



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y GENÉTICAS EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Memoria para optar al grado de doctor

presentada por la Licenciada

ANNA DUAT RODRÍGUEZ

Director: Prof. Dr. Jesús Argente Oliver

Codirector: Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno

Madrid 2015

A mi familia, mi mayor tesoro.

A mis padres y hermana, por darme todo, por hacerme como soy.

A mi marido y mis tres hijos, por su amor y su tiempo

AGRADECIMIENTOS

Desde estas líneas pretendo expresar mi agradecimiento a aquellas personas que han hecho posible esta tesis y a muchas otras que, aunque no aparecen nombradas, han estado presentes de alguna forma durante esta etapa.

En primer lugar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, el Prof. Jesús Argente Oliver y el Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno porque este trabajo se ha beneficiado de su alta profesionalidad, excelentes consejos y revisiones, pero sobre todo por animarme y alentarme en los momentos difíciles.

A la Dra. Yolanda Martín Santo Domingo, por su inestimable ayuda en el campo de la genética.

Al Dr. Juan Manuel Espejo-Saavedra Roca, por compartir la ilusión, las dificultades y el trabajo de la consulta de neurofibromatosis.

A mi familia profesional, Luis González Gutiérrez-Solana por su colaboración desinteresada, y de igual manera a mis queridos compañeros Juan José García Peñas, Verónica Cantarín Extremera, Laura López Marín y Lourdes Calleja Gero. Con especial gratitud a mi amiga María Luz Ruiz-Falcó Rojas por compartir su tiempo, y mis dudas.

A todos aquellos especialistas del Hospital Universitario Niño Jesús que forman parte del abordaje multidisciplinar de esta compleja enfermedad.

Por último, expreso mi especial agradecimiento a los niños y las familias de la consulta de neurofibromatosis, sin los cuales esta tesis no sería posible. A ellos, por su confianza, por permitir que les acompañe en esta lucha y para que su sonrisa siga recordándome que tengo la mejor profesión del mundo.

ÍNDICE

I. REVISIÓN DOCTRINAL	Pág. 15
1. Introducción	Pág. 15
2. Epidemiología	Pág. 18
3. Etiología	Pág. 18
4. Clínica	Pág. 24
<i>Neurofibromatosis</i>	Pág. 24
4.1 Manifestaciones cutáneas	Pág. 26
4.2 Los neurofibromas	Pág. 28
4.3 Manifestaciones oculares	Pág. 31
4.4 Manifestaciones esqueléticas	Pág. 32
4.5 Rasgos físicos menores	Pág. 35
4.6 Manifestaciones cardiovasculares	Pág. 37
4.7 Manifestaciones neurológicas	Pág. 38
4.8 Desarrollo de tumores	Pág. 46
4.9 Manifestaciones endocrinológicas	Pág. 51
4.10 Manifestaciones gastrointestinales	Pág. 53
4.11 Otras manifestaciones	Pág. 54
<i>Neurofibromatosis segmentaria</i>	Pág. 54
5. Diagnóstico	Pág. 55
5.1 Diagnóstico clínico	Pág. 55
5.2 Diagnóstico molecular	Pág. 57

5.3 Diagnóstico diferencial	Pág. 59
6. Pronóstico	Pág. 62
7. Seguimiento	Pág. 63
8. Tratamiento	Pág. 64
II. HIPÓTESIS	Pág. 67
III. OBJETIVOS	Pág. 69
IV. PACIENTES Y MÉTODOS	Pág. 71
V. RESULTADOS	Pág. 81
VI. DISCUSIÓN	Pág. 119
VII. CONCLUSIONES	Pág. 141
VIII. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 143
IX. ABREVIATURAS	Pág. 153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Riccardi. Modificado de Riccardi (1982,1992).

Tabla 2. Expresión de los rasgos mayores, menores y complicaciones según la edad.

Tabla 3. Criterios clínicos diagnósticos. NIH consensus development conference 1988.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes con NF1 según el sexo.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de síndrome de Noonan

Tabla 6. Edad según el número de criterios clínicos.

Tabla 7. Edad de aparición de las MCCL.

Tabla 8. Localización de los neurofibromas plexiformes.

Tabla 9. Sintomatología de los neurofibromas plexiformes.

Tabla 10. Vasculopatías.

Tabla 11. Tipos de epilepsia.

Tabla 12. Análisis de las 72 mutaciones encontradas en el gen NF1.

Tabla 13. Tipo de mutación genética.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los grupos de pacientes.

Figura 2. Distribución de los pacientes NF1 según el sexo y la edad.

Figura 3. Distribución según la edad del diagnóstico.

Figura 4. Distribución según el número de criterios diagnósticos que cumplen los pacientes.

Figura 5. Características de los pacientes con 2 criterios clínicos diagnósticos.

Figura 6. Análisis de los criterios clínicos de los pacientes.

Figura 7. Análisis de los criterios clínicos en pacientes $< \text{ó} = 6$ años

Figura 8. Manchas café con leche características

Figura 9. Efélides axilares.

Figura 10. Edad de aparición de las efélides axilares y/o inguinales.

Figura 11. Número de pacientes distribuidos según tipo de neurofibroma.

Figura 12. Edad de aparición de los neurofibromas plexiformes.

Figura 13. Edad de aparición de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos.

Figura 14. Neurofibromas cutáneos.

Figura 15. Neurofibromas subcutáneos

Figura 16. Neurofibroma plexiforme

Figura 17. Neurofibroma plexiforme cutáneo superficial.

Figura 18. Evolución del Neurofibroma plexiforme cutáneo superficial.

Figura 19. Neurofibroma interno.

Figura 20. Edad de aparición de los nódulos de Lisch.

Figura 21. Edad de aparición del glioma de vía óptica.

Figura 22. Localización de los gliomas de vía óptica.

Figura 23. Glioma de vía óptica afectando al hemiquiasma izquierdo.

Figura 24. Displasia ósea de cúbito y radio.

Figura 25. Displasia ósea de tibia.

Figura 26. Localización de las displasias óseas.

Figura 27. Xantogranuloma juvenil.

Figura 28. Nevus anémico en menor de 2 años.

Figura 29. Nevus anémico, Manchas café con leche.

Figura 30. Síndrome de moyamoya coronal.

Figura 31. Síndrome de moyamoya sagital.

Figura 32. Alteraciones cognitivas.

Figura 33. Distribución de pacientes según el subtipo de TDAH.

Figura 34. Edad del inicio de la deambulación.

Figura 35. Tipos de cefalea.

Figura 36. Rabdomiosarcoma de órbita ocular.

Figura 37. Rabdomiosarcoma de hombro.

Figura 38. Rabdomiosarcoma de glúteos.

Figura 39. Deformidades óseas.

Figura 40. Neurofibromatosis orbitotemporal.

Figura 41. Niña con Neurofibromatosis orbitotemporal.

Figura 42. Paciente con fenotipo Noonan.

Figura 43. Paciente con fenotipo Noonan. Diagnosticado de estenosis pulmonar.

Figura 44. Localización de hiperseñales en secuencias T2 de RM.

Figura 45. Localización específica de hiperseñales en secuencias T2 de RM.

Figura 46. Hiperseñales en núcleos pálidos en secuencias T2 de RM.

Figura 47. Hiperseñales en cerebelo (núcleo dentado) en secuencias T2 de RM.

Figura 48. Tipo de estudio genético en 86 pacientes.

Figura 49. Distribución de las mutaciones según el exón.

Figura 50. Edad de diagnóstico en la NF1 segmentaria.

Figura 51. Neurofibromatosis segmentaria.

Figura 52. Neurofibromatosis segmentaria.

I. REVISIÓN DOCTRINAL

NEUROFIBROMATOSIS TIPO I.

1. Introducción.

La neurofibromatosis tipo I (NF1) es el síndrome neurocutáneo más frecuente, caracterizado por la presencia de manchas café con leche (MCCL), efélides axilares e inguinales, nódulos de Lisch en el iris, neurofibromas cutáneos y mayor riesgo de desarrollo de tumores. Esta enfermedad presenta una gran variabilidad clínica, incluso dentro de la misma familia, y la morbi-mortalidad está asociada a sus complicaciones multi-sistémicas.

Los síndromes neurocutáneos son un grupo heterogéneo de más de treinta entidades nosológicas genéticamente determinadas que se caracterizan por la afectación de las estructuras derivadas del ectodermo embrionario, fundamentalmente la piel y el sistema nervioso, si bien, los tejidos derivados del mesodermo y endodermo también están implicados, por lo que pueden estar comprometidos otros sistemas del organismo además de aquellos ¹.

La denominación facomatosis [del griego *phak(o)* (*φακός*) 'lenteja'], actualmente en desuso, es utilizada algunas veces como sinónimo de síndrome neurocutáneo. El término ha sido aplicado específicamente a aquellas enfermedades neurocutáneas caracterizadas por una excesiva proliferación celular, en las cuales es frecuente el desarrollo de hamartomas u otros tumores. En esta categoría se encuentran entidades como la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de von Hippel-Lindau y el síndrome de Gorlin-Goltz ².

DE VON RECKLINGHAUSEN A LA ACTUALIDAD

La neurofibromatosis tipo I recibe también el nombre de enfermedad de von Recklinghausen en honor del anatomopatólogo alemán Friedrich Daniel von Recklinghausen, quien describió en 1882 dos casos de neurofibromatosis, uno de los cuales fue diagnosticado "*post-mortem*" tras la realización de su autopsia. Ambos pacientes, presentaban tumores cutáneos y en el trayecto de los principales nervios periféricos. Es tras esta descripción cuando se reconoce

como una entidad nosológica³, si bien existen referencias en la literatura previas a esta descripción. Una de las más antiguas se debe al médico y naturista boloñés Ulise Aldrovandi (1522-1605) que describe en su obra póstuma *Monstrorum Historia* el caso de un paciente de origen indio, denominado “Homuncio”, que presentaba talla baja y “*unas largas y flácidas masas de carne de menos de dos pulgadas (50 mm) de espesor colgando de la parte izquierda de su cabeza y tronco*”⁴. Otros autores como Zanca y Madigan hacen referencia a ilustraciones de posibles pacientes afectados de neurofibromatosis aún más antiguas, situando la primera en el siglo trece⁵⁻⁷. En 1793, Tilesius publicó “*case of extraordinarily unsightly skin*”, un sujeto con múltiples neurofibromas cutáneos al que denominaban “*el hombre verruga*”⁸. Pero es tras la descripción clínica de von Recklinghausen cuando se suceden las publicaciones que amplían la descripción de las características de la enfermedad; apareciendo una entidad con capacidad para afectar a prácticamente todos los sistemas del organismo. Dada su heterogeneidad clínica se realizan sucesivas clasificaciones que distinguen hasta 8 subtipos de neurofibromatosis entre las que se incluyen indistintamente la NF1 y la NF2 (tabla 1)^{9, 10}.

Tipos de Neurofibromatosis.

Tipo 1 (de von Recklinghausen).

Autosómica dominante. MCCL. Nódulos de Lisch. Múltiples neurofibromas."

Tipo 2 (acústica).

Autosómica dominante. Pocas MCCL. Ausencia de nódulos de Lisch. 90% de neurinomas acústicos bilaterales."

Tipo 3 (mixta).

Tumores del Sistema nervioso central y periférico. MCCL y neurofibromas. "

Tipo 4 (variante).

MCCL y neurofibromas difusos, sin deformidades."

Tipo 5 (segmentaria).

Limitación a MCCL y/o neurofibromas en un segmento unilateral. Surge por una mutación somática postzigótica y generalmente no es heredable."

Tipo 6 (manchas café con leche).

No tiene neurofibromas, sólo MCCL. Debe darse en dos generaciones para poder ser diagnosticada."

Tipo 7 (de inicio tardío).

No cursa con neurofibromas hasta que los enfermos alcanzan la segunda década de vida."

Tipo 8 (no especificada).

Neurofibromatosis definida, pero no característica de ninguna otra categoría.

Tabla 1. Tipos de Neurofibromatosis. Clasificación de Riccardi^{9,10}

A partir de la última década del siglo XX, los descubrimientos en el campo de la genética molecular han permitido clarificar las clasificaciones clínicas. En 1987 Barker y colaboradores identificaron el *locus* genético de la NF1 en el cromosoma 17 mientras que Seizinger *et al.* Rouleau cartografiaron el gen de la NF2 en el cromosoma 22^{11,12}. Por tanto, hoy sabemos que la NF1 (OMIM 162200) y la NF2 (OMIM 101000) son dos entidades distintas tanto clínica como genéticamente^{13,14}. Ambas se caracterizan por la presencia de tumores neurales, pero en la NF2 los tumores predominantes no son los neurofibromas, sino los *schwannomas* del VIII par craneal (nervio acústico), los meningiomas y los *schwannomas* de los nervios periféricos¹.

Un fenómeno similar ha acontecido con otros subtipos de neurofibromatosis, diferenciados gracias a las minuciosas descripciones clínicas, muchos de los cuales, con los conocimientos genéticos actuales, han

sido diferenciados como enfermedades diferenciadas, como es el caso de la neurofibromatosis tipo II, la tipo III o Schwannomatosis (OMIM 162091) o recientemente el síndrome de Legius (OMIM 611431) ¹⁴.

En otros casos, se está observando, que estas entidades constituyen variantes alélicas de la NF1 cómo el síndrome de Watson, la neurofibromatosis tipo VI o síndrome de manchas café con leche familiares, la neurofibromatosis familiar espinal y el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan. Estas entidades deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad.

2. Epidemiología.

Se calcula que la NF1 afecta a 1 de cada 2500 a 3000 nacidos vivos ^{15, 16}. No conocemos ningún estudio epidemiológico en España, pero está incluida dentro de la categoría de las *enfermedades raras* por el escaso número de casos y su gravedad. Afecta por igual a hombres y mujeres, sin diferencias entre grupos étnicos ¹³. En el caso de la neurofibromatosis localizada o segmentaria la frecuencia se sitúa en 1 de cada 36000 ó 40000 individuos de la población general ¹⁷.

3. Etiología.

La NF1 se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante, por lo que el individuo afecto puede transmitir la enfermedad al 50% de su descendencia. Es una enfermedad monogénica cuyo gen responsable (*NF1*) se localiza en la región pericentromérica del cromosoma 17 (17q11.2) ^{12, 17}. En la NF1 la mitad de los casos son esporádicos originados por mutaciones *de novo*, es decir, los individuos afectados carecen de antecedentes familiares. Este alto porcentaje es debido a que se trata de uno de los genes humanos con una mayor tasa de mutagénesis. El 80% de las mutaciones *de novo* se originan en el cromosoma paterno. Sin embargo cuando se trata de grandes deleciones, que afectan prácticamente a todo el gen, se producen principalmente en el cromosoma materno ^{17, 18}.

El gen *NF1*.

En 1990 se identifica, mediante técnicas de clonación posicional, el gen responsable de la NF1 cuyo locus había sido localizado previamente. El gen

NF1 está formado por 60 exones de entre 100 y 200 pares de bases aproximadamente que se extienden a lo largo de 350 kilobases (kb). Aunque existe una nomenclatura actualizada la mayoría de trabajos sigue empleando la nomenclatura tradicional, que será la que usemos en el presente trabajo. El triplete que codifica para el codón de terminación de la traducción se encuentra en el exón 49 y la zona 3' del gen no traducida (3' UTR) y abarca 3,5 kb. Los exones 21 a 27a codifican para un dominio llamado *NF1-GRD* que presenta homología de secuencia con el dominio de la familia de las proteínas activadoras de GTPasas del gen *RAS*. El gen *NF1* contiene también dos intrones muy grandes, el 1 y el 27b. Este último está completamente secuenciado y contiene tres genes: *EVI2A*, *EVI2B* (relacionados con la predisposición a desarrollar tumores mieloides en los ratones), y *OMPG* que codifica para la glicoproteína mielinizante de oligodendrocitos y que puede actuar también como un gen supresor de tumores. El gran tamaño del gen *NF1* va a condicionar que su análisis sea muy laborioso, con las implicaciones que esto conlleva para su estudio genético. Además otros factores añaden dificultades al estudio de mutaciones de este gen, como es la presencia de pseudogenes homólogos. Cuando se amplifican los exones del gen *NF1* a partir del ADN genómico se amplifican a su vez secuencias que no representan al locus *NF1*, corresponden a pseudogenes habitualmente situados en regiones pericéntricas de otros cromosomas. También la ausencia de una región “*hot spot*” en la cual las mutaciones deberían encontrarse con mayor frecuencia complica el estudio mutacional ^{17, 19-21}.

El ARN mensajero *NF1*.

El ARN mensajero de *NF1* se encuentra en la mayoría de tejidos en el humano. Pero a pesar de su ubicuidad, el nivel de expresión del gen varía considerablemente dependiendo del tejido implicado. La expresión del gen *NF1* está modulada post-transcripcionalmente por varios procesos de *splicing* alternativo (procesos de corte y empalme que generan transcritos alternativos) según la presencia o ausencia de uno o varios exones (exón 9br, 23a, 48a). También una pequeña proporción del ARN mensajero de *NF1* es sometida a un proceso denominado *editing*, que consiste en la introducción de cambios en la secuencia codificadora que puede originar una proteína truncada ¹⁷.

La proteína.

El resultado final de la transcripción y posterior traducción del gen *NF1* es la síntesis de una proteína denominada neurofibromina, compuesta por 2818 aminoácidos. Su expresión en el adulto es mayor en los tejidos conformados mayoritariamente por células derivadas de la cresta neural (células de Schwann) en el sistema nervioso periférico, glándula suprarrenal y melanocitos pero también se expresa en otros tejidos como el sistema nervioso central. La neurofibromina contiene un segmento central, codificado por los exones del 21 al 27a, denominado *NF1-GRD*. El dominio GRD está relacionado con las proteínas activadoras GTPasas que parecen tener una función inhibidora sobre la vía enzimática de la RAS/MAPK (*mitogen activated protein kinase pathway*)^{17, 22}. El RAS activado (unido a GTP) promueve la proliferación celular mediante otras vías de señalización. La vía RAS Kinasa actúa como interruptor de la transducción de señales (producidas por la unión a receptores extracelulares) desde el exterior al interior celular, activando así una cascada de proteínas implicadas en los procesos de desarrollo (proliferación, diferenciación celular, organogénesis, plasticidad sináptica, crecimiento, apoptosis y envejecimiento celular). El RAS activado (unido a GTP) promueve la proliferación celular mediante otras vías de señalización. Por eso el gen *NF1*, cuya proteína inhibe todas estas vías, actúa como un gen supresor tumoral, y cuando existe una pérdida de función o ausencia de neurofibromina, se produce una hiperactivación de la vía RAS que determina una predisposición genética al desarrollo de tumores^{19, 22}.

La principal cascada de señalización que continúa a la activación de las proteínas RAS es la vía MAPK; no obstante, no es la única y otras vías intracelulares de transducción de la señal pueden ser activadas por las proteínas RAS, como la vía Akt/mTOR¹⁹. La neurofibromina inactiva las vías de señalización ya que es un regulador negativo de la vía RAS. Considerando que tanto la vía MAPK como la vía Akt se hiperactivan en las células, en la *NF1* puede afectarse más una u otra vía dependiendo del tipo celular. En este sentido el control de crecimiento de las células hematopoyéticas son más dependientes de la vía MAPK y las células gliales de la vía Akt^{17, 19}.

El gen *NF1* se considera por tanto un gen supresor de tumores por su implicación en la vía RAS, aunque también se está estudiando la capacidad de

suprimir tumores por parte de este gen por un mecanismo independiente de la vía RAS^{20, 22}. Por otro lado, la implicación de la neurofibromina en la vía RAS-MAPK no sólo aumenta la predisposición a desarrollar tumores, sino que también determina la presencia de anomalías fenotípicas y alteraciones en los procesos de aprendizaje y memoria, características que comparte con otras enfermedades causadas también por la mutación de la línea germinal en los genes que codifican proteínas implicadas en la misma vía metabólica. Todas ellas se conocen con el nombre de *Rasopatías* y se trata de un grupo de síndromes fenotípica y etiopatogénicamente muy similares, denominados genéricamente “Síndromes Neuro-cardio-facio-cutáneos” de los que formará parte la NF1²³. A diferencia de las mutaciones somáticas de la vía RAS, cuyo potencial de malignidad es muy elevado, las mutaciones en la línea germinal provocan fundamentalmente anomalías en el desarrollo del individuo que, si bien dependen específicamente del gen afectado, a menudo se superponen clínicamente²⁴.

Además de la inhibición de la vía RAS, la neurofibromina es también un regulador, en este caso positivo, del ciclo intracelular de la adenosina monofosfato cíclico (cAMP). En los astrocitos normales la elevación del cAMP regula el crecimiento celular al incrementar la apoptosis, y en la NF1, al estar alterada la neurofibromina los niveles intracelulares de cAMP están disminuidos, hecho que podría relacionarse con problemas de aprendizaje y memoria. Hasta la actualidad la función mejor caracterizada de la neurofibromina es la de regular las proteínas RAS, pero el dominio GRD supone sólo alrededor de un 10% de la neurofibromina, por lo que es probable que otros dominios estén implicados en otros rasgos de la enfermedad^{17, 19, 20}.

Mutaciones germinales en NF1. Se han descrito más de 1000 mutaciones en el gen *NF1*, siendo la mayoría únicas en cada familia. No obstante, algunos autores han encontrado mutaciones recurrentes^{25, 26}. Las mutaciones pueden ocurrir en cualquier lugar del gen *NF1*. Se han descrito algunos exones, e intrones flanqueantes, en los que aparecen las mutaciones más frecuentemente, pero no todos los trabajos coinciden en las mismas localizaciones: 4b, 7, 10b, 13, 15, 20, 29, 37²⁵, 7, 10a, 10b, 13, 23, 2, 27b, 39²⁶, 4b²⁷, 22, 31²⁸. La mayoría de mutaciones en *NF1* se producen por cambios

puntuales en la secuencia codificante de un gen, como la sustitución de una base, siendo de interés las "no silenciosas", es decir, las que tienen consecuencias produciendo cambios en los aminoácidos, que suelen ser:

-**MISSENSE (MS)**: sustituciones que originan un cambio de sentido.

-**NONSENSE (NS)**: producen un cambio sin sentido lo cual suele originar un codón de parada.

-**PEQUEÑAS INSERCIONES O DELECCIONES DE UNA O VARIAS BASES (DEL/IN)**

-**FRAMESHIFT (FS)**: mutaciones por desplazamiento del marco de lectura generalmente originando un codón de parada prematuro que origina una proteína truncada.

-**SPLICING (SP)**: se produce una alteración en el procesamiento de los intrones en el ARN primario que origina una escisión aberrante de intrones dando lugar a un ARN mensajero diferente.

Las mutaciones de tipo *frameshift*, *nonsense* y *splicing* son los tipos más frecuentes de mutación en la NF1. Además este último tipo aumenta cuando se estudia el efecto sobre el ARN mensajero, ya que otro tipo de mutaciones también pueden acabar afectando las secuencias de "corte y empalme" (*splicing*)^{21, 25, 26}.

En una minoría de casos existe una deleción genética. A nivel molecular existen 3 tipos de deleciones recurrentes en el gen *NF1*:

Deleción Tipo 1: es una deleción de 1,4 megabases (Mb), y conlleva la deleción de 14 genes adicionales. Esta deleción raramente es mosaica.

Deleción Tipo 2: es una deleción de 1,2 Mb, y conlleva la deleción de 13 genes adicionales. Esta deleción es frecuentemente mosaica, concepto que aclararemos más adelante

Deleción Tipo 3: es una deleción de 1 Mb, y conlleva la deleción de 8 genes adicionales.

Sin embargo, existen pacientes que sufren deleciones atípicas, únicas, variables en tamaño y número de genes perdidos²⁹.

Relación fenotipo-genotipo. Aunque la penetrancia de la enfermedad es prácticamente del 100% en los adultos, no es posible predecir el grado de

afectación de los hijos debido a que la expresión fenotípica es variable según la edad e incluso dentro de la misma familia. Es decir, no existe una relación geno-fenotípica, y a pesar de que en una familia exista una mutación *NF1* idéntica, la enfermedad en cada miembro familiar se puede presentar con un fenotipo distinto. Se desconoce el motivo de dicha heterogeneidad, pero se sugiere que podría deberse a la interacción de determinantes genómicos y la función de la neurofibromina en tejidos específicos ³⁰. Factores ambientales, epigenéticos y otros mecanismos, tales como la heterogeneidad alélica, no son suficientes para explicar esta variabilidad clínica por lo que, a pesar de no conocerse con exactitud, se considera que otros modificadores genéticos deben influir en la variabilidad inter e intra-familiar de la expresión fenotípica de la *NF1* ³¹.

Mutaciones responsables del mosaicismo somático. La neurofibromatosis también puede ser producto de un mosaicismo. Un mosaico consiste en la coexistencia en un individuo de líneas celulares con diferentes genotipos procedentes de un único cigoto (a diferencia del quimerismo, en que son de distinta procedencia). Aparecen cuando se produce una mutación genética en una división mitótica post-cigoto. Una mutación somática temprana puede dar lugar a una neurofibromatosis con una clínica indistinguible de las formas de neurofibromatosis no asociadas a mosaicismo. Formas más tardías dan lugar a manifestaciones clínicas típicas de la neurofibromatosis pero limitadas al área afectada, llamadas formas segmentarias ³². Por eso Ruggieri y colaboradores prefieren hablar en términos de mosaicismo generalizado de *NF1* y mosaicismo localizado de *NF1* teniendo distintas implicaciones y mayor riesgo en el primer caso de transmitirlo a la descendencia. En el caso de un mosaicismo localizado es excepcional que los descendientes presenten una *NF1* pero puede ocurrir en el caso de los mosaicos germinales, en que la línea celular anormal se confina a las gónadas explicando los casos de presentación clásica de una *NF1* en el descendiente de un padre/madre afecto de una neurofibromatosis por mosaicismo localizado. Cuando existe un mosaicismo gonadal el área afectada del paciente puede estar en cualquier localización, no necesariamente superponerse a las gónadas ³².

Mutaciones somáticas. Los mecanismos responsables de la transformación de un tumor benigno a maligno aún no se conocen completamente. Se cree que existe una mutación germinal en uno de los alelos, mientras que el otro se inactivaría a nivel somático. Es decir que al igual que en otros síndromes de predisposición al cáncer, los individuos con NF1 nacen con una copia funcional y una copia mutada (no funcional) del gen *NF1* en cada célula en su cuerpo. La formación de tumores se produce tras la pérdida de la copia funcional del gen *NF1* en un tipo de célula específica (por ejemplo, astrocitos, células de Schwann). Se han detectado alteraciones somáticas en el gen *NF1* en algunos tumores tanto malignos como benignos, como es el caso de los neurofibromas, de los tumores malignos de vainas de nervios periféricos, de los astrocitomas, o de los feocromocitomas entre otros. No obstante, algunos de los tumores que se desarrollan no están asociados a la NF1, como es el caso del adenocarcinoma de colon o el melanoma maligno y, por otro lado la transformación maligna de los neurofibromas requiere además de mutaciones o pérdidas genéticas adicionales, como el gen supresor de tumores *TP53* (p53) que se encuentra frecuentemente mutado en estos pacientes ^{19, 33}.

4. Clínica

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Tiene una gran variabilidad clínica y puede afectar a prácticamente todos los sistemas. Incluye rasgos mayores, menores y complicaciones sistémicas.

El patrón clínico característico (**rasgos mayores**), está presente en la gran mayoría de los individuos afectados, y consiste en manchas café con leche, efélides axilares e inguinales, neurofibromas periféricos y nódulos de Lisch. Todos ellos incluidos en los criterios diagnósticos ^{17, 32}.

Existe otro grupo de **rasgos físicos menores** que se encuentran en una gran proporción de pacientes pero no se incluyen en los criterios diagnósticos. Son hallazgos característicos de la enfermedad pero de menor importancia, como: macrocefalia, talla baja, hipertelorismo, o anomalías torácicas entre otros ^{17, 32, 34}. Algunos de estos rasgos son compartidos por otras enfermedades que también intervienen en la vía RAS, lo que, en ocasiones, dificulta la diferenciación entre unas y otras.

Finalmente existe un grupo de complicaciones sistémicas que afectan predominantemente al sistema esquelético, nervioso y vascular ¹⁷ y que pueden determinar alteraciones del aprendizaje, complicaciones oftalmológicas, neurológicas, ortopédicas y cardiovasculares, así como malignización de lesiones. Se trata de complicaciones que ocurren en una mayor frecuencia en los pacientes con NF1 que en la población general ³². La expresión de los rasgos mayores, menores y también de las complicaciones es variable según la edad (tabla 2).

EDAD	RASGOS	COMPLICACIONES
Del nacimiento a los 2 años	MCCL, macrocefalia, talla entre p10-20, anomalías torácicas	Neurofibroma plexiforme. Displasia óseas Hipertensión (por estenosis de la arteria renal o feocromocitoma) Glaucoma Glioma de vía óptica (poco común) Escoliosis (poco común)
Preescolares	MCCL, efélides, macrocefalia, talla entre percentil 10-25	Dificultades de aprendizaje Glioma de vía óptica Otros tumores de SNC Escoliosis Hipertensión (por estenosis de la arteria renal o feocromocitoma) Enfermedades cerebrovasculares
Infancia tardía – Adolescencia	MCCL, efélides, macrocefalia, nódulos de Lisch, talla baja, ocasionales neurofibromas	Dificultades de aprendizaje Glioma de vía óptica, Otros tumores del SNC Escoliosis Hipertensión (por estenosis arteria renal o feocromocitoma) Enfermedades cerebrovasculares
Adultos	MCCL, efélides, macrocefalia, nódulos de Lisch, talla baja, neurofibromas	Hipertensión (por feocromocitoma) Neurofibromas espinales Malignización secundaria a NF1 Tumores endocrinos Carcinoide duodenal

Tabla 2. Rasgos y complicaciones más frecuentes según la edad ¹⁷. MCCL: manchas café con leche, SNC: sistema nervioso central.

En definitiva, la NF1 puede afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas, por lo que sus manifestaciones pueden producirse en cualquier localización corporal. A continuación se explican las diferentes manifestaciones.

4.1 Manifestaciones cutáneas.

Las manifestaciones cutáneas son una de las características típicas de esta enfermedad neurocutánea. Además, el hecho de que sean hallazgos objetivables en la exploración física básica hace que sean también observados por los padres y que sean el motivo de consulta en la mayoría de las ocasiones.

Las manchas café con leche (MCCL). Son uno de los criterios clínicos diagnósticos fundamentales en la infancia por su frecuencia, cercana al 100%, y por la edad de presentación. Aparecen generalmente en el primer año de vida aunque a menudo están presentes en el momento del nacimiento. Histológicamente las MCCL presentan incremento de los melanosomas de los melanocitos y los queratinocitos basales, localizados en la capa más profunda de la epidermis. Se localizan en cualquier lugar del cuerpo, aunque suelen respetar la cara. Su número y tamaño aumenta en los primeros años de vida³⁵, pero con la edad tienden a aclararse, e incluso disminuyen durante la edad adulta³⁶. Alrededor del 10-20% de la población general de raza blanca tiene de 1 MCCL pero la presencia de más de 3 MCCL en niños baja al 1%³⁵. La mayoría de los pacientes con más de 6 MCCL sin otros marcadores de NF1 acabarán desarrollando una NF1, habitualmente antes del sexto año de la vida^{17, 35}. No existe asociación entre el número de MCCL y la gravedad de la NF1, pero cuanto más típicas es la morfología de las MCCL, mayor es la probabilidad de que se confirme la NF1.

Las efélides o pecas. Se trata de MCCL de pequeño tamaño (1 ó 2 mm) y color marrón claro que generalmente no se presentan al nacimiento, sino que se desarrollan durante la infancia. Es rara su presentación antes de los 2 años^{13, 35}. La presencia de pecas axilares e inguinales forma parte de los criterios clínicos diagnósticos de esta enfermedad. Y aunque es muy característica la localización de efélides en pliegues axilares e inguinales, también suelen

aparecer en otras áreas como en el tronco, la nuca, la zona submentoniana e incluso la cara ³⁵.

Xantogranuloma juvenil. Consiste en una pápula anaranjada, solitaria o múltiple, localizada en cualquier localización corporal. Suele presentarse en los dos primeros años de vida y regresa lentamente sin necesidad de tratamiento. Se calculaba la presencia de estas lesiones en la NF1 con una frecuencia inferior al <1% pero en estudios recientes se observa una incidencia superior al 10%³⁷. Aunque inicialmente se describió una relación entre la presencia de xantogranuloma juvenil en la NF1 con una mayor frecuencia de desarrollar una leucemia mieloide juvenil ³⁸, esta asociación ha sido cuestionada posteriormente ³⁹⁻⁴¹. Sbidian y colaboradores consideran la presencia de xantogranulomas juveniles como un factor independiente para asociar neurofibromas internos, pero se necesitan nuevos estudios para confirmar dicha asociación ⁴².

