febrero de 2015 [citado 7 de julio de 2019];41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323213/>
72. Carcavilla A, Santomé J, Pinto I, Sánchez J, Guillén E, Martín M, et al. Síndrome LEOPARD: una variante del síndrome de Noonan con fuerte asociación a miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 de mayo de 2013 [citado 12 de septiembre de 2019];66(5):350-6. Disponible en:

<http://www.revespcardiol.org/es-sindrome-leopard-una-variante-del-articulo-S030089321200601X>

73. Boyce A, Florenzano P, de Castro L, Collins M. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>
74. Gontero R, Ortiz A, Roverano S, Paira S. Síndrome Klippel-Trenaunay: comunicación de dos casos. *Rev Arg Reumatol.* 2017;28(1):42-7.
75. Francis J, Torres E, Sahagún F, Salazar J. Síndrome de Peutz-Jeghers. *Revista médica del hospital general.* 2005;68(2):99-105.
76. Mobini M, Vakili R, Vakili S. McCune-Albright Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Int. J. Pediatr.* 2014;4.
77. Cohen J, Levy H, Sloan J, Dariotis J, Biesecker B. Depression among adults with Neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. *Clinical Genetics* [Internet]. 2015 [citado 29 de agosto de 2019];88(5):425-30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cge.12551>
78. Tedesco M, Di Salvo G, Ratti G, Natale F, Calabrese E, Grassia C, et al. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in young patients with Neurofibromatosis type 1. *Am J Hypertens.* junio de 2001;14(6 Pt 1):559-66.
79. Jouhilahti E, Peltonen S, Heape A, Peltonen J. The Pathoetiology of Neurofibromatosis 1. *Am J Pathol* [Internet]. mayo de 2011 [citado 29 de agosto

de 2019];178(5):1932-9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081157/>

80. Khosrotehrani K, Bastuji S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical Risk Factors for Mortality in Patients With Neurofibromatosis 1: A Cohort Study of 378 Patients. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 de febrero de 2003 [citado 8 de julio de 2019];139(2):187-91. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/479189>

VII. ANEXOS

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



UNIVERSIDAD
TÉCNICA DE AMBATO



CONSENTIMIENTO INFORMADO INDIVIDUAL

INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL

HOSPITAL GENERAL AMBATO

Documento de Consentimiento Informado para el paciente del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) que se les invita a participar en el estudio de caso clínico sobre estudio "FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO"

Investigadores principales:

Estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Tutora: Dra. Esp. Patricia Paredes.

Sra. [REDACTED], representante legal del niño/a [REDACTED], el presente documento tiene por objeto exponerle el estudio que se pretende realizar:

Este estudio tiene como objetivo describir qué es, cómo se diagnóstica y las alternativas de manejo de la facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen, para lograr el reconocimiento precoz de esta patología neurológica poco frecuente en atención Primaria de Salud.

Para lo cual se recolectará datos a través de una revisión bibliográfica sistemática, que serán expuestos en el Análisis de Caso Clínico. El presente estudio mantendrá la identidad del participante en absoluta reserva, los datos relacionados con sus datos de filiación así como su condición en todas las fases desde su diagnóstico, tratamiento y seguimiento se irán registrando de manera anónima y no será divulgada.

La participación en este estudio no genera responsabilidades por parte de la investigador/o/a/os/as en cuanto proporcionar atención médica, tratamiento, terapias, o compensaciones económicas o de otra naturaleza al/ el participante, el beneficio descrito deriva del análisis de las oportunidades de mejora que contribuirán al perfeccionamiento del manejo de la patología en pacientes en situación similares con enfoque académico.

Su participación es voluntaria y usted y/o su representado podrán terminar su participación en cualquier momento del estudio, sin que esto suponga afectación en la calidad o calidez de la atención proporcionada por esta casa de salud.

Atentamente,

Ana Karina Valle Ocando

Dra. Esp Patricia Paredes.

Investigadoras

Tomado y Adaptado de OMS, Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI)

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, [REDACTED], con C.I. [REDACTED] representante legal del menor representante legal del niño [REDACTED], declaro haber conocido en detalle los alcances del presente documento, por lo cual, expreso mi voluntad de participar, junto a mi representado en el estudio **"FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO"** a su vez, autorizo a el/la investigadora/as/es a tomar los datos con fines académicos y de ser el caso, para divulgación científica con la metodología declarada en este documento y respetando las normas de bioética y protección de identidad.

Lugar y Fecha: Ambato, 26 de octubre de 2018

[REDACTED]
Firma

[REDACTED]
[REDACTED]

Tomado y Adaptado de OMS, Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI)

Anexo 2. DOCUMENTOS DE APROBACIÓN



APROBACIÓN DE SOLICITUD

La abajo firmante en calidad de **TUTORA** concede a la estudiante **Valle Ocando Ana Karina** CI.0501665830 y asigna el permiso no exclusivo para presentación de caso clínico reproducir el material enumerado anteriormente en esta y todas las ediciones posteriores, revisiones, versiones, trabajos derivados, traducciones, adaptaciones, materiales complementarios, ediciones personalizadas, y en publicidad y promoción de los mismos, en todos los idiomas, en todos los formatos y medios ahora conocidos o desarrollados en el futuro, en todo el mundo y en perpetuidad. El titular de los derechos que suscribe tiene el derecho de otorgar este permiso y declara que el uso del material tal como se establece en este documento no infringirá los derechos de ningún tercero.

Nombre: Dra. Esp. Patricia Paredes

Firma:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Paredes', is written over the 'Firma:' label.

Fecha: 13 de agosto de 2019

Tomado y adaptado de PERMISSION REQUEST AND LICENSE ELSEVIER

CONSEJO DIRECTIVO

FCS

Facultad DE Ciencias
De la Salud

Ambato, 21 de enero de 2019
Resolución CD-P-2019-0109

Señor/ita
VALLE OCANDO ANA KARINA
ESTUDIANTE
Carrera de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Presente.




De mi consideración:

El H. Consejo directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud, en sesión ordinaria del 21 de enero de 2019, en conocimiento del acuerdo UTA-UAT-FCS-2019-0002-A, suscrito por el Dr. Jesús Chicaiza Tayupanta, presidente de la Unidad de Titulación solicitando se apruebe la modalidad de titulación mediante **Análisis De Caso**, del/la Señor/ita VALLE OCANDO ANA KARINA, al respecto.

CONSEJO DIRECTIVO, RESUELVE:

- AUTORIZAR AL/A SEÑOR/ITA VALLE OCANDO ANA KARINA, ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA, OPTAR POR LA MODALIDAD DE GRADUACIÓN ANÁLISIS DE CASO CON EL TEMA "FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO", PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MEDICO/A.
- DESIGNAR COMO TUTOR DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN O TITULACIÓN, A LA DOCTORA ESP. PATRICIA PAREDES LASCANO, QUIEN DEBERÁ PRESENTAR UN INFORME BIMENSUAL DE SU AVANCE Y UNO AL FINAL, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 14 DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO TERMINAL DE TERCER NIVEL DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO.
- AUTORIZAR AL/A SEÑOR/ITA ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA LA ELABORACIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN O TITULACIÓN EN LOS PLAZOS ESTABLECIDOS EN LA DISPOSICIÓN GENERAL, INCISO TERCERO Y CUARTO DEL REGLAMENTO DE RÉGIMEN ACADÉMICO.

Atentamente,


Dr. Mg. Marcelo Ochoa Egas
Presidente



Anexo acuerdo UTA-UAT-FCS-2019-0002-A, documentación correspondiente
c.c. ~~Carpeta estudiantil~~
DOCTORA ESP. PATRICIA PAREDES LASCANO, Tutora



UNIVERSIDAD
TÉCNICA DE AMBATO

Cdla. Ingahurco

Teléfono (03) 3750268

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Teléfono(s): 032521081

Documento No. : UTA-CM-FCS-2019-0069-E

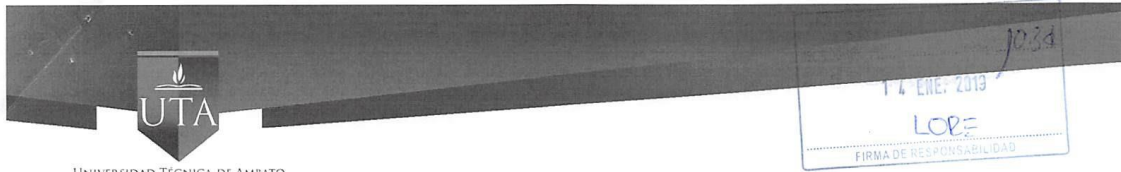
Fecha : 2019-01-28 10:07:38 GMT -05

Recibido por : Ana Elizabeth Chávez Solís

Para verificar el estado de su documento ingrese a

<https://documentos.uta.edu.ec>

con el usuario: "1702675636"



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
UNIDAD ACADÉMICA DE TITULACIÓN

Acuerdo Nro. UTA-UAT-FCS-2019-0002-A

Ambato, 14 de enero de 2019

Jesús Onorato Chicaiza Tayupanta

Presidente Unidad de Titulación FCS

La Unidad de Titulación de la Facultad de Ciencias de la Salud en sesión ordinaria efectuada el jueves 10 de enero de 2019, en conocimiento del memorando UTA-CM-FCS-2019-0019-M del 10 de enero de 2019 suscrito por la Doctora Sandra Villacís, Coordinadora de la Carrera de **MEDICINA**, mediante el que remite la solicitud del/la estudiante **VALLE OCANDO ANA KARINA**, según el Art. 11 del REGLAMENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE TERCER NIVEL DE GRADO EN LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO, **ACORDÓ** sugerir a **Consejo Directivo**:

APRUEBE la **MODALIDAD DE TITULACIÓN** del/la estudiante **VALLE OCANDO ANA KARINA** de la carrera de **MEDICINA**, de conformidad al cuadro anexo:

NOMBRE	MODALIDAD	TEMA PRELIMINAR	TUTOR
VALLE OCANDO ANA KARINA	Análisis de Caso	FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS I O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN EN PACIENTE PEDIÁTRICO ASINTOMÁTICO	Dra. Esp. Patricia Paredes Lascano

Documento firmado electrónicamente

Jesús Onorato Chicaiza Tayupanta



CONSEJO
DIRECTIVO

DR. M.SC. GALO NARANJO LÓPEZ
RECTOR

Dirección: Av. Colombia y Chile
Teléfono: (593) 2521134 / 0996688223
Ambato - Ecuador

www.uta.edu.ec

* Documento generado por Quiquix

1/1

Anexo 3. SOLICITUD DE PERMISO Y LICENCIA DERECHOS DE AUTOR



SOLICITUD DE PERMISO Y LICENCIA DERECHOS DE AUTOR – PUBLICACION

UNIVERSIDAD TECNICA DE AMBATO – HOSPITAL IESS AMBATO

Ambato, 13 de Agosto de 2019

La estudiante **Valle Ocando Ana Karina** CI. **0501665830** solicita permiso para utilizar / publicar la información del caso clínico del paciente [REDACTED], que se lo realizará de acuerdo a las normas legales y guardando los estatutos de confidencialidad de la información, con lo cual el paciente no será identificado bajo ninguna circunstancia, al médico tratante del mencionado paciente, a la **Dra. Esp. Patricia Paredes**, de la unidad asistencial Hospital General Ambato - IESS

INFORMACIÓN ORIGINAL DE LA FUENTE

TÍTULO DE TRABAJO / TÍTULO DEL PRODUCTO:

“Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o Enfermedad de Von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

UNIDAD ASISTENCIAL: Hospital General Ambato – IESS
TUTORA: Dra. Esp. Patricia Paredes
AUTORA: Ana Karina Valle Ocando



Ana Karina Valle Ocando

Tomado y adaptado de PERMISSION REQUEST AND LICENSE ELSEVIER

Anexo 4. AUTORIZACION HOSPITAL GENERAL AMBATO - IESS



Memorando Nro. IESS-HG-AM-DIN-2019-0615-M

Ambato, 21 de agosto de 2019

PARA: Sr. Dr. Mgs. Willan Patricio Robles Abarca
Director Médico, Hospital General - Ambato

ASUNTO: AUTORIZACIÓN PARA DESARROLLO DE CASO CLÍNICO IRM
ANA VALLE,

De mi consideración:

Luego de expresarle un cordial saludo, en referencia al Oficio s/n del 13 de agosto de 2019, me permito informar que luego de haber revisado el proyecto para el desarrollo del caso clínico con el tema denominado "**FACOMATOSIS TIPO NEUROFIBROMATOSIS 1 o ENFERMEDAD DE VON RICKILGHAUSEN EN PACIENTE PPEDIÁTRICO SINTOMÁTICO**" al Srta. estudiante Ana Karina Valle Ocando de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, está **AUTORIZADO** para el desarrollo de dicho proyecto de investigación .

Debiendo recalcar que una vez terminada su investigación debe entregar a éste departamento el trabajo final para su revisión y aprobación antes de la entrega a la Universidad, para evitar juicios de valor que puedan manchar el prestigio y buen nombre institucional.

Por lo que muy comedidamente solicito se le brinde las facilidades pertinentes.

Con sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

Dr. Angel Geovanny Romo López
RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCENCIA, HOSPITAL GENERAL - AMBATO

jo

Anexo 5. PLANIFICACIÓN



UNIVERSIDAD
TÉCNICA DE AMBATO



FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD

ANEXO 13

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 03 de agosto de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando
Modalidad de titulación: Análisis de caso
Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”
Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 100%

Fecha	Actividad
04-07-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadoros y defensa (Presencial – Tutor).
05-07-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadoros y defensa
08-07-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadoros y defensa
09-07-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadoros y defensa
10-07-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadoros y defensa
11-07-2019	Elaboración del artículo científico (Presencial – Tutor).
12-07-2019	Elaboración del artículo científico
15-07-2019	Elaboración del artículo científico

Anexo 6-12. PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA (MENSUAL)



UNIVERSIDAD
TÉCNICA DE AMBATO



FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD

ANEXO 6

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 28 de febrero de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: "Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático"

Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:

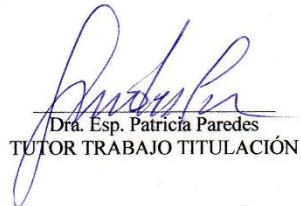
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 15%

Fecha	Actividad
04-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación
05-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación
06-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación
07-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación (Presencial – Tutor).
08-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación
11-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación
12-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación
13-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación
14-02-2019	Resumen del caso clínico, objetivos, justificación (Presencial – Tutor).
15-02-2019	Recolección de datos y desarrollo del caso clínico
18-02-2019	Recolección de datos y desarrollo del caso clínico
19-02-2019	Recolección de datos y desarrollo del caso clínico

20-02-2019	Recolección de datos y desarrollo del caso clínico
21-02-2019	Recolección de datos-desarrollo del caso clínico (Presencial – Tutor).
22-02-2019	Recolección de datos-desarrollo del caso clínico
25-02-2019	Recolección de datos-desarrollo del caso clínico
26-02-2019	Recolección de datos-desarrollo del caso clínico
27-02-2019	Recolección de datos-desarrollo del caso clínico
28-02-2019	Recolección de datos-desarrollo del caso clínico (Presencial – Tutor).

OBSERVACIONES:



Dra. Esp. Patricia Paredes
TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

ANEXO

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 04 de abril de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

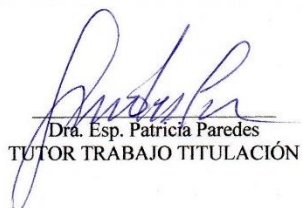
Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 30%

Fecha	Actividad
06-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
07-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos (Presencial – Tutor).
08-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
11-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
12-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
13-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
14-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos (Presencial – Tutor).
15-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
18-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
19-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
20-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
21-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos (Presencial – Tutor).

22-03-2019	Análisis clínico, factores de riesgo y pronósticos
25-03-2019	Revisión de la estructura de la historia clínica
26-03-2019	Revisión de la estructura de la historia clínica
27-03-2019	Revisión de la estructura de la historia clínica
28-03-2019	Revisión de la estructura de la historia clínica (Presencial – Tutor).
29-03-2019	Revisión de la estructura de la historia clínica

OBSERVACIONES:



Dra. Esp. Patricia Paredes
TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

ANEXO

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 02 de mayo de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:

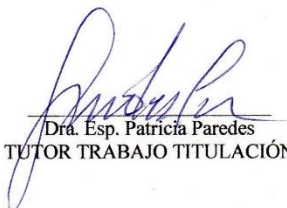
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 45%

Fecha	Actividad
01-04-2019	Revisión de la estructura de la historia clínica
02-04-2019	Revisión de la estructura de la historia clínica
03-04-2019	Selección de material anexo para la elaboración de la historia clínica
04-04-2019	Selección material de anexos para caso clínico (Presencial – Tutor).
05-04-2019	Selección material de anexos para caso clínico
08-04-2019	Selección material de anexos para caso clínico
09-04-2019	Selección material de anexos para caso clínico
10-04-2019	Selección material de anexos para caso clínico
11-04-2019	Selección material de anexos para caso clínico (Presencial – Tutor).
12-04-2019	Revisión y selección de bibliografía actualizada
15-04-2019	Revisión y selección de bibliografía actualizada
16-04-2019	Revisión y selección de bibliografía actualizada

17-04-2019	Revisión y selección de bibliografía actualizada
22-04-2019	Revisión y selección de bibliografía actualizada
23-04-2019	Análisis de puntos críticos
24-04-2019	Análisis de puntos críticos
25-04-2019	Análisis de puntos críticos (Presencial – Tutor).
26-04-2019	Análisis de puntos críticos
29-04-2019	Análisis general del caso clínico
30-04-2019	Análisis general del caso clínico

OBSERVACIONES:



Dra. Esp. Patricia Paredes
TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

ANEXO

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 30 de mayo de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

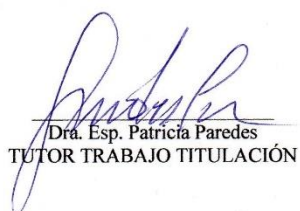
Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 60%

Fecha	Actividad
01-05-2019	Análisis general del caso clínico
02-05-2019	Análisis general del caso clínico (Presencial – Tutor).
06-05-2019	Selección de información para marco teórico
07-05-2019	Selección de información para marco teórico
08-05-2019	Selección de información para marco teórico
09-05-2019	Selección de información para marco teórico (Presencial – Tutor).
13-05-2019	Selección de información para marco teórico
14-05-2019	Selección de información para marco teórico
15-05-2019	Estructuración del marco teórico
16-05-2019	Estructuración del marco teórico (Presencial – Tutor).
17-05-2019	Estructuración del marco teórico
20-05-2019	Estructuración del marco teórico

21-05-2019	Estructuración del marco teórico
22-05-2019	Estructuración del marco teórico
23-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico (Presencial – Tutor).
27-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico
28-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico
29-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico
30-05-2019	Análisis de resultados e informe final (Presencial – Tutor).
31-05-2019	Análisis de resultados e informe final

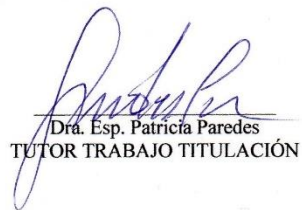
OBSERVACIONES:



Drá. Esp. Patricia Paredes
TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

21-05-2019	Estructuración del marco teórico
22-05-2019	Estructuración del marco teórico
23-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico (Presencial – Tutor).
27-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico
28-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico
29-05-2019	Desarrollo del Marco Metodológico
30-05-2019	Análisis de resultados e informe final (Presencial – Tutor).
31-05-2019	Análisis de resultados e informe final

OBSERVACIONES:



Drá. Esp. Patricia Paredes
TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

ANEXO 6

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 04 de julio de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

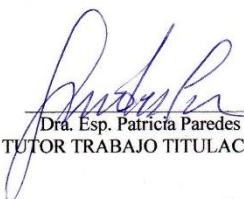
Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 75%

Fecha	Actividad
03-06-2019	Análisis de resultados e informe final
04-06-2019	Análisis de resultados e informe final
03-06-2019	Análisis de resultados y confección del informe final
04-06-2019	Análisis de resultados y confección del informe final
05-06-2019	Organización final del marco teórico
06-06-2019	Organización final del marco teórico (Presencial – Tutor)
07-06-2019	Organización final del marco teórico
10-06-2019	Organización final del marco teórico
11-06-2019	Organización final del marco teórico
12-06-2019	Redacción final del análisis del caso clínico
13-06-2019	Redacción final del análisis del caso clínico (Presencial – Tutor)
14-06-2019	Redacción final del análisis del caso clínico
17-06-2019	Redacción final del análisis del caso clínico

18-06-2019	Redacción final del análisis del caso clínico
19-06-2019	Revisión de redacción del caso clínico
20-06-2019	Revisión de redacción del caso clínico (Presencial – Tutor)
21-06-2019	Revisión de redacción del caso clínico
24-06-2019	Revisión de redacción del caso clínico
25-06-2019	Revisión de redacción del caso clínico
26-06-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
27-06-2019	Revisión final de la bibliografía incluida (Presencial – Tutor)
28-06-2019	Revisión final de la bibliografía incluida

OBSERVACIONES:



Dra. Esp. Patricia Paredes
TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

ANEXO

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 02 de agosto de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

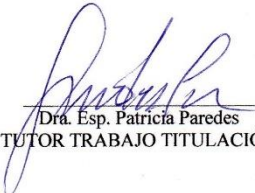
Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 90%

Fecha	Actividad
01-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
02-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
03-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
04-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida (Presencial – Tutor)
05-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
08-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
09-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
10-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
11-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida (Presencial – Tutor)
12-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
15-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida
16-07-2019	Revisión final de la bibliografía incluida

17-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
18-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico (Presencial – Tutor)
19-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
22-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
23-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
24-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
25-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico (Presencial – Tutor)
26-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
29-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
30-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
31-07-2019	Aprobación del informe final del caso clínico

OBSERVACIONES:



Dra. Esp. Patricia Paredes
TUTOR TRABAJO TITULACIÓN



ANEXO

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 03 de septiembre de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

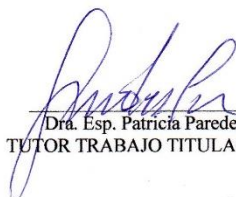
Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:
21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 100%

Fecha	Actividad
01-08-2019	Revisión del informe final del caso clínico (Presencial – Tutor).
02-08-2019	Revisión del informe final del caso clínico
05-08-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
06-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
07-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
08-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa (Presencial – Tutor).
09-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
12-08-2019	
13-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
14-08-2019	Elaboración del artículo científico

15-08-2019	Elaboración del artículo científico (Presencial – Tutor).
16-08-2019	Elaboración del artículo científico
19-08-2019	Elaboración del artículo científico
20-08-2019	Elaboración del artículo científico
21-08-2019	Elaboración del artículo científico
22-08-2019	Elaboración del artículo científico (Presencial – Tutor).
23-08-2019	Elaboración del artículo científico.
26-08-2019	Elaboración del artículo científico
27-08-2019	Elaboración del artículo científico
28-08-2019	Elaboración del artículo científico
29-08-2019	Elaboración del artículo científico (Presencial – Tutor).
30-08-2019	Revisión del formato final del artículo científico

OBSERVACIONES:


 Dra. Esp. Patricia Paredes
 TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

Anexo 13. PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA (INFORME FINAL)



ANEXO 13

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 03 de septiembre de 2019

Nombre de la estudiante: Ana Karina Valle Ocando

Modalidad de titulación: Análisis de caso

Tema de trabajo de titulación: “Facomatosis tipo Neurofibromatosis 1 o enfermedad de von Recklinghausen en paciente pediátrico asintomático”

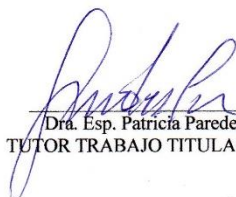
Fecha de aprobación de la propuesta de titulación por Consejo Directivo:
 21 de enero de 2019

PORCENTAJE DE AVANCE DE ACUERDO CON EL CRONOGRAMA: 100%

Fecha	Actividad
01-08-2019	Revisión del informe final del caso clínico (Presencial – Tutor).
02-08-2019	Revisión del informe final del caso clínico
05-08-2019	Aprobación del informe final del caso clínico
06-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
07-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
08-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa (Presencial – Tutor).
09-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
12-08-2019	
13-08-2019	Finalización del caso clínico, impresión, solicitud de calificadores y defensa
14-08-2019	Elaboración del artículo científico

15-08-2019	Elaboración del artículo científico (Presencial – Tutor).
16-08-2019	Elaboración del artículo científico
19-08-2019	Elaboración del artículo científico
20-08-2019	Elaboración del artículo científico
21-08-2019	Elaboración del artículo científico
22-08-2019	Elaboración del artículo científico (Presencial – Tutor).
23-08-2019	Elaboración del artículo científico.
26-08-2019	Elaboración del artículo científico
27-08-2019	Elaboración del artículo científico
28-08-2019	Elaboración del artículo científico
29-08-2019	Elaboración del artículo científico (Presencial – Tutor).
30-08-2019	Revisión del formato final del artículo científico

OBSERVACIONES:


 Dra. Esp. Patricia Paredes
 TUTOR TRABAJO TITULACIÓN

Anexo 14. LEY ORGANICA DE SALUD

Tipo de norma:	Ley 67
Publicado:	Registro Oficial Suplemento 423 del 22-Dec-2006
Última reforma:	12-Apr-2017
Estado:	Reformado

CAPITULO III-A

DE LAS ENFERMEDADES CATASTROFICAS Y RARAS O HUERFANAS

Nota: Capítulo agregado por Ley No. 0, publicada en Registro Oficial 625 de 24 de Enero del 2012 .

Art. ...(1).- El Estado ecuatoriano reconocerá de interés nacional a las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas; y, a través de la autoridad sanitaria nacional, implementará las acciones necesarias para la atención en salud de las y los enfermos que las padezcan, con el fin de mejorar su calidad y expectativa de vida, bajo los principios de disponibilidad, accesibilidad, calidad y calidez; y, estándares de calidad, en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, habilitación y curación. Las personas que sufran estas enfermedades serán consideradas en condiciones de doble vulnerabilidad.

Nota: Artículo agregado por Ley No. 0, publicada en Registro Oficial 625 de 24 de Enero del 2012 .

Art. ...(2).- Son obligaciones de la autoridad sanitaria nacional:

a) Emitir protocolos para la atención de estas enfermedades, con la participación de las sociedades científicas, las mismas que establecerán las directrices, criterios y procedimientos de diagnóstico y tratamiento de las y los pacientes que padezcan enfermedades raras o huérfanas;

b) Promover, coordinar y desarrollar, conjuntamente con organismos especializados nacionales e internacionales públicos y privados, investigaciones para el estudio de las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas con la finalidad de favorecer diagnósticos y tratamientos tempranos en pro de una mejor calidad y expectativa de vida; En aquellos, casos en los que al Sistema Nacional de Salud le resulte imposible emitir el diagnóstico definitivo de una enfermedad, la autoridad sanitaria nacional implementará todas las acciones para que estos casos sean investigados en instituciones internacionales de la salud con la finalidad de obtener el diagnóstico y tratamiento correspondiente.

c) Controlar y regular, en coordinación con los organismos competentes, a las compañías de seguros y prestadoras de servicios de medicina prepagada en lo referente a la oferta de coberturas para enfermedades consideradas raras o huérfanas. Las compañías de seguros y las empresas privadas de salud y medicina prepagada, en el marco de las políticas definidas por la autoridad sanitaria nacional y de la presente Ley, estarán obligadas a cumplir las coberturas comprometidas en los respectivos contratos de seguro sin que puedan negar dicha cobertura a pretexto del apareamiento posterior de enfermedades consideradas catastróficas y raras o huérfanas.

d) Controlar que los prestadores de servicios de salud mantengan la búsqueda activa de casos relacionados con las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas, de conformidad con el Sistema de Vigilancia Epidemiológica que incluya el registro de los pacientes que sufran este tipo de enfermedades.

e) Implementar las medidas necesarias que faciliten y permitan la adquisición de medicamentos e insumos especiales para el cuidado de enfermedades consideradas raras o huérfanas en forma oportuna, permanente y gratuita para la atención de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.

f) Establecer, en forma conjunta con las organizaciones de pacientes y científicas, acciones para divulgar y promover el conocimiento de las enfermedades raras y huérfanas.

Nota: Artículo agregado por Ley No. 0, publicada en Registro Oficial 625 de 24 de Enero del 2012 .

Art. ...(3).- La autoridad sanitaria nacional **creará e implementará un sistema de registro e información de pacientes que padezcan enfermedades raras o huérfanas y requerirá los reportes que en forma obligatoria deberán remitir todas las instituciones prestadoras de servicios de salud de los sectores públicos y privados respecto de los pacientes que sean diagnosticados o aquellos en los cuales no se pudiese emitir el diagnóstico definitivo.**

El organismo encargado de la política migratoria y las instituciones diplomáticas coordinarán con la autoridad sanitaria nacional y con el ministerio encargado de la inclusión económica y social, la implementación del registro de personas residentes en el extranjero que padezcan enfermedades raras o huérfanas, a fin de brindar atención oportuna en el país de residencia y de ser el caso en el territorio nacional.

Nota: Artículo agregado por Ley No. 0, publicada en Registro Oficial 625 de 24 de Enero del 2012 .

Art. ...(4).- La autoridad sanitaria nacional promoverá acciones destinadas a la capacitación, a nivel de pregrado, postgrado y la educación permanente, para todo el personal y profesionales de la salud, a fin de divulgar el conocimiento científico de las enfermedades raras o huérfanas.

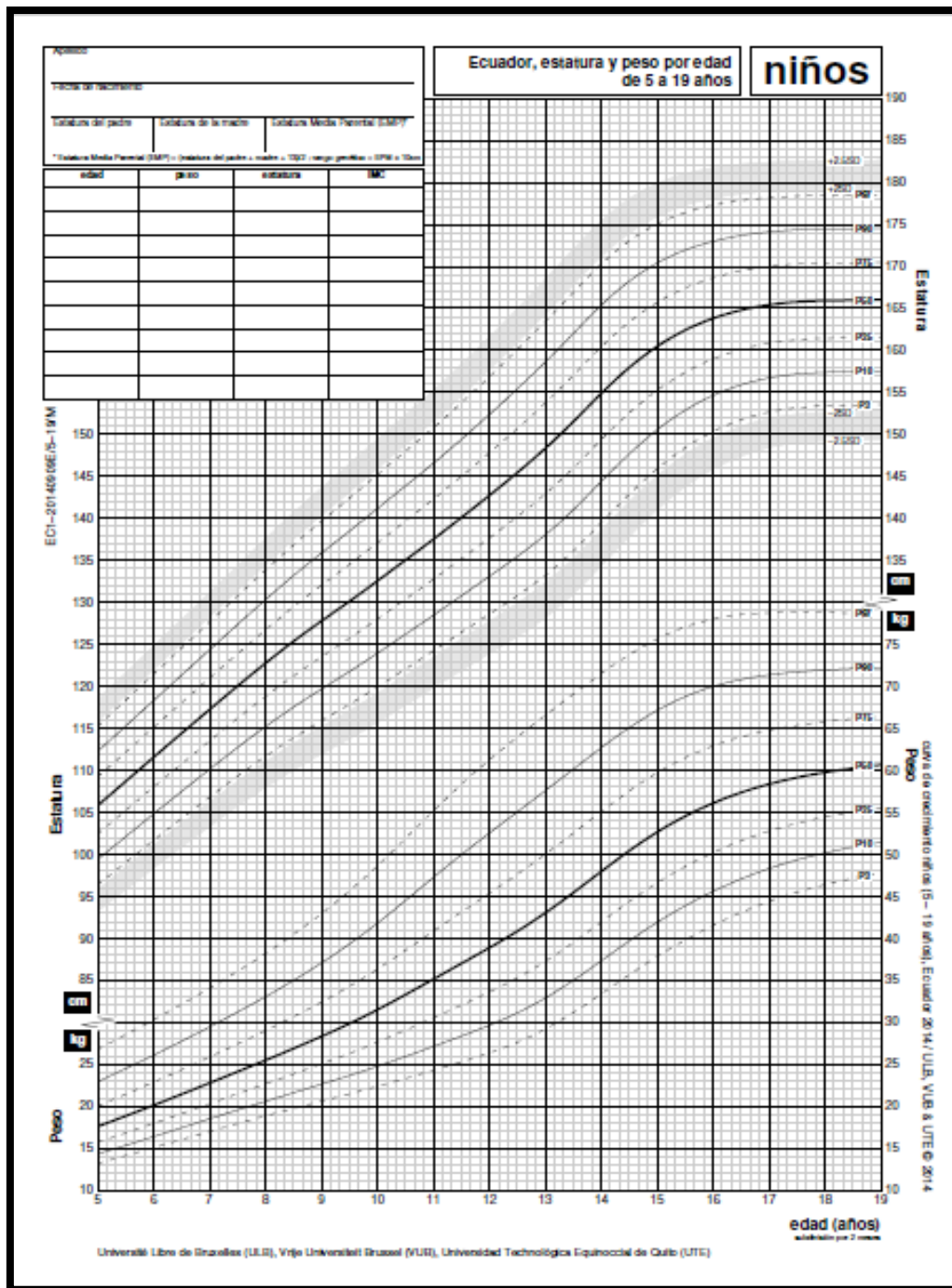
Nota: Artículo agregado por Ley No. 0, publicada en Registro Oficial 625 de 24 de Enero del 2012 .

Art. ...(5).- La Autoridad Sanitaria nacional regulará la producción e importación de medicamentos e insumos especiales para tratar enfermedades consideradas raras o huérfanas; y, procurará a través de la normativa que expida para el efecto, la provisión suficiente y necesaria de tales medicamentos para los pacientes según sus necesidades.

La Autoridad Sanitaria nacional promoverá los mecanismos que permitan a las y los pacientes que sufran estas enfermedades, el acceso a los medicamentos e insumos especiales para su tratamiento.

Nota: Artículo agregado por Ley No. 0, publicada en Registro Oficial 625 de 24 de Enero del 2012 .

Anexo 15. CURVA DE CRECIMIENTO NIÑOS (5 – 19 años) Ecuador 2014 / ULB, VUB & UTE



Referencia: Proyecto realizado con la colaboración de: Universit  Libre de Bruxelles (U.L.B.), Vrije Universiteit Brussel (V.U.B.) y Universidad Tecnológica Equinoccial (U.T.E. - Quito) y un programa CUD por Monnier, Y. Lepage, G. Pierard, A. Lepage, C. Reynaerts, J. Cruz-Albornoz (logística), R. Buitron, W. Tarupi, J. Campbell, y los estudiantes del quinto y sexto semestre académico 2011-2012 de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo

Anexo 16. ESCALA DE VALORACIÓN FUERZA MUSCULAR MRC (MEDICAL RESEARCH COUNCIL)

The patient's effort is graded on a scale of 0-5:

- Grade 5: Muscle contracts normally against full resistance.
- Grade 4: Muscle strength is reduced but muscle contraction can still move joint against resistance.
- Grade 3: Muscle strength is further reduced such that the joint can be moved only against gravity with the examiner's resistance completely removed. As an example, the elbow can be moved from full extension to full flexion starting with the arm hanging down at the side.
- Grade 2: Muscle can move only if the resistance of gravity is removed. As an example, the elbow can be fully flexed only if the arm is maintained in a horizontal plane.
- Grade 1: Only a trace or flicker of movement is seen or felt in the muscle or fasciculations are observed in the muscle.
- Grade 0: No movement is observed.

Clinical grading scale employed for functional assessments

- Grade 0: normal.
- Grade 1: no disability; minor sensory signs or areflexia.
- Grade 2: mild disability; ambulatory for >200 m; mild weakness in one or more limbs and sensory impairment.
- Grade 3: moderate disability; ambulatory for >50 m without stick; moderate weakness MRC Grade 4 and sensory impairment.
- Grade 4: severe disability; able to walk >10 m with support of stick; motor weakness MRC Grade 4 and sensory impairment.
- Grade 5: requires support to walk 5 m; marked motor and sensory signs.
- Grade 6: cannot walk 5 m, able to stand unsupported and able to transfer to wheelchair, able to feed independently.
- Grade 7: bedridden, severe quadriparesis; maximum strength MRC grade 3.
- Grade 8: respirator and/or severe quadriparesis; maximum strength MRC grade 2.
- Grade 9: respirator and quadriplegia.
- Grade 10: dead.

Referencia: Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981

Anexo 17. ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LABORATORIO (BIOMETRÍA HEMÁTICA Y QUÍMICA SANGUÍNEA)

a) Biometría Hemática:

Análisis: En la primera consulta se le solicitó pruebas de laboratorio de rutina a razón de control de niño sano, obteniéndose una batería de pruebas hematológicas con resultados normales. Importante destacar que los valores, que fueron comparados con la literatura, son referenciales ya que existen pequeñas variaciones laboratorio-dependiente. Con un recuento de glóbulos rojos de 5,33 millones/u (rango normal: 4 a 5,2 entre los 6 y 12 años de edad), una concentración de Hemoglobina de 14,5 g/dl (valor promedio: 13 g/dl \pm 1,5 g/dl entre los 6 y 12 años de edad) y Hematocrito de 44,5 % dl (rango normal: 37 a 39% entre los 6 y 12 años de edad), con Volumen Corpuscular Medio (MCV) de 84,0 fL, Hemoglobina corpus media (MCH) de 27,3 pg y Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (MCHC) de 32,7 g/dl se descarta cuadro de Anemia. El recuento leucocitario de $7,80 \times 10^3$ corresponde a un valor en parámetros normales (valor promedio: 8×10^3 y rango normal de 5 a 13×10^3 entre los 6 y los 12 años), con una formula equilibrada: Neutrófilos de 56,1% (valor promedio: 50% y rango normal de 30 a 60% entre los 6 y los 12 años), Linfocitos de 35,5% (valor promedio: 40% entre los 6 y los 12 años), Monocitos de 5,8% (rango normal: 1 a 10% entre los 2 meses y 16 años), Eosinófilos de 2,0% (rango normal: 1 a 3% entre los 6 y los 16 años de edad) y Basófilos 0,6%, que descarta procesos infecciosos, inflamatorios o autoinmunitarios. El paciente no presenta trombofilia ni trombocitopenia, con un recuento de plaquetario de 357.000, dentro del rango normal de 150.000 a $450.000/\text{mm}^3$

b) Química sanguínea

Análisis: En cuanto a la batería de pruebas de química sanguínea solicitada por efectos de control, tampoco se reportaron novedades. Con un valor de Glucosa de 85,5 mg/dl (rango normal: 70 a 100 mg/dl) es decir dentro de parámetros normales, se descarta hiperglicemia o diabetes, que debe ser considerado por el antecedente de esta patología en la familia materna. La función renal es adecuada para la edad, con un valor de Creatinina de 0,4 mg/dl (rango normal: 0,3 a 0,7 mg/dl entre los 2 y los 12 años). La función hepática es normal con valores de enzimas hepáticas Aspartato aminotransferasa o Transaminasa Glutámico-Oxalacética (SGOT) de 26 mg/dl y Alanina Aminotransferasa o Transaminasa Glutámico Pirúvica (SGTP) de 17 mg/dl, ambas dentro del rango normal para niños de 10 a 35 mg/dl. La concentración de proteínas séricas totales es de 8,2 mg/dl (rango normal: 6,4 a 8,3 mg/dl) que corrobora el dato anteriormente mencionado; la Albúmina presenta una concentración de 4,8 mg/dl (rango normal: 3,4 a 5,4 g/dL) y las globulinas de 3,2 mg/dl (rango normal: 2,0 a 3,5 g/dL). Se valoró Amilasa con un valor normal de 73 U/L (rango normal: 0 a 137 U/L). Finalmente, los electrolitos séricos como Sodio (Na) en concentración de 139 mEq/L, Potasio (K) en 4,90 mEq/L y Cloro (CL) en 100,0 mEq/L

VIII. TABLAS

Tabla 1. SIGNOS VITALES Y ANTROPOMETRÍA

FECHA	TEMPERATURA	FC	FR	TALLA	PESO	PERCENTILES
26/01/2017	36,8°C	98 lpm	24 rpm	111cm	17,4 kg	Peso: Z-2 Talla: Z-2
18/09/2018	36,3°C	86 lpm	22 rpm	120 cm	19 kg	Peso: Z-2 Talla: Z-2

Fuente: Historia clínica. **Elaborado por:** Ana Karina Valle Ocando

Tabla 2. CUADRO REFERENCIAL (ECUADOR) DE PESO Y TALLA EN NIÑOS DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 10 AÑOS DE EDAD. Anexo 15

Edad	Peso medio (kg)	Talla (cm)
Recién nacido	3,47	50,06
3 meses	6,26	60,44
6 meses	8,02	66,81
9 meses	9,24	71,10
1 año	9,20	73,50
2 años	11,80	84,90
3 años	13,70	93,70
4 años	15,30	100,80
5 años	17,20	107,10
6 años	19,40	112,80
7 años	21,90	118,30
8 años	24,60	123,700
9 años	27,70	128,9
10 años	29,90	133,80

Referencia: MÉDICOS ECUADOR: guía médica [Internet]. Ecuador; medicosecuador.com c2000 - 2013; [citado: 2019 Oct 01]. Disponible en: <http://www.medicosecuador.com/espanol/noticias/nocitia24.htm>

Tabla 3. EVALUACIÓN MOTORA:

Fuerza:	5/5 de acuerdo a la escala MRC. Anexo 16.
Tono:	Conservado. No se evidencia hipertonia, hipotonia, rigidez ni laxitud.
Trofismo:	Conservado. No se evidencia aplasias/atrofias
ROT:	Reflejo osteotendinoso patelar normal.
Reflejos cutáneos	Reflejo cutáneo abdominal conservado.
Marcha:	Adecuada
Postura:	Conservada.

Fuente: Examen físico. **Elaborado por:** Ana Karina Valle Ocando

Tabla 4. EVALUACIÓN PARES CRANEALES:

Nº	Nombre y tipo de nervio	Resultado
I	Olfatorio (sensitivo)	Olfación conservada
II	Optico (sensitivo)	Visión conservada
III	Oculomotor (motor)	Elevación, aducción, torsión interna y aducción, torsión externa y abducción oculares conservados; tono palpebral conservado, pupilas isocóricas normorreactivas.
IV	Troclear (motor)	Descenso, torsión interna y abducción oculares conservados.
V	Trigémino (mixto)	Movimientos masticatorios conservados; sensibilidad facial y bucal conservados.
VI	Abducens (motor)	Abducción ocular conservado
VII	Facial (mixto)	Movimiento gesticular conservado; salivación y lagrimeo conservados.
VIII	Acústico (sensitivo)	Audición aparentemente normal; equilibrio conservado.
IX	Glossofaríngeo (mixto)	Reflejo de náusea conservado.
X	Vago (mixto)	Elevación del paladar conservado.
XI	Espinal accesorio (motor)	Movimientos de cabeza y cuello simétricos, conservados.
XII	Hipogloso (motor)	Movimiento de la lengua conservado..

Fuente: Examen físico. **Elaborado por:** Ana Karina Valle Ocando

Tabla 5. BIOMETRÍA HEMÁTICA (28/01/2017).

BIOMETRÍA HEMÁTICA	RESULTADOS
Recuento leucocitario	7,80 x 10 ³
Recuento de glóbulos rojos	5,33 M/uL
Hemoglobina	14,5 g/dl
Hematocrito	44,5 %
Volumen Corpus Medio (MCV)	84,0 fL
Hemoglobina corpus media (MCH)	27,3 pg
Concentración hb corpus media	32,7 g/dl
Recuento de plaquetas	357.000/mm ³
Neutrófilos	56,1%
Linfocitos	35,5%
Monocitos	5,8%
Eosinófilos	2,0%
Basófilos	0,6%

Fuente: Laboratorio clínico del Hospital General Ambato IESS.

Elaborado por: Ana Karina Valle Ocando.

Tabla 6. QUÍMICA SANGUÍNEA (28/01/2017).

QUÍMICA SANGUÍNEA	RESULTADOS
Glucosa	85,5 mg/dl
Creatinina	0,4 mg/dl
Ast (SGOT)	26 mg/dl
Alt (SGTP)	17 mg/dl
Amilasa	73 U/L
Sodio	139 mEq/L
Potasio sérico	4,90 mEq/L
Cloro sérico	100,0 mEq/L
Proteínas totales	8,2 mg/dl
Albumina	4,8 mg/dl
Globulinas	3,2 mg/dl

Fuente: Laboratorio clínico del Hospital General Ambato IESS.

Elaborado por: Ana Karina Valle Ocando.

Tabla 7. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR SIMPLE (26/02/2017). Imagen 7.

ESTUDIO	RESULTADO
Resonancia	Lesión nodular de 1cm x 1cm localizada a nivel del bulbo raquídeo, hiperintensa en T2 de bordes definidos, visible en el corte sagital y coronal.
IDG: Neurofibroma.	

Fuente: Imagenología del Hospital General Ambato IESS.

Elaborado por: Ana Karina Valle Ocando.

Tabla 8. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CONTRASTADA (26/02/2017) Imagen 8.

ESTUDIO	RESULTADO
Resonancia con contraste	Imagen nodular hiperintensa en la secuencia de T2 localizada en el bulbo raquídeo, observada solo en el corte sagital, la cual mide 10 x 8 mm, sin modificación tras la administración del medio de contraste paramagnético.
<i>IDG: Nódulo en bulbo raquídeo en probable relación con neurofibroma.</i>	

Fuente: Imagenología del Hospital General Ambato IESS.

Elaborado por: Ana Karina Valle Ocando.

Tabla 9. CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE LA NF1 SEGÚN INS (1988).

1.	Al menos 6 manchas café con leche de 5 mm o más en prepúberes y de 15 mm o más en púberes.
2.	Efélides axilares y/o inguinales (signo de Crowe).
3.	Al menos 2 neurofibromas cutáneos o un neurinoma plexiforme.
4.	Glioma óptico.
5.	Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas pigmentarios de iris).
6.	Displasia del esfenoides o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis.
7.	Antecedente comprobado de NF1 en familiar de primer grado.

Referencia: Neurofibromatosis. NIH Consens Statement Online 1987.

IX. IMÁGENES

Imagen 1. CUBIERTA DE MIELINA DEL AXÓN DE UNA NEURONA.



Representación gráfica esquemática del axón de una neurona. En este caso, la célula que forma la vaina de mielina es una Oligodendroglia, en el SNC. En el Sistema nervioso periférico la forma la célula de Schwann.