Nevus anémicos. Se presenta como un área pálida de tamaño variable (3-6 cm) con bordes algo irregulares que se pone de manifiesto al frotar ligeramente la zona, apareciendo entonces un área periférica más eritematosa. La asociación entre NF1 y nevus anémico fue sugerida por Naegeli en el año 1915 ⁴³ pero no recibe apenas atención en la literatura hasta el año 2013 cuando tres grupos publican largas series de pacientes con NF1 asociado a nevus anémico. La presentan entre un 8,8 y un 51% de los pacientes ^{37, 44, 45}. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y se localiza en el tronco, particularmente en la cara anterior del tórax. Está presente en el nacimiento, aunque su sutileza clínica suele dificultar su diagnóstico hasta etapas más avanzadas de la vida. Su causa es debida a un bajo flujo sanguíneo de los capilares en la dermis papilar causada por una hipersensibilidad localizada de los vasos sanguíneos a las catecolaminas. Histológicamente es indistinguible de la piel normal. Su frecuencia es muy variable en función de los estudios: en los trabajos retrospectivos es mucho menor que en los prospectivos (8.8% vs 51%), probablemente porque sólo se detecta si se busca activamente ⁴⁶.

Tumores glómicos. Se trata de un tumor vascular benigno procedente del cuerpo del glomus, un organismo especializado en la regulación del flujo vascular. Suelen localizarse en zonas acrales, particularmente en la región subungueal, y se caracterizan por producir un dolor paroxístico a la presión y con los cambios de temperatura ⁴⁷. Los tumores del glomus en la NF1 son secundarios a la inactivación bi-alélica del gen *NF1* en las células del glomus ⁴⁸. En la NF1, los tumores glómicos suelen ser múltiples y recidivantes ⁴⁹. Son raros en los niños, pero se pueden observar hasta en un 5% de los individuos adultos. ^{13, 47}.

Otros: Otros hallazgos cutáneos incluyen el prurito y la hiperpigmentación generalizada. Aunque puede aparecer de modo independiente, el prurito se asocia fundamentalmente a los neurofibromas. Se ha observado que el nivel de histamina en el tejido del neurofibroma es mayor que en la piel normal, pero no parece haber diferencias en los niveles plasmáticos de histamina respecto a la población general ^{50, 51}. Además, hay que tener en cuenta que la presencia de picor localizado también puede alertar sobre el desarrollo de tumores medulares o del sistema nervioso central ⁵². Por último, los pacientes con NF1 parecen presentar una pigmentación generalizada difusa que se hace evidente al comparar el tono de su piel con el de familiares no afectados. Curiosamente, las formas segmentarias NF1 presentan una pigmentación de fondo netamente demarcada de la piel sana de alrededor que apoya esta teoría ⁵³.

4.2 Los neurofibromas

Constituyen un criterio diagnóstico de la enfermedad. Se trata de tumores benignos que derivan de la vaina de los nervios. Varían en tamaño y número entre un paciente y otro. El neurofibroma se compone de una mezcla heterogénea celular que incluye células de Schwann, fibroblastos y células perineurales, mastocitos, axones, células endoteliales y abundante matriz extracelular. ^{13, 35, 54}. Se distinguen de los schwannomas, que son tumores de la vaina de los nervios compuestos únicamente por células de Schwann y que son característicos de la neurofibromatosis tipo 2 y de la schwannomatosis.

Hay diferentes tipos de neurofibromas: cutáneos, subcutáneos y plexiformes (nodular y difuso). Las denominadas máculas rojo-azuladas y máculas pseudoatróficas también pueden representar variantes inusuales de

neurofibromas cutáneos ⁵³. La edad de aparición y frecuencia es distinta para los diferentes tipos de neurofibromas. Los neurofibromas cutáneos son los más frecuentes, y al igual que los subcutáneos suelen aparecer en la adolescencia y su número aumenta con la edad ³⁶. Los neurofibromas plexiformes generalmente son congénitos y el impacto durante la pubertad no está totalmente aclarado, pero no se ha encontrado ninguna relación entre los marcadores hormonales de la pubertad y el desarrollo de neurofibromas plexiformes ⁵⁵.

Los neurofibromas cutáneos. Se trata de lesiones sobreelevadas de color rosado, y variable tamaño, forma (aplanados, sésiles, pediculados) y consistencia (blandos, firmes, elásticos). Se encuentran en cualquier localización con predilección por cara y tronco. Aparecen en el transcurso de la vida, siendo raros antes de la adolescencia, y estando presentes hasta un 95% de los adultos con NF1. Pueden llegar a tener una repercusión estética significativa, ya sea por el tamaño o el número (a veces hasta cientos). En general son asintomáticos pero pueden producir dolor o prurito ³⁵. Tienen escaso poder malignizante.

Los neurofibromas subcutáneos. También llamados neurofibromas nodulares periféricos, están situados en la hipodermis. Son nódulos subcutáneos de consistencia gomosa, a menudo dolorosos, que recorren los nervios periféricos. Aparecen durante la adolescencia o inicio de la edad adulta presentándose en un 20% de adultos con NF1 ¹³. Es infrecuente que malignicen ^{13, 35}.

Los neurofibromas plexiformes. Se desarrollan desde la dermis hacia los tejidos profundos pudiendo llegar a afectar órganos profundos. Se calcula una frecuencia aproximada del 20% en niños ⁵⁶. Se presentan como tumores blandos, abollonados, y recubiertos de piel laxa. Además de la piel, pueden afectar músculos, infiltrar o comprimir vísceras y erosionar estructuras óseas. En ocasiones precisan cirugía por la deformidad o compresión que producen ¹³. Otras veces producen dolor intenso ⁵⁷. Tienen un riesgo de degeneración de alrededor de un 5%¹³.

Dentro de los neurofibromas plexiformes se distinguen dos tipos:

-nodulares: son poco frecuentes. Tienen aspecto de múltiples neurofibromas subcutáneos agrupados en racimos o cordones a lo largo de un tronco nervioso. Afectan a las raíces nerviosas a nivel proximal produciendo erosiones vertebrales, compresiones medulares o escoliosis.

-difusos: aunque son congénitos no suelen estar presentes al nacimiento. Generalmente son visibles antes de los 5 años y tienen tendencia a desarrollarse en la adolescencia. Además, en estadios precoces pueden pasar desapercibidos al presentarse solamente como un aumento del tejido blando, o tratarse de un neurofibroma plexiforme cutáneo superficial y manifestarse como una zona hiperpigmentada extensa y/o hipertrichosis pudiéndose confundir con un nevus melanocítico congénito, con un hamartoma de músculo liso o incluso con MCCL ^{35, 45, 53}. Pueden llegar a ser muy desfigurantes, afectar a varias fibras nerviosas y asociar hipertrofia ósea y/o cambios vasculares ^{13, 35}.

Los neurofibromas plexiformes internos. Los neurofibromas plexiformes pueden presentarse en cualquier localización, algunos con peculiaridades propias su localización, como es el caso del aparato genitourinario, torácico, gastrointestinal, laringe, faringe, paraespinales... Lógicamente, la localización en determinados órganos y sistemas condiciona su morbilidad. Por ello son muchos los autores que usan el término de neurofibromas internos cuando los neurofibromas plexiformes no se relacionan directamente con la piel, por lo cual pasan desapercibidos al examen clínico. Son ejemplos de neurofibromas internos los neurofibromas viscerales o los neurofibromas paraespinales. Se calcula una frecuencia de 9,8% ⁵⁸. Debido a la importancia clínica que pueden presentar este tipo de neurofibromas y al hecho de que no puedan ser detectados en la exploración clínica, se ha tratado de establecer la presencia de factores de riesgo que se relacionen con la existencia de este tipo de neurofibromas. Sbidian y colaboradores realizan un estudio de los factores de riesgo considerando como factores independientes asociados a este tipo de neurofibromas la presencia de dos o más neurofibromas subcutáneos, la ausencia de neurofibromas cutáneos, la edad igual o menor de 30 años, y un escaso número de MCCL ⁴². No obstante, se necesitan nuevos estudios para ir confirmando estos hallazgos.

La neurofibromatosis espinal se define por la presencia de neurofibromas espinales en todas las raíces nerviosas, siendo en ocasiones escasa la presencia de otras características de la NF1. Por ello muchos autores la refieren como una forma específica de NF1 ⁵⁹.

4.3 Manifestaciones oculares

Nódulos de Lisch o hamartomas del iris.

Lisch en 1937 observó hamartomas pigmentados en el iris de pacientes con NF1 sugiriendo que este hallazgo podía ser patognomónico de esta enfermedad ⁶⁰. Se detectan mejor con la lámpara de hendidura que a simple vista y aumentan en número y tamaño con la edad. Se presentan con una frecuencia del 30% en menores de 5 años y de más de 80% en mayores de 10 años, siendo la edad media de su detección alrededor de los 7 años ⁵⁶. Raramente presentan una sintomatología significativa. Aunque son característicos de la neurofibromatosis tipo 1, no son patognomónicos de la misma.

Anormalidades coroideas. Se calcula que prácticamente el 100% de pacientes con NF1 presentan anomalías coroideas durante su evolución ⁶¹, aunque su presencia es algo inferior en niños 71-78% ^{62, 63}. Dada su elevada frecuencia para algunos autores podría ser de ayuda en el diagnóstico de la enfermedad ⁶³. Sin embargo son difíciles de identificar, ya que no son detectables con el oftalmoscopio convencional y precisan de tomografía de coherencia óptica con luz infrarroja.

Glaucoma congénito. Se calcula que se presenta en un 0.7% de casos ¹³.

Ptosis palpebral congénita bilateral Ocorre en menos de un 5% y aparece desde el nacimiento ¹³. Generalmente forma parte de los rasgos físicos menores que presentan algunos pacientes con NF1 ⁶⁴.

Neurofibromatosis órbito-temporal u órbito-facial.

Durante años viene reseñándose en la literatura la neurofibromatosis órbito-temporal u órbito-facial, incluso reconociéndose como una entidad por su

agresividad. Inicialmente hacía referencia a los neurofibromas plexiformes presentes en los párpados, en la frente o en la cara que se comportaban de forma agresiva, y además de los efectos cosméticos desfigurantes acababan produciendo una alteración en la función visual.^{65, 66} Actualmente se sabe que su origen es multifactorial. Se trata de masas que afectan a los párpados, la frente y/o la región temporal⁶⁷. Generalmente es unilateral y su progresión acaba desfigurando seriamente al individuo, produciendo una proptosis, con desplazamiento inferior y lateral del globo ocular y compromiso de la agudeza visual⁶⁸. Estos tumores a menudo están en contacto directo con el defecto óseo. La anomalía esquelética característica es la ausencia del ala mayor del esfenoides, que puede ser parcial o completa, y en ocasiones permitir la comunicación entre la fosa craneal media y la órbita⁶⁸. Pueden asociar quistes aracnoideos temporales, o incluso hematoma subdural crónico⁶⁴. Además de las manifestaciones faciales, a veces existe exoftalmos pulsátil, glioma de nervio óptico y displasia orbitaria y/o esfenoidal asociada. Se observa una menor agudeza visual en el 71%. La ambliopía puede asociarse a defectos de la refracción, estrabismo, ptosis, atrofia óptica y glaucoma^{66, 67} siendo importante su detección temprana y tratamiento oportuno. Con la evolución suele producirse atrofia óptica, y aunque no se conoce el mecanismo preciso, lo más probable es que sea una combinación variable entre el estiramiento del nervio óptico y la compresión de éste⁶⁷. El manejo de la neurofibromatosis órbita-temporal continúa siendo un reto en la actualidad. El planteamiento del abordaje quirúrgico y extensión de la resección dependen de la gravedad de los tejidos blandos, de la afectación ósea orbitaria y de la afectación visual.^{67, 68}

4.4 Manifestaciones esqueléticas.

En la NF1 pueden presentarse lesiones óseas características que incluyen: displasias de huesos largos, displasia del esfenoides, displasias vertebrales y pseudoartrosis. Además con frecuencia los pacientes con NF1 sufren escoliosis.

Displasias óseas: se trata de incurvaciones congénitas que normalmente son evidentes dentro del primer año de vida. Hay autores que prefieren el término de “*osteopathy*” para describir las lesiones óseas de la NF1, y evitar así usar la

palabra displasia, ya que ésta implica un defecto primario del hueso que debería afectar a múltiples huesos, mientras que en la NF1 existe una predisposición a que la afectación ósea se centre en determinados huesos (ala esfenoidal, vertebras y tibias). Además de su obvia predilección por algunos huesos, hay que tener en cuenta que las manifestaciones óseas aparecen sólo en una minoría de pacientes afectos de NF1, que su presentación es irregular (unilateral o con la participación de algunas vértebras), que suelen presentarse al nacimiento o en la infancia; la naturaleza progresiva de muchas de las lesiones, y que en ocasiones se presentan de forma conjunta e indistinguibles de otras lesiones adyacentes como neurofibromas u otras lesiones de los tejidos blandos ⁶⁴. La patogénesis de la afectación ósea de la NF1 es poco conocida y existen hipótesis en que la alteración puede deberse a una remodelación ósea anormal e ineficiente ⁶⁹.

Las displasias de huesos largos: suelen ocurrir preferentemente en la tibia, pudiéndose manifestar de forma precoz con curvatura de la pierna. Puede involucrarse también el peroné y raramente otros huesos largos ⁶⁴. A veces se manifiestan a los dos o tres años de vida por fracturas con pseudoartrosis secundaria ⁵⁶.

Las displasias vertebrales más características se observan como una acentuación de la concavidad posterior de ciertos cuerpos vertebrales con adelgazamiento de los pedículos y alargamiento de los agujeros de conjunción. Se ha encontrado una mayor frecuencia de displasia vertebral en aquellos pacientes que presentan displasia del esfenoides ⁶⁹.

La displasia del esfenoides es poco frecuente pero muy sugerente de NF1. Aunque es una lesión ósea característica de esta enfermedad, aparece sólo entre un 1%- 7% ^{13, 56, 70, 71}. Es congénita, generalmente unilateral y no evolutiva. Pero puede formar parte de la llamada neurofibromatosis órbito-temporal y acompañarse de un neurofibroma plexiforme orbitario y exoftalmos hasta en el 40% ^{56, 69}. Se calcula que el 36,8 % de los neurofibromas plexiformes de localización palpebral se asocian con displasia esfenoidal ⁵⁶. También se ha descrito displasia de la sutura lambdoidea preferentemente izquierda ⁵⁶.

Pseudoartrosis: se trata de una falsa consolidación del hueso. Se produce como consecuencia de un adelgazamiento de la cortical sobre la que asienta una fractura patológica y posteriormente desarrolla una consolidación alterada. Ocurre en un 3 - 5% de los pacientes con NF1, y un 80% de los pacientes con pseudoartrosis tienen NF1. En la mitad de los casos ocurre en torno a los 2-3 años de edad. La pseudoartrosis puede acompañar o no a un neurofibroma plexiforme y su tratamiento resulta complejo ^{56, 69}.

Escoliosis: ocurre en el 12 % de los pacientes ⁵⁶. Algunos autores refieren una frecuencia mayor, hasta del 24% ⁷². Esta variabilidad puede ser atribuible, al menos en parte, a la inconsistencia en la definición de la escoliosis por diferentes autores ⁶⁴. Existe un ligero predominio en las mujeres y es más frecuente que afecte la región cervical o torácica superior. Generalmente es discreta y poco evolutiva, siendo controlable con reducción funcional y métodos de contención. En el 18% de los casos, también puede ser secundaria a neurofibromas plexiformes subyacentes que infiltran las vértebras o por displasia de las mismas ⁵⁶. Para el correcto manejo de la escoliosis en la NF1 es importante saber si se trata de una escoliosis distrófica o no ⁶⁴.

Escoliosis distrófica: en este caso la escoliosis se asocia con anormalidades óseas que son evidentes al examen radiográfico. Se puede acompañar de diferentes anomalías vertebrales, masas, subluxaciones o dislocaciones. Además de la destrucción ósea, tal y como ocurre en la zona orbitaria, aquí también puede haber una continuidad con tumores medulares contiguos, ectasia dural, o meningocele ⁶⁴. Las curvas de etiología distrófica son más propensas a la progresión rápida y necesitan un tratamiento quirúrgico enérgico.

Escoliosis no distrófica: Se manejan de forma similar a la escoliosis idiopática con observación y medidas ortopédicas y ocasional fusión quirúrgica ⁶⁴.

Hemihipertrofia corporal. La hemihipertrofia puede repercutir en varias capas embrionarias, tener continuidad ósea, asociar afectación de tejidos blandos e incluir un neurofibroma plexiforme. El mecanismo fisiopatológico subyacente no es del todo conocido. Puede afectar a nivel facial, hemitroncular o de alguna

extremidad. La afectación facial es muy característica y se ha descrito dentro de la neurofibromatosis órbito-facial ⁶⁴.

4.5 Rasgos físicos menores

Ya en año 1998 Clossen y colaboradores observaron rasgos físicos menores en los pacientes con neurofibromatosis que podían ayudar al diagnóstico de estos pacientes en edades tempranas (menores de 6 años). Encontraban en estos pacientes una mayor prevalencia de macrocefalia (52,9%), talla baja (24,7%), hipertelorismo (63,5%) y anomalías torácicas (37,6 %). Estos rasgos eran más frecuentes cuanto menor era el paciente, por lo que sugerían que los rasgos físicos menores podían ser de gran ayuda en el diagnóstico de niños menores de 6 años con mutaciones *de novo* ³⁴. Los mecanismos por los que las mutaciones del gen *NF1* producen determinadas características fenotípicas aún son desconocidos, pero se cree que la vía RAS pudiera estar implicada ⁷³. De hecho comparte en grado variable algunas las características clínicas con otras *rasopatías* como el dimorfismo facial, la macrocefalia y la talla baja ²⁴, algunas veces de manera muy acusada llegando a presentar rasgos físicos compatibles con un síndrome de Noonan (“fenotipo Noonan”) ^{23, 74}.

Talla baja. La presencia de talla baja en los pacientes afectados de NF1 es común, con una prevalencia aproximada del 25% de los niños prepuberales, con un 13% de los mismos mostrando una talla por debajo de 2 desviaciones estándar respecto a la media poblacional para su edad y sexo ^{70, 73}. La estatura de los pacientes afectados de NF1 es, de media, 7 cm más baja que sus referencias poblacionales ⁷³. En general la afectación de la talla se produce de forma proporcionada, resultando en un fenotipo armónico ⁶⁴. Se desconoce el motivo por el cual se presenta y se cree que es una característica primaria de la enfermedad. Pero a pesar de que se considera una característica primaria hay que tener en cuenta que la talla también puede afectarse por la presencia de lesiones hipotalámicas o hipofisarias, que eventualmente determinen un déficit de hormona de crecimiento (GH) o por la presencia de pubertad precoz no tratada, circunstancias todas ellas más frecuentes en la NF1 que en la población general ⁷³.

Macrocefalia. El porcentaje de macrocefalia en los niños con NF1 es muy variable, oscilando entre el 19 % descrito en la serie de Boulanger & Larbrisseau⁵⁶ al 50% referido por otros autores^{34, 42, 73}. El 24% de los pacientes presentan un perímetro craneal por encima de 2 desviaciones estándar respecto a la media poblacional⁷³. En general el perímetro craneal es, de media, 2 cm mayor en los pacientes con NF1 que en la población de referencia⁷³. En algunos pacientes se trata de una macrocefalia relativa; en la que el perímetro cefálico se encuentra dentro de los parámetros normales para la edad pero desproporcionado en relación a la talla⁷⁵. No existe diferencia entre sexos y se presenta en todas las edades. Se considera también una característica primaria que se debe a megalencefalia, definida como la ampliación de tejido cerebral fundamentalmente a expensas de la sustancia blanca⁷⁶. Hay que tener en cuenta que, excepcionalmente, podría deberse a hidrocefalia y asociar clínica neurológica⁷³.

Rasgos faciales. Los pacientes pueden presentar rasgos toscos, hipertelorismo, puente nasal aplanado, ptosis palpebral unilateral o bilateral, incluso cumplir características del síndrome *Noonan-like*. Algunos pacientes con NF1 tienen una asimetría de los huesos de la cara y el cráneo no necesariamente asociada a una displasia del ala esfenoidal⁶⁴.

Otros rasgos. Las manos y los pies suelen ser grandes y toscos. Las anomalías torácicas tipo *pectus excavatum* son frecuentes, pero la deformidad es principalmente cosmética y el tratamiento quirúrgico es raro⁷⁷.

Fenotipo *Noonan-like* o Síndrome de Neurofibromatosis-Noonan

Los rasgos físicos menores de los pacientes con NF1 suelen ser sutiles, pero en ocasiones son muy llamativos y llegan a compartir características fenotípicas del síndrome de Noonan. Se cree que esta superposición fenotípica es debida a que ambos genes (*PTPN-11* y *NF1*) están implicados en la vía de la proteína del RAS^{23, 74, 78}. Observada por primera vez en 1985 por Allanson y colaboradores, esta entidad combina rasgos del síndrome de Noonan y de la neurofibromatosis tipo 1⁷⁹. Desde entonces otros autores han descrito casos

de Neurofibromatosis-Noonan e incluso familias que transmiten el rasgo. De Lucca y colaboradores, tras estudiar genéticamente a 17 pacientes, la definen como una variante de la NF1, genéticamente distinta del síndrome de Noonan, y causada por mutaciones en el *gen NF1*, algunas de las cuales además también causan la NF1 clásica ⁷⁸. Aunque existen casos anecdóticos descritos en la literatura en que concurren ambos trastornos, demostrándose a nivel molecular una mutación en el *gen NF1* y en *PTPN-11* ⁸⁰⁻⁸², la presencia de un paciente con fenotipo Noonan con numerosas MCCL debe hacernos pensar en una NF1 ⁸³.

4.6 Manifestaciones cardiovasculares

Vasculopatía. El hecho de que la neurofibromina (proteína producto del gen de la *NF1*) se encuentre en el endotelio y en el músculo liso de las células de los vasos sanguíneos probablemente está implicado en la patogenia de la vasculopatía de estos pacientes ⁸⁴. Sin embargo, dado que se presenta de forma irregular, es presumible que otros factores también estén implicados ⁸⁵. Se desconoce el porcentaje exacto de pacientes con NF1 y vasculopatía ⁸⁵, pero se cree que está infradiagnosticado ya que éste porcentaje aumenta en autopsias. Las anomalías vasculares pueden afectar a cualquier parte del sistema cardiovascular, preferentemente son displasias arteriales fibromusculares de aorta, arterias mesentéricas, arterias renales o cerebrales. También se han descrito afectación de otras arterias como vertebrales, pulmonares, etcétera. La mayoría de pacientes con NF1 y vasculopatía tienen múltiples vasos afectados. A pesar de que la sintomatología puede ser grave, suelen cursar de forma asintomática. La vasculopatía con mayor predisposición a dar clínica es la afectación de las arterias renales y la manifestación más habitual es la hipertensión arterial ⁸⁵. Se calcula que la afectación de las arterias renales se presenta con una frecuencia de un 2% ¹³.

La afectación cardíaca es rara, se ha descrito fundamentalmente en arterias coronarias de pacientes adultos. También se han observado cardiopatías asociadas en un 2% de los pacientes ¹³, en particular, la estenosis pulmonar que se ha relacionado preferentemente con otras variantes fenotípicas de neurofibromatosis, como el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan ^{86, 87}. No

obstante, la estenosis pulmonar también se puede presentar en pacientes que no tengan este fenotipo ⁸⁵. Recientemente se ha asociado con mutaciones no truncadas en el gen *NF1* ⁸⁶. Por otra parte los neurofibromas, pueden desarrollarse dentro del corazón, obstruir el flujo sanguíneo y causar daños por compresión o invasión en el corazón o de los principales vasos, afortunadamente, esta es una complicación rara ⁸⁵.

La hipertensión arterial se produce con mayor frecuencia en los pacientes con NF1, su prevalencia aumenta con la edad y está relacionada con la muerte prematura en los adultos afectados ⁸⁵. La frecuencia es variable según las revisiones oscilando de un 1.4% a un 15.8% ^{56, 88}, pero en cualquier caso, los protocolos de seguimiento aconsejan tomar la tensión arterial al menos una vez al año. La hipertensión arterial puede producirse por causa idiopática, ser debida a la presencia de un feocromocitoma, o secundaria a una vasculopatía renal o aórtica ^{13, 89}.

4.7 Manifestaciones neurológicas

Alteraciones cognitivas. Las alteraciones del aprendizaje y el fracaso escolar suponen el mayor problema evolutivo de los niños con NF1 afectando a más de un 50% de los casos ^{13, 90}. Son de intensidad y tipo muy variables e interfieren la calidad de vida de estos niños, siendo más común en varones ⁹¹. Suelen ser la causa más frecuente de morbilidad cotidiana en este grupo poblacional. El retraso mental es un cuadro clínico que requiere, para ser diagnosticado según los criterios del DSM-IV-TR, la presencia de un Cociente Intelectual Total (CIT) igual o inferior a 70, es decir, menor al menos en 2 desviaciones estándar al CIT medio de la población general, además de que el sujeto evidencie habitualmente dificultades para satisfacer las exigencias cotidianas planteadas para su edad y grupo sociocultural. Se considera que existe una prevalencia de retraso mental de un 2-3% en la población general ⁹². En la NF1 la frecuencia de retraso mental es sólo ligeramente superior a la población general (4-8%) ^{90, 91}, pero el cociente intelectual suele estar entre 5-10 puntos por debajo de la media. El nivel en lectura, ortografía y la capacidad matemática también es inferior ⁹¹. Es relativamente frecuente que los niños más pequeños presenten retraso del lenguaje ^{93, 94}. Hyman y colaboradores en 2005 realizaron evaluaciones cognitivas extensas en 81 niños con NF1 de edades

comprendidas entre 8 y 16 años y sus resultados se compararon con los de 49 controles de hermanos no afectados. La macrocefalia, la edad, el género, la presencia de antecedentes familiares de NF1 o la gravedad clínica no fueron predictivos de un menor cociente intelectual, el cual, por otra parte, si se asociaba con mayor frecuencia, a un bajo nivel socioeconómico (pero dicha asociación también ocurría en el grupo control) ⁹¹.

El perfil neuropsicológico de los niños con NF1 se caracteriza por déficits en habilidades de percepción (viso-espaciales y viso-perceptivas), en el funcionamiento ejecutivo (planificación y formación de concepto abstracto), y la atención (sostenida y mantenida), y no difieren de la población normal en la memoria de tareas ^{91, 93, 95}.

La presencia de un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) suele ser una de las patologías más frecuentes, presente en alrededor del 40% de los niños con NF1 ^{56, 91}. Se calcula que al menos es tres veces más frecuente que en la población general ⁹¹. El subtipo TDAH combinado es el más habitual, y repercute en sus aprendizajes de forma importante. Se ha encontrado una mejoría en las pruebas de inteligencia de los pacientes que asocian NF1 y TDAH al recibir tratamiento continuado con metilfenidato ^{56, 91}. Parece que la vía RAS y la dopamina están implicadas en la disfunción cognitiva que presentan los pacientes ^{30, 96}. Los trabajos sobre el sistema dopaminérgico en la NF1 son escasos, pero se conoce que la neurofibromina se expresa en las neuronas dopaminérgicas ⁹⁶. También se han intentado relacionar los problemas de aprendizaje con la presencia y localización de las hiperseñales en secuencias T2 que presentan muchos de estos niños en la RM craneal, aunque dicha relación sigue sin establecerse claramente.

Hiperseñales en las secuencias T2. Las hiperseñales en las secuencias T2 en la infancia es una de las imágenes en la resonancia magnética craneal más características de estos pacientes. Inicialmente se refirieron a ellas como “Objetos brillantes no identificados” que se presentaban en la NF1. Se postuló que podían ser hamartomas y este término aún es usado en algunos informes radiológicos. Sin embargo histológicamente corresponden a áreas de vacuolización intramielínica ¹⁷. Estas hiperseñales, constituyen un patrón característico de la radiología de estos niños presentándose como lesiones hiperintensas en las secuencias T2 de la RM craneal, que se presentan bien

circunscritas, pobremente definidas, generalmente asimétricas y a nivel supra e infratentorial. Aparecen a partir de los dos o tres años de edad ⁹⁷ y más comúnmente en ganglios basales (preferentemente en núcleos pálidos), tálamos, cerebelo, en el tronco cerebral y la sustancia blanca subcortical. Su frecuencia es alta, cercana al 80% en niños y adultos jóvenes ^{56, 97, 98}. Suelen disminuir con la edad, siendo las lesiones situadas en los ganglios basales, tálamo y el tallo cerebral las que tienen mayor tendencia a la resolución ⁹⁹. Algunos autores consideran que deberían incluirse en los criterios diagnósticos ¹⁰⁰, pero a pesar de ser muy características, no son exclusivas de la NF1. Así, también pueden ocurrir en niños con sospecha de trastornos del sistema nervioso central (SNC) que no tienen NF1, aunque en éstos, tienden a aparecer en otras regiones del cerebro. En la NF1 es muy típica la localización de estas hiperintensidades a nivel del cerebelo, tronco cerebral y los ganglios basales, pero de forma similar, también pueden estar presentes en otras *rasopatías* ⁹⁷. Aunque no representan lesiones malignas, en ocasiones hay que realizar el diagnóstico diferencial de éstas con tumores, principalmente, con astrocitomas. Para ello es útil realizar secuencias T1 pre-contraste, en las que también pueden producir hiperseñal lo cual, junto al hecho de que no producen efecto masa y que no realzan tras la administración de gadolinio, puede ayudar a diferenciarlas de otro tipo de lesiones. No se asocian con déficit focales aunque algunos autores han intentado establecer una correlación entre las hiperseñales y las alteraciones cognitivas. Así, Hyman y colaboradores han relacionado la presencia de hiperseñales en T2 en preescolares con NF1 con un riesgo elevado de trastorno de aprendizaje especialmente si existen lesiones que impliquen a los tálamos ^{101, 102}. Payne realizó un estudio longitudinal durante un periodo de 18 años obteniendo datos de 18 pacientes, encontrando un aumento significativo en la función cognitiva de los pacientes con NF1 que presentaban hiperseñales en T2 a medida que estas tendían a la resolución; por el contrario los pacientes sin estas lesiones en T2 en la infancia mostraban un perfil estable ⁹⁹. No obstante, este estudio está limitado por el pequeño tamaño de la muestra. Hasta la actualidad, lo publicado en cuanto a la relación entre los hallazgos de hiperintensidades en T2 en la neuroimagen y los problemas del aprendizaje es controvertido, y no existen estudios definitivos a este respecto ¹³.

Trastornos del espectro autista. La literatura ofrece información contradictoria en cuanto a la asociación de la NF1 y el autismo ¹⁰³. En este aspecto pudiera estar implicada nuevamente la vía RAS, dado que las cuatro principales *rasopatías* (neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome de Costello y síndrome Cardio-facio-cutáneo) muestran evidencia de un aumento cualitativo y cuantitativo en los rasgos de autismo en comparación con los controles de hermanos ¹⁰³. Los estudios epidemiológicos revelan una frecuencia de NF1 en los pacientes con trastorno de espectro autista de aproximadamente el 0,6% mientras que la frecuencia de trastornos del espectro autista en pacientes con NF1 ha sido estimada en un 4 % ⁹⁹. Sin embargo otros autores obtienen resultados que indican una alta prevalencia del trastorno de espectro autista en los pacientes con NF1 ^{104, 105}. Estos datos resultan contradictorios y podrían deberse a que se ha estudiado más el fenotipo cognitivo que el fenotipo social. Es posible que existan falsos positivos en la NF1 debido al tipo de alteraciones cognitivas que presentan estos pacientes, que se superponen con trastornos generalizados del desarrollo, como el retraso ejecutivo, la comunicación social y las alteraciones no verbales. Además en los trastornos del espectro autista es importante tener en cuenta la diferencia entre los síntomas y la enfermedad ⁹⁹.

Dificultades de coordinación motriz. Aunque un retraso motor llamativo no es habitual en los niños con NF1 si es más frecuente la presencia de hipotonía y un retraso motor leve en los niños pequeños. Se calcula una frecuencia alrededor del 20% ⁹¹, pero existen escasos estudios de NF1 en que se recojan estos datos ⁵⁶.

Malformaciones del SNC. Los mecanismos moleculares y biológicos implicados en la presencia de malformaciones cerebrales leves no se entienden claramente, pero parece que las malformaciones cerebrales en la NF1 no son incidentales y están presentes en un 5%. ¹⁰⁶. El aumento de expresión de la neurofibromina durante el desarrollo embrionario sugiere que el gen *NF1* puede ser importante en la diferenciación y maduración de células en el sistema nervioso central ¹⁰⁷. Las malformaciones del SNC más comunes incluyen, la

malformación de Arnold Chiari tipo I (que se calcula de aproximadamente un 1.5%)¹³, las ectasias durales y los mielomeningoceles (1,8%) Boulanger, 2005 #110}, los tumores neuroepiteliales disembrionarios, los gangliogliomas y los hamartomas hipotalámicos. También pueden presentarse malformaciones del desarrollo cortical más complejas como la hemihipertrofia cerebral y trastornos de la migración tipo heterotopias y doble córtex^{106, 108, 109}. Sin embargo, en contraste con las observaciones en otras facomatosis como el complejo esclerosis tuberosa, los trastornos del desarrollo cortical en los pacientes con NF1, a pesar de que parecen presentarse de forma no casual, son infrecuentes^{106, 108-110}. Este pequeño grupo de pacientes con NF1 y malformaciones cerebrales más complejas presentan un mayor nivel de deterioro cognitivo, así como un deterioro neurológico franco, incluyendo convulsiones y disfunción motora¹⁰⁶.

Hidrocefalia. La hidrocefalia en pacientes con NF1 se produce con una frecuencia del 1% al 5% de casos¹¹¹⁻¹¹³. Generalmente es consecuencia de una estenosis del acueducto de Silvio y la mayoría asocian tumores. Así mismo puede deberse a alguna malformación de la base craneal¹¹³. Aunque lo más frecuente es que se presente con clínica de hipertensión intracraneal, también esta descrito un debut subagudo y un curso clínico más solapado o incluso que curse de forma asintomática^{17, 111}.

Vasculopatías de SNC. Gran variedad de lesiones cerebrovasculares han sido descritas en la NF1, como estenosis, aneurismas, pseudoaneurismas, fístulas o síndrome de moyamoya y aunque suele afectarse más el sistema arterial también puede estar implicada la circulación venosa. Es más frecuente que se afecte la arteria carótida interna y la arteria cerebral media. Los aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas son menos comunes y tienden a presentarse en pacientes mayores de 18 años⁸⁵. Se calcula que la arteriopatía cerebral se produce entre 2.5% y un 6% de los niños con NF1^{87, 114, 115}; sin embargo esta cifra está probablemente infraestimada al no realizarse RM craneal de rutina⁸⁷ De hecho, se identifica una mayor prevalencia de arteriopatía en aquellos pacientes con NF1 que tienen realizada una angio-resonancia craneal respecto aquellos con RM craneal¹¹⁵.

Síndrome de moyamoya. La enfermedad de moyamoya fue descrita en Japón como una entidad oclusiva cerebrovascular caracterizada por una estenosis progresiva de la arteria carótida interna y arterias proximales cerebrales con diferente grado de formación de una red vascular colateral anormal de pequeños vasos con un aspecto angiográfico característico de “niebla o humo”¹¹⁶. Se denomina síndrome de moyamoya o síndrome de moyamoya-like, a aquellos casos que son secundarios o están asociados a una enfermedad de base, como es el caso de la NF1¹¹⁶, cuya frecuencia en niños es del 2.3%⁹⁸. Algunos de ellos son diagnosticados al presentarse como accidentes cerebrovasculares, afectando de forma más frecuente a la circulación anterior. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el síndrome de moyamoya en la mayoría pacientes con NF1 cursa de forma unilateral y asintomática^{114, 117}. Durante su evolución suelen presentar un empeoramiento clínico-radiológico^{114, 118, 119}. En los niños el debut clínico suele producirse como eventos isquémicos¹¹⁶, sobre todo como accidentes isquémicos transitorios e infartos isquémicos^{118, 119}. Las hemorragias intracraneales son una forma de presentación frecuente en adultos pero rara en la edad pediátrica. La presencia de un glioma de vía óptica extenso, con afectación de los tractos ópticos y el hipotálamo parece estar relacionado con una mayor incidencia de arteriopatía¹¹⁵, pero no todos los autores encuentran dicha relación⁸⁹. Rea y colaboradores [Rea 2009] aconsejan realizar RM craneal o una angioRM a todos los pacientes menores de 6 años con NF1 especialmente con glioma de la vía óptica y proponen iniciar tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios en caso de arteriopatía. La eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico en niños con moyamoya es controvertida sobre todo por el riesgo de hemorragia subaracnoidea. Pero si es habitual, en el tratamiento del síndrome de moyamoya en niños el uso de aspirina como prevención de accidentes cerebrovasculares a pesar de no estar demostrado^{115, 117}. La cirugía está recomendada para el tratamiento de pacientes con eventos isquémicos cerebrales recurrentes o progresivos que presentan una reducción severa de perfusión cerebral¹¹⁶. El abordaje quirúrgico parece mostrar potenciales beneficios independientemente del procedimiento de revascularización utilizado, disminuyendo significativamente el riesgo de isquemia con un bajo número de complicaciones por lo que hay autores que

también defienden este tipo de tratamiento incluso en pacientes asintomáticos
120 .

Compresiones medulares o de nervios periféricos. Aproximadamente el 40% de pacientes con NF1 presentan neurofibromas que afectan nervios espinales. Esto es particularmente frecuente en los individuos afectados de neurofibromatosis espinal, una forma de neurofibromatosis con afectación bilateral de múltiples raíces espinales que a menudo puede ser la única manifestación de NF1.⁵⁴ Los neurofibromas espinales generalmente son asintomáticos pero pueden causar compresión de las raíces y cordones espinales. En particular los neurofibromas cervicales que comprimen los cordones C2 y C3, se producen en un 1,9% de los pacientes (adultos y niños) y pueden causar cuadriplejía¹¹¹. En estos casos la indicación de cirugía se basa en la progresión de los síntomas y déficits neurológicos¹³.

Neuropatía por neurofibromatosis. En general predominan las formas asintomáticas o paucisintomáticas. La neuropatía es simétrica, predominantemente sensitiva, y en pacientes adultos se asocia con gran número de neurofibromas subcutáneos^{35, 121}. Ocurre en un 1.3% de los pacientes adultos con NF1¹³ y aunque en general no suele ser progresiva, incrementa el riesgo de transformación maligna de los neurofibromas¹²².

Epilepsia. Las crisis convulsivas aparecen en entre un 3%⁵⁶ y un 7% aproximadamente¹³ de estos pacientes. Los estudios más recientes obtienen una prevalencia mayor, de un 9,5% al 13%¹²³. Las crisis pueden aparecer a cualquier edad aunque la mayoría debutan en la niñez y en la adolescencia, y suelen ser focales¹²³. La mayoría de los registros de electroencefalográficos realizados, cuando resultan anormales, suelen revelar dichas anomalías focales¹²⁴, pero algunos pacientes con NF1 presentan síndromes electroclínicos bien definidos, principalmente, epilepsia ausencia infantil y síndrome de West¹²⁴ o, de forma anecdótica, registros de punta onda continua en sueño
125 .

Las convulsiones suelen controlarse bien con tratamiento antiepiléptico ¹⁰⁸, y la mayoría de casos con fármaco-resistencia evidencian en la RM craneal malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral o tumores glioneuronales ^{108, 109}. Nuevamente existe controversia en cuanto a si las hiperintensidades en T2 presentes en la RM craneal de muchos pacientes con NF1 pueden estar asociadas con un mayor riesgo para las convulsiones. Ostendorf y colaboradores encuentran una posible relación con las hiperseñales situadas especialmente en los lóbulos temporales mediales ¹²⁴, pero otros autores no confirman dicha asociación ^{109, 126}. Además, las hiperintensidades en T2 del lóbulo temporal pueden tener una apariencia similar a tumores de bajo grado desde el punto de vista histológico como los tumores neuroepiteliales disembrionarios ¹⁰⁸. Y, por otro lado, hiperintensidades en T2 en el hipocampo también se han encontrado en individuos con NF1 que no han desarrollado epilepsia.

El retraso cognitivo se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con NF1 que asocian epilepsia ¹⁰⁹. Ostendorf y colaboradores describen las características de la epilepsia de 55 pacientes con NF1 de todas las edades. El 73 % de los 37 individuos con información documentada sobre el nivel cognición presentaban déficits neurocognitivos variables, desde precisar clases de educación especial a presentar un retraso mental severo. Las personas con NF1 y epilepsia son más propensas a haber heredado el gen NF1 de sus madres (el cual suele heredarse del cromosoma paterno, a excepción de las grandes deleciones que es más frecuente heredarlas del cromosoma materno) ¹²⁴.

Cefalea. Hay series que sitúan su frecuencia sobre en el 18%, pero son datos principalmente de adultos. La cefalea puede ser tensional, idiopática crónica y también por abuso de analgésicos. Esta última debe tenerse en cuenta, ya que en esta enfermedad, el dolor es muy habitual en los pacientes adultos ¹¹¹. Es importante que en la valoración de la cefalea de un niño con NF1 no olvidemos que puede ser un síntoma de alguna complicación, (vasculopatías, tumores, malformación de Arnold Chiari...), con la actitud terapéutica y el pronóstico que ello conlleva ^{98, 127}.

Esclerosis múltiple. Hay un aumento de la frecuencia de esclerosis múltiple en la población con NF1. Se calcula que la presentan menos de 5% de pacientes con NF1¹³. El curso de la enfermedad es generalmente indolente, pero los médicos deben estar atentos a la posible superposición de los síntomas de ambas enfermedades, como por ejemplo síntomas de compresión medular, que podrían deberse tanto a la desmielinización de la médula espinal como a la compresión por un neurofibroma. A pesar de que el gen NF1 es un gen de supresión tumoral y existe una predisposición genética al desarrollo de tumores, no hay contraindicación para recibir un tratamiento inmunosupresor en caso de asociar una esclerosis múltiple^{13, 128}.

4.8 Desarrollo de tumores

La NF1 se asocia con una gran cantidad de tumores benignos y malignos. Entre ellos, los neurofibromas, ya referidos anteriormente, son los más frecuentes⁵⁴. Los tumores son probablemente la complicación más temida, porque incluso tumores de estirpe benigna según el tamaño y la localización pueden causar grandes complicaciones.

Las neoplasias más frecuentes incluyen: gliomas del nervio óptico (15%), gliomas de tronco cerebral, de cerebro o de la médula (2-3%), neurofibrosarcomas (<2%) y tumores neuroepiteliales disembrionarios (<5%)^{13, 56}. También se han descrito segundas neoplasias tras tratamientos con radioterapia y quimioterapia. Se trata de tumores histológicamente malignos con una incidencia ligeramente mayor que en la población general. Es el caso del angiosarcoma, el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el feocromocitoma (2%) y las leucemias mieloides^{54, 56}. Algunos de estos son más frecuentes en niños como el tumor de Wilms y el rhabdomyosarcoma (<5%)^{56, 129}.

Gliomas del vía óptica (GVO). Se trata del tumor más frecuente del SNC, afectando a un 15-20% de los niños con NF1^{56, 66, 130}. Se calcula que al menos un 50% de los GVO se van a presentar en pacientes con NF1¹³¹; además cuando el glioma de vía óptica ocurre de forma esporádica en pacientes sin neurofibromatosis, tiene un peor pronóstico con una mayor morbi-mortalidad^{13, 131, 132}. El mejor pronóstico del GVO en el contexto de la NF1 se debe, probablemente, a la favorable historia natural y la posibilidad de que se

produzca una regresión espontánea ¹³³. Sin embargo, la evolución natural del GVO en la NF1 es impredecible. Es más frecuente en menores de 6 años y la progresión ocurre habitualmente durante la primera década de la vida. Suelen ser de bajo grado y aparecen en cualquier zona a lo largo de la vía visual. La mayoría cursan de forma asintomática pero aproximadamente un 7-17% de los casos serán sintomáticos durante la evolución ^{56, 134}, con un mayor riesgo de que esto ocurra durante la infancia, produciendo pérdida de visión. La sintomatología incluye disminución de agudeza visual uni- o bilateral, disminución de la visión de colores, proptosis, estrabismo, nistagmo, defecto pupilar aferente y edema de papila. También pueden determinar clínica de precocidad sexual si el tumor se origina en el quiasma y comprime estructuras vecinas ^{13, 135}. Si un GVO localizado en zona quiasmática presenta un rápido crecimiento en la neuroimagen debe valorarse la posibilidad de que el crecimiento del glioma sea producido por un exceso de GH ¹³⁵.

Se calcula que de los niños con NF1 y GVO progresivo, un 35- 50% van a precisar tratamiento ¹³⁶. Aquellos GVO de localización posterior, o con presentación antes de los 2 años o después de los 10 años o una proptosis rápidamente progresiva se consideran de peor pronóstico, con un peor resultado visual ^{134, 137, 138}. Sin embargo Boulanger & Larbrisseau no encuentran una evolución peor en los GVO retroquiasmáticos ⁵⁶. El sexo femenino también se ha relacionado con una mayor frecuencia de disminución de agudeza visual que requiera tratamiento ³⁰.

Dada la frecuencia de este tumor, la edad de presentación y de progresión, los pacientes con NF1 deberían realizar revisiones oftalmológicas hasta la pubertad. La realización de una RM craneal programada para la detección del GVO es controvertida, ¹³⁴ pero dada la colaboración de los niños menores de 6 años para realizar una exploración oftalmológica minuciosa y que puede ayudar al diagnóstico clínico de la NF1, la RM craneal suele realizarse en la práctica diaria y lo admiten muchos autores ¹³⁹. A lo largo del tiempo se ha intentado buscar algún otro marcador clínico para sospechar un GVO y poder seleccionar aquellos pacientes en que se deba realizar la RM craneal, por ejemplo la macrocefalia ¹⁴⁰ o la hipotonía ¹⁴¹, pero son trabajos realizados en pocos pacientes y no concluyentes. Una vez detectado el GVO, en caso de ser

asintomático se realiza un seguimiento oftalmológico y suele realizarse una RM craneal generalmente anual aunque la frecuencia puede variar en función de la localización del tumor, el déficit visual o la evidencia de enfermedad progresiva¹³⁴. La exploración y seguimiento oftalmológico pueden resultar complejos. La agudeza visual es la medida funcional mejor estudiada y más fiable de visión en el GVO, habiendo resultado también muy útil en otras enfermedades visuales. La agudeza visual refleja la integridad de la vía óptica, pero el método de valoración y los resultados pueden variar en función de la edad del niño, su nivel de desarrollo cognitivo, y la capacidad para cooperar. Es igualmente importante tener en cuenta el desarrollo normal de la agudeza visual durante la primera infancia, ya que ésta mejora con la edad¹³⁰. Fischer y colaboradores han publicado recientemente las medidas funcionales más útiles para realizar ensayos clínicos en los gliomas de vía óptica asociados a NF1 y consideran como fundamental la medición de la agudeza visual en niños. Definen como significativo un cambio en la agudeza visual de 0,2 o superior en el logaritmo del ángulo mínimo de resolución, y sugieren que los mejores métodos de medición de la agudeza visual son las tarjetas de agudeza visual de Teller (que alternan el contraste de líneas blancas y negras) y la tabla optométrica para medir agudeza visual con letras E volteadas (que utiliza la capacidad de reconocer letras). Ambas pruebas están estandarizadas, son relativamente fáciles de realizar y han sido validadas en ensayos clínicos para otras patologías oftalmológicas en la edad pediátrica. Como medida funcional de la agudeza visual para ensayos clínicos, de estos dos métodos, eligen el uso de las tarjetas de agudeza de Teller como la variable principal de agudeza visual para todos los sujetos, ya que se puede realizar en edades más precoces y si se cambia de método en los estudios puede haber problemas de equivalencia¹³⁰. Sin embargo, para la evaluación clínica de un paciente siempre es recomendable añadir otras pruebas que permitan evaluar el glioma de vía óptica, así como emplear otros métodos para valorar los cambios a largo plazo en la agudeza visual conforme mejora la colaboración del sujeto con la edad. Se puede complementar con medición del campo visual y de la visión de colores. La alteración en la visión de colores generalmente acompaña a la pérdida de agudeza visual cuando ésta es debida al GVO, mientras que no debería estar afectada si la disminución de agudeza es por ambliopía o por error

de refracción. La exploración oftalmológica del fondo de ojo permite visualizar la papila. La palidez del disco óptico está presente en casi la mitad de los casos de GVO y en general se asocia con pérdida de agudeza visual. Pero no siempre es así, y además el grado de palidez es difícil de medir de una forma fiable, particularmente en controles evolutivos. En el 21% de los GVO se detecta una inflamación o edema del disco óptico, pero tampoco la presencia de edema se asocia siempre a una disminución de la agudeza visual. Otras manifestaciones oftalmológicas de los GVO como el nistagmo, el estrabismo o la proptosis también deben ser exploradas. La aparición o severidad del estrabismo asociado al GVO no parece estar relacionado con el grado de pérdida de la agudeza visual. El nistagmo (oscilación rítmica de los ojos) también puede ser un signo de presentación del GVO, con una incidencia variable entre el 2-19%, siendo más típico que esto ocurra cuando el GVO está situado en el quiasma óptico. Al igual que ocurre con el estrabismo, se desconoce que exista un correlato con la disminución de la agudeza visual y la severidad del nistagmo ¹³⁰. Algunos GVO se presentan con proptosis siendo ésta difícil de medir dado que hay escasos datos objetivos que permitan valorar la proptosis en tumores orbitarios. Las mediciones se pueden realizar con exoftalmometría ^{142, 143}, pero no hay ningún gran estudio de exoftalmometría en niños con tumores de orbita. También hay escasos trabajos ¹⁴⁴ que realicen la medición de la proptosis utilizando la resonancia magnética craneal.

Los potenciales evocados visuales (PEV) se consideran de escasa utilidad dada la baja sensibilidad para la detección del GVO y que algunos pacientes con NF1 pueden tener alterados los PEV sin evidencia de GVO ¹³⁰. Los PEV no sustituyen, por tanto, a la RM craneal para el diagnóstico y control evolutivo de esta patología ¹³⁹. Además, no tienen un correlato con el déficit visual, son difíciles de interpretar clínicamente ¹⁴⁵, y se requiere cierto grado de colaboración por parte del niño ¹³⁰.

La tomografía de coherencia óptica sirve para medir el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina que luego se combinan para formar la parte pregeniculada de la vía visual aferente (es decir, el nervio óptico, quiasma, y de los tractos). El adelgazamiento de esta capa si se correlaciona con déficit de

agudeza visual ¹⁴⁶, pero en la actualidad los equipos aún no están ampliamente disponibles y las medidas pueden variar entre los diferentes equipos ¹³⁰.

Por todo lo expuesto, actualmente, la combinación de una disminución en la agudeza visual junto con la presencia de cambios progresivos en la neuroimagen continúan siendo los principales factores decisivos para tratar el GVO en la NF1 ¹³⁴.

Otros gliomas. Aunque el glioma de vía óptica es el más frecuente, también hay una mayor incidencia (entre un 2-3%) de gliomas en otra localización, cerebral o espinal. En general, se trata de tumores pilocíticos o de bajo grado histológico. ⁵⁶.

Tumores malignos de nervio periférico (Neurofibrosarcomas). La mayoría son el resultado de la transformación maligna de los neurofibromas plexiformes o neurofibromas focales subcutáneos aunque también pueden aparecer de *novo* ^{13, 56}. En la NF1 se presentan en < 5% ^{13, 54}, siendo menos frecuente en las series infantiles (<2%) ⁵⁶. Entre un 10-15% de los neurofibromas van a sufrir transformación maligna en la época adulta y raramente en la infancia ⁵⁴. Son tumores muy agresivos y con desenlace fatal. Habitualmente se presentan con dolor y crecimiento rápido sobre un nódulo ya existente o neurofibroma plexiforme conocido. De hecho, un cambio en el patrón de crecimiento de los neurofibromas plexiformes o el desarrollo de dolor, constituyen dos signos guías de gran importancia, siendo necesaria una evaluación con RM, biopsia y resección quirúrgica de los sospechosos. También debemos estar atentos si se producen nuevos o inexplicables déficits neurológicos o cambios hacia una consistencia dura ¹³. Se recomienda un control meticuloso en individuos con NF1 que además posean otros factores de riesgo prestando mayor atención a aquellos que presenten una historia familiar o personal de transformación maligna de un neurofibroma o de neoplasias, tratamiento previo con radioterapia, numerosos neurofibromas subcutáneos, o neurofibromas internos o neuropatía neurofibromatosa ^{13, 58}.

Los mecanismos moleculares de la transformación de un tumor benigno a maligno no se conocen claramente, pero se han identificado algunas

alteraciones relevantes como la mutación de los dos alelos en el gen *NF1* que produce la pérdida de función en la neurofibromina, lo cual, asociado a otros mecanismos epigenéticos, puede llevar a la mutación de otros genes importantes como son *p53* y *InK4A* lo que provoca el proceso de malignización⁵⁴.

4.9 Manifestaciones endocrinológicas

Crecimiento. Una talla por debajo del percentil 10 se presenta en un 25% de los niños prepuberales afectados de NF1, de los cuales un 13% están por debajo de 2 SDS en relación con la media poblacional para su edad y sexo^{34, 73}. Pero el porcentaje de pacientes con talla baja aumenta desde la infancia hasta la pubertad tardía y la talla definitiva o adulta es significativamente inferior a la talla genéticamente determinada y a la predicción de talla adulta estimada al comienzo de la pubertad^{147, 148}. Estudios sobre la talla de pacientes con NF1 han indicado que los niños crecen normalmente hasta la pubertad; a partir de entonces la velocidad de crecimiento y la altura relativa disminuye con respecto a sus padres sanos y la calculada previa a la pubertad, alcanzando una altura media de adultos cerca del percentil 25 para la población general¹⁴⁸. Así pues la talla se ve afectada por un deficiente crecimiento puberal. Además la talla baja está fuertemente vinculada a una talla baja familiar, en particular, si el padre es el afectado de talla baja¹⁴⁷. En un estudio español se evidenció que la talla baja en la NF1 afecta fundamentalmente al sexo femenino, objetivándose dicha afectación a partir de los 10 años y resultando en una talla adulta baja⁷⁵. Como se ha dicho previamente, se considera que la talla baja es más frecuente en la población con NF1, siendo una característica clínica primaria, tanto en la NF1 familiar como en la NF1 *de novo*. Se calcula que menos de un 2,5 % de pacientes con NF1 pueden presentar un déficit de hormona de crecimiento, siendo más frecuente después de la neurocirugía o si han recibido irradiación craneal^{73, 147, 149}. La terapia de sustitución con hormona de crecimiento consigue un aumento moderado de la estatura de los pacientes con NF1 que presenten evidencia bioquímica de deficiencia de la hormona de crecimiento. Y aunque los datos sugieren que no predispone a un aumento del desarrollo cáncer en la población con NF1, los estudios realizados son limitados^{73, 150, 151}. Por otro lado el aumento de GH se cree que puede ser perjudicial y aumentar

el tamaño tumoral de gliomas de vía óptica ¹³⁵. También se han identificado receptores de GH en algunos neurofibromas plexiformes ¹⁵² lo cual podría sugerir que la hormona del crecimiento puede influir en el desarrollo de neurofibromas plexiformes en pacientes con NF1 ¹⁵³. Por lo que en general, en caso de administrar tratamiento con hormona de crecimiento, se indica la necesidad de programas de vigilancia a largo plazo ⁷³.

Existen menos datos en la literatura sobre la talla alta en pacientes con NF1. Carmi y colaboradores mencionan una frecuencia de un 4,5% en su serie, debiendo descartar también que asocien un tumor del sistema nervioso central ¹⁴⁷.

Alteraciones puberales. La pubertad precoz ocurre entre un 3 % y un 5 % de los niños con NF1 y casi siempre en asociación con un tumor intracraneal ^{56, 148}, la mayoría asociada a un glioma quiasmático. También hay casos referidos en la literatura de pubertad precoz en NF1 sin GVO. Sin embargo en esos casos la incidencia es similar a la pubertad precoz en la población general ¹⁴⁸. Los pacientes con GVO pueden presentar clínica de precocidad sexual si el tumor se origina en el quiasma y comprime estructuras vecinas ^{13, 135} encontrándose una prevalencia de alrededor del 20% de pubertad precoz en el GVO ^{56, 148}. Por lo que siempre que un niño con NF1 presente una pubertad precoz es obligado descartar un glioma de vía óptica quiasmático. Puede requerir tratamiento con fármacos análogos de GnRH ¹⁴⁸.

Otras distorsiones del patrón de desarrollo puberal han sido descritas en la NF1, incluso con una frecuencia superior a la pubertad precoz. Viridis *et al.* observaron que un 16% de las niñas con NF1 presentan una edad media de menarquia de 13,0+/- 1,8 años, más tardía que la población general ¹⁴⁸. La talla, tal y como se ha mencionado anteriormente, se ve afectada por un deficiente crecimiento puberal.

Durante tiempo se ha creído que los cambios hormonales de la pubertad aceleraban el crecimiento neurofibromas plexiformes. Sin embargo, estudios recientes no encuentran relación entre los marcadores hormonales de la pubertad y los cambios en la carga tumoral ⁵⁵.

Osteoporosis, osteopenia y déficit de vitamina D. Se ha descrito tanto en niños como en adultos con NF1 la presencia de osteoporosis, osteopenia y déficit de vitamina D ³⁵. Se ha observado una mineralización ósea deficiente y una diferencia en el metabolismo óseo que afecta predominantemente al hueso trabecular ¹⁵⁴. Sin embargo en estudios comparativos, los niveles de concentración de 25-hidroxivitamina D y hormona paratiroidea (PTH) no difieren de la población general ^{154, 155}. Se desconoce la frecuencia de la osteoporosis y aunque suplementos con vitamina D pueden mejorar la densidad ósea en adultos con NF1 ¹⁵⁶, no se ha conseguido demostrar que ningún tratamiento garantice un menor número de fracturas óseas ¹³.

Varios estudios han relacionada niveles bajos de 25-hidroxivitamina D con distintos aspectos clínicos de la NF1, como la fuerza muscular, la presencia de neurofibromas o la densidad ósea ¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ sin obtenerse conclusiones claras ¹⁵⁵. Aun así hay autores que recomiendan suplementos de vitamina D, dada la seguridad, bajo precio y efectividad de éstos ¹⁵⁶.

Feocromocitoma y Síndrome de neoplasias endocrinas múltiples.

El feocromocitoma es un tumor excepcional en la infancia ⁵⁶, y se presenta con una frecuencia menor de un 1 o 2% en adultos con NF1. Es más frecuente de localización suprarrenal. Cursa con síntomas como hipertensión, crisis hipertensivas, sudoración, agitación, ansiedad y cefalea. Puede formar parte de un síndrome de neoplasias endocrinas múltiples.

4.10 Manifestaciones gastrointestinales

La afectación gastrointestinal de la neurofibromatosis es poco conocida quizás por el amplio espectro clínico-patológico, ya que cursan con pérdida de peso, dolor, dispepsia, hematemesis, melenas, estreñimiento o anemia. Sin embargo el diagnóstico temprano es importante para tratar las complicaciones tumorales. Además en ocasiones hallazgos gastrointestinales específicos pueden ayudar al diagnóstico de algunos casos de NF1. Pueden presentar tumores neurogénicos (neurofibromas plexiformes, ganglioneuromas y paragangliomas), tumores y lesiones en las células intersticiales de Cajal, neoplasias neuroendocrinas y tumores carcinoides ⁵⁴. También hay descritos otros tumores como adenocarcinomas o la presencia de vasculopatía ¹⁶¹. Los

tumores del estroma gastrointestinal (tumores y lesiones en las células intersticiales de Cajal) son más frecuentes en la edad adulta con una frecuencia en la NF1 de alrededor de un 6%. Los tumores carcinoides se presentan con una frecuencia de 1.5%, pueden aparecer en cualquier lugar del aparato gastrointestinal pero la localización en el duodeno periampular parece ser particularmente característica de esta enfermedad⁵⁴. En ocasiones coexisten con otros tumores neuroendocrinos como el feocromocitoma.

4.11 Otras manifestaciones

Obviamente la posibilidad de que los neurofibromas se presenten en cualquier localización y de que se hayan descrito casos de tumores de afectación endocrinológica, pulmonar o del aparato urinario , e incluso la presencia de metástasis, amplía el potencial de afectación multisistémica de esta enfermedad. Los neurofibromas que afectan a nivel abdominal y pélvico son más frecuentes en la pared abdomino-pélvica y el plexo lumbosacro, pero la afectación retroperitoneal y pélvica también es común y generalmente afecta a órganos importantes como puede ser el aparato urinario o gastrointestinal ¹⁶². Así pues, se han descrito casos aislados de hidronefrosis por compresión del tracto urinario de neurofibromas retroperitoneales o pelvianos ^{162, 163}.

En ocasiones existe compromiso pulmonar con patrón restrictivo por compresión de neurofibromas o escoliosis (<5%). En pacientes adultos se han referido varios casos de coexistencia de NF1 con patrones pulmonares restrictivos, con una relación poco clara con el tabaquismo. A nivel pulmonar también pueden presentar malformaciones vasculares o metástasis tumorales ^{13, 164}.

También se ha referido una mayor prevalencia de trastornos del sueño en la población pediátrica con neurofibromatosis, pero existen escasos estudios al respecto y sus hallazgos son contradictorios ^{165, 166}.

NEUROFIBROMATOSIS SEGMENTARIA O MOSAICISMO LOCALIZADO.

Las personas afectas de un mosaicismo localizado presentan manifestaciones típicas de la neurofibromatosis tipo 1 (manchas café con leche y/o neurofibromas) sólo en un segmento corporal. La mayoría de pacientes con una neurofibromatosis segmentaria son asintomáticos. El área comprometida

es variable, y con mayor frecuencia se afecta el tronco de forma unilateral pero también puede cruzar la línea media y ser bilateral ^{17, 167}. Se distinguen 4 grupos ³²:

1/ Sólo cambios pigmentarios (MCCL y efélides).

Esta forma suele observarse desde el primero o segundo año de vida. Inicialmente presentan manchas café con leche en el área afectada y pecas posteriormente. Algunos pacientes podrían desarrollar neurofibromas de adultos. De forma característica (pero inconstante), las MCCL y las efélides aparecen sobre un fondo cutáneo más oscuro bien delimitado de la zona no afecta.

2/ Neurofibromas solamente.

Es el tipo referido en la literatura como más frecuente, aunque no ocurre así en las series que incluyen niños ³².

3/ Neurofibromas y cambios pigmentarios.

Combina ambas expresiones patológicas, el fondo cutáneo suele ser más oscuro que la zona contigua y, a veces, ocupa una extensa área.

4/ Neurofibroma plexiforme solitario.

Puede ser la única manifestación del trastorno.

Los pacientes con neurofibromatosis segmentaria no presentan complicaciones multisistémicas aunque en algún paciente aislado y de forma excepcional se ha descrito la presencia de nódulos de Lisch o complicaciones como dificultades del aprendizaje, glioma plexiforme, glioma de vía óptica y pseudoartrosis ^{23, 32}.

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la NF1 puede realizarse por criterios clínicos o mediante el estudio genético molecular.

5.1 Criterios clínicos diagnósticos.

El Instituto Nacional de Salud de EEUU definió en 1988 un consenso de criterios clínicos para el diagnóstico de NF1 debiendo cumplir al menos dos de los siguientes (tabla 3) ¹⁶⁸:

-
- Al menos 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes.
 - Presencia de moteado axilar e inguinal (efélides).
 - Dos o más nódulos de Lisch
 - Al menos 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme.
 - Glioma de vía óptica
 - Lesión ósea sugerente de NF1: displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis.
 - Un familiar de primer grado con NF1 definida
-

Tabla 3. Criterios clínicos diagnósticos ¹⁶⁸.

Estos criterios están aún vigentes. Durante estos años algunos autores han considerado que otros criterios diagnósticos deberían admitirse debido a la frecuencia con la que se presentan algunos hallazgos en estos pacientes. Es el caso de la presencia de hiperseñales en secuencias T2 en la RM craneal que se presentan hasta en un 80-90% según estudios ^{97, 100} o de las anomalías coroideas cuya frecuencia se ha llegado a referir de hasta el 100% ⁶³. Por ahora se ha considerado que no es necesario introducir ni cambiar los criterios diagnósticos. Tampoco la identificación de la mutación genética ha dejado atrás estos criterios diagnósticos dado que el estudio por métodos directos llega al diagnóstico hasta un 75% según series ^{169, 170}. Sin embargo el diagnóstico por criterios clínicos en la infancia no siempre es fácil, dado que muchas de las manifestaciones clínicas van apareciendo con la edad. La primera manifestación clínica en los niños suele ser las MCCL, que aparecen a lo largo del primer año de vida, pero si no existe una historia familiar positiva lo más probable es que el diagnóstico se retrase. Sólo un 20% de los pacientes sin antecedentes familiares de la enfermedad fueron diagnosticados antes de los 2 años de vida en la serie de Boulanger & Larbrisseau ⁵⁶. El diagnóstico definitivo suele hacerse en la mayoría de los casos sobre los 4 años de edad, momento en que aparecen habitualmente las efélides, mientras que el 95% de los pacientes cumplirá criterios clínicos a los 8 años ¹⁷¹. Por lo tanto, en los niños pequeños (sobre todo menores de 2 años)

cuyos padres no tienen NF1 puede resultar realmente difícil llegar al diagnóstico clínico únicamente por los criterios actuales. Por eso se propone valorar otros datos. En este último año se está planteando como dato importante para ayudar al diagnóstico precoz de aquellos niños menores de 2 años con NF1 de *novo* la presencia de xantogranulomas juveniles y/o nevus anémico ³⁷, dado que a esa edad suelen cumplir un único criterio clínico diagnóstico retrasándose así el diagnóstico a edades posteriores. Además, el recientemente descrito “síndrome de Legius” ha vuelto a poner de manifiesto que los criterios diagnósticos de NF1 deben ser revisados, ya que la asociación de MCCL y pecas axilares y/o inguinales pueden observarse indistintamente en ambas enfermedades ¹⁷². De nuevo, esto tiene realmente relevancia en los niños pequeños con mutaciones de *novo*, que suelen cumplir como primeros criterios clínicos diagnósticos de la enfermedad los criterios cutáneos (MCCL y pecas axilares /inguinales).

5.2 Estudio molecular.

La confirmación molecular del diagnóstico clínico es posible aunque con una limitada utilidad, complicada aún más por el tamaño del gen *NF1*, el gran número de mutaciones y la presencia de pseudogenes ^{17, 170}. Si a la dificultad del estudio genético, se añade el hecho de que aún no se ha establecido una correlación fenotipo-genotipo clara, se entiende entonces que no sea imprescindible el diagnóstico molecular durante la infancia¹⁷.