Dibujado y retocado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Science life. The mouse with sleeper toxins. [Internet] E.E.U.U.: UChicago Medicine. 2010 Sept. [Citado 2019 Sept 17]. Disponible en: <https://sciencelife.uchospitals.edu/2010/09/20/the-mouse-with-sleeper-toxins/>

Imagen 2. y 3. MANCHAS “CAFÉ CON LECHE” (MCCL) DEL PACIENTE EN ESTUDIO



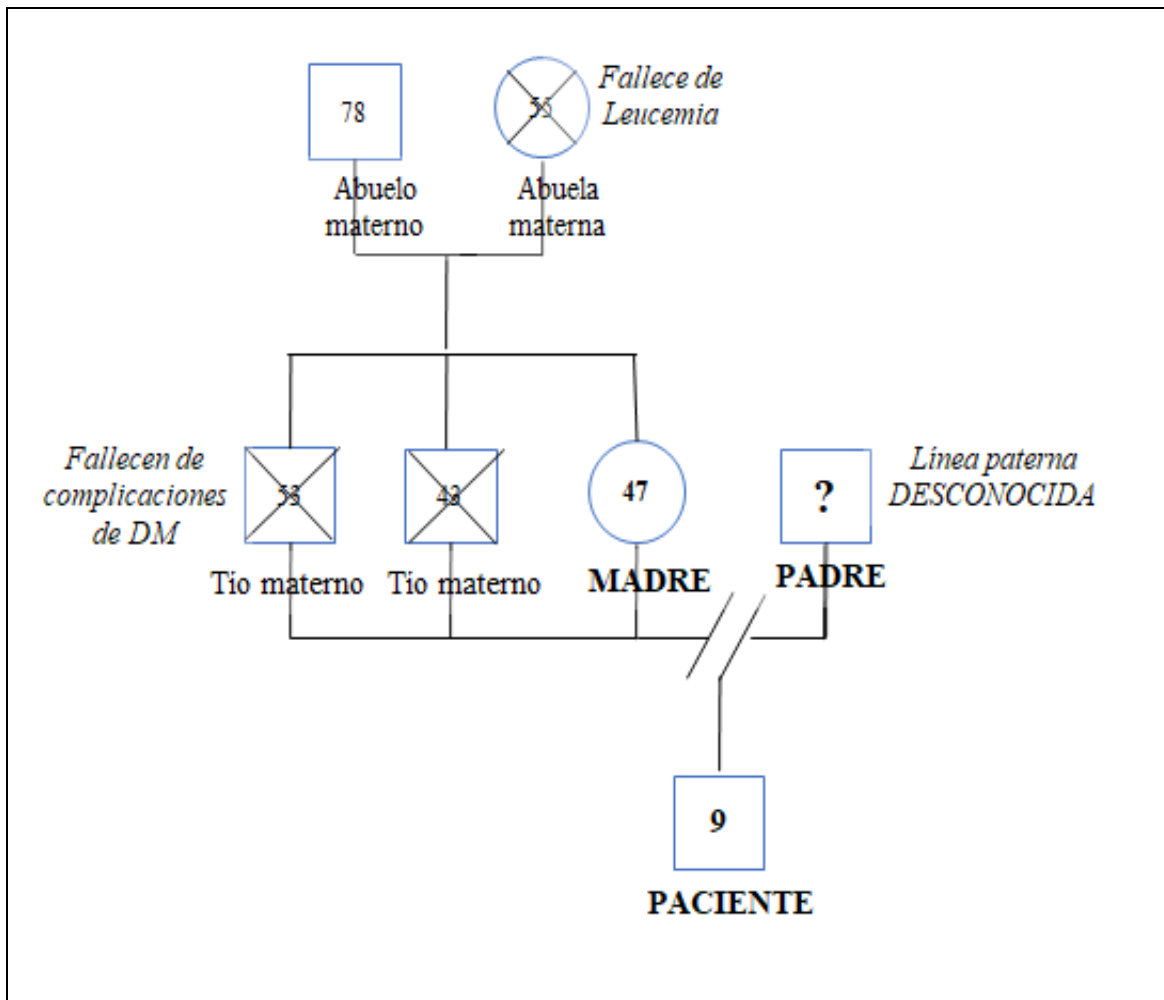
Fotografías del paciente del presente caso clínico en donde se observan las manchas café con leche (MCCL) distribuidas ampliamente en tórax, dorso y abdomen. En la Imagen 1. se observa en la región supraclavicular y en la Imagen 2. En región lumbar. Se describen como máculas hiperpigmentarias de coloración achocolatada, con bordes irregulares pero claramente definidos de la piel normal, de diámetros variados de unos cuantos milímetros a varios centímetros.

Imagen 4. EFÉLIDES AXILARES DEL PACIENTE EN ESTUDIO



Fotografía del paciente del presente caso clínico en donde se observan las efélides o pecas en la región axilar, descritas como lesiones numerosas, ligeramente sobrelevadas, sésiles, discretamente pigmentadas,

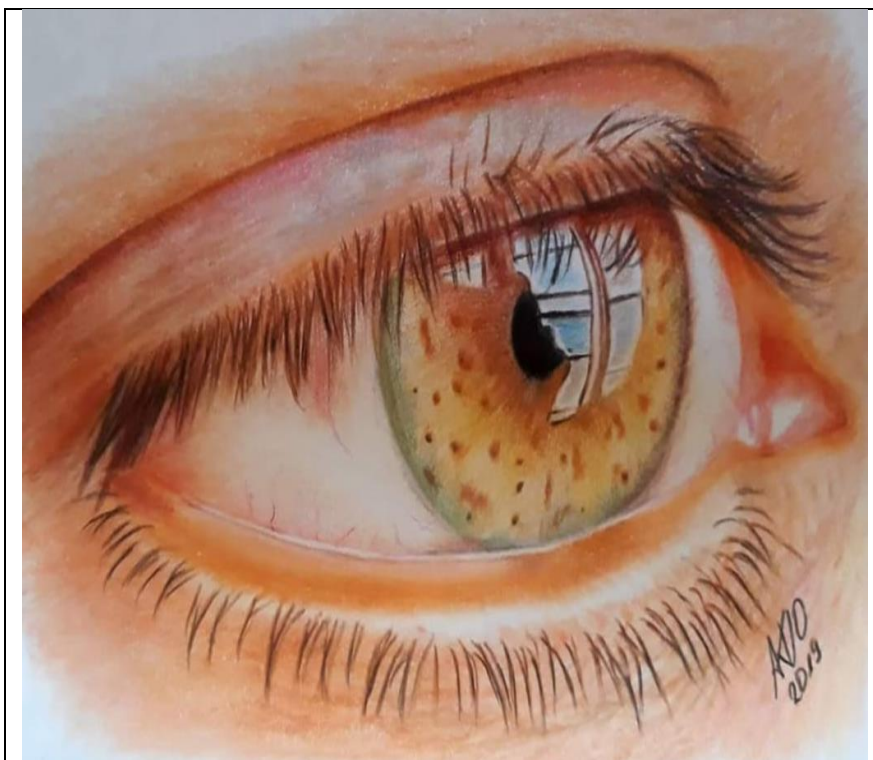
Imagen 5. GENOGRAMA



Genograma del paciente. Consta la línea materna en la que existen antecedentes patológicos familiares. La línea paterna es desconocida (padres se separaron al momento de nacer y la madre desconoce antecedentes patológicos familiares)

Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Imagen 6. LESIÓN OCULAR: NÓDULOS DE LISCH.

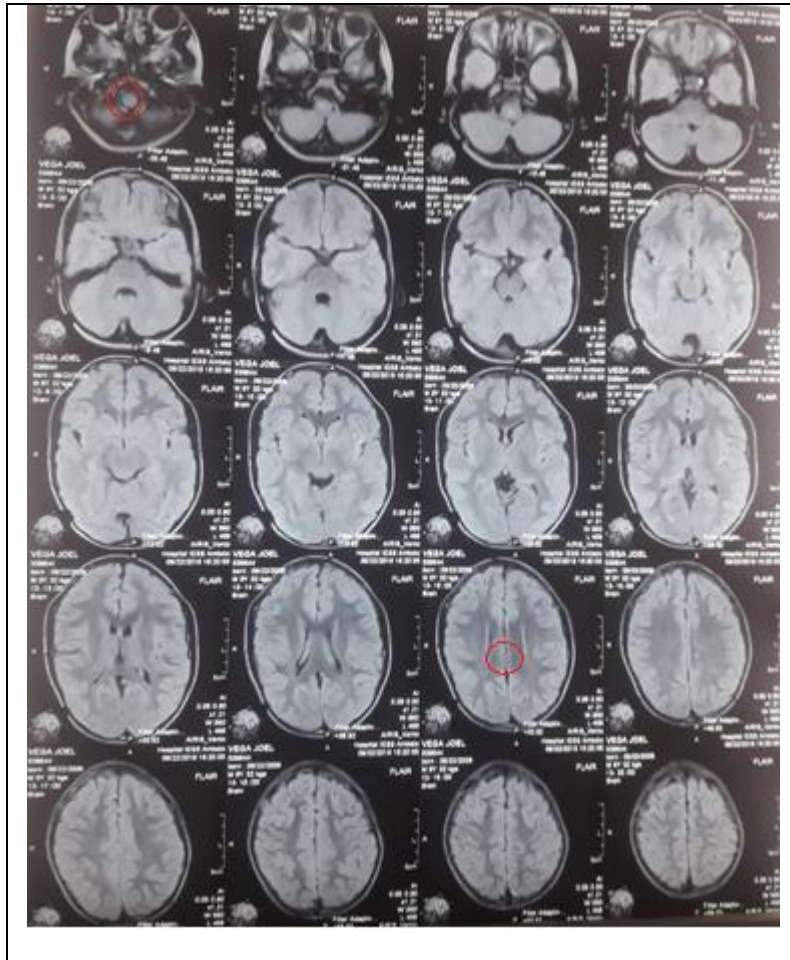


Representación gráfica de los nódulos de Lisch, que corresponden a lesiones de tipo hamartomatosas, pigmentarias, de aproximadamente unos 2 milímetros de diámetros, distribuidas a nivel del iris principalmente. En el paciente no se evidenciaron este tipo de lesiones.

Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Faculdade de medicina da UFMG. Imagem da semana. s/a. [Citado 2019 Sept 17]. Disponible en:
<https://www.medicina.ufmg.br/imagemdasesmana/index.php?caso=52>

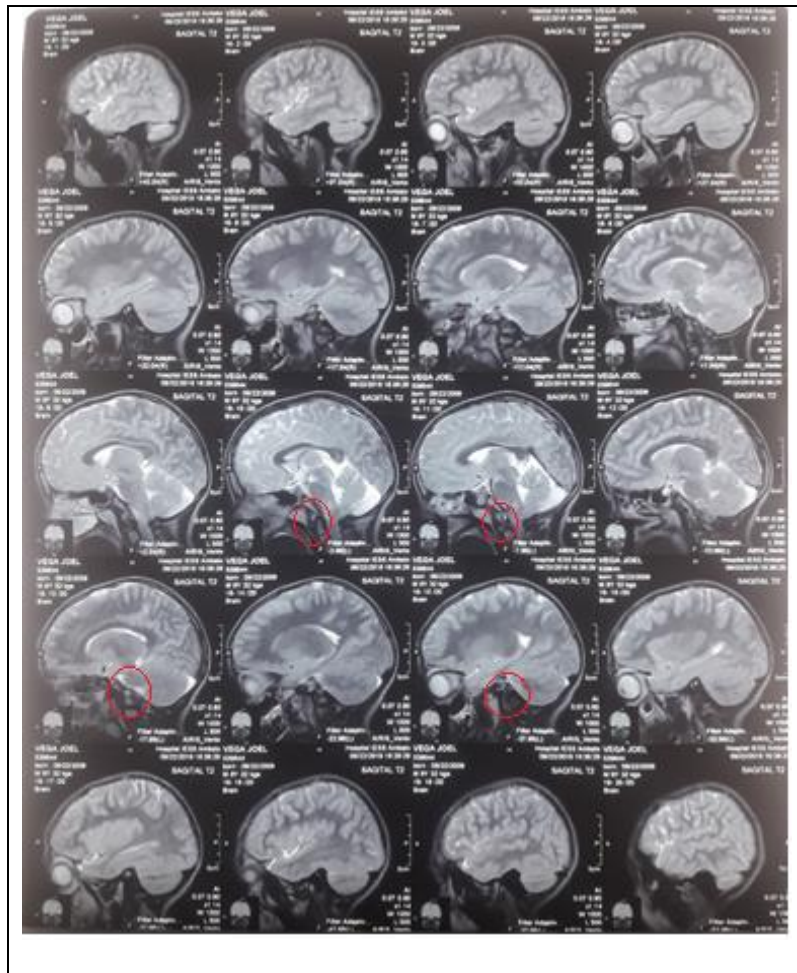
Imagen 7. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR SIMPLE (RMN)



Informe: Se observa una lesión nodular de 1 cm x 1 cm localizada a nivel del bulbo raquídeo, hiperintensa en T2 de bordes definidos, visible en el corte sagital y coronal, hallazgo en relación probable con neurofibroma según los antecedentes del paciente. Intensidad de señal normal del parénquima cerebral. Adecuada relación de sustancia gris-blanca, con ganglios basales y estructuras de la línea media sin alteración de señal. Surcos y cisuras de la convexidad normales. Sistema cisterno ventricular no dilatado. Ángulos pontocerebelosos sin procesos ocupantes de espacio, conductos auditivos internos y contenido normales. Engrosamiento mucoso de senos maxilares.

Referencia: Imagenología del Hospital General Ambato IESS.

Imagen 8. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CONTRASTADA (RMNC)



Informe: Se observa imagen nodular hiperintensa en la secuencia de T2 localizada en el bulbo raquídeo, observada solo en el corte sagital, la cual mide 10 mm x 8 mm, sin modificación tras la administración del medio de contraste paramagnético. Resto del parénquima cerebral evidencia intensidad de señal normal de la adecuada relación de sustancia gris blanca, con ganglios basales y estructuras de la línea media sin alteración de señal. Surcos y cisuras de la convexidad normales para la edad. Sistema cisternoventricular no dilatado. Ángulos pontocerebelosos sin procesos ocupantes de espacio, conductos. Auditivos internos y contenido normal. Mucosa de senos maxilares engrosada, cornetes hipertróficos.

Referencia: Imagenología del Hospital General Ambato IESS.

Imagen 9. HOMUNCIO DE ALDROVANDI



Representación gráfica de la ilustración del "Homuncio de Aldrovandi" del libro "Monstrorum Historia" (1642)

Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Karger AG y la Biblioteca de la Universidad de Bolonia.

Ruggieri M, Polizzi A From Aldrovandi's "Homuncio" (1592) to Buffon's girl (1749) and the "Wart Man" of Tilesius (1793): antique illustrations of mosaicism in Neurofibromatosis? Journal of Medical Genetics 2003;40:227-232.

Imagen 10. JOSEPH MERRICK

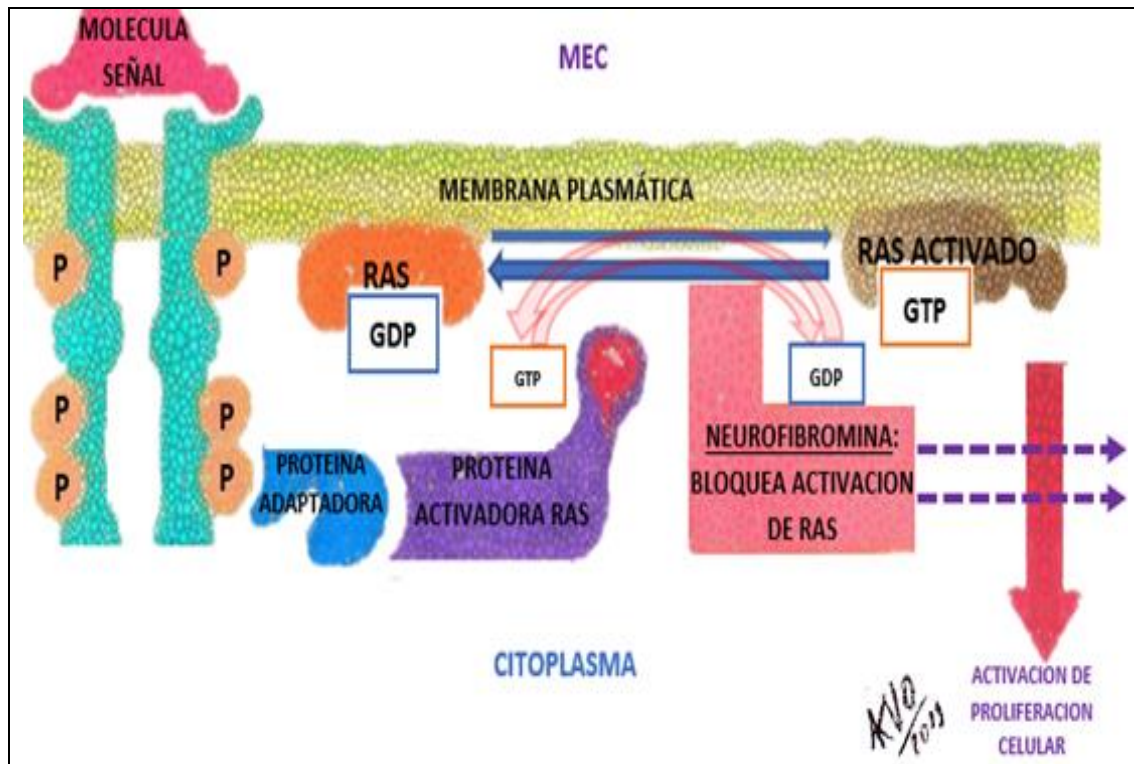


Representación gráfica de fotografía tomada en 1889 y publicada en “*British Medical Journal*” anunciando la muerte de Joseph Merrick, llamado “el hombre elefante”, uno de los casos más graves de Síndrome de Proteus.

Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: *Unknown. No photographer credited in the British Medical Journal article of 1890. - "Death Of The 'Elephant Man'", British Medical Journal, Vol. 1, No. 1529 (Apr. 19, 1890), pp. 916-917,*

Imagen 11. ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA RAS

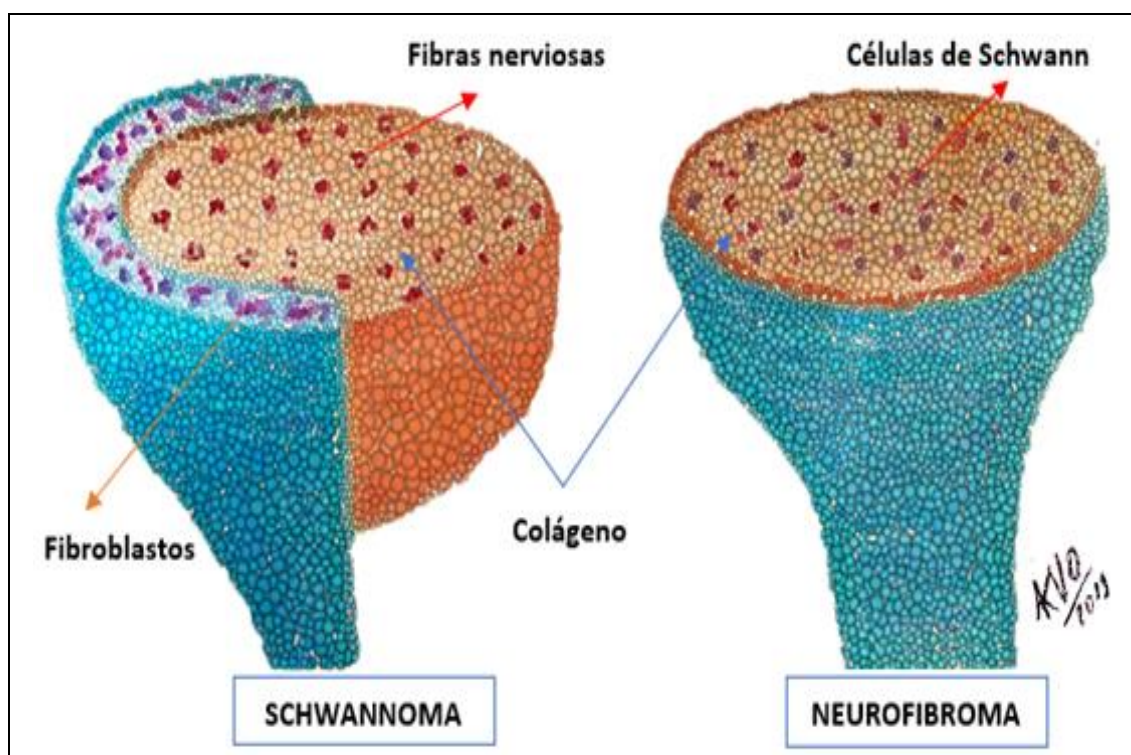


Representación gráfica de la activación de la proteína RAS que actúa en la ruta de las proteínas kinasas activadas por mitógenos o Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK), involucradas en la transducción de señales para la activación de otras proteincinasas y genes reguladores de proteínas, con un importante papel mitogénico y de regulación de la liberación de factores de crecimiento.