En la actualidad se realizan 2 tipos de estudios genéticos:

Estudios genéticos indirectos: se trata de estudios de ligamiento genético. Usan marcadores polimórficos situados en el gen *NF1*, y se consigue determinar, en una determinada familia afecta por NF1, el haplotipo de la región cromosómica que porta la mutación causante de la enfermedad aunque no se determine la mutación causante. No obstante, para obtener conclusiones de este tipo de estudios es necesario que en la familia existan un mínimo dos individuos afectados con diagnóstico clínico certero. La fiabilidad del estudio es mayor cuantos más individuos sanos y enfermos estudiemos dentro de una misma familia. Por tanto, no podrá ser utilizado para el diagnóstico de los casos esporádicos que recordemos que en la NF1 eran casi la mitad de los casos.

Estudios genéticos directos: este tipo de estudios se utilizan para la identificación de las mutaciones causantes de la enfermedad, las cuales pueden ser deleciones, inserciones grandes y pequeñas, y diferentes tipos de mutaciones puntuales, y aparecer en cualquier localización del gen *NF1*. Para deleciones o inserciones de gran tamaño se han usado distintas técnicas (electroforesis en campos pulsantes (PFGE), hibridación in situ fluorescente (FISH), southern blot y estudios de pérdida de heterocigosidad)²⁰, pero sólo en un 5-10% se trata de grandes deleciones. En el resto, la identificación de la mutación causante de la enfermedad es un trabajo difícil y laborioso que se demora mucho tiempo y en ocasiones no es fructífero. Se considera que la eficiencia de detección de mutaciones puntuales se sitúa entre un 65% y un 95%¹⁶⁹. En general, para alcanzar un mayor porcentaje se intentan combinar varias técnicas, incluyendo un estudio molecular de la secuencia completa de las regiones codificantes e intrónicas del gen *NF1* y el análisis de grandes deleciones mediante *MLPA* (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) o metodologías similares. Por ejemplo Valero y colaboradores usan técnicas de ARN (*cDNA-DHPLC denaturing highperformance liquid chromatography*) para llevar a cabo el cribado mutacional de ADNc *NF1* con técnicas basadas en *MLPA* logrando una sensibilidad del 95%¹⁷⁰.

Sin embargo, la dificultad de este tipo de estudios unido a la escasa relación encontrada en esta enfermedad entre el genotipo y fenotipo justifica que algunos autores consideren innecesario el estudio genético de rutina, ya que, por otra parte, a los 11 años de edad se alcanza el diagnóstico hasta en el 95% usando los criterios clínicos¹⁶⁹. Además, un resultado negativo de la prueba genética, en ausencia de una mutación familiar conocida, no puede excluir el diagnóstico¹⁸.

Aunque hasta el momento actual no se ha demostrado relación genotipo-fenotipo, sí se ha descrito alguna asociación. Por ejemplo, la deleción completa del gen *NF1* (1,5 megabases) se asocia a neurofibromas numerosos y precoces, mayor frecuencia de anomalías cognitivas, anomalías estructurales cerebrales, rasgos dismórficos e hipercrecimientos y malignización^{28, 35, 173, 174}. Se produce en aproximadamente un 5% de todos los pacientes con *NF1*, y se

denomina “síndrome de microdelección *NF1*”, abarcando todo el locus *NF1* y los genes vecinos. Ha sido comúnmente asociado con las manifestaciones más severas ³¹. Por otro lado, la delección de 3pb (c.2970 -2972 delAAT) en el exón 17 del gen *NF1* que se ha asociado con un particular fenotipo clínico caracterizado por la ausencia neurofibromas cutáneos ¹⁷⁵. No obstante, como ya hemos comentado más arriba, al no haberse establecido una relación genotipo-fenotipo general, no se podrá establecer un pronóstico que nos ayude a avanzar el tipo de complicaciones que se van a presentar, o la edad de aparición de los síntomas en un paciente con *NF1* en el que se ha realizado el estudio genético.

El consejo genético debe tratar de explicar la herencia que determina la enfermedad y el riesgo de recurrencia en cada familiar, siendo del 50% en el individuo afecto. Si un progenitor tiene *NF1* con mutación identificada o un estudio de ligamiento es posible el diagnóstico prenatal con vellosidad corial o amniocentesis mediante el estudio de ADN fetal ¹⁸. Pero aunque se puede establecer si el nuevo individuo portará la mutación, no se puede conocer el alcance clínico ¹⁶⁹. Las personas con *NF1* en mosaico tienen un riesgo mucho menor (aproximadamente 5%) de transmitir una *NF1* generalizada a su descendencia ^{13, 19}. En ausencia de hallazgos clínicos de *NF1* en los padres, el porcentaje de tener otro hijo con *NF1* es muy bajo, de <1% ¹⁶⁹.

NF1 en mosaico o segmentaria (Neurofibromatosis segmentaria):

Como se ha dicho previamente, la neurofibromatosis puede ser producto de un mosaicismo. En el caso de realizar el estudio genético en un paciente afecto de neurofibromatosis segmentaria, éste será positivo únicamente en el área afecta, pero no tiene porqué serlo en los linfocitos o piel no afectada.

5.3 Diagnóstico diferencial.

Como la mayoría de pacientes acudirán por MCCL, el primer diagnóstico diferencial debe realizarse entre MCCL y otras lesiones pigmentarias. Efélides, léntigos, nevus melanocíticos congénitos, nevus de Becker, mosaicismos pigmentarios, urticaria pigmentosa, nevus spilus e hiperpigmentaciones postinflamatorias pueden ser confundidas con MCCL ³⁵.

El siguiente paso en pacientes con MCCL es ver si éstas se asocian a algún síndrome, ya que la presencia de 1 ó 2 MCCL en la población general es relativamente común. Hay que tener en cuenta que entre el 10 % de la población presenta entre 1 y 3 MCCL, (generalmente de pequeño tamaño y que en algunos casos pueden regresar), por lo que es importante buscar si se asocian algún síndrome cuando éstas sean más numerosas. La NF1 es el síndrome que se asocia de forma más común, pero no exclusiva ³⁵.

Así, además de la NF1, los siguientes síndromes presentan también una fuerte asociación con MCCL: el síndrome de Legius, el síndrome de McCune Albright, los síndromes con alteraciones en la reparación del ADN, los síndromes de cromosomas en anillo, el síndrome de LEOPARD o síndrome de lentiginosis múltiple, el síndrome de Cowden o síndrome de hamartoma múltiple, las MCCL familiares múltiples, la neurofibromatosis tipo 2 y el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. También hay otros síndromes que, aunque con baja asociación, pueden presentar MCCL: la Ataxia-Teleangiectasia, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, el síndrome de Nijmegen, el síndrome de Russell-Silver, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Turner, el síndrome de Noonan, la neoplasia endocrina múltiple, el síndrome de Johanson-Blizzard, el enanismo microcefálico osteodisplásico primordial tipo 2, el síndrome de Rubinstein-Taybi y el síndrome de Kabuki ³⁵.

Por otro lado, enfermedades que causan tumores, como la lipomatosis, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la fibromatosis, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, la neurofibromatosis tipo 2, o la swanomatosis, pueden desorientarnos, al ser confundidos los tumores con neurofibromas y llevarnos a un error diagnóstico con la NF1. Y lo mismo ocurre con síndromes que causan un crecimiento anormal produciendo un hipercrecimiento localizado (como el síndrome Klippel-Trenaunay-Weber o el síndrome de Proteus) ¹⁹.

En realidad el grupo más importante con el que establecer el diagnóstico diferencial de la NF1 es el de las otras *rasopatías* o síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos como el síndrome de Noonan, el síndrome de Costello, el síndrome de LEOPARD, el síndrome de Legius o el síndrome cardio-facio-cutáneo entre otros ²⁴. Como ya se ha comentado existe una superposición geno-fenotípica entre todas estas enfermedades ²³. Así, todos los pacientes afectados comparten un grado variable de retraso mental o dificultades de

aprendizaje, trastornos cardiacos (fundamentalmente estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica), dimorfismo facial, macrocefalia, talla baja, anomalías cutáneas y, en algunos casos, predisposición al cáncer)²⁴. Cada uno de los genes que codifican las proteínas de la vía RAS/MAPK se localiza en un cromosoma distinto y codifica una proteína diferente, por lo que su alteración provocará también una enfermedad diferente. Sin embargo pueden compartir algunas características clínicas con la NF1 por lo que deben tenerse en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial^{24, 176}. Queremos destacar especialmente el síndrome de Legius.

El síndrome de Legius fue caracterizado desde el punto de vista genético en el 2007, aunque previamente era conocido como *NF1-Like*¹⁷². Se debe a mutaciones en el gen *SPRED1*, localizado en el cromosoma 15q 13.2, el cual codifica una proteína involucrada en la vía RAS/MAPK^{172, 177, 178}. Al igual que la NF1, es una *rasopatía* de herencia autosómica dominante^{172, 177}; hasta el momento no hay evidencia de que exista anticipación y se desconoce el número de casos que pueden ser causados por mutaciones de *novo*¹⁷⁸. Los pacientes presentan MCCCL que pueden estar asociadas a pecas inguinales y/o axilares pero sin presencia de nódulos de Lisch, neurofibromas u otros estigmas de NF1. Es, por tanto, un trastorno genéticamente distinto a la NF1, pero con un fenotipo clínicamente similar, descrito como más leve^{35, 172, 177}. Debido al escaso número de personas descrito aún en la literatura, no se conoce una correlación feno-genotipo específica. El síndrome de Legius puede asociar macrocefalia (tanto en niños como en adultos) hasta en un 97% de los casos, lipomas cutáneos (32%), dismorfismo facial Noonan-*like* (9%), déficit de atención e hiperactividad (TDAH), problemas de aprendizaje (9%), *pectus excavatum* (7%) y otros como cefalea, máculas despigmentadas, talla baja, pérdida de audición, crisis, clinodactilia del 5º dedo y estenosis pulmonar supraavicular^{23, 177-179}. También se han descrito algunos individuos con malformaciones vasculares (hemangiomas, anomalías venosas cerebrales...) y aunque no se ha descrito hipertensión arterial, se considera adecuado tener un control de esta en las revisiones periódicas¹⁷⁸. Otros hallazgos han sido expuestos sólo de forma puntual, en un solo caso o en un número tan pequeño de individuos que no es posible distinguir si es realmente una asociación

específica de este síndrome. Así, se han comunicado casos aislados de tumores y leucemia infantil, pero otros estudios niegan una mayor asociación con tumores ^{177, 178}. Parece, pues, que al tratarse de un fenotipo clínico más leve y de curso más benigno, el seguimiento debería centrarse fundamentalmente en detectar retrasos en el desarrollo, dificultades del aprendizaje y TDAH ^{35, 177, 178}. El diagnóstico diferencial que plantea con la NF1 es indudable ¹⁷⁸, principalmente para los pacientes más jóvenes sin historia familiar en los que sólo existen lesiones pigmentarias. Se calcula que entre un 3 y un 25% de los pacientes diagnosticados clínicamente de NF1 en los que no es posible detectar la mutación genética, presentan mutaciones en el gen *SPRED1* ^{35, 177, 178}. Dado que no es posible distinguir el síndrome de Legius de la NF1 cuando ésta sólo cumple criterios cutáneos, algunos autores consideran necesario revisar los criterios diagnósticos de la NF1 ²³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LA NEUROFIBROMATOSIS SEGMENTARIA. Muchos de estos pacientes, especialmente las formas con lesiones exclusivamente pigmentarias, son diagnosticados de NF1 generalizada cuando el número y tamaño de manchas que presentan en la zona afectada cumple criterios de enfermedad sistémica. Sin embargo es importante diferenciarlo de las formas generalizadas dado que la morbimortalidad (complicaciones asociadas) de las formas segmentarias es completamente distinta a la de la enfermedad sistémica. Tampoco es infrecuente que sea confundida con distintas entidades dermatológicas como el *nevus spilus*, la pigmentación lentiginosa segmentaria, o los mosaicismos pigmentarios ³².

6. Pronóstico

La expresión fenotípica es inconstante incluso dentro de la misma familia por lo cual la severidad de la neurofibromatosis resulta muy variable y, por tanto, casi imposible de predecir. La mitad de los individuos con neurofibromatosis presentan una forma leve ¹⁸⁰. Sólo de un 20 a un 33% de los niños con NF1 tienen o desarrollan complicaciones físicas graves ¹⁶. La edad del diagnóstico no predice el pronóstico ⁷¹. Como se ha dicho anteriormente la morbilidad y mortalidad están asociadas a sus complicaciones multisistémicas

y el diagnóstico temprano de las complicaciones mejora el pronóstico de las mismas. Por ello los pacientes asintomáticos deben someterse a una exploración física de forma anual.

Dada la complejidad de esta enfermedad, los pacientes con NF1 deberían llevar un seguimiento en un centro especializado y con un equipo multidisciplinar compuesto por neurólogos, neurocirujanos, oftalmólogos, ortopedas, dermatólogos, cirujanos plásticos, endocrinólogos, neuropsicólogos y oncólogos.

7. Seguimiento

A pesar de los avances científicos, la gran variabilidad clínica, los riesgos tumorales y la evolución impredecible impone el seguimiento regular de estos pacientes ¹³⁹. Hay que realizar una supervisión periódica de los pacientes con NF1 o sospecha de NF1. Es importante recordar que la expresión de los rasgos mayores, menores y también de las complicaciones es variable según la edad. Tener una o dos MCCL es frecuente en la población general ³⁵, pero los pacientes con unas 5 ó 6 MCCL también deben tener un seguimiento puesto que más de la mitad o hasta un 95% según autores ¹⁷ de los que no tengan otros criterios de NF1 acabarán desarrollando una NF1. Debemos prestar atención a las anomalías óseas, a los cambios en las lesiones cutáneas, al desarrollo de pubertad precoz y al perímetro craneal (éste último, principalmente durante el primer año de vida). También hay que investigar dificultades cognitivas y alteraciones del comportamiento. Un cambio en el patrón de crecimiento de un neurofibroma plexiforme o el desarrollo de dolor, constituyen dos signos guías de gran importancia, siendo necesaria una evaluación con RM, biopsia y resección quirúrgica si precisa. Finalmente, es necesario detectar otras anomalías más raras como el sangrado gastrointestinal por neurofibromas, la hemihipertrofia, la proptosis, el glaucoma congénito, anomalías vasculares como el moyamoya o los accidentes cerebrovasculares, los defectos de migración neuronal y las posibles segundas neoplasias tras tratamientos con radioterapia y quimioterapia ²³.

En todas las guías clínicas se aconseja una supervisión periódica ^{13, 169}. En la evaluación médica, además del fenotipo y examen de la piel se valora el crecimiento y la tensión arterial, y se realiza examen óseo, examen

neurológico, valoración de la maduración sexual y cribado visual. Es importante supervisar los hitos del desarrollo en menores de 2 años con diagnóstico o sospecha de NF1⁹³ y más adelante valorar la situación escolar, el comportamiento, y la adaptación psicológica y social¹⁶⁹. La valoración oftalmológica se aconseja con una frecuencia anual en menores de 7 años y bienal hasta los 18 años¹³. No obstante, el método y los resultados de la exploración oftalmológica pueden variar en función de la edad del niño, su nivel de desarrollo y capacidad cognitiva, y también la capacidad para cooperar¹³⁰. La academia americana de pediatría publicó en 2008 una guía de seguimiento para niños con NF1¹⁶⁹, y sus recomendaciones fueron recogidas posteriormente por la asociación Española de Pediatría en 2010¹⁸⁰.

A pesar de que en todas las guías clínicas se aconseja una supervisión periódica, la bibliografía es muy variable en cuanto a las pruebas complementarias, principalmente en lo que respecta a la RM craneal de pacientes asintomáticos. En general, se considera justificada en pacientes asintomáticos si los exámenes oculares no se pueden obtener de forma fiable. Así mismo, hay autores que defienden el realizar RM corporal para buscar neurofibromas plexiformes asintomáticos con el objetivo de poder tomar medidas antes de la aparición de complicaciones¹⁸¹. Ruggieri y colaboradores (2014) sugieren realizar una RM vertebral a aquellos adolescentes con manifestaciones atenuadas de NF1 para descartar una neurofibromatosis espinal⁵⁹.

8. Tratamiento

No existe un tratamiento específico. Desde la localización del gen *NF1* se han logrado notables progresos en la aclaración de la patogénesis molecular de algunas de las características clínicas de la enfermedad. El uso de modelos animales en los que se reproduce la enfermedad ofrece nuevas perspectivas en la identificación de marcadores indirectos de actividad de la enfermedad, y en el ensayo de posibles tratamientos.

En los últimos años se han realizado distintos ensayos clínicos centrados en el tratamiento del neurofibroma plexiforme, el glioma de la vía óptica, los tumores periféricos de la vaina nerviosa, las anomalías óseas o los problemas de

aprendizaje. Por ahora, se ha investigado un inhibidor de la vía RAS, en particular, un inhibidor de la farnesiltransferasa. En estudios preclínicos, era capaz de inhibir el crecimiento de células tumorales, pero no ha sido eficaz como tratamiento del neurofibroma plexiforme. Estos decepcionantes resultados eran probablemente debidos a que el fármaco no servía para determinadas isoformas de RAS activos ¹³. El RAS activado (unido a GPT) promueve la proliferación celular mediante otras vías de señalización, considerando pues, que la vía MAPK y la vías Akt/mTOR se hiperactivan en las células deficientes en *NF1*. Basándose en estos hallazgos se han iniciado ensayos clínicos utilizando análogos de rapamicina para la vía mTOR ¹⁹. Se conoce que algunos de los déficits de aprendizaje reflejan un aumento de la actividad de RAS ¹³. Los ensayos iniciales con estatinas en ratones parecían prometedores para los problemas de aprendizaje, y los ensayos iniciales a corto plazo mostraban un buen perfil de seguridad en niños ¹⁸². Pero a la larga no han encontrado ningún efecto beneficioso inmediato en el aprendizaje ni en la conducta de estos pacientes ¹⁸³. Otros trabajos han relacionado niveles bajos de 25 hidroxivitamina D con distintos aspectos clínicos de la NF1, como la fuerza muscular, la presencia de neurofibromas o la densidad ósea ¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Sin embargo, un estudio reciente que valoraba los niveles de vitamina D en relación con la función muscular en niños con NF1 comparándolos con los hermanos sanos de éstos, no encontró diferencia significativa. Además, los autores realizaron una revisión crítica de la bibliografía anterior considerando que otros factores podrían ser el motivo de estas diferencias, como por ejemplo una menor exposición a la luz solar de los pacientes con neurofibromas ¹⁵⁵. En conclusión, hemos de seguir esperando que los ensayos clínicos nos confirmen una solución definitiva para la enfermedad.

La supervisión periódica ayuda a una detección precoz de las complicaciones y a un tratamiento sintomático de las mismas si fuera preciso. Aquellos que además asocien déficit de atención suelen responder a metilfenidato ^{13, 96}. Además, los pacientes pueden requerir cirugías por diversos motivos como escoliosis, neurofibromas o tumores. Los niños con NF1 y problemas cognitivos pueden beneficiarse con programas educativos de apoyo escolar y aprendizaje individualizado. En definitiva, es una enfermedad multisistémica que precisa de

una atención multidisciplinaria con un abordaje integral que contemple también los aspectos psicosociales.

En general el tratamiento del GVO en los pacientes con NF1 es conservador¹³³, pero continúa existiendo cierta controversia en cuanto al momento y conveniencia de tratarlo. La combinación de una disminución en la agudeza visual junto con la presencia de cambios progresivos en la neuroimagen son los principales factores decisivos¹³⁴. El tratamiento con radioterapia no se recomienda en niños con NF1 debido al alto riesgo de tumores secundarios, ya sean gliomas o secundarios a malignización de tumores del nervio periférico¹²⁹. El tratamiento quirúrgico está únicamente indicado para tumores orbitales de gran tamaño sin visión útil, para resolver la exposición corneal, para mejorar la proptosis por razones estéticas, o para tratar la hidrocefalia obstructiva (Listernick 2007). Cuando existe afectación quiasmática puede requerirse una reducción del tamaño de la masa tumoral o una biopsia de la misma si tiene características poco habituales. Sin embargo, en general, en caso de ser necesario, el tratamiento de primera línea del GVO es la quimioterapia con vincristina y carboplatino. Este tratamiento produce una regresión del tumor y aunque mejora la visión en muchos niños, en otros casos no se produce una recuperación de la agudeza visual^{56, 134}. Se recomienda monitorizar la agudeza visual cada 3 meses durante el tratamiento al igual que la neuroimagen. Después de la finalización del tratamiento, recomiendan controles a los 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 y 60 meses. No hay que olvidar que en la mayoría de pacientes el GVO cursará de forma asintomática y la actitud será expectante. En estos casos la frecuencia de la RM craneal para la vigilancia dependerá en parte de la localización del tumor, la agudeza visual y la progresión de enfermedad.

II. HIPOTESIS

Considerando los progresos experimentados en los aspectos diagnósticos y en el conocimiento de las bases moleculares de la NF1 en los últimos años, así como la existencia de entidades con solapamiento fenotípico parcial, como otras *rasopatías*, la revisión sistemática de los aspectos clínicos, diagnósticos y moleculares de la neurofibromatosis tipo 1 en edad infantil puede permitir actualizar las recomendaciones diagnósticas existentes, incrementando su eficiencia de acuerdo con los conocimientos actuales.

III. OBJETIVOS.

1. Describir las características fenotípicas, radiológicas y genéticas de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) en edad pediátrica, seguidos en una consulta monográfica.
2. Mejorar el conocimiento de subtipos clínicos de NF1 como la neurofibromatosis segmentaria, la neurofibromatosis órbitotemporal y la neurofibromatosis-Noonan.
3. Analizar la prevalencia de rasgos mayores y menores y la incidencia de complicaciones en estos pacientes.
4. Investigar la aplicabilidad de los criterios diagnósticos establecidos en el momento actual en los pacientes menores de 18 años.
5. Comparar las características de la cohorte estudiada con las comunicadas en la literatura científica, estableciendo la utilidad de las guías clínicas de seguimiento.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

Descripción del estudio:

El presente trabajo consiste en un estudio **descriptivo, transversal, observacional** y **retrospectivo**. Los datos fueron obtenidos mediante revisión de historias clínicas, representan un momento temporal para cada sujeto, y son utilizados con la finalidad de describir el fenotipo que presenta la población pediátrica que padece NF1.

Metodología

Se recogen los datos clínicos, epidemiológicos, neuropsicológicos, endocrinológicos, radiológicos y genéticos disponibles de todos los pacientes de 0 a 18 años que acudieron a la consulta monográfica de Neurofibromatosis entre enero de 2011 y diciembre del 2013.

Criterios de inclusión:

- Neurofibromatosis tipo 1 o neurofibromatosis segmentaria.
- Menores de 18 años.

Criterios de exclusión:

Se excluyen aquellos niños con MCCL u otros estigmas sugestivos que no cumplan los criterios diagnósticos clínicos o genéticos de neurofibromatosis en el momento de la recogida de datos.

Características y división de la muestra para realizar el estudio:

Se analizaron los datos de 332 pacientes, cumplieron criterios de inclusión 266 pacientes. En los 266 pacientes hemos diferenciado aquellos pacientes con neurofibromatosis segmentaria debido a su particular implicación clínica y pronóstica. Los pacientes con neurofibromatosis segmentaria fueron 27, quedando 239 pacientes con neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada por criterios clínicos o genéticos. Los 66 pacientes restantes forman un tercer grupo, todos ellos presentaban 1 sólo criterio clínico (salvo el criterio familiar que fue excluido para evitar incluir en la muestra todos los familiares de primer grado de los pacientes con NF1). La distribución se muestra en el figura 1.

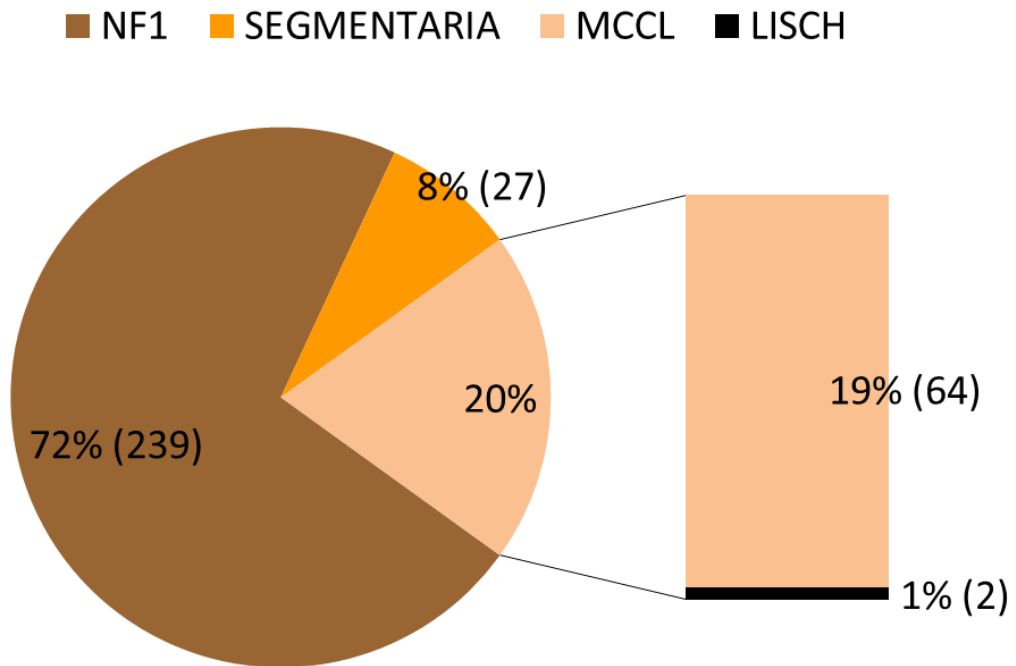


Figura 1. Muestra el porcentaje de pacientes distribuidos según los grupos. (n) número de pacientes.

De este modo, dividimos la muestra en tres grupos:

Grupo 1: Diagnóstico clínico o genético de NF1.

- Deben cumplir los criterios clínicos para el diagnóstico de NF1 establecidos por el Instituto Nacional de Salud de EEUU o tener la confirmación genética de NF1 (*NIH consensus development conference 1988*)¹⁶⁸.

Criterios diagnósticos de NF1: si cumplen al menos 2 de los siguientes:

-
- Al menos 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes.
 - Presencia de moteado axilar e inguinal (efélides).
 - Dos o más nódulos de Lisch
 - Al menos 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme.
 - Glioma de vía óptica
 - Lesión ósea sugerente de NF1: displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis.
 - Un familiar de primer grado con NF1 definida
-

Tabla 3. Criterios clínicos diagnósticos (*NIH consensus development conference*)¹⁶⁸.

Este grupo lo forman 239 pacientes con NF1 con diagnóstico clínico o genético, procedentes de 225 familias.

En el figura 2 se puede observar la distribución de la muestra según el sexo y la edad. Se ha recogido la edad en el momento que acudieron a la consulta y se recogieron todos los datos, dejando aparte aquellos pacientes que ya habían sido dados de alta por edad.

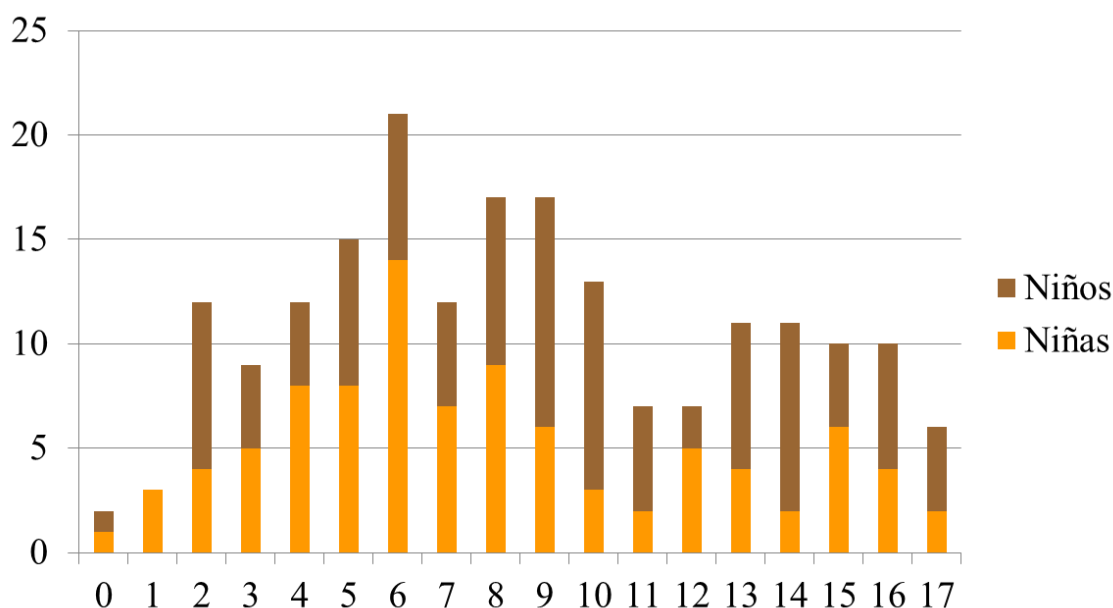


Figura 2. Distribución de los pacientes con NF1 según el sexo y la edad.

Su edad media era de $8,50 \pm 4.43$ años y la distribución por sexos paritaria (tabla 4). En 8 pacientes constan antecedentes perinatales de interés, 5 pacientes fueron recién nacidos pretérmino (uno de ellos gran prematuro de 28 semanas de edad gestacional), 2 presentaron sufrimiento fetal agudo y 1 una parada cardiorrespiratoria en el periodo neonatal.

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Femenino	115	48,1
Masculino	124	51,9
Total	239	100

Tabla 4: Porcentaje de pacientes con NF1 según el sexo

Grupo 2: Diagnóstico de NF1 segmentaria

- Deben cumplir las características de Neurofibromatosis Segmentaria según los 4 grupos propuestos por Ruggieri & Huson ³².

Grupo 3: Pacientes con MCCL u otros estigmas sugestivos que no cumplían los criterios diagnósticos clínicos o genéticos de NF1 ni tampoco los propuestos para neurofibromatosis segmentaria en el momento de la recogida de datos.

Variables registradas:

- Variables epidemiológicas: sexo, edad, antecedentes familiares de NF1.
- Variables relacionadas con los criterios clínicos diagnósticos: se revisaron los criterios diagnósticos recogiendo el orden de frecuencia de aparición de los síntomas, la edad del diagnóstico clínico y el número de criterios presentes.
- Variables relacionadas con el estudio genético: estudio directo o indirecto y tipo de mutación genética.
- Variables relacionadas con los defectos menores: otras alteraciones cutáneas, talla baja, macrocefalia, dismorfismo facial y Neurofibromatosis-Noonan.
- Variables relacionadas con las complicaciones: oftalmológicas, neuropsicológicas, neoplásicas, endocrinológicas, nefrológicas, traumatológicas, cardiovasculares y derivadas de los criterios clínicos neurofibromas plexiformes, de las lesiones óseas características o del glioma de vía óptica.
- Variables relacionadas con la neuroimagen (Resonancia Magnética Craneal): presencia y localización de hiperseñales en T2 compatibles con vacuolización mielínica y malformaciones cerebrales y otros hallazgos en la RM craneal.
- Variables relacionadas con las alteraciones neuropsicológicas: presencia de retraso mental, epilepsia, dificultades de aprendizaje, trastorno por déficit de atención y trastornos del sueño.

Para ello se considera como:

- Pubertad precoz: si aparecen los caracteres sexuales antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños ¹⁸⁴.
- Macrocefalia y talla: Consideramos macrocefalia un perímetro cefálico por encima del percentil 95, y talla baja, una talla por debajo del percentil 10. Según las curvas y gráficas de crecimiento en España publicados por Hernández y colaboradores ¹⁸⁵.
- Hipertensión arterial: niños con presión arterial diastólica y/o sistólica por encima del percentil 95 en la medición repetida en tres ocasiones. Hemos

usado las tablas según sexo, edad y talla del grupo de trabajo de la academia americana de pediatría ¹⁸⁶.

- Retraso mental. Hemos recogido los datos del CIT de aquellos niños que tuvieran realizada una escala de inteligencia de Wechsler: WPPSI-III (escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria) WISC-IV (escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV) ^{187, 188}. Se considera que hay un retraso mental cuando el CIT es menor de 70. Entre 55 y 70 de CIT se habla de retraso mental ligero, entre 40 y 55 de retraso mental moderado, entre 25 y 40 de retraso mental severo y cuando el CIT es menor de 25 se habla de retraso mental profundo. Entre 70 y 80 se conviene el término de inteligencia límite ⁹².
- Alteraciones del aprendizaje: hemos considerado a todos los niños escolarizados en educación especial o en educación ordinaria con apoyos o adaptación curricular.

Escalas utilizadas:

- Para evaluar los trastornos del Sueño:

La valoración de los trastornos de sueño se realizó mediante la Escala de Trastornos del Sueño en la infancia de Bruni (*Sleep Disturbance Scale for Children*) ¹⁸⁹, que consta de 27 ítems valorados según una escala tipo Likert y está diseñada para detectar trastornos del sueño divididas en seis categorías: inicio y mantenimiento del sueño, problemas respiratorios durante el sueño, desórdenes del despertar, alteraciones en la transición sueño-vigilia, excesiva somnolencia diurna e hiperhidrosis nocturna. Esta escala evalúa los últimos 6 meses y está validada en niños de 6 a 15 años aunque estudios posteriores apoyan la utilización de esta escala como herramienta de evaluación incluso en la edad preescolar ¹⁹⁰. Sitúa el punto de corte para trastorno global del sueño en 39 puntos con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 74%, y además establece rangos de normalidad para las subescalas de trastornos específicos del sueño.

- Para evaluar el trastorno por déficit de atención:

- Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) ⁹².

A. Existen 1 ó 2:

1. seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Desatención:

(a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.

(b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.

(c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.

(d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones).

(e) A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.

(f) A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos).

(g) A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (por ejemplo juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).

(h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.

(i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.

2. seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad:

(a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.

(b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.

(c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).

(d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.

(e) A menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor.

(f) A menudo habla en exceso.

Impulsividad:

(g) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.

(h) A menudo tiene dificultades para guardar turno.

(i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej. se entromete en conversaciones o juegos).

B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).

D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (por ejemplo., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

- Para evaluar los criterios de síndrome de Noonan: se ha usado el sistema de criterios diagnósticos clínicos propuesto por Van der Burgt ¹⁹¹, (tabla 5).

Criterios Diagnósticos	Mayores	Menores
Facies Cardíacos	Típica Estenosis valvular pulmonar Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva Electrocardiograma típico	Sugerente Otros defectos cardíacos
Talla	Percentil<3	Percentil<10
Pared del tórax	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
Historia Familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan	Familiar de primer grado con diagnóstico sugerente de síndrome de Noonan
Otros: - Retraso mental - Criptorquidia - Displasia linfática	Presencia de las 3 anomalías	Presencia de alguna de las 3 anomalías

Tabla 5. Criterios diagnósticos de síndrome de Noonan¹⁹¹.

El diagnóstico se establece si cumplen:

- Facies* típica + 1 criterio mayor
- Facies* típica + 2 criterios menores
- Facies* sugerente + 2 criterios mayores
- Facies* sugerente + 3 criterios menores

Genética: El estudio genético está realizado mediante métodos indirectos en algunas familias o en la mayoría por métodos directos.

- Diagnóstico indirecto: Son estudios de ligamiento genético que usan marcadores polimórficos para determinar el haplotipo de la región cromosómica que porta la mutación causante de la enfermedad en una familia.
- Diagnóstico directo: Estudia el gen responsable de la enfermedad, es un análisis mutacional, implica la búsqueda y detección de la mutación responsable de la enfermedad en un individuo particular, por ello este tipo de estudio se puede aplicar en el análisis de todos los casos, familiares y esporádicos. Para llevar a cabo el cribado mutacional de ADNc NF1 en la mayoría se han usado técnicas de ARN (*cDNA-DHPLC denaturing highperformance liquid chromatography*) combinadas con técnicas basadas en MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*). Este método logra una sensibilidad del 95%¹⁷⁰.

- Las mutaciones han sido nombradas de acuerdo a las guías de la *Human Variation Society* (<http://www.hgvs.org/>)¹⁹². La numeración de las mutaciones se basa en la secuencia de ARNm de *Genebank* NM_000267.2, considerando la A del codón de inicio de la traducción como nucleótido número 1. Los exones no se han nombrado consecutivamente sino de acuerdo a la nomenclatura aceptada por los investigadores en este campo.

Análisis estadístico. Se utilizó el programa comercial *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 15.0. Se expresaron los resultados de las variables numéricas en el formato de media \pm desviación estándar y las variables cualitativas en porcentajes.

IV. RESULTADOS

I. Diagnóstico clínico de NF1 en los pacientes de la cohorte estudiada

La edad media en que se realiza el diagnóstico clínico siguiendo los criterios diagnósticos de NIH *consensus development conference*¹⁶⁸ fue de 2,65 años \pm 2,85 (figura 3). El 91,8% fueron diagnosticados antes de los 8 años.

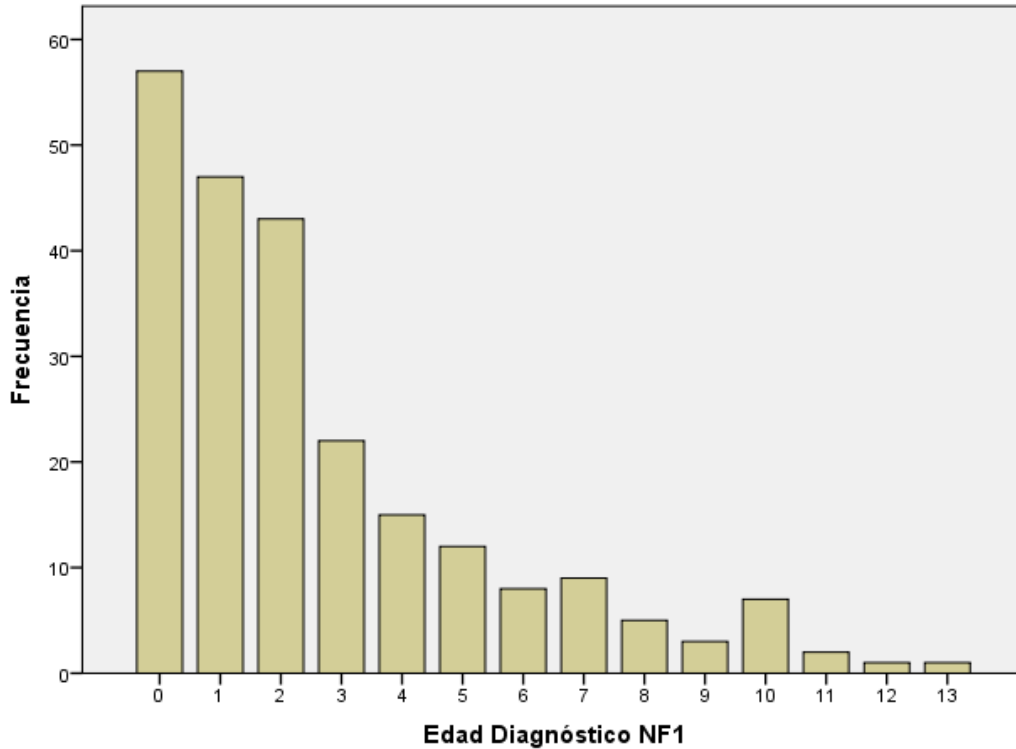


Figura 3. Distribución según la edad (en años) al diagnóstico.

La distribución según el número de criterios clínicos diagnósticos que cumple cada paciente se representa en la figura 4.

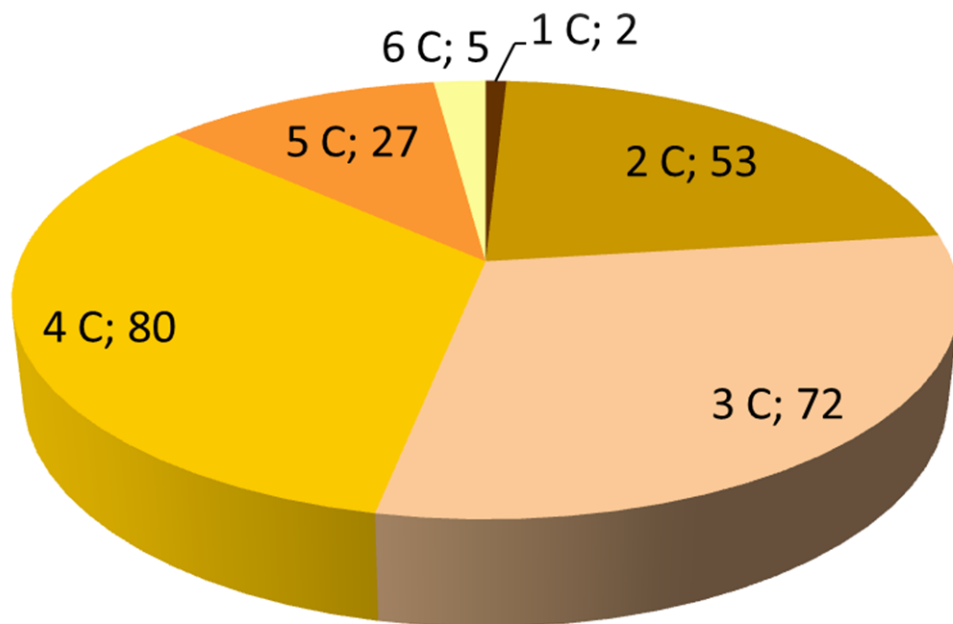


Figura 4. Distribución según el número de criterios diagnósticos que cumplen: 6C: cumplen 6 criterios, 5C: cumplen 5 criterios, 4C: cumplen 4 criterios, 3C: cumplen 3 criterios, 2C: cumplen 2 criterios, 1C: cumple 1 criterio

Dos pacientes cumplen un único criterio. Se trata de un niño de 5 años que cumple el criterio de MCCL y tiene diagnóstico genético de NF1, y otro niño con 9 años con antecedentes familiares (padre con NF1) y diagnóstico genético que aunque presentaba MCCL no en número suficiente para cumplir el criterio de MCCL. El resto de pacientes con un único criterio pertenecen al grupo 3, tal y como se ha comentado anteriormente. De los 53 pacientes que cumplían 2 criterios clínicos 13 tenían confirmación genética de NF1 encontrándose una mutación (figura 5). En uno era negativo y el resto no disponían de estudio molecular.

La edad media de cada subgrupo aumentaba conforme al número de criterios (tabla 6).

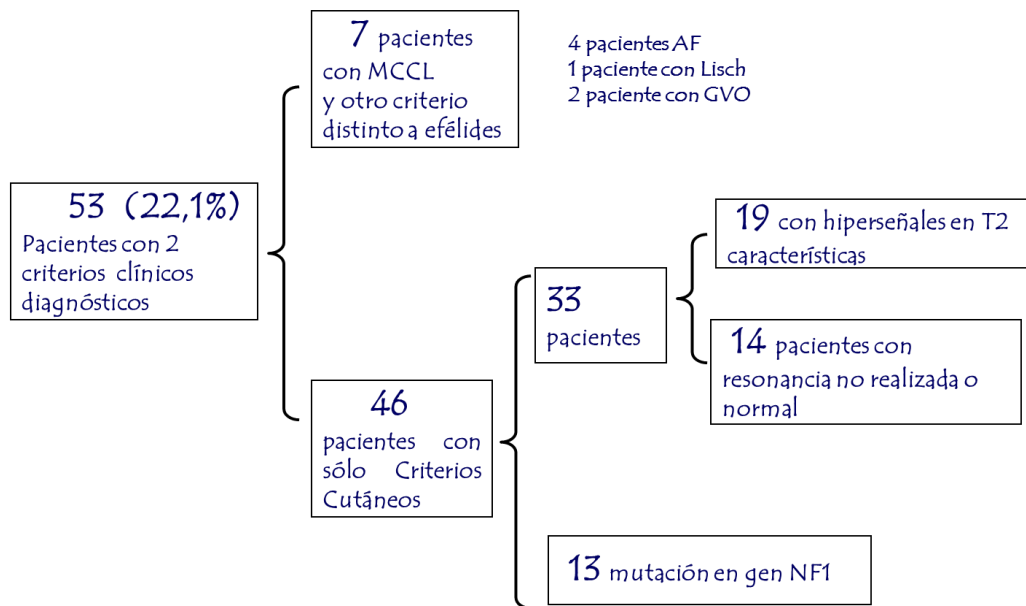


Figura 5. Características de los 53 pacientes que cumplían 2 criterios clínicos diagnósticos.

Número de criterios	Número de pacientes	Edad media
1	2	7,00
2	53	7,05
3	72	9,47
4	80	11,76
5	27	13,70
6	5	17,4

Tabla 6. Edad (en años) según el número de criterios clínicos diagnósticos.

Cuando analizamos cuales son los criterios clínicos diagnósticos que cumplen de nuestros pacientes, observamos que los criterios diagnósticos más frecuentemente observados fueron los cutáneos (MCCL y efélides axilares y/o inguinales). (Figura 6). Cuando analizamos ese mismo dato en los pacientes de la muestra con edad igual o menor a 6 años, observamos que el glioma de vía óptica gana importancia. Mientras que el criterio de neurofibroma (al menos 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme) y el criterio de nódulos de Lisch disminuye en ese grupo de edad. (Figura 7)

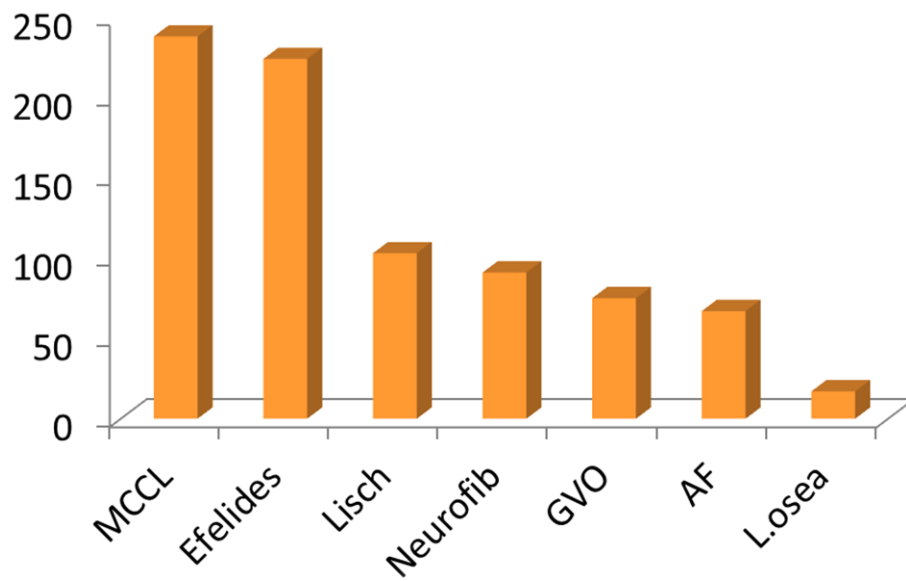


Figura 6. Análisis de los criterios clínicos de los 239 pacientes con NF1.

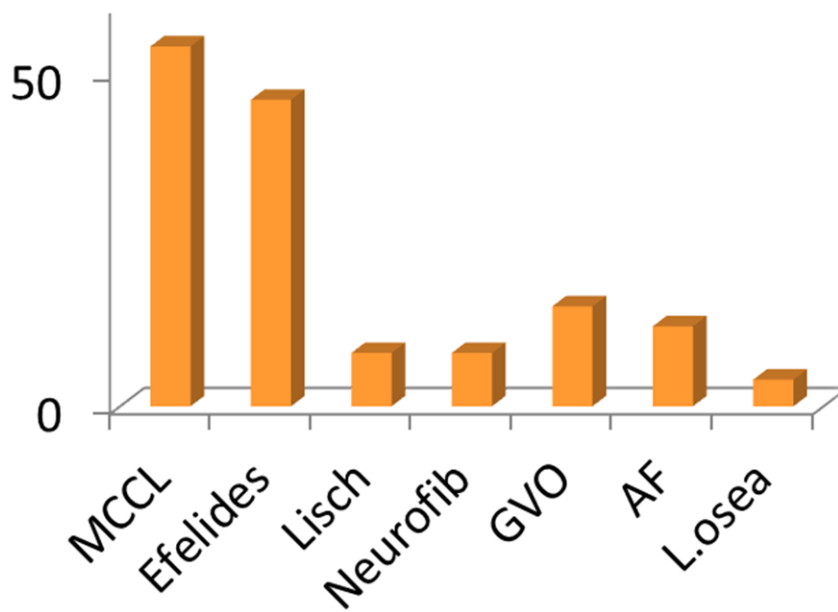


Figura 7. Distribución de los criterios clínicos en niños menores o igual a 6 años.

II. Descripción de la presencia y características de los diferentes criterios diagnósticos de NF1 en la cohorte estudiada

1. MCCL: 238 pacientes (99,6%) cumplían el criterio diagnóstico de MCCL. El único paciente que no cumplía el criterio de MCCL, es un niño de 9 años con antecedentes familiares y diagnóstico genético que presentaba alguna mancha aislada. Presentaba una mutación en el exón 29, c.5425 C>G (p.Arg1809Gly) y se diagnosticó al realizar el estudio familiar de NF1. La edad en que presentaban un número suficiente de MCCL de características típicas para cumplir el criterio clínico de MCCL se recogió en 112 pacientes. En el 80% de los pacientes ocurría antes del año de vida (Tabla 7).

<i>Edad en años</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<1 año	192	90,5
1	9	4,2
2	8	3,7
3	2	0,94
4	1	0,47

Tabla 7. Edad (en años) de aparición de las MCCL.



Figura 8. MCCL típicas de NF1.

2. Efélides: 224 pacientes (93,7%) presentaban efélides axilares y/o inguinales, sin embargo la edad de aparición no se pudo recoger en 51 de ellos. El resto se muestran en la figura 10 con una edad media de aparición de 3,40 años \pm 2,59.



Figura 9. Efélides axilares en niño con NF1.

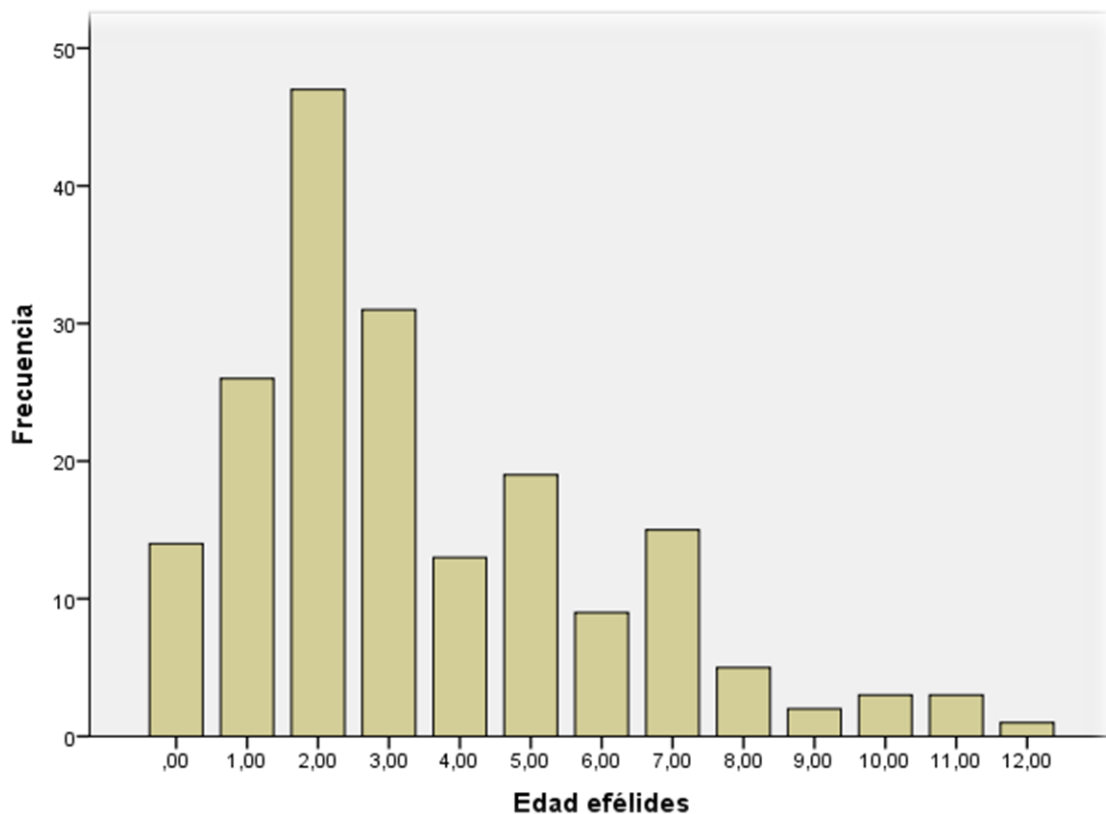


Figura 10. Edad (en años) de aparición de las efélides axilares y/o inguinales.

3. Neurofibromas: el criterio de neurofibromas (al menos 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme) estaba presente en 91 pacientes (38,1%). De los 239 pacientes de la muestra 55 pacientes presentaban neurofibromas plexiformes (23%).

En la figura 11 se observa el número de pacientes que presentaba cada tipo de neurofibroma.

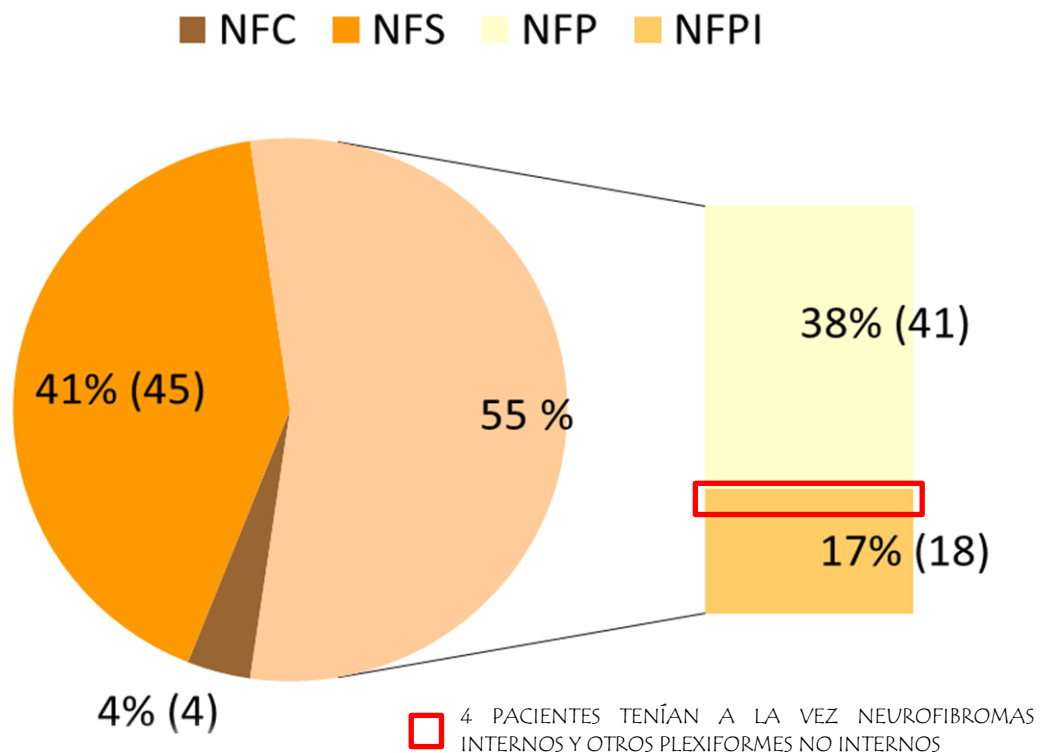


Figura 11. Número de pacientes distribuidos según tipo de neurofibroma.

Algunos pacientes tenían neurofibromas de varios tipos. Cuatro pacientes tenían a la vez neurofibromas plexiformes externos e internos y 9 pacientes tenían neurofibromas plexiformes (internos o externos) asociados a neurofibromas subcutáneos y/o cutáneos.

La edad en que se detectó la presencia del neurofibroma está recogida en 70 neurofibromas (en 34 plexiformes y 36 cutáneos o subcutáneos). La edad media era de 5,91 años \pm 5,01. Analizando por separado la edad media de aparición de los neurofibromas según sean plexiformes o no, el grupo de los neurofibromas plexiformes presentaban una edad media de 4,32 años \pm 4,98 y los neurofibromas no plexiformes de 7,42 años \pm 4,59 (figuras 12 y 13, respectivamente).

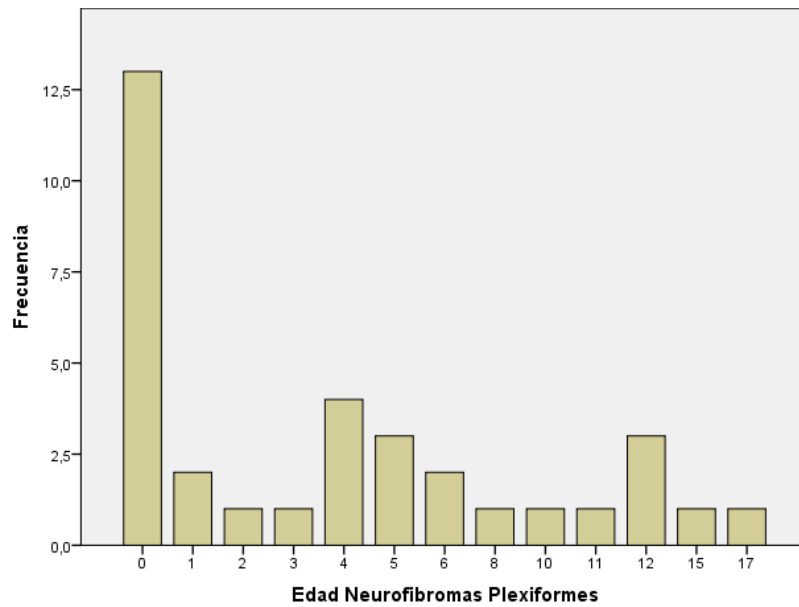


Figura 12. Edad (en años) de aparición de los neurofibromas plexiformes.

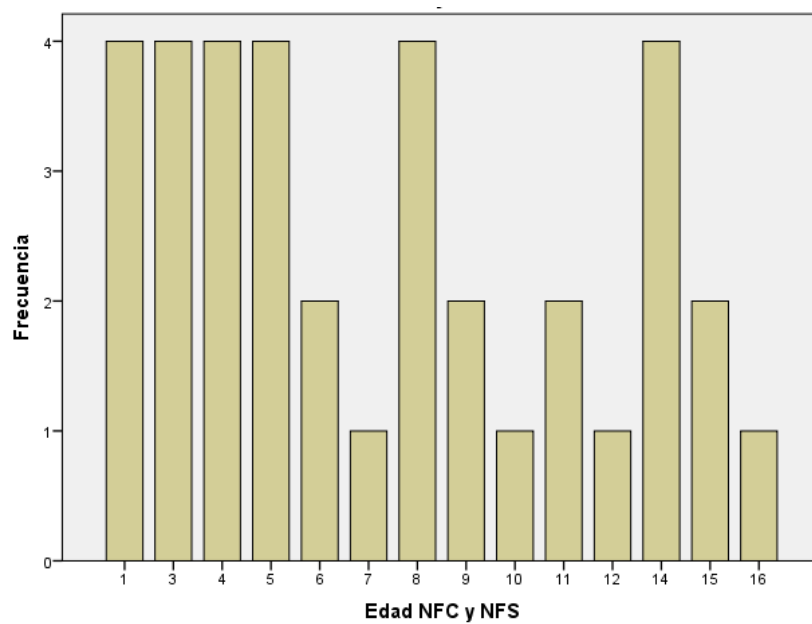


Figura 13. Edad (en años) de aparición de los neurofibromas cutáneos y/ subcutáneos.

Del total de 72 neurofibromas plexiformes observados en 55 pacientes, 49 determinaban afectación externa (NFP) y 23 sólo interna (NFPI). La tabla 8 muestra la localización y la tabla 9 la sintomatología de los dichos neurofibromas plexiformes. La localización más frecuente de los mismos fue la localización interna a nivel para-espinal y de raíces nerviosas.

<i>Localización</i>	<i>Número de neurofibromas plexiformes</i>
Cara	9
Mucosas	3
Extremidades superiores	5
Extremidades inferiores	11
Tronco	8
Paraespinal y raíces	9+9 (3 pacientes tenían ambos)
Órganos	5 (4 en mediastino y 1 hepático)
Forma cutánea superficial	13 (en 10 pacientes esta forma de neurofibroma se presentó de forma aislada)

Tabla 8. Localización de los neurofibromas plexiformes.



Figura 14: Neurofibromas cutáneos.



Figura 15: Neurofibromas subcutáneos. Niño con MCCL y múltiples Neurofibromas subcutáneos en tronco.



Figura 16: Neurofibroma plexiforme en forma de cordón.



Figura 17 y 18: Neurofibroma plexiforme cutáneo superficial. Evolución de éste en la misma niña años después.



Figura 19: Neurofibromas internos. Secuencias coronales de RM ponderadas enT2 de tórax y hemi-abdomen superior. Se observan una gran cantidad de tumoraciones paravertebrales, intercostales, subcutáneas bilaterales y una gran masa en hemitórax izquierdo, polilobulada que infiltra mediastino, que corresponde a neurofibromas internos.

NEUROFIBROMAS SINTOMÁTICOS del total de neurofibromas plexiformes: 22 de 72 (30%)	Localización	Síntomas
NFP Internos: 6 de 23 (26%)	2 de mediastino	Respiratorios y Escoliosis
	4 Paraespinales o de raíces	Dolor y Escoliosis
NFP: 16 de 49 (32,6%)	7 faciales	3 Ptosis y exoftalmos 4 Deformidad
	9 otros:	2 Tronco: deformidad 7 Extremidades: deformidad (5 asociaban alteración funcional y dolor)

Tabla 9. Sintomatología de los neurofibromas plexiformes.

4. Nódulos de Lisch: presentes en 103 pacientes (43,1%).

La edad de aparición está recogida en 102 pacientes (figura 20), siendo la edad media de 7,7 años \pm 4,1.

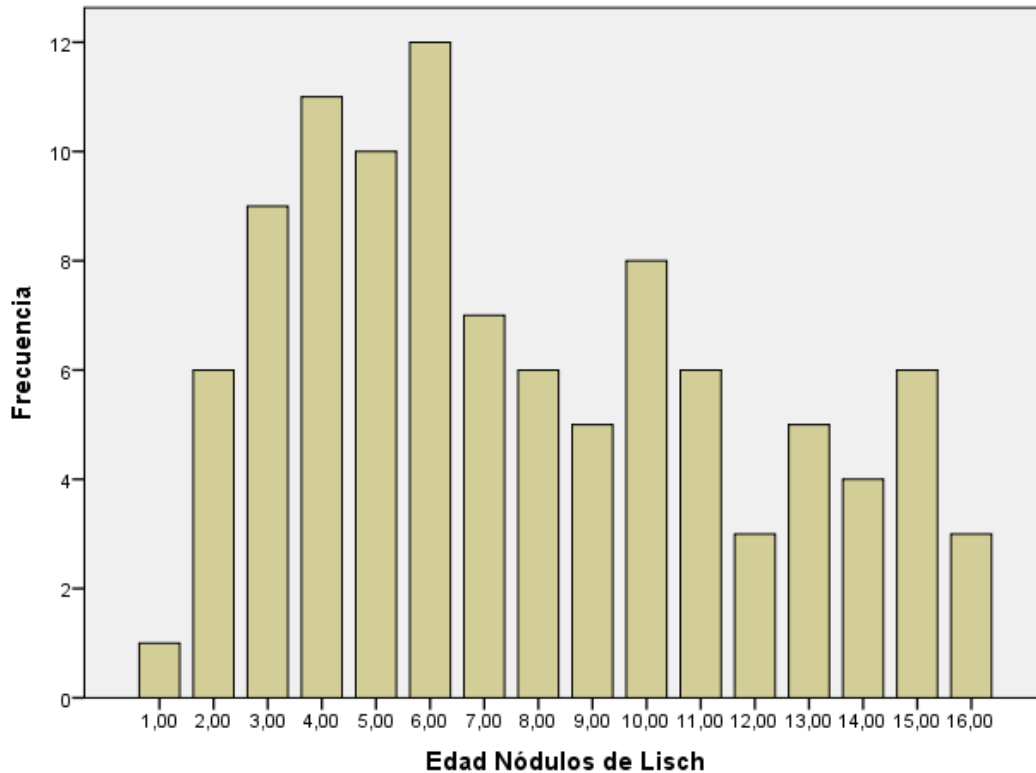


Figura 20. Edad (en años) de aparición de los nódulos de Lisch.

5. Glioma de vía óptica: lo presentan 75 pacientes (31,4%). Y un 37% de los pacientes que tenían realizada una resonancia craneal. La edad de diagnóstico del GVO está recogida en 70 pacientes con una edad media de 3,8 años \pm 2,44, tal como se muestra en el figura 21. El paciente con mayor edad (13 años) tenía una neurofibromatosis orbitotemporal, motivo por el cual se realizaban RM de control. En la RM craneal realizada a los 13 años aparece un GVO en la zona del quiasma no observado en la RM craneal realizada con 11 años.