Dibujado y retocado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Atlas de neurología. [Internet] Neurofibromatosis Tipo I [Citado 2019 Sept 17]. Disponible en: https://www.iqb.es/neurologia/atlas/Neurofibromatosis01/nf1_08.htm

Imagen 12. HISTOLOGÍA DE UN SCHWANNOMA VERSUS UN NEUROFIBROMA



Representación gráfica esquemática de un schwannoma versus un neurofibroma según Poirier et al (1990), modificado. Obsérvese que mientras en el schwannoma presentan células en huso alternadas con fibrillas en haces cruzados, con núcleos distribuidos “en empalizadas” (Cuerpos de Verocay), en los neurofibromas los elementos se hallan desordenados, alterando componentes celulares con escasos axones y focos mixoideos.

Dibujado y retocado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Lecciones de Anatomía patológica. Capítulo 9: Neuropatología. Tumores de Nervios periféricos. [Internet] Chile: P. Universidad Católica de Chile; s/a. [Citado 2019 Sept 17]. Disponible en:

http://publicacionesmedicina.uc.cl/AnatomiaPatologica/09Neuropatologia/9tumores_nervper.html

Imagen 13. NEUROFIBROMAS CUTÁNEOS.



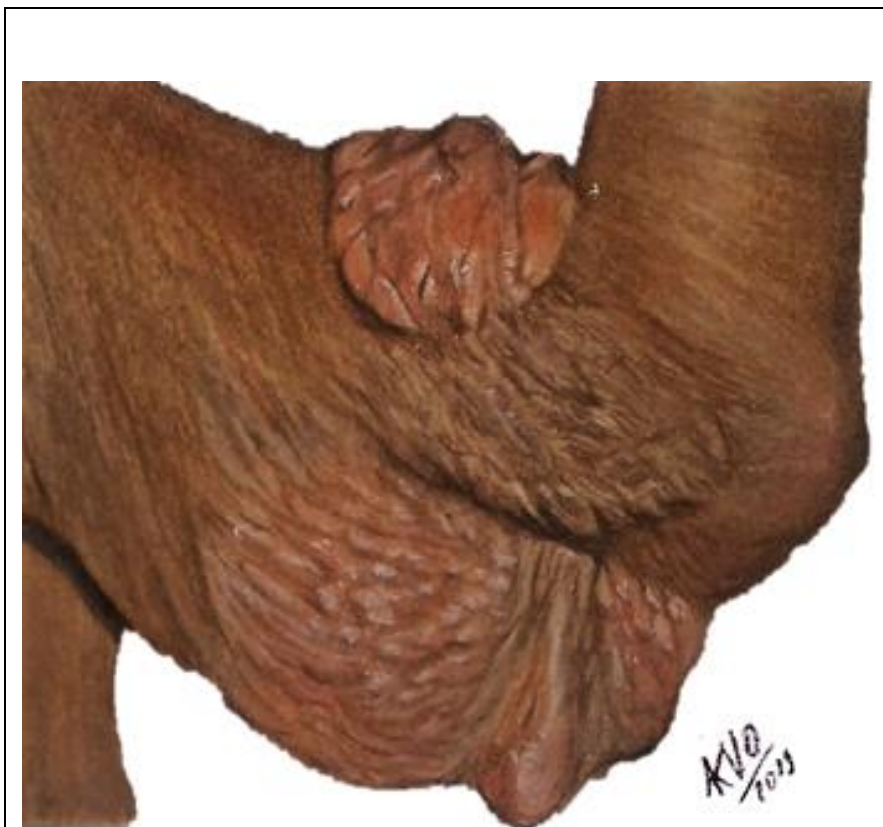
Representación gráfica de múltiples neurofibromas cutáneos en región dorsal y neurofibroma plexiforme en la región glútea

Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Atlas de neurología. [Internet] Neurofibromatosis Tipo I. Neurofibromas cutáneos. [Citado 2019 Sept 17]. Disponible en:

https://www.iqb.es/neurologia/atlas/Neurofibromatosis01/nf1_04.htm

Imagen 14. NEUROFIBROMAS PLEXIFORMES



Representación gráfica de neurofibromas plexiformes en la región anterior, lateral y posterior de antebrazo derecho.

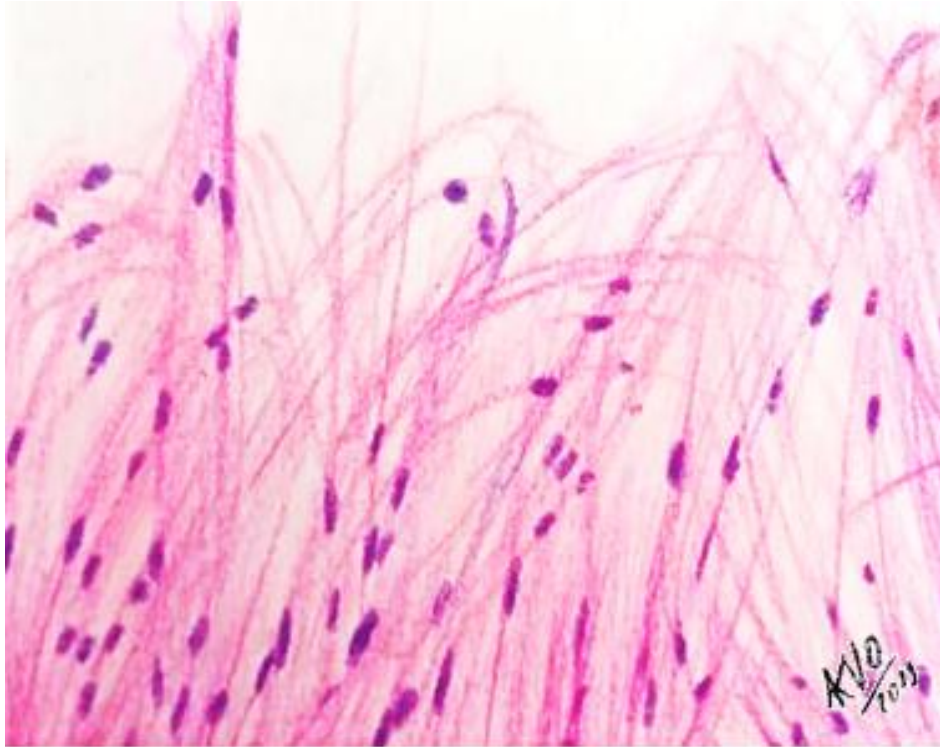
Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Orraca Castillo Miladys, Licourt Otero Deysi.

Características del neurofibroma plexiforme en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1. Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2012 Ago [citado 2019 Sep17]; 16(4): 25-35. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942012000400004&lng=es.

Imagen 15. GLIOMA ÓPTICO



Representación gráfica esquemática de una vista al microscopio de las células bipolares con largos procesos pilocíticos (en forma de pelo), características de los gliomas ópticos.

Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: [https://sv.wikipedia.org/wiki/Pilocytisk_astrocytom#/media](https://sv.wikipedia.org/wiki/Pilocytisk_astrocytom#/media/Fil:Pilocytic_astrocytoma_-_smear_-_very_high_mag.jpg)
Fil:Pilocytic_astrocytoma_-_smear_-_very_high_mag.jpg

Imagen 16. NEVUS ANÉMICO



Representación gráfica del Nevo anémico en región supramamaria. Nótese el área eritematosa producto de fricción que rodea al nevo, .En contraste, lesión no modifica su coloración debido a la vasoconstricción permanente que presenta por la alta sensibilidad a catecolaminas.

Dibujado por: Ana Karina Valle Ocando

Referencia: Maza, G. *Asociación entre Neurofibromatosis tipo 1 y nevo anémico. Dermatología. Revista Mexicana*, 2015 vol. 59, no 4, p. 271-276.

ABREVIATURAS

INS	Instituto Nacional del Salud (NIH en inglés)
LEOPARD	Acrónimo de L entigenes, E lectrocardiographic conduction abnormalities, O cular hypertelorism, P ulmonary stenosis, A bnormal genitalia, R etarded growth, D eafness
MCCL	Manchas café con leche
NF1	Neurofibromatosis tipo 1 o Enfermedad de Recklinghausen
NF2	Neurofibromatosis tipo 2 o neurinoma del acústico bilateral
NF3	Neurofibromatosis tipo 3 o Sch schwannomatosis
NIH	National Institutes of Health (INS en español)
RMN(S)	Resonancia Magnética Nuclear simple
RMNC	Resonancia Magnética Nuclear contrastada



¡Va por ustedes!