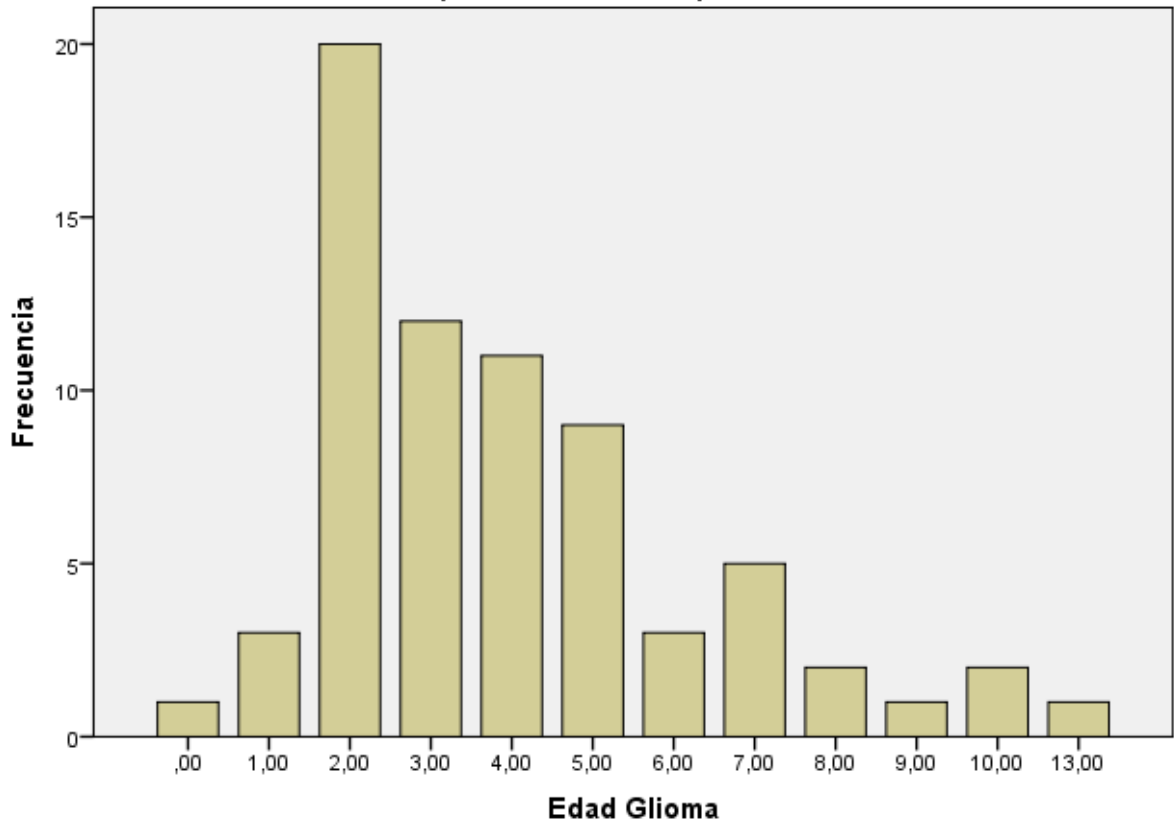


Figura 21. Edad (en años) de aparición del glioma de vía óptica.

Analizamos los gliomas de vía óptica según su localización más notable (figura 22). Los gliomas de vía óptica con afectación extensa y hacia cintillas ópticas se incluyen en el grupo de “otros”.

Sólo 9 pacientes con GVO presentaron sintomatología grave (12%); los 9 cursaron con pérdida de visión. Los GVO de los pacientes sintomáticos se localizaban 4 en quiasma, 2 en nervios orbitales (unilateral), 2 bilaterales, 1 de localización extensa retroquiasmática. De estos 9 pacientes 5 recibieron quimioterapia con vincristina y carboplatino; además se asoció cirugía en dos de ellos. Ambos procedían de otros centros donde habían sido intervenidos años antes. De los pacientes con GVO con afectación del quiasma (31 pacientes, ya que se incluyen los que se extendían a zonas posteriores), 7 pacientes (22%) presentaron pubertad precoz.

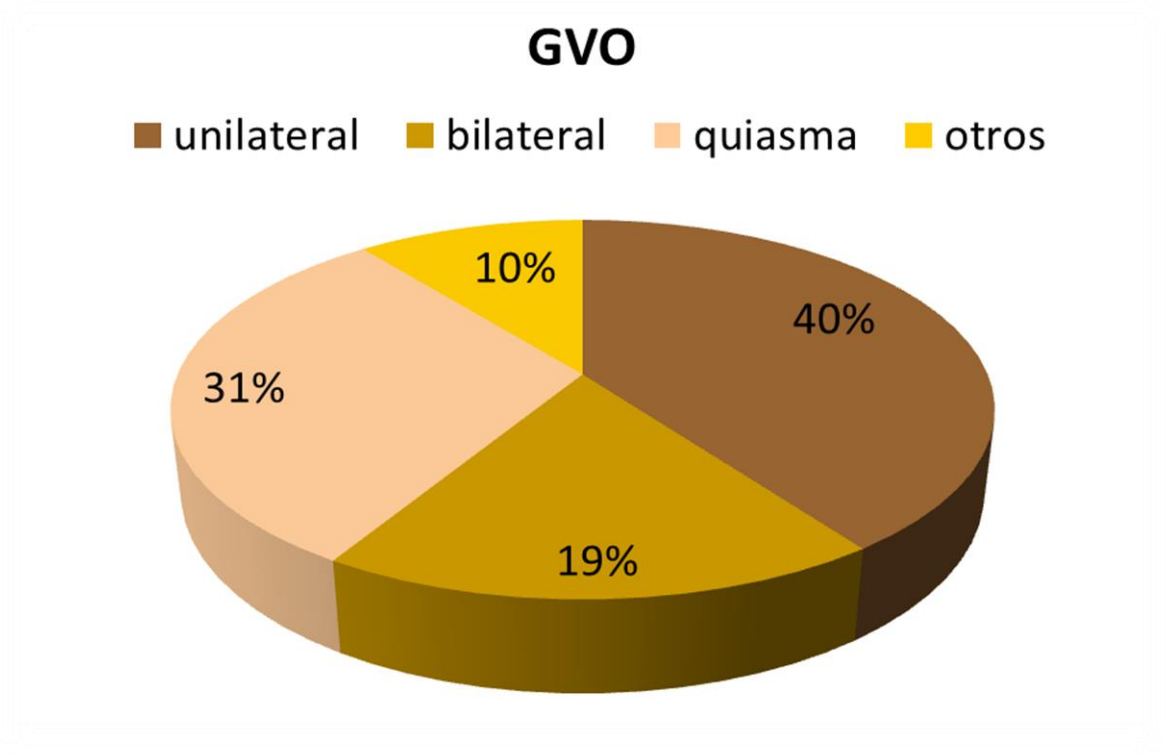


Figura 22. Localización del GVO.

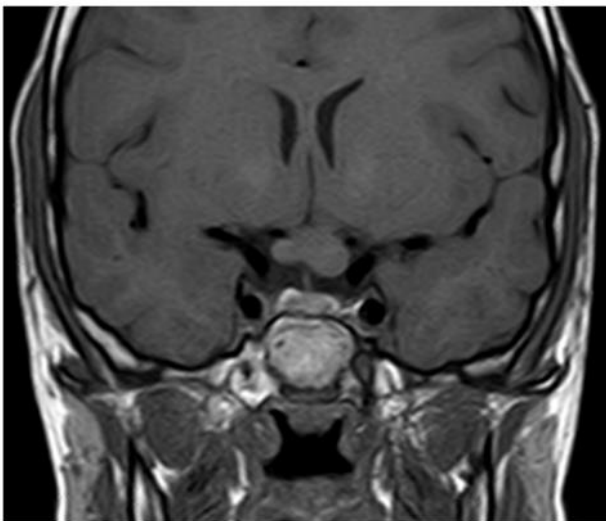


Figura 23. Glioma de vía óptica. Imagen Coronal RM ponderada en T1. Engrosamiento circunferencial del hemiquiasma izquierdo, compatible con glioma de vía óptica.

6. Lesión ósea característica (displasia): la presentan 17 pacientes (7,1%). La localización de estas lesiones puede observarse en la figura 26.



Figura 24. Displasia ósea de cúbito y radio. RX comparativa de extremos distales de miembro superiores. Agenesia del tercio medio y distal del cúbito izquierdo. Marcada deformidad y angulación del radio izquierdo. Figura 25. Displasia de tibia: RX proyección A.P. de miembro inferior derecho. Existe una marcada deformidad ósea en la diáfisis de la tibia, con angulación, secundario a pseudoartrosis.

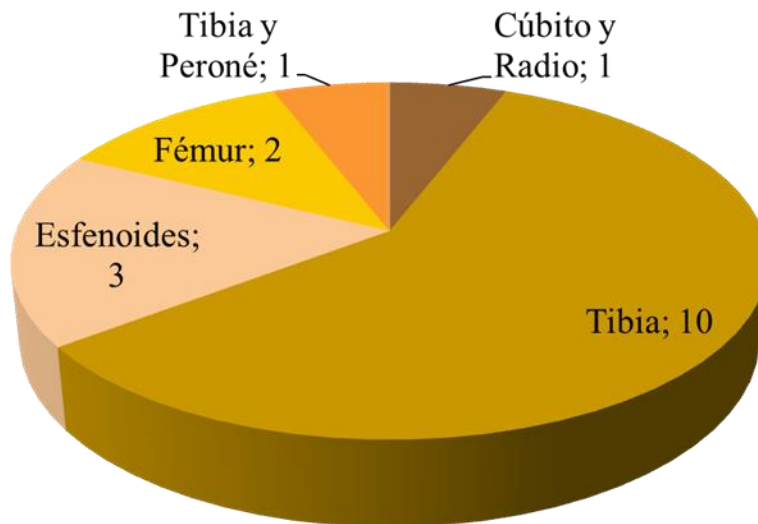


Figura 26. Localización de las displasias óseas.

En nuestra muestra no observamos ninguna lesión ósea a nivel vertebral. Nueve pacientes (3,7%) con lesión ósea presentaron además pseudoartrosis, en 8 se localizó en la tibia y 1 paciente presentó pseudoartrosis en el cúbito.

Todos los pacientes con pseudoartrosis fueron diagnosticados al año o antes del año de vida por deformidad. Tres de los 9 pacientes con pseudoartrosis precisaron múltiples intervenciones quirúrgicas (entre 3 y 5). Dos de las displasias de esfenoides formaban parte de una neurofibromatosis órbitotemporal.

7. Antecedentes familiares: 67 pacientes (28%) tenían un familiar de primer grado conocido con NF1. En 36 se trataba de la madre y en 29 el padre. Dos hermanos presentaban una delección multiexónica desde el exón 12a hasta exón 27b del gen *NF1* que no tenían los padres. La madre presentaba una gran MCCCL en zona axilar aislada. De los 239 pacientes con NF1 hay 4 en los que se desconocía la posible afectación de familiares de primer grado, dos procedían de adopción y en otros dos se había realizado una fertilización tras ovodonación.

III Descripción de la presencia y características de otras características clínicas asociadas a NF1 en la cohorte estudiada.

En este apartado se describe la frecuencia y características de otros datos clínicos que, ya sea por frecuencia o gravedad, han sido asociados tradicionalmente a la NF1.

A: Patologías cutáneas:

- **Xantogranuloma juvenil.** Presente en 15 pacientes (6,3%).



Figura 27. Xantogranuloma juvenil. Niño de 2 años con dos pápulas anaranjadas en cara que corresponde a un xantogranulomas juveniles.

- **Nevus anémico.** Presente en 61 pacientes (25,5%).



Figura 28. Nevus anémico: Mancha sugestiva de nevus anémico en niño menor de 2 años. Figura 29. Nevus anémico: Tras frotar la zona, se muestran varias manchas sugestivas de nevus anémicos en paciente con otras lesiones cutáneas características de NF1.

B. Patología vascular (Vasculopatía).

Presente en 21 pacientes (8,7%). En la tabla 10 se detallan, pues algunos pacientes asociaban varias afecciones vasculares, como el caso singular de un paciente que presentó hipertensión arterial por arteriopatía vasculorrenal y síndrome de moyamoya. Cinco pacientes (2%) presentaron hipertensión arterial, 3 de ellos de etiologías identificadas: enfermedad de Kawasaki, arteriopatía vasculorrenal, y secundaria a fármacos (metilfenidato), respectivamente. En los otros dos pacientes que presentaron hipertensión

arterial, esta fue autolimitada, remitiendo de forma espontánea a los meses de seguimiento sin encontrar una etiología concreta.

Tipo	Nº de pacientes
Cardiopatía	5
Hemangioma cutáneo	3
Angioma venoso en RM	3
Síndrome de moyamoya	4
Arteriopatía vasculorrenal	1
Hipertensión arterial	5
Otros: Agenesia de arteria carótida	3
Síndrome de Kawasaki	
Púrpura de Schönlein-Henoch	

Tabla 10. Vasculopatías

De los pacientes con cardiopatía, 3 presentaron una estenosis valvular pulmonar, 1 una insuficiencia mitral y otro una comunicación interauricular. Dos pacientes con estenosis pulmonar presentaban un fenotipo de síndrome de Neurofibromatosis-Noonan y se estudiaron, mediante secuenciación, los exones 3, 7, 8,13 del gen *PTPN11*, sin hallarse mutaciones patogénicas en los mismos. El estudio del gen *NF1* sólo se realizó en una de estas pacientes, encontrándose una mutación en el mismo (paciente 55, tabla 12). El otro paciente con estenosis pulmonar no tenía una *facies* sugerente de síndrome de Noonan y no disponía de estudio molecular de *NF1*, pero cumplía 4 criterios clínicos de NF1, MMCL, efélides, lesión ósea característica y familiar de primer grado.

De los 4 pacientes con síndrome de moyamoya, en tres cursó de forma asintomática y fue un hallazgo casual al realizar una resonancia craneal y la otra paciente presentó una hemorragia secundaria. Ninguno de ellos había

recibido radioterapia previa. En 3 de ellos la afectación es de localización unilateral. El paciente con síndrome de moyamoya bilateral, presentaba vasculopatía a otro nivel, ya que previamente había sido diagnosticado de estenosis bilateral de ambas arterias renales. Se trataba de un niño diagnosticado de NF1 a los 2 años de edad tras presentar un shock cardiogénico secundario a una hipertensión arterial grave de origen vasculorrenal por estenosis bilateral de ambas arterias renales.

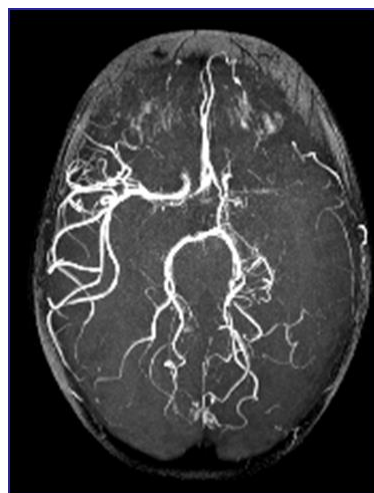
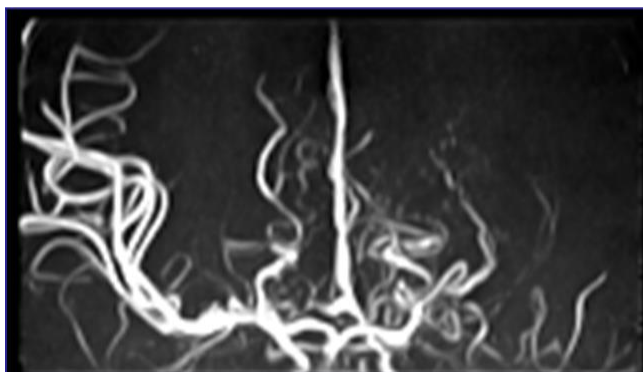


Figura 30 y 31. Síndrome de moyamoya: Reconstrucciones coronal y axial del polígono de Willis en secuencia angioRM 3D TOF. Marcada asimetría de la vascularización arterial cerebral siendo menor en el hemisferio izquierdo y observándose una estenosis en la porción supraclinoidea del sifón carotídeo izquierdo con hipertrofia de colaterales tálamo-perforantes. Se correlacionaron estos hallazgos con síndrome de moyamoya.

C. Afecciones del sistema nervioso central (SNC):

- **Afectación cognitiva:** 104 pacientes (43%) tenían dificultades de aprendizaje (figura 32), 61 chicos y 43 chicas. Siete pacientes tenían retraso mental y 55 pacientes (17 chicas y 38 chicos) asociaban un trastorno por déficit de atención (TDAH). La figura 33 muestra la distribución de los pacientes con TDAH según el subtipo. En 87 pacientes se dispone de test psicométrico siendo la media del cociente intelectual de $92,39 \pm 16,65$. Sólo una niña estaba diagnosticada de trastorno de espectro autista.

Cognitivo

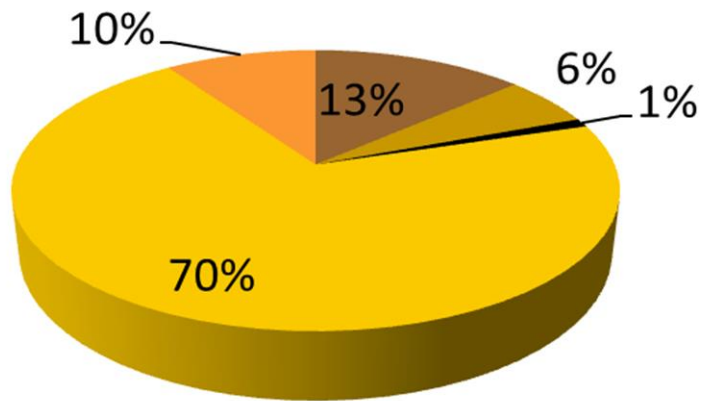


Figura 32. Alteraciones cognitivas.

TDAH

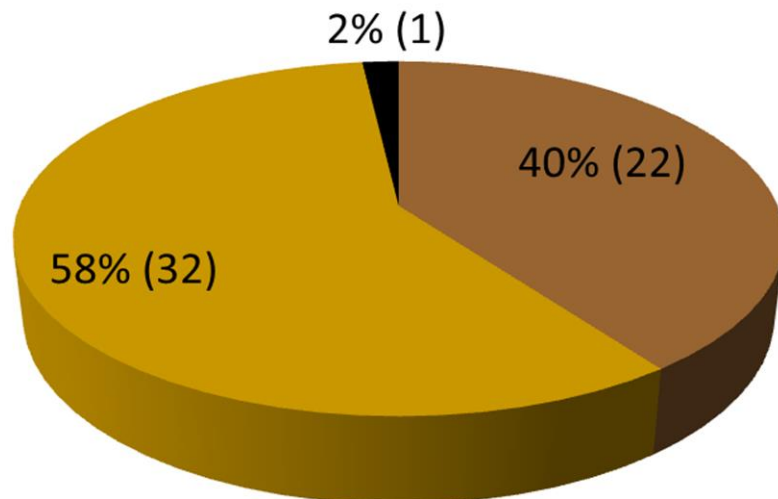


Figura 33. Distribución de pacientes según el subtipo de TDAH.

- **Afectación motora:** 27 pacientes (11%) presentan retraso motor, con hipotonía y torpeza motriz. Dos pacientes (1%) con diparesia espástica, uno

secundaria a mielomeningocele y otro a un tumor medular. La edad de inicio de la marcha se recogió en 151 niños, siendo la edad media a los 15 meses \pm 3,39 (figura 34). La edad media del inicio de la deambulaci3n en el grupo con retraso motor fue de 17,6 meses. Aquellos pacientes que deambularon m1s tarde (26 y 30 meses) fueron 4, uno con antecedentes de gran prematuridad, uno con displasia de tibia, uno con mielomeningocele y otro con s3ndrome de West.

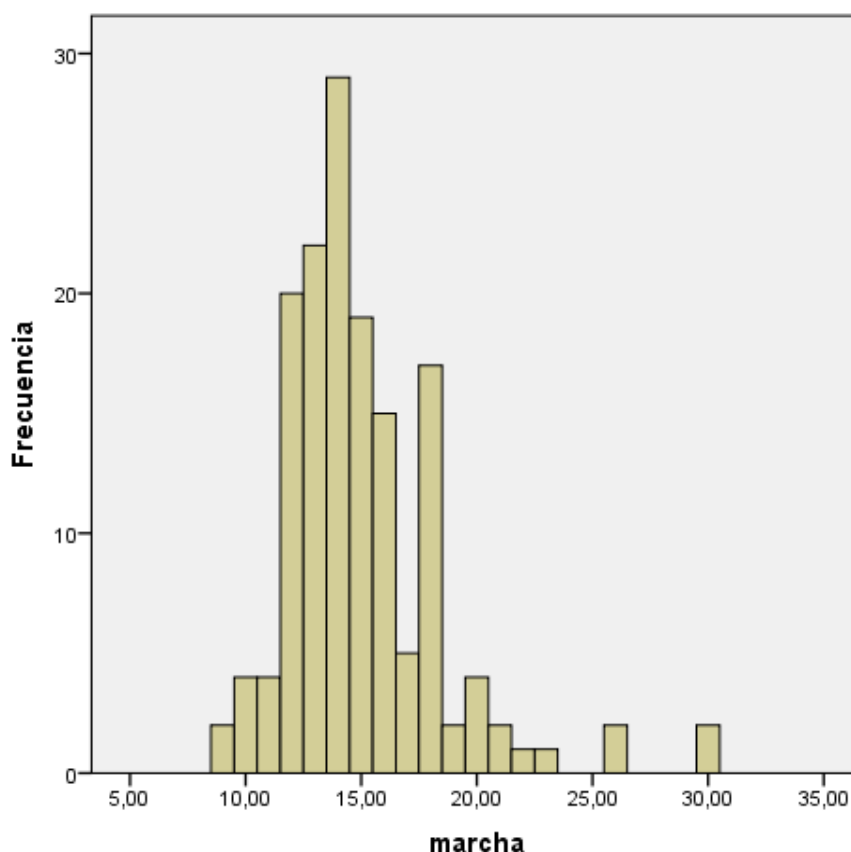


Figura 34. Edad (en a3os) de inicio de la deambulaci3n.

- **Malformaciones del SNC:** se presentan en un 4,1% de los pacientes. Adem1s de las vasculopat3as ya referidas anteriormente, encontramos un paciente con malformaci3n de Arnold Chiari, uno con mielomeningocele lumbosacro y otro con disrafismo espinal. Tres de nuestros pacientes presentaron hidrocefalia, dos debutaron con cl3nica de hipertensi3n intracraneal secundaria a una estenosis del acueducto de Silvio por un tumor de bajo grado y precisaron una v1lvula de derivaci3n ventr3culo peritoneal. Ambos hab3an

recibido quimioterapia años antes por un GVO. El tercer paciente cursó de forma subaguda estabilizándose posteriormente clínica y radiológicamente. En nuestra cohorte no encontramos ninguna malformación del desarrollo cortical. Además 12 pacientes (5%) tenían un quiste aracnoideo (no incluidos en el porcentaje total de malformaciones). En todos resultó un hallazgo incidental asintomático salvo en un paciente que formaba parte de su neurofibromatosis orbitotemporal y que asociaba remodelación ósea y deformidad en la pared postero-superior y externa de la órbita derecha.

- **Crisis:** 11 pacientes presentaron crisis convulsivas (4,6%), 9 de ellos epilepsia (3,7%). En la tabla 11 se muestra el tipo de epilepsia.

<i>Tipo</i>	<i>Nº de pacientes</i>
Epilepsia focal	5
Epilepsia Generalizada	2
Epilepsia Ausencia	1
Síndrome de West	1
Crisis febriles (atípicas)	2

Tabla 11. Tipos de epilepsia.

De los pacientes epilépticos, 2 tenían una inteligencia límite y 2 retraso mental leve. 2 pacientes asociaban malformación del SNC, uno con una malformación de Arnold Chiari y epilepsia generalizada y otro con una epilepsia focal e hidrocefalia secundaria a tumor glial de bajo grado. Ninguno de ellos refería antecedentes perinatales de interés. En todos ellos se consiguió un control adecuado de las crisis con fármacos antiepilépticos salvo en un paciente, pendiente de valoración para cirugía de epilepsia.

- **Cefalea:** 41 pacientes presentaron cefalea (17,1%) (figura 35). Los pacientes con cefalea secundaria fueron 3, uno secundaria a hemorragia por síndrome de moyamoya, y los otros dos secundaria a hidrocefalia.

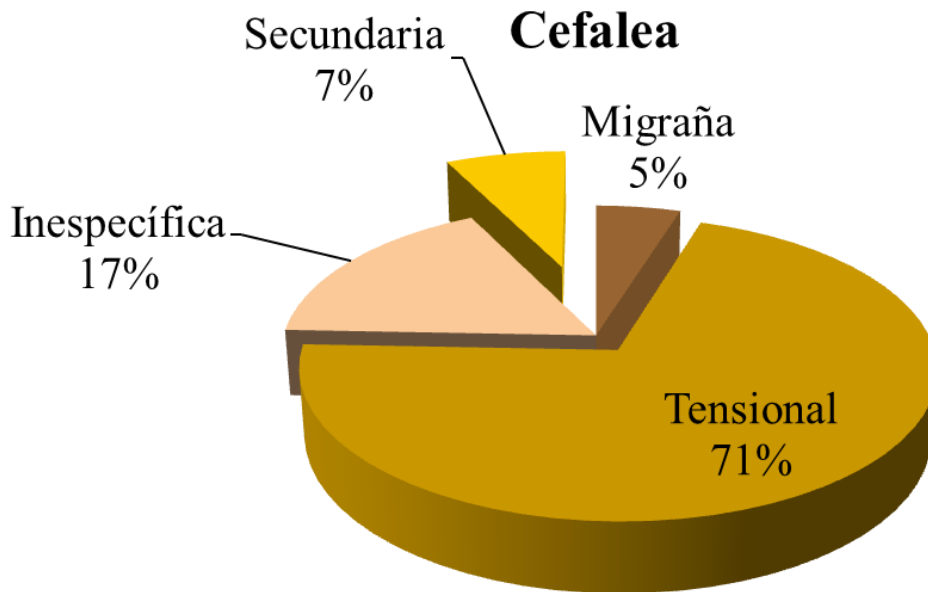


Figura 35. Tipos de cefalea.

D. Desarrollo de tumores: el tumor más frecuentemente observado en estos pacientes fue el glioma de vía óptica 75 (31,4%), 20 pacientes (8,3%) presentaron un tumor glial de bajo grado en otra localización, (7 supratentorial, 8 en tronco cerebral y 5 de localización medular). 4 pacientes presentaron tumores malignos, 1 neuroblastoma suprarrenal izquierdo, y 3 rabdomyosarcomas (localizados a nivel de la órbita ocular, en hombro y zona perianal).

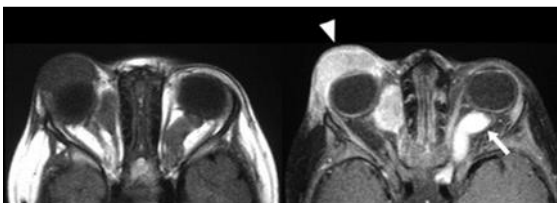


Figura 36. Rabdomyosarcoma de órbita ocular. Imágenes axiales RM T1 pre-contraste y T1 con saturación de grasa tras la administración de contraste paramagnético. En la órbita derecha se identifica una masa de partes blandas en localización preseptal e intraorbitaria adyacente a la pared medial. Las lesiones son de baja señal en T1 con intensa captación de contraste; la anatomía patológica demostró que se trataba de un rabdomyosarcoma. Se asocia un engrosamiento concéntrico del nervio óptico izquierdo con realce intenso tras contraste sugerente de glioma óptico.

Figura 37. Rabdomyosarcoma de hombro.



Figura 38. Rbdomiosarcoma perianal. Imagen coronal STIR de la pelvis. Se observa una gran masa de partes blandas en región perianal, bilobulada, hiperintensa en T2, con extensión en ambos glúteos en relación a rbdomiosarcoma. Existe una lesión focal ósea también hiperintensa en T2 en el sacro derecho compatible con metástasis.

E. Afectación del aparato locomotor

Veinticinco pacientes presentaron escoliosis (10,4%), sólo 5 fueron chicas, se trataba de una escoliosis leve en 13 pacientes, moderada que precisó tratamiento con corsé ortopédico en 4 pacientes y en 8 se trataba de una escoliosis grave. En 6 pacientes (24%) era una escoliosis secundaria a neurofibromas internos y todos ellos presentaban una escoliosis grave o moderada.

Ocho pacientes (3%) presentaron disimetría de extremidades inferiores. Un paciente tenía escoliosis leve y tres un neurofibroma en la extremidad más larga.



Figura 39. Niño con NF1 que presentaba escoliosis severa con deformidades óseas

F. Trastornos endocrinológicos:

- **Pubertad precoz:** 12 pacientes (5%) presentaron pubertad precoz, 6 chicos y 6 chicas. En 7 de ellos (4 chicos y 3 chicas) ésta era secundaria a un GVO con afectación del quiasma.

- **Talla Baja:** 46 pacientes (19%) tenían talla baja por debajo del percentil 10. 24 de ellos tenían una talla por debajo del percentil 3. Se dispone de la talla materna y paterna de 41 pacientes. Siendo la desviación media respecto a la talla diana de -1, 24 SDS.

De los 24 pacientes con una talla en percentil menor de 3, 12 cumplían el criterio de antecedentes familiares de primer grado siendo la madre la afecta en 10 casos. De los 22 pacientes con una talla entre el percentil 3 y el percentil 10, 6 cumplían el criterio de antecedentes familiares, en tres se trataba de la madre y en tres del padre. Ninguno presentó un déficit de GH ni se encontró otra etiología objetivable como causa de su hipocrecimiento.

G. Afectación orbitotemporal: presentaron una neurofibromatosis orbitotemporal 4 pacientes (1,6%). Todos cursaron de forma unilateral con afectación ósea, de tejidos blandos y visual. Se asociaba además un glioma de vía óptica en 2 casos, displasia de esfenoides en 2, un neurofibroma plexiforme en 3, exoftalmos y ptosis en tres casos respectivamente. Por su curso progresivo ya habían precisado 3 niños cirugía, en 2 casos en más de una ocasión.



Figura 40. RM de neurofibromatosis órbitotemporal. Imagen de tomografía computarizada sin contraste intravenoso, corte axial en la base de cráneo. El ala mayor derecha del esfenoides presenta una sustitución completa por un tejido de atenuación partes blandas, hallazgos compatibles con displasia ósea en el contexto de neurofibromatosis órbitotemporal. Secundariamente se observa una herniación intraorbitaria del lóbulo temporal derecho.



Figura 41 Niña con neurofibromatosis órbitotemporal intervenida.

H. Rasgos fenotípicos asociados a NF1.

- **Macrocefalia:** 40 pacientes (17%) presentaban macrocefalia.
- **Síndrome de Neurofibromatosis-Noonan:** Doce pacientes cumplían criterios clínicos (van der Burgt) de síndrome de Noonan (7 niños y 5 niñas). Nueve tenían una *facies* típica (figuras 42 y 43) con un criterio mayor; (que en 5 fue talla baja en percentil <3, 1 estenosis pulmonar y en 3 *pectus excavatum*). Un paciente tenía una *facies* típica, talla baja y retraso mental. Otro paciente

tenía una *facies* típica con estenosis pulmonar y talla baja en percentil 9. Ambos cumplían por tanto un criterio mayor y otro menor. Un paciente presentaba *facies* típica y 2 criterios menores (talla baja en p<10 y tórax ancho). Otros 16 pacientes tenían una *facies* sugerente de síndrome de Noonan y algún criterio mayor o menor sin llegar a cumplir suficientes para el diagnóstico ¹⁶⁸. En 4 pacientes se había realizado el gen *PTPN11* mediante PCR y secuenciación directa de los exones 3, 7, 8, 13 y en una niña se había completado el estudio con la secuenciación de los exones 2, 4 y 12; sin hallarse mutación en ninguno de ellos. El primer estudio también se realizó en un paciente con *facies* sugerente, resultando asimismo negativo. Nueve pacientes con síndrome de Neurofibromatosis-Noonan presentaban mutaciones en el gen *NF1*, que confirmaban su diagnóstico



Figura 42 y 43. Pacientes con fenotipo Noonan. La segunda paciente asociaba estenosis pulmonar.

I Hallazgos patológicos en neuroimagen: Ciento noventa y nueve (199) pacientes tienen al menos una resonancia magnética craneal realizada. 179 de ellos (89,9%) mostraban hiperseñales en secuencias ponderadas en T2. La localización de estas hiperseñales se muestra en las figuras 44 y 45.

HIPERSEÑALES en T2

- supratentoriales
- infratentoriales
- supra e infratentoriales

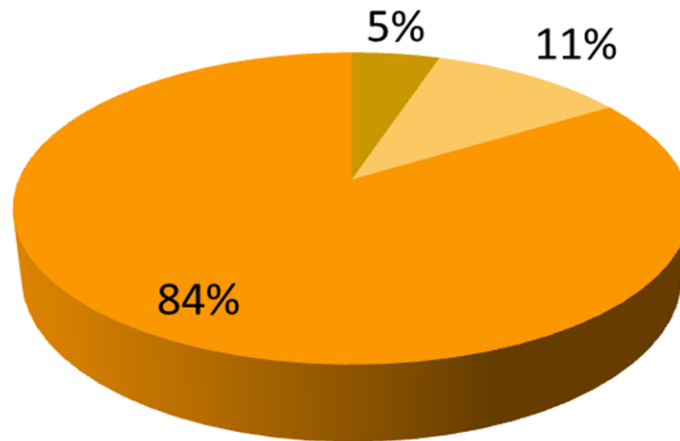


Figura 44. Localización de las hiperseñales en secuencias T2 de RM craneal.

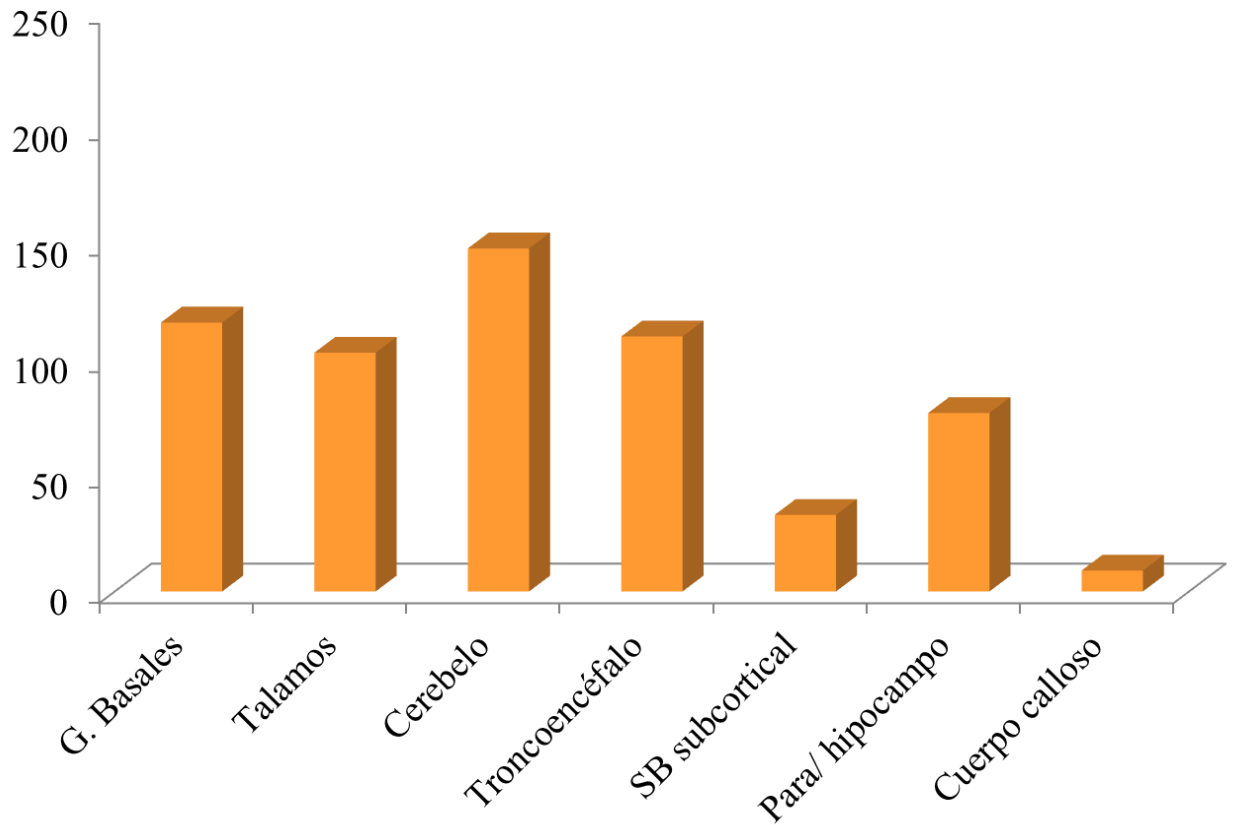


Figura 45. Localización específica de las hiperseñales en secuencias T2 de RM craneal.

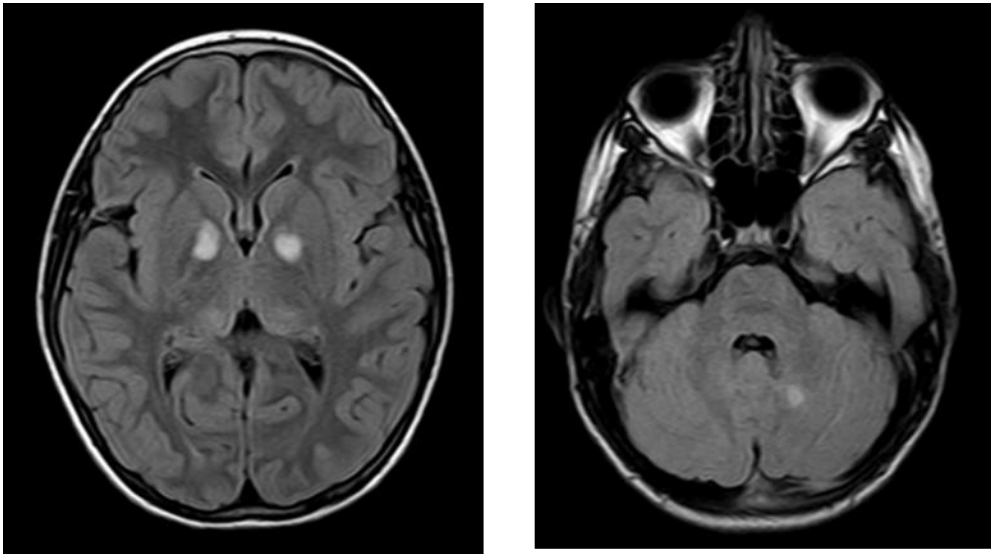


Figura 46. Imagen Axial FLAIR RM. Aumento de señal de ambos núcleos pálidos, hiperintensos en T2, compatible con cambios de vacuolización mielínica. Figura 47. Imagen axial FLAIR RM, corte en fosa posterior. Se observa una área de aumento de señal hiperintensa en T2 en núcleo dentado izquierdo compatible con área de cambios de vacuolización mielínica.

J. Alteraciones del patrón de sueño:

Noventa y cinco (95) pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, respondieron de forma correcta la Escala de Trastornos del Sueño en la infancia de Bruni ¹⁸⁹. El 53,5% eran varones y el 46,5% mujeres.

La puntuación media en el total de estos pacientes fue de 17 puntos, con un rango entre 2 y 83. Seis pacientes (6,3%) obtuvieron una puntuación superior a 39 puntos en la escala compatible con trastorno global del sueño. Atendiendo a los trastornos específicos del sueño, 10 pacientes (10,5%) cumplían criterios de problemas de inicio y mantenimiento del sueño, 3 (3,2%) problemas respiratorios durante el sueño, 6 (6,3%) un trastorno del *arousal*, 8 (8,4%) de alteraciones de la transición sueño-vigilia, 9 (9,5%) excesiva somnolencia diurna y 11 (11,6%) hiperhidrosis.

IV. ESTUDIOS MOLECULARES

Ochenta y seis (86) pacientes tenían realizado el estudio genético de *NF1*. En 11 pacientes se realizó un estudio indirecto por haplotipos, en 75 pacientes se realizó un estudio directo encontrándose una mutación en 72 pacientes (ver

figura 48). Las 72 mutaciones encontradas se muestran en la tabla 12, en la tabla 13 se agrupan según el tipo de mutación, y en el figura 49 se muestra la distribución de las mutaciones en el gen *NF1*, según el exón afecto.

CASO	Exón	MUTACION	mRNA	Proteína	Clase	NT	Literatura
1	E36	c.6657_6658dupTA	r.6657_6658dupua	p.Asn2220Ilefs*25	FS	I	Nueva
2	E23-1	c.3925_3928dupATCA	r.3925_3928dupauca	p.Thr1310Asnfs*5	FS	I	Nueva
3	I28	c.5205+5G>A	r.5152_5205del	p.Phe1719_Val1736del	SP	S	Descrita
4,5,6	E46	c.7996_7997delAG	r.7996_7997delag	p.Ser2666Cysfs*5	FS	D	Nueva
7	E30	c.5613A>C	r.5613a>c	p.Leu1871Phe	MS	S	Nueva
8	I02	c.205-1G>C	r.205_206delag	p.Arg69Asnfs*7	SP	S	Nueva
9	E12a	c.1748A>G	r.1722_1748del	p.[Lys583Arg,Ser574_Lys583delinsArg]	SP/MS	S	Nueva
10	E34	c.6513T>A	r.6513u>a	p.Tyr2171*	NS	S	Descrita
11	E04a	c.304_307delATGA	r.304_307delauga	p.Met102Aspfs*2	FS	D	Nueva
12	I02	c.204+1G>A	r.100_204del	p.Val34_Met68del	SP	S	Descrita
13	E23-1	c.3938_3941delATTG	r.3938_3941delauug	p.Asp1313Glyfs*13	FS	D	Nueva
14	I33	c.6364+1delG	r.6085_6364del	p.Val2029Lysfs*7	SP	D	Nueva
15	E22	c.3835delA	r.3835dela	p.Ser1279Alafs*6	FS	D	Nueva
16	E39	c.7096_7101delAACTTT		p.Asn2366_Phe2367del	FS	D	Descrita
17	E10c	c.1540C>T	r.1540c>u	p.Gln514*	NS	S	Nueva
18	E23-2	c.4084C>T	r.4084c>u	p.Arg1362*	NS	S	Descrita
19		Delección tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita
20		Delección atípica	r.0	p.0	DC	R	Nueva
21	E11	c.1649T>C	r.1649u>c	p.Leu550Pro	MS	S	Nueva
22	E22	c.3826C>T	r.3826c>u	p.Arg1276*	NS	S	Descrita
23	E23-2	c.4071_4101del31	r.4071_4101del31	p.Pro1358Tyrfs*17	FS	D	Nueva
24	E19b	c.3251delC	r.3251delc	p.Pro1068Leufs*12	FS	D	Nueva
25	E13	c.2033_2034insC	r.2033_2034insc	p.Ile679Aspfs*21	FS	I	Descrita
26	E27a	c.4572C>G	r.4572c>g	p.Tyr1524*	NS	S	Nueva
27	I35	c.6642-2A>G	r.6642_6757	p.Phe2215Hisfs*7	SP	S	Nueva
28,29	E29	c.5425 C>G	r.5425 c>g	p.Arg1809Gly	MS	S	Nueva
30	E42	c.7411C>T	r.7411c>u	p.Gln2471*	NS	S	Descrita
31,32	E12a_E27b	c.1722-?_4772+?del	r.[1642_4772del,1722_4772del]	p.[Ala548Valfs*9,Ser574Argfs*1229]	MD	R	Nueva
33,34	E29	c.5425C>T	r.5425c>u	p.Arg1809Cys	MS	S	Descrita
35	E14	c.2314insA	r.2314insA	p.Gly772Argfs*4	FS	I	Nueva
36	E18	c.3047G>A	r.3047g>a	p.Cys1016Tyr	MS	S	Nueva
37	E05	c.699delA	r.699dela	p.Lys233Asnfs*47	FS	D	Nueva
38	E05	c.667T>C	r.667u>c	p.Trp223Arg	MS	S	Descrita

39	I31	c.5943+1G>A	r.5901_5943del	p.Met1967Ilefs*10	SP	S	Descrita
40	I01	c.60+2T>G	r.o?	p.0?	SP	S	Nueva
41	E28	c.5050delA	r.5050dela	p.Arg1684Glyfs*5	FS	D	Nueva
42	E20	c.3456_3457insAA	r.3457_3458insaa	p.Leu1153Asnfs*6	FS	I	Nueva
43	E29	c.5242C>T	r.5242c>u	p.Arg1748*	NS	S	Descrita
44	I21	c.3709-1G>A	r.3709delg	p.Asp1237Metfs*3	SP	S	Nueva
45	E21	c.3553A>T	r.3553a>u	p.Lys1185*	NS	S	Nueva
46	E27a	c.4537C>T	r.4537c>u	p.Arg1513*	NS	S	Descrita
47	I23-1	c.3974+260T>G	r.[3974_3975ins3974+1_3974+259, 3974_3975ins3974+180_3974+259, 3974_3975ins3974+1_3974+259	p.[Leu1326Serfs*21, Leu1326Tyrfs*28, Leu1326Phefs*22]	SP	S	Nueva
48	E21	c.[3572C>A;=]	r.3572c>a	p.Thr1191Lys	MS	S	Nueva
49	E28	c.5104C>T	r.5104c>u	p.Gln1702*	NS	S	Nueva
50	E01	c.55G>T	r.55g>u	p.Glu19*	NS	S	Descrita
51	E20	c.3457_3460delCTCA	r.3457_3460delcuca	p.Leu1153Metfs*4	FS	D	Descrita
52	E17	c.2970_2971delAA	r.2970_2971delaa	p.Met991Aspfs*29	FS	D	Descrita
53		Delección tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita
54	E19b	c.3309_3312delTCTT	r3309_3312delucuu	p.Phe1103Leufs*8	FS	D	Nueva
55	E32	c.6056C>T	r.6056c>u	p.Ser2019Phe	MS	S	Nueva
56	E29	c.5343dupC	r.5343_5344dupc	p.Ile1782Hisfs*16	FS	I	Nueva
57	E12a	c.1845G>T	r.1642_1845del	p.Ala548_Lys615del	SP	S	Descrita
58	E37	c.6763delG	r.[6763delg,6758_6858del]	p.[Glu2255Argfs*4,Ala2253_Lys2286del]	SP	D	Nueva
59	E22	c.3826C>T	r.3826c>u	p.Arg1276*	NS	S	Descrita
60	E16	c.2657dup	r.2657dup	p.Asn886Lysfs*20	FS	I	Nueva
61	I02	c.205-1G>C	r.206_207del	p.Arg69Asnfs*7	SP	S	Nueva
62	E27a	c.4469T>C	r.?	p.Leu1490Pro	MS	S	Nueva
63	E24	c.4265C>A	r.4265c>a	p.Ser1422*	NS	S	Descrita
64	E10c	c.1540C>T	r.1540c>u	p.Gln514*	NS	S	Nueva
65		Delección tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita
66	E21	c.3548T>G	r.3548u>g	p.Leu1183Arg	MS	S	Nueva
67	E9	c.1246C>T	r.1246c>u	p.Arg416*	NS	S	Descrita
68	E24	c.4226dupA	r.4226dupa	p.Pro1410Alafs*4	FS	I	Nueva
69	E19b	c.3309_3312delTCTT	r3309_3312delucuu	p.Phe1103Leufs*8	FS	D	Nueva
70	E45	c.7902delT	r.7902delu	p.Pro2634Prof*24	FS	D	Nueva
71	E18	c.3042delA	r.3042dela	p.Lys1014Asnfs*5	FS	D	Nueva
72		Delección tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita

Tabla 12. Análisis de las mutaciones encontradas en el gen *NF1*. Las mutaciones han sido nombradas de acuerdo a las guías de la *Human Variation Society* (<http://www.hgvs.org/>). La numeración de las mutaciones se basa en la secuencia de ARNm de *Genebank* NM_000267.2. NT: cambio nucleotídico; I: inserción; D: deleción; S: substitución; R: reordenamiento; DC: deleción completa del gen; FS: *frameshift*; MD: deleción multiexón; NS: *nonsense*; MS: *missense*; SP: *Splicing*.

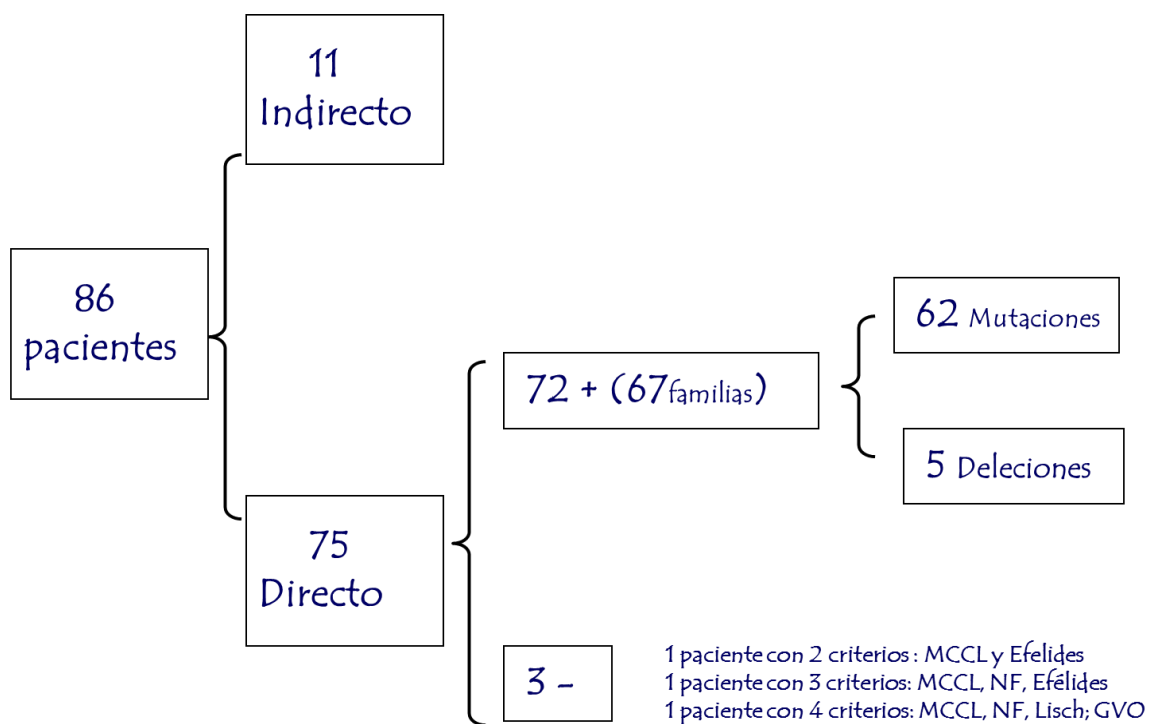


Figura 48. Tipo de estudio genético en 86 pacientes.

<i>Tipo de mutación</i>	<i>Nº pacientes (67)</i>	<i>%</i>
D: deleción completa del gen	5	7,4%
FS: <i>frameshift</i>	23	34,3%
MD: deleción multiexón	1	1,4%
MS: <i>missense</i>	10	14,9%
NS: <i>nonsense</i>	15	22,3%
SP: <i>Splicing</i>	12	17,9%
SP/MS	1	1,4%

Tabla 13. Tipo de mutación genética.

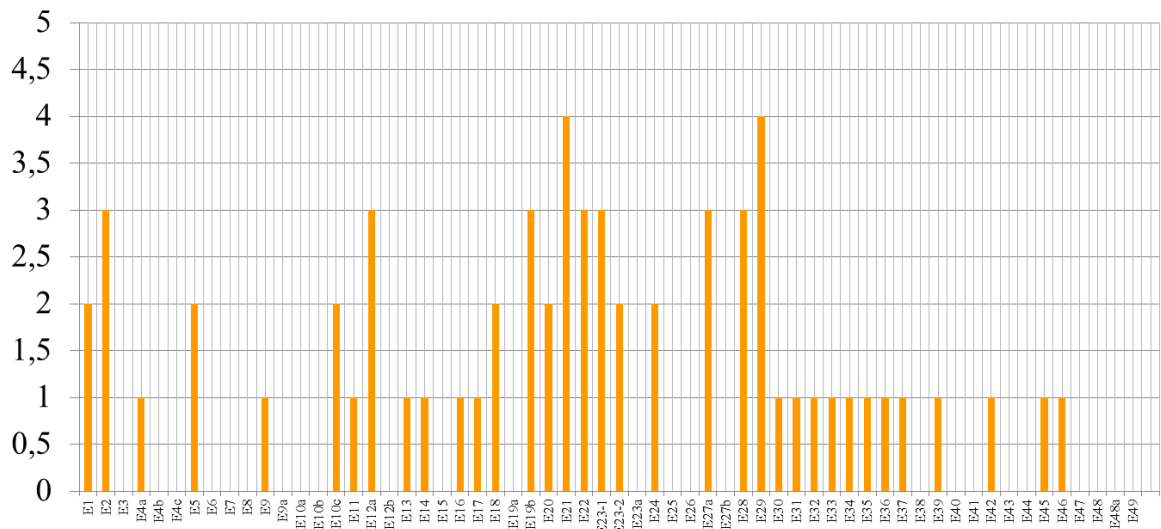


Figura 49. Distribución de las mutaciones según el exón.

Cinco pacientes (2 niñas y 3 niños) presentaban un síndrome de microdeleción. Cuatro de ellos del denominado tipo 1 [1,4 megabases (pérdida de 14 genes)] y uno con una deleción atípica de al menos 2,4 Mb. Dos de estos pacientes cumplían 5 criterios clínicos, uno 4, y otros dos 3 criterios.

De entre el resto de características clínicas de estos pacientes destacaba que:

- cuatro de ellos presentaban dificultades generalizadas del aprendizaje y trastorno por déficit de atención. Además un paciente presentaba retraso mental moderado y otros dos inteligencia límite.
- tres pacientes tenían con neurofibromas subcutáneos y uno presentaba además neurofibromas plexiformes que eran internos.
- tres presentaban nevus anémicos
- dos GVO en quiasma asintomático.
- uno de ellos tenía una displasia de tibia.
- todos presentaban hiperseñales en T2 en la RM craneal.

En nueve de los pacientes con síndrome de Neurofibromatosis-Noonan se realizó el estudio molecular de *NF1*. Uno de ellos era un estudio indirecto, otro era el paciente 20 con una deleción atípica y el resto presentaban mutaciones en dicho gen (pacientes 8, 28, 33, 36, 38, 55 y 64 de la tabla 12).

V. NEUROFIBROMATOSIS SEGMENTARIA

Este subgrupo estaba conformado por un total de 27 pacientes, 15 chicas y 12 chicos. 26 pacientes mostraban únicamente cambios pigmentarios y 1 paciente tenía un neurofibroma plexiforme solitario. En 24 de ellos figura la edad del diagnóstico, representada en el figura 50. La edad media del diagnóstico fue a los $6,2 \pm 4,02$ años.

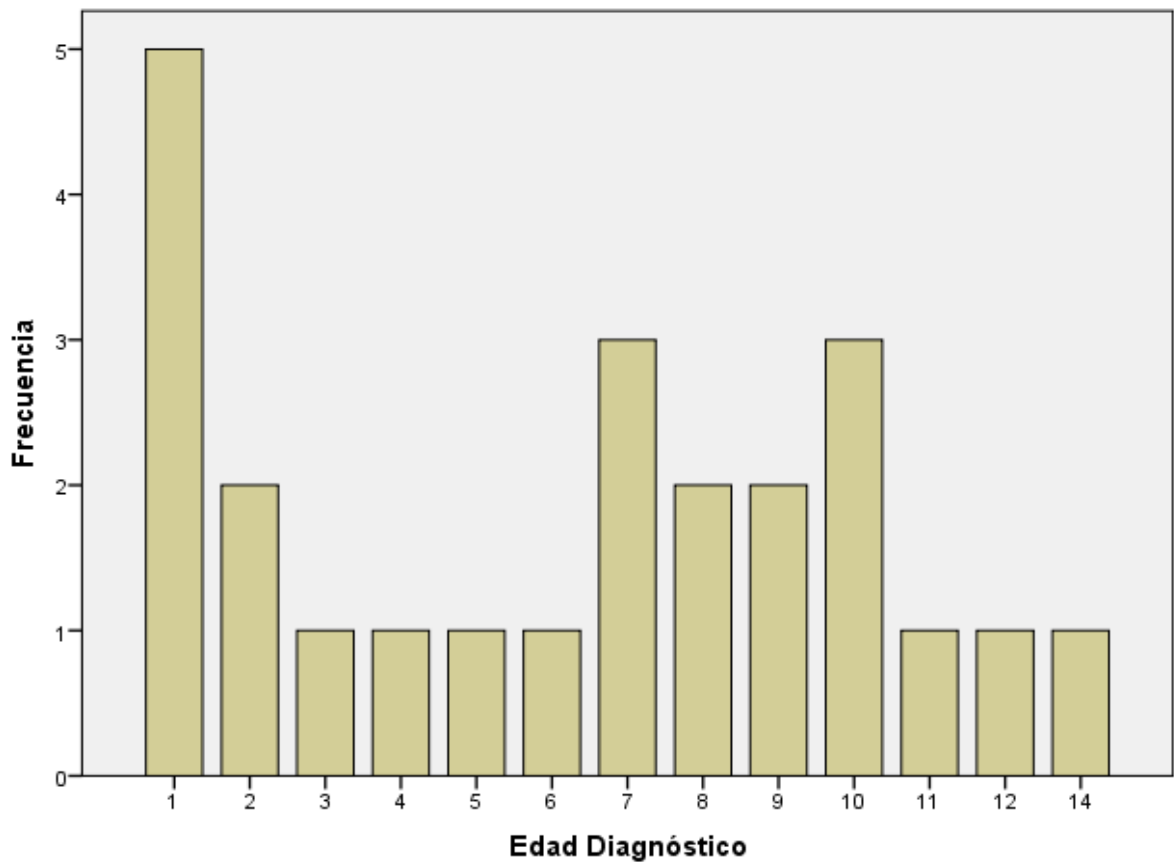


Figura 50. Edad de diagnóstico en la NF1 segmentaria.

Ningún paciente presentó otras alteraciones de interés salvo un paciente con inteligencia límite y un paciente con epilepsia parcial y antecedentes perinatales de encefalopatía hipóxico-isquémica, con hemiparesia y dificultades de aprendizaje.



Figura 51 y 52. Dos pacientes con neurofibromatosis segmentaria, ambos con cambios pigmentarios localizados sólo en un segmento corporal.

VI. DISCUSIÓN

El presente estudio nos ha permitido recoger y analizar de forma detallada una amplia muestra de pacientes con NF1 en la edad pediátrica. A pesar de ser la enfermedad neurocutánea más frecuente, el número de trabajos en que se recogen los datos clínicos y genéticos de un número considerable de niños con neurofibromatosis es escaso. La mayoría de las revisiones extraen los datos de los mismos estudios, principalmente de los realizados por Huson *et al.* en el sudeste de Gales en 1988 y 1989^{16, 112}, sin embargo estos trabajos incluyen un escaso porcentaje de población infantil. Además, los estudios previos más significativos, como los de Obringer *et al.* 1989, Huson *et al.* en 1989 y Cnossen *et al.* en 1998, recogen un número inferior de pacientes, (160, 168 y 150 respectivamente)^{16, 70, 71}. En España López Pisón *et al.*¹⁹³ analizan a 46 niños con NF1 y 2 niños con neurofibromatosis segmentaria. El más amplio que hemos encontrado en la literatura médica en población infantil es el trabajo de Boulanger & Larbrisseau realizado en 2005 con 279 niños con NF1, diagnosticados por medio de criterios clínicos, pero al igual que sus antecesores no incluye ningún dato genético^{16, 56, 70, 71}.

El diagnóstico de nuestros pacientes se realizó por los criterios clínicos establecidos por el Instituto Nacional de Salud de EEUU¹⁶⁸, pero también, en un gran número de ellos, disponemos de la confirmación molecular, en algunos mediante los haplotipos que cosegregan con la enfermedad (estudio indirecto) y de la gran mayoría mediante análisis mutacional directo.

Es destacable el hecho de que los pacientes fueron valorados en una consulta monográfica de NF1, pues nos ha permitido obtener datos más precisos. Las exploraciones de las historias clínicas eran detalladas, dirigidas específicamente a la patología de estudio y habían sido todas realizadas por un neuropediatra en los años 2011 a 2013. Además, la mayoría de niños habían recibido valoración dermatológica y oftalmológica especializada. Un total de 66 pacientes sin diagnóstico de NF1, presentaban un solo criterio y, salvo dos pacientes, todos se trataban de niños con MCCL en número, tamaño y características típicas pero que no cumplían ningún otro criterio diagnóstico clínico y no tenían realizado el estudio molecular. Los otros dos pacientes,

presentaban nódulos de Lisch sin MCCL ni otra sintomatología acompañante, y en ambos se detectó como hallazgo casual durante un control oftalmológico por otro motivo. Ya es conocido que los nódulos de Lisch aunque muy característicos, no son exclusivos de esta enfermedad ¹⁹. En lo referente a este grupo de pacientes sin un diagnóstico claro y teniendo en cuenta el amplio diagnóstico diferencial en pacientes con MCCL, no hemos considerado de interés el analizar los datos por los errores que podría generar. Sin embargo, en términos generales, queremos destacar que este grupo es significativamente superior en otras series. Boulanger & Larbrisseau ⁵⁶, describen 643 pacientes con un único criterio de NF1, sin manifestar otros criterios durante su seguimiento. Probablemente esta diferencia se debe a que las consultas monográficas permiten una mejor selección y seguimiento de los pacientes con una determinada enfermedad. Además, nos ha permitido un diagnóstico más precoz, siendo la edad media del diagnóstico de NF1 a los 2,65 años, lo cual resulta inferior a lo referido en otros trabajos, que la sitúan entre los 3 y 4 años ^{56, 171}.

Y es que, uno de los mayores retos clínicos ante el que nos encontramos los médicos que trabajamos con niños con sospecha de NF1, es el poder realizar un diagnóstico precoz. Actualmente el diagnóstico se realiza por los criterios clínicos definidos en 1988 por el Instituto Nacional de Salud de EEUU, si bien a pesar de estar aún vigentes consideramos, al igual que otros autores, que dichos criterios deberían ser revisados ^{37, 73, 97, 100, 171, 194}.

En primer lugar, el diagnóstico por criterios clínicos en la infancia no siempre es fácil, dado que muchas de las manifestaciones clínicas van apareciendo con la edad. La primera manifestación clínica en los niños suele ser las MCCL, que aparecen a lo largo del primer año de vida, pero si no existe una historia familiar positiva lo más probable es que el diagnóstico se retrase a edades posteriores dado que deben presentar al menos 2 criterios de los definidos para poder realizar el diagnóstico ¹⁷¹. En nuestro trabajo se analizó como a medida que aumenta la edad, aumenta también el número de criterios clínicos que cumplen los pacientes, observando que la media de edad del grupo de pacientes que cumple 2 criterios es de 7 años, mientras que en los grupos que presentan 3, 4, 5 y 6 criterios, la media de edad es respectivamente 9, 11, 13 y 17 años.

Claramente, la presencia de antecedentes familiares de NF1 en los niños favorece el diagnóstico clínico en edades tempranas al cumplir de forma precoz dos criterios clínicos (MCCL y antecedentes familiares). El 28% de nuestros pacientes tenían un familiar de primer grado con NF1 (la madre en un 55% y el padre en un 44%), resultados muy parecidos a los previamente publicados⁵⁶.

Pero, tal y como hemos expuesto, la limitación de los criterios diagnósticos clínicos es particularmente evidente en niños pequeños sin antecedentes familiares conocidos de NF1 que acuden por MCCL. Por ello, es importante que un clínico con formación específica y con experiencia en NF1 realice el seguimiento de estos niños, que deben presentar MCCL en número suficiente (al menos 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes) y tener una morfología típica pues, debemos tener presente que otras lesiones pigmentarias pueden ser confundidas con MCCL³⁵. En la medida de lo posible debería explorarse en este sentido a los padres, que pueden no haber sido diagnosticados y, al tratarse de adultos, con gran probabilidad cumplirán las características típicas de NF1, pudiendo realizarse el diagnóstico en la misma consulta. Nosotros obtenemos una frecuencia en el criterio de MCCL del 99,6% oscilando en los trabajos revisados entre un 96,7% y un 99,3%. Las MCCL son un criterio fundamental en la infancia, así, un 80% de nuestros pacientes lo presentaban antes del año de vida. De hecho, las MCCL estaban presentes en todos nuestros pacientes con NF1 pero en uno de ellos eran escasas y no se presentaban en número suficiente para establecer el criterio clínico de MCCL, por lo que se llegó al diagnóstico a los 9 años de edad, gracias al estudio molecular, solicitado porque el padre tenía una NF1.

De cualquier modo, además de las MCCL, precisamos de un segundo criterio para poder establecer el diagnóstico. Las lesiones óseas sugerentes de NF1, son congénitas y habitualmente son evidentes ya en el primer año de vida. Este criterio junto al de MCCL contribuiría a establecer el diagnóstico en edades tempranas. Pero en la mayoría de los casos no ocurre así, dado que la frecuencia de este tipo de lesión es escasa. Así, nuestro estudio, mostró la presencia de displasias óseas en un 7,1% y pseudoartrosis en un 3,7%, acorde con lo publicado con anterioridad por otros autores^{56, 70}.

Por lo tanto, cuando no existen antecedentes familiares de NF1, el diagnóstico definitivo no suele hacerse en la mayoría de los casos antes de los 4 años de edad, momento en que aparecen habitualmente las efélides, (pequeñas MCCL de 1 o 2 mm de tamaño, característicamente localizadas en pliegues axilares e inguinales) y se alcanza, así, el segundo criterio ^{13, 35 171}. La frecuencia de dicho criterio oscila de forma llamativa en las series recogidas en la literatura, entre el 21,1% y el 85,3% ^{16, 56, 70, 71} y al tratarse de estudios retrospectivos, no figura la edad de aparición de las efélides. En nuestra serie un 93,7% de nuestros pacientes tenían efélides inguinales y/o axilares. Pero sólo logramos recoger la edad de aparición en 51 pacientes, ya que es un dato que no suelen recordar los padres y no siempre figura en la historia clínica. No obstante, el esperar y detectar la aparición de las efélides no es la única dificultad, sino que, aquellos pacientes que cumplen como criterios diagnósticos de NF1 únicamente los pigmentarios, (al menos 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5mm en prepúberes y superior a 15mm en los púberes y presencia de moteado axilar y/o inguinal), pueden estar mal diagnosticados de NF1. En este sentido, el recientemente descrito “síndrome de Legius”, debido a mutaciones en el gen *SPRED1*, ha vuelto a poner de manifiesto que los criterios diagnósticos de NF1 deben ser revisados, ya que la asociación de MCCL y pecas axilares y/o inguinales pueden observarse indistintamente en ambas enfermedades ^{172, 195}. Esto tiene especial relevancia en los niños pequeños con mutaciones de *novo*, que suelen cumplir como primeros criterios clínicos diagnósticos de la enfermedad los criterios cutáneos pigmentarios. Debido a este tipo de limitaciones, consideramos de gran interés incluir el número de criterios que cumple cada paciente cuando se trata de estudios realizados en edad pediátrica, sin embargo, este dato no ha sido detallado en las series anteriores ^{16, 56, 70, 71}, todas ellas previas al descubrimiento del síndrome de Legius. En nuestro estudio el 77% de los niños presentó al menos 3 criterios diagnósticos. Además, de los 46 pacientes que cumplían únicamente criterios cutáneos, 13 tenían confirmación genética de NF1, por lo que la posibilidad de que se hayan podido incluir pacientes con otros diagnósticos es muy baja. Asimismo, para algunos autores, las hiperseñales en secuencias T2 de la RM craneal, en localizaciones características, son muy sugestivas del diagnóstico de NF1 ¹⁰⁰, y

la mayoría de los niños de nuestra serie únicamente con criterios cutáneos las presentó.

Como los criterios diagnósticos de NF1 no consideran la edad del paciente y los hallazgos clínicos contemplados en los mismos pueden estar ausentes en edades precoces, hemos considerado de interés analizar por separado los criterios clínicos diagnósticos en los pacientes de nuestra muestra con una edad igual o inferior a 6 años. Se comprobó que el criterio de glioma de vía óptica gana importancia en este grupo de edad dado que muchos niños aún no han desarrollado otros posibles criterios como la presencia de nódulos de Lisch o los neurofibromas cutáneos o subcutáneos. También en anteriores trabajos se observaron diferencias en algún criterio diagnóstico según la edad de los pacientes estudiados, como el alto porcentaje de nódulos de Lisch que encuentra Huson *et al* en 1989 al evaluar en su trabajo pocos pacientes pediátricos ¹⁶, o el trabajo de Boulanger & Larbrisseau en 2005 que valora por separado el porcentaje de nódulos de Lisch en los mayores de 10 años (82.3%) y en los menores de 5 años (35,1%), mostrando que la frecuencia de nódulos de Lisch es muy distinta según se analicen series infantiles o de adultos ⁵⁶. En nuestra serie se detectaron los nódulos de Lisch con una edad media de 7,7 años, resultando similar a la descrita en otros trabajos pediátricos en que la mayoría de los pacientes también recibieron evaluación oftalmológica especializada.

Por otro lado, los criterios diagnósticos actuales tampoco resultan útiles en el caso de niños con neurofibromatosis segmentaria. En la infancia la forma más frecuente es aquella en la que se presenta únicamente como cambios pigmentarios y en ocasiones cumplen las características descritas en los criterios diagnósticos de NF1 en la zona afectada, pudiéndose confundir con una forma generalizada. Sin embargo, su distribución cutánea localizada resulta muy sugestiva de esta entidad identificándose claramente como neurofibromatosis segmentaria. Así, para presentar el menor número de errores diagnósticos debidos a estas limitaciones, se decidió analizar de forma separada los 27 pacientes (10% de la cohorte) con neurofibromatosis segmentaria, ya que su distinta implicación clínica y pronóstica nos parece que así lo justifica. Tal y como recogen algunos autores ³² esta entidad puede estar infradiagnosticada debido a la ausencia de complicaciones multisistémicas, lo

cual, explicaría también, que la edad media de estos niños al diagnóstico, alrededor de los 6 años, fuera más tardía. Todos los pacientes menos uno presentaban sólo cambios pigmentarios como era de prever, dada la edad de la muestra, al ser la forma más frecuente en la infancia. Y aunque en la literatura están referidas complicaciones a nivel local ¹⁶⁷, ningún paciente presentó clínica grave o multisistémica coincidiendo con lo descrito por la mayoría de los autores ³².

Por todo lo referido anteriormente, en referencia a los criterios diagnósticos, muchos autores proponen que se valoren otros datos clínicos para ayudar al diagnóstico de NF1. Recientemente, se ha sugerido que la presencia de xantogranulomas juveniles y/o nevus anémico puede contribuir al diagnóstico precoz de los menores de 2 años con NF1 de *novo* ^{37, 71, 171}. Así, Ferrari y colaboradores proponen como criterio menor el nevus anémico y/o el xantogranuloma descritos en edades tempranas y cuya asociación con NF1 es evidente ³⁷. El presente estudio a pesar de ser un trabajo retrospectivo mostró la presencia de nevus anémico en un 25,5% de los pacientes. Aun así, estimamos que su frecuencia debe ser superior, dado que este tipo de lesión no se aprecia a menos que se frote la zona afecta, por lo que debe buscarse intencionadamente durante la exploración. Esto puede determinar la gran variabilidad de frecuencia que se encuentra en la literatura, aunque las series publicadas son escasas, oscilando su frecuencia reportada entre el 9 y el 51% según el tipo de estudio ^{37, 44, 45} y siendo superior en los trabajos prospectivos, en los que la intencionalidad de la exploración está presente. De hecho, muchos de nuestros pacientes, han sido diagnosticados de nevus anémicos a *posteriori*, durante sus controles anuales, cuando conocedores de esta entidad, la buscábamos a propósito ⁴⁶. En nuestra serie la frecuencia del xantogranuloma juvenil fue del 6,3% de pacientes, que, si bien, es muy superior a la que refieren otros autores sustentándose en estudios retrospectivos (0.7%) ¹³, es algo menor a la de estudios recientes que lo sitúan en un 10% ³⁷. El hecho de ser nuestro trabajo retrospectivo y la tendencia a la resolución espontánea de este tipo de lesión cutánea, podría hacer pensar que su frecuencia es aún mayor que la observada en nuestra serie.

Sin embargo, la sugerencia de buscar otros datos clínicos, particularmente en los menores de 6 años no es novedosa. Ya en año 1998

Crossen *et al.* observaron rasgos físicos menores en los niños con NF1 que podían ayudar de algún modo, al diagnóstico de estos pacientes en edades tempranas. Encontraban una mayor prevalencia de macrocefalia (52,9%), talla baja (24,7%), hipertelorismo (63,5%) y anomalías torácicas (37,6 %). Estos rasgos eran más frecuentes cuanto menor era el paciente, por lo que sugerían que los rasgos físicos menores podían ser de gran ayuda en el diagnóstico de niños menores de 6 años con mutaciones *de novo* ³⁴. Los mecanismos por los cuales las mutaciones del gen *NF1* producen determinadas características fenotípicas aún son desconocidos, pero actualmente se sugiere su implicación en la vía de señalización RAS ⁷³. De hecho, la NF1 comparte en grado variable algunas de las características clínicas con otras *rasopatías* como el dimorfismo facial, la macrocefalia y la talla baja ²⁴, algunas veces de manera muy acusada llegando a presentar rasgos físicos compatibles con un síndrome de Noonan (fenotipo Noonan) ^{23, 74}. Los pacientes con rasgos aislados o fenotipo sugerente de *rasopatía* eran numerosos en nuestra serie, estos rasgos se presentaban en mayor o menor medida y consideramos que el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan puede ser el extremo de este espectro. En la actualidad, a pesar de que existen excepciones descritas en la literatura que combinan mutaciones en el gen *NF1* y en el gen *PTPN11* ⁸⁰⁻⁸², desde hace unos años la variante Neurofibromatosis-Noonan se está perfilando como una entidad genéticamente distinta al síndrome de Noonan, y está causada en su mayoría por mutaciones en el gen *NF1*. De este modo, diferenciar hasta qué punto estos niños cumplían las características de una *facies* típica o sólo sugerente de síndrome de Noonan nos parecía poco objetivo, pues, en la práctica clínica, entrañaba gran dificultad poder diferenciar una *facies* típica de una sugerente de síndrome de Noonan en los niños con NF1. Ekvall *et al.*, ya refirieron anteriormente el haber tenido dificultades de este tipo, para diferenciar los pacientes con síndrome de Noonan de los pacientes con síndrome de Neurofibromatosis-Noonan ⁸³. Por ello, finalmente, se decidió sólo considerar síndrome de Neurofibromatosis-Noonan, aquellos pacientes que cumplían los criterios clínicos propuestos Van der Burgt para el diagnóstico clínico de síndrome de Noonan ¹⁹¹. Siguiendo estos criterios se presentaron 12 pacientes (8%) con síndrome de Neurofibromatosis-Noonan. En 4 se realizó el estudio del gen *PTPN11* mediante PCR y secuenciación directa de los exones 3, 7, 8, 13,

implicado en un 86% de los casos de síndrome de Noonan y en una niña se completó con el estudio de los exones 2, 4 y 12 que amplía a un 99% los casos de síndrome de Noonan, resultando todos los estudios negativos para mutaciones. En 9 de estos 12 pacientes se realizó el estudio molecular de *NF1* confirmando en todos ellos la presencia de mutaciones en este gen. En conjunto estos resultados orientan a la presencia de un fenotipo característico en algunos niños con *NF1* y que comparten con otras *rasopatías*, por lo que tal y como refieren de Lucca *et al.* el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan podría tratarse de una variante de *NF1*⁷⁸. De hecho, en los últimos años, se propone la detección de mutaciones en el gen *NF1* en aquellos pacientes con fenotipo Noonan y MCCL^{78, 83}. Por eso, los estudios de los genes implicados en la vía RAS asociados a síndrome de Noonan en nuestros pacientes con fenotipo Noonan son escasos, aunque en aquellos pocos a los que se les realizó, tal y como hemos expuesto, resultaron negativos. Así, a la hora de establecer una estrategia para el diagnóstico molecular de estos pacientes resultaba más eficiente la realización de estudios moleculares en el gen *NF1*. Curiosamente, entre aquellos pacientes con síndrome de Neurofibromatosis-Noonan que presentaban mutaciones en *NF1*, no todos tenían una mutación que afectase al dominio *NF1-GRD* (exones 21-27a). Esto también ocurre en otros pacientes descritos en la literatura; lo cual, unido al hecho de que algunas de las mutaciones que causan el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan también causan la *NF1* clásica sin asociar fenotipo Noonan, hace pensar que pueda haber otros modificadores no ligados al gen *NF1* o en regiones que no sean secuenciadas de forma rutinaria, que sean las que motiven este fenotipo^{78, 83}.

La opción de seguir los criterios propuestos por Van der Burgt para considerar el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan en nuestros pacientes, nos ha permitido ser más objetivos; sin embargo, nos ha impedido incluir a pacientes con *facies* similar a la observada en las *rasopatías* pero que no cumplían más criterios de síndrome de Noonan, a pesar de que sí pudieran sugerir clínicamente una Neurofibromatosis-Noonan. Es el caso de los pacientes 28 y 33 (tabla 12) con *facies* sugerente y mutación en el gen de *NF1*, pero que a diferencia de los pacientes 29 y 34 (primo y hermano respectivamente de los pacientes 28 y 33), no llegaban a cumplir criterios de

síndrome de Noonan. También queremos destacar que 2 de los 3 pacientes de nuestra serie que presentaron estenosis de la válvula pulmonar tenían fenotipo Noonan con estudio mutacional del gen *PTPN11* negativo, en concordancia con lo descrito previamente por otros autores ⁸⁶. Pero la ausencia de este fenotipo en el tercer paciente no es excepcional ya que la estenosis pulmonar en la neurofibromatosis no siempre se asocia a un fenotipo Noonan ⁸⁵. Por todas las consideraciones descritas anteriormente, planteamos que el síndrome de Neurofibromatosis-Noonan es probablemente una variante de neurofibromatosis en la que los rasgos compartidos con otras *rasopatías* se presentan de forma más evidente.

Hemos recogido otros datos referidos por Cnossen *et al.* del fenotipo de los niños con NF1 que pueden ayudar al diagnóstico ³⁴. Así, la talla baja (por debajo del percentil 10) y la macrocefalia (en encima del percentil 95) se presentaron con una frecuencia similar (17 y 19%, respectivamente). La mitad de los pacientes con talla más baja (inferior al percentil 3) tenían antecedentes familiares de NF1 con talla, a su vez, baja. Además los hijos de padres con NF1 presentaban talla baja frecuentemente, y en conjunto, su talla estandarizada en el momento de su exploración es notablemente inferior a su talla genéticamente determinada. Esta vinculación ya había sido referida por Carmi *et al.* ¹⁴⁷, pero a diferencia de su trabajo nosotros observamos que este hallazgo es más frecuente si la madre es la afectada. En ningún paciente se detectó una base patológica subyacente añadida, lo cual apoya que, probablemente, se trate de una característica primaria de la NF1 ⁷³.

En definitiva, hoy conocemos que los rasgos físicos menores que, observaron en 1998 Cnossen y colaboradores en los niños con NF1 ³⁴, en realidad, forman parte de la superposición geno-fenotípica que comparte la NF1 con otras enfermedades, cuyos genes, a pesar de localizarse en cromosomas distintos, codifican distintas proteínas que intervienen en la vía de señalización RAS. Así, las otras *rasopatías* o síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos como el síndrome de Noonan, el síndrome de Costello, el síndrome de LEOPARD, el síndrome de Legius o el síndrome cardio-facio-cutáneo son el grupo más importante con el que debemos establecer el diagnóstico diferencial de la NF1 ^{23, 24, 176}. Los pacientes afectados, aunque presentan una enfermedad distinta, comparten un grado variable de dificultades de aprendizaje, trastornos

cardiacos, dismorfismo facial, macrocefalia, talla baja, anomalías cutáneas y, en algunos casos, predisposición al cáncer.

La neurofibromatosis es una de las *rasopatías* en la que los tumores histológicamente malignos tienen una incidencia ligeramente mayor que en la población general. En nuestra serie, un paciente presentó un neuroblastoma suprarrenal y 3 pacientes desarrollaron un rhabdomyosarcoma en distintas localizaciones (ocular, mucosa perianal y hombro). Ambos tipos de tumores han sido descritos de forma más frecuente en niños con NF1⁵⁶. Es destacable que ningún paciente presentó leucemia. La asociación descrita entre la presencia de xantogranuloma juvenil (un 6% en nuestra serie) y una mayor frecuencia de desarrollar una leucemia mieloide juvenil^{38, 196}, ha sido también cuestionada por otros autores³⁹⁻⁴¹.

A pesar de los avances experimentados en los estudios de genética molecular de la NF1 en los últimos años, éstos no se incluyen en los criterios diagnósticos vigentes, si bien en la práctica clínica establecen la confirmación diagnóstica ante la sospecha clínica. La mayoría de series amplias de niños afectados de NF1 que detallan la sintomatología, no recogen resultados genéticos^{16, 56, 70, 71}. El amplio número niños en los que disponemos de estudio molecular en nuestra serie, nos permitió no sólo realizar una confirmación del diagnóstico clínico, sino también, analizar el tipo de mutaciones más frecuentemente observadas. De los 86 pacientes en que se obtuvo el estudio molecular, en 11 se llevó a cabo un estudio genético indirecto, dado que tenían otros familiares afectados, y en ellos se confirmó la enfermedad por análisis de ligamiento, sin determinar la mutación. De los 75 pacientes en los que se dispuso del estudio mutacional directo, en tres pacientes no se halló la mutación, pese a que cumplían 2, 3 y 4 criterios respectivamente. Se decidió no excluirlos del grupo dado que cumplían criterios clínicos de NF1 y no superan el porcentaje de falsos negativos que presenta el estudio molecular realizado^{169, 170}. Las mutaciones encontradas, tal y como está descrito, se distribuyen a lo largo de todo el gen *NF1*. A pesar de que en la serie de *Ars et al.* se ha referido hasta un 40% de mutaciones recurrentes, en pacientes no relacionados²⁵, nosotros describimos 67 alteraciones genéticas (5 deleciones y 62 mutaciones), de 67 familias diferentes, ya que en nuestra serie ningún paciente comparte la misma mutación sin pertenecer a la misma familia. La mayoría de las mutaciones que

encontramos en el gen *NF1* son de tipo *frameshift* (mutación por desplazamiento del marco de lectura) 34,3%, y *nonsense* (sin sentido) 22,3%, que suelen provocar un codón de parada prematuro y la síntesis de una proteína truncada, defectuosa. Aunque los estudios que detallan el tipo de mutación y su frecuencia no son numerosos, este tipo de mutaciones también han sido halladas mayoritariamente por otros autores, que sitúan la mutación tipo *frameshift* entre el 18 y el 50%^{25, 26} y la tipo *nonsense* alrededor del 20%²¹, no obstante encontramos grandes diferencias en la literatura en estas últimas, que oscilan entre el 9 y el 39%^{25, 26, 197}.

Al igual que reflejan el resto de autores^{21, 25, 26} la delección completa del gen *NF1* se presenta en escasos pacientes, un 7,3%. Cinco pacientes presentaban un síndrome de microdelección con una delección de al menos 1,4 megabases, en uno de ellos se trataba de una delección atípica de 2,4 megabases. En la *NF1* es conocido que hay pacientes que sufren delecciones atípicas, únicas, variables en tamaño y número de los genes perdidos²⁹. El síndrome de microdelección se ha asociado a un fenotipo con numerosos neurofibromas, mayor frecuencia de anomalías cognitivas y anomalías estructurales cerebrales, hipercrecimiento malignización y rasgos dismórficos^{28, 31, 35, 198}. En la mayoría de nuestros pacientes con síndrome de microdelección, tal y como está descrito, se observaron dificultades generalizadas del aprendizaje, acompañadas en mayor o menor medida de retraso mental y de trastorno por déficit de atención. Además, tres pacientes tenían neurofibromas subcutáneos y uno de ellos presentó neurofibromas plexiformes internos. No encontramos sin embargo, malformaciones cerebrales estructurales, a pesar de que todos tenían realizada RM craneal, y tampoco hipercrecimiento ni malignización.

Los estudios moleculares también nos han ayudado a caracterizar mejor algunos de nuestros pacientes. Es el caso de dos hermanos seguidos en la consulta con *NF1*, pero cuyos padres no cumplían criterios diagnósticos de la enfermedad. Como la penetrancia de esta enfermedad es cercana al 100% nos planteamos la posibilidad de que existiera algún error en el diagnóstico, ya fuera de los padres o de los hijos. Sin embargo, los 2 hermanos presentaban una delección multiexónica, desde el exón 12a hasta exón 27b del gen *NF1* que no tenían los padres. En consecuencia, podría tratarse de un mosaicismo

gonadal dado que la madre, presenta una gran MCCL en zona axilar, pero por ahora, no hemos podido confirmar estos hallazgos por no disponer del estudio molecular en el tejido afecto.

También es destacable, el caso de los dos pacientes que incluimos en nuestra muestra tras la confirmación genética de la enfermedad, y que no presentan suficientes criterios como para establecer el diagnóstico de NF1, demostrando que el diagnóstico basado en criterios exclusivamente clínicos no siempre resulta sencillo durante los primeros años de vida.

En conclusión, tal y como hemos repetido a lo largo del texto, en los niños pequeños con mutaciones *de novo* puede resultar extraordinariamente difícil llegar al diagnóstico clínico, empleando exclusivamente los criterios actuales.

En conjunto, los resultados del presente trabajo son coherentes con los encontrados por otros autores en cuanto a la frecuencia de la mayoría de los síntomas asociados a NF1 ^{16, 56, 70, 71}. Particularmente están en consonancia con el trabajo de Boulanger & Larbrisseau ⁵⁶ realizado en población pediátrica y en el que se recogen muchos de los signos y síntomas asociados a NF1. Así, en el estudio actual se obtuvo una frecuencia de 99,6% de MCCL, 23% de neurofibromas plexiformes, 43,1% de nódulos de Lisch, 7,1% de displasia ósea, 3,7% de pseudoartrosis, 1,6% de síndrome de moyamoya, 43% de dificultades de aprendizaje, 16,7% de macrocefalia, 2% de HTA, 19,2% de talla baja y 89,9% presentaron hiperseñales en secuencias T2 en la RM craneal. Datos similares muestran Boulanger & Larbrisseau en su publicación, con una frecuencia de 99,3% de MCCL, 24% de neurofibromas plexiformes, 49,1% de nódulos de Lisch, 7,2% de displasia ósea, 3,6% de pseudoartrosis, 1,8% de síndrome de moyamoya, 39% de dificultades de aprendizaje, 19% de macrocefalia, 1,4% de HTA, 17,9%, de talla baja y 87,1% presentaron hiperseñales en secuencias T2 en la RM craneal ⁵⁶.

En contraposición, observamos diferencias con los estudios realizados preferentemente en población adulta, debido a que muchas de las características y síntomas de la NF1 son dependientes de la edad. Es el caso de los neurofibromas, cuyo tipo más frecuente es el cutáneo, presentes en el 95% de los adultos con NF1, pero que aparecen en el transcurso de la vida, siendo raros antes de la adolescencia ^{13, 19, 35}. En nuestra serie se observó una

mayor frecuencia de neurofibromas plexiformes, con respecto al resto de tipos de neurofibromas; siendo su frecuencia alrededor del 20%. La edad de detección es más precoz que en el caso del resto de neurofibromas, ya que suelen ser congénitos. No obstante es conocido que pueden pasar desapercibidos en estadios precoces y alcanzar expresividad clínica con la edad ³⁵. Además hacemos referencia específicamente al subgrupo de neurofibromas plexiformes internos en nuestro trabajo, porque nos parece particularmente útil en la práctica clínica; puesto que su presencia está subestimada al pasar desapercibidos en la exploración física, limitando su identificación, particularmente en la infancia. En nuestro centro no incluíamos inicialmente en nuestro protocolo de atención a los niños afectos de NF1 ninguna exploración complementaria dirigida a la detección de este tipo de neurofibromas en ausencia de sintomatología sugerente, por lo que suponemos que la presencia de neurofibromas internos debe ser aún mayor de la reportada. Esto está en consonancia con los datos publicados por Nguyen y colaboradores, quienes realizaron estudios de RM corporal en 65 niños y obtuvieron una prevalencia mayor de neurofibromas plexiformes en niños (56%), lo cual no resulta extraño ya que se considera que hasta el 40% de los neurofibromas plexiformes son asintomáticos y no detectables (aun cuando comunican la existencia de un 26% de neurofibromas plexiformes sintomáticos) ¹⁸¹. En nuestra serie el porcentaje de neurofibromas plexiformes que producen síntomas es algo superior (un 30%), pero probablemente está ligeramente sobrestimado al no realizar RM corporal de rutina, ya que sólo se han detectado aquellos neurofibromas evidentes a la exploración física o con sintomatología.

Detallamos también en nuestro estudio las complicaciones traumatológicas, al ser más propias de la edad infantil. Se encontró la presencia de pseudoartrosis en un 3,7% de los niños, de los cuales el 33% cursaron de forma tórpidas, como infiere las múltiples intervenciones quirúrgicas precisadas por cada paciente. Las cifras son similares a las expuestas en otros trabajos ^{56, 70}, al igual que la preferencia por la localización en la tibia ⁶⁴. Por otra parte, al igual que en la serie infantil de Boulanger & Larbrisseau no encontramos ningún paciente con displasia vertebral. Tal vez, dada la escasa frecuencia de esta entidad, habrá pasado desapercibida al no disponerse de

evidencia científica que justifique la realización de ningún tipo de prueba complementaria específica buscando estos hallazgos en pacientes asintomáticos. Aun así, es conocido que este tipo de lesión puede ser sintomática y causar escoliosis distróficas. No obstante, en el caso de nuestros 6 pacientes con escoliosis distróficas todas ellas resultaron ser secundarias a neurofibromas plexiformes internos.

También atribuimos a la menor edad de nuestros pacientes el hecho de encontrar una frecuencia inferior de hipertensión arterial a la descrita por otros autores, en series conformadas por pacientes con una edad superior⁸⁸, a pesar de que en todos los pacientes se disponía de controles de tensión arterial. La hipertensión arterial secundaria en la NF1 se ha descrito, de forma característica asociada al feocromocitoma y la arteriopatía vasculorrenal. Es mandatorio destacar la importancia de incluir el seguimiento de la tensión arterial en las revisiones rutinarias de los niños con NF1 tal y como contemplan la mayoría de guías clínicas^{13, 169}, pues aunque en nuestra serie sólo un paciente presentó arteriopatía vasculorrenal, esta cursó de forma asintomática hasta su debut, agudo y grave, como un shock cardiogénico secundario a la hipertensión arterial. Ningún paciente presentó un feocromocitoma, probablemente debido a la edad de los componentes de la cohorte, pues, en adultos con NF1 se refiere una incidencia de hasta el 2%^{13, 19}. Así mismo, otras enfermedades descritas en la NF1 de forma no incidental tampoco las hemos observado en nuestra casuística, seguramente por estar conformada por población infantil; como es el caso del tumor del glomus y la esclerosis múltiple.

No obstante lo anterior, las mayores diferencias que observamos en el presente estudio con respecto a otras series revisadas^{16, 56, 70, 71}, consideramos que se derivan del mayor número de RM craneales realizadas en nuestro centro, donde se suele realizar esta prueba en todos aquellos pacientes asintomáticos, mayores de 2 años de edad, que cumplen criterios de neurofibromatosis. Esto ocurre porque en la actualidad no existe consenso en cuanto a las exploraciones complementarias a realizar en el diagnóstico y seguimiento de niños asintomáticos con NF1, particularmente en lo referente a la RM craneal. Pero dado que el diagnóstico precoz de las complicaciones es importante y la exploración neurológica y oftalmológica está limitada por la colaboración del paciente, a su vez, determinada por la edad y la presencia o

no de retraso mental; hay autores que defienden la realización de la misma aún en ausencia de síntomas ^{117, 126, 139}, mientras, otros la consideran cuando los exámenes oculares no pueden obtenerse de forma fiable ¹³⁴.

Así pues, en el presente estudio, encontramos una prevalencia mucho mayor del criterio de glioma de vía óptica, de hasta el 31%, mientras que en series de pacientes anteriormente estudiadas oscila entre 15-20% ^{56, 134, 193}. La edad media con la que se detecta el GVO es de 3,8 años y resulta en torno a de 5 ó 6 años inferior a la referida en la literatura ^{56, 131}, lo cual probablemente está en relación con la realización de RM craneal en pacientes asintomáticos y la edad en que se realice esta prueba. Sin embargo, a pesar de detectar un número superior, el número pacientes con GVO que presentan sintomatología grave no es distinto al descrito por otros autores ^{56, 134}. Lo mismo ocurre con el número de GVO con afectación quiasmática que cursan con pubertad precoz, que coincide con la bibliografía ⁵⁶ y no observamos diferencias entre sexos, en contraposición a lo expuesto en la población general, en que la pubertad precoz por etiología orgánica (tumoral) es superior en el sexo masculino ^{184 199}.

Además consideramos que en numerosas ocasiones la RM craneal resulta muy útil como herramienta de diagnóstico de la enfermedad en aquellos niños que presentan un único criterio clínico diagnóstico. Por ejemplo, en aquellos niños con MCCL asintomáticos en los que se detecte un GVO, o bien una displasia de esfenoides ⁵⁶. También, por otro lado, las hiperseñales en las secuencias T2 tan frecuentes en la RM craneal, aunque no son diagnósticas ni patognomónicas pueden apoyar la sospecha clínica de la NF1 en los niños pequeños, si estas se pueden definir con precisión y se presentan en zonas típicas como el cerebelo, el tronco cerebral y los ganglios basales ^{97, 100}. El presente estudio, nos ha permitido comprobar la existencia de hiperseñales en secuencias T2 de la RM craneal en hasta un 89,9% de pacientes. Este porcentaje, aunque en la literatura resulta muy variable, se aproxima a aquellas series que refieren una mayor prevalencia de las mismas ^{56, 97}. En consonancia con lo publicado, dichas hiperseñales se hallaron a nivel supra e infratentorial, de forma asimétrica y con localización predominante en cerebelo, ganglios de la base, troncoencéfalo y tálamos ¹⁷.

La utilidad de la realización de RM craneal en estos pacientes también se extiende al diagnóstico de complicaciones relacionadas con esta

enfermedad. Principalmente nos resulta de utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los gliomas de vía óptica o de otra localización, pero también para otras complicaciones no tan frecuentes como la hidrocefalia, o la vasculopatía (para la cual se pueden realizar técnicas de angio-resonancia). Es justamente en las revisiones de NF1 realizadas por alguna patología neurológica en concreto (por ejemplo en vasculopatía cerebral o epilepsia) donde algunos autores de manera directa o indirecta proponen la realización de la RM craneal con el objetivo de detectar casos de patología neurológica aún silente ^{115, 117, 118, 126}. Es reseñable que algunos autores, que no defienden la realización de neuroimagen de forma rutinaria, comunican en sus series un alto porcentaje de sus pacientes que cuentan con las mismas, quizás porque en la práctica clínica sí suelen realizarse de forma generalizada. Así en el grupo de Boulanger & Larbrisseau disponían de neuroimagen el 89% de los pacientes, si bien se trataba de una tomografía computarizada y sólo un 33% se había indicado una RM craneal ⁵⁶, que es mucho más sensible y específica para la detección del GVO y de las hiperseñales características en secuencias T2 de los pacientes con NF1.

A este respecto, dado que la mayoría de nuestros pacientes tenían realizada una RM craneal, se podría sugerir que encontraríamos un aumento no sólo de la presencia de GVO sino también de otras lesiones o malformaciones que puedan cursar de forma asintomática. De este modo, la displasia de esfenoides, lesión ósea característica y sugerente de la NF1, congénita y en su mayoría asintomática, estaría infradiagnosticada y la encontraríamos en una mayor frecuencia que en otras series, ya que, aunque no realizamos una prueba específica para su detección, se puede observar al realizar una RM craneal. Pero a diferencia de lo que nos ha ocurrido en el GVO o las hiperseñales en T2 de la RM craneal, la displasia de esfenoides se presentó en un porcentaje bajo. Se observó sólo en el 1,2% de nuestros pacientes mientras que en otras series se refiere con una frecuencia que varía de un 1% a un 7% ^{13, 56, 70, 71}. Asimismo, nos ha resultado interesante comprobar que tampoco existe una mayor incidencia de malformaciones del SNC de la comunicada previamente; y que además todas las malformaciones que se asociaban ya habían sido descritas previamente en la NF1 ¹³. La presencia de hidrocefalia fue similar a la referida por otros autores ^{56, 70},

presentándose en tres pacientes, uno de ellos con clínica lentamente progresiva, lo cual corresponde a una forma subaguda de la misma, que dificulta el diagnóstico clínico ^{17, 111}.

Al igual que las malformaciones del SNC, también el síndrome de moyamoya se presentó con una frecuencia similar a la descrita ^{87, 114, 115}. No obstante, es posible que, tal y como refirieron Rea y colaboradores, esta prevalencia no fuese mayor debido a que en la mayoría de pacientes no se realizó angio-resonancia craneal. En general en la NF1 el síndrome de moyamoya cursa de forma unilateral y asintomática ^{114, 117} y aunque el debut clínico en niños suele producirse en forma de eventos isquémicos ¹¹⁶, en nuestra serie, la única paciente que presentó clínica, debutó con una hemorragia. Hay que tener presente que las anomalías vasculares pueden ser multisistémicas en los pacientes con NF1, pudiéndose presentar además, en varias localizaciones como en el caso del paciente con síndrome de moyamoya y arteriopatía vasculorrenal ^{98, 118}. Y aunque otros autores han intentado relacionar la presencia del síndrome de moyamoya con la radioterapia ^{56, 119}, en nuestro caso, ninguno de los niños había recibido radioterapia previa.

Sirviéndonos del alto porcentaje de pacientes en los que se disponía de pruebas de neuroimagen, se recogieron los datos de aquellos que presentaban quiste aracnoideo temporal en la RM craneal. Estos datos (no han sido recogidos previamente en la literatura) nos pareció de interés dada su asociación con la neurofibromatosis orbitaria, dentro de su etiología multifactorial. Encontramos una prevalencia de quiste aracnoideo del 5% en el total de nuestra serie (6% de entre aquellos que se realizó RM craneal), cuando la prevalencia referida en niños sanos de un 2,6% ²⁰⁰. Pese a ello sólo en un niño se asoció a una neurofibromatosis orbitotemporal ipsilateral. Y es que, en este sentido, también la RM craneal nos ha permitido caracterizar mejor nuestros cuatro pacientes con neurofibromatosis orbitotemporal, así como precisar las estructuras que participan en esta entidad. Todas fueron de presentación unilateral con afectación ósea orbitaria, de tejidos blandos y visual y con distinta patología asociada (glioma de vía óptica, neurofibroma plexiforme, displasia de esfenoides) mostrándose tal y como está reseñado en la literatura, como una entidad propia, agresiva y de etiología multifactorial ^{66, 67}.

Por otro lado, también nos parece de interés el disponer de una RM craneal inicial para disponer de un término de comparación ante la eventual aparición de sintomatología, evitando así atribuir la misma a la presencia de hallazgos en la RM craneal cuya existencia desconociésemos. En este aspecto, por ejemplo, hemos observado que algunos autores en la bibliografía revisada asignan a las hiperseñales características en T2 la etiología subyacente a algunos casos de epilepsia ¹²⁴. Es relativamente frecuente la realización de una prueba de neuroimagen cuando la sintomatología o exploración neurológica del niño así lo justifican. Por ejemplo, es habitual realizarla en pacientes con cefalea. En el presente estudio, un 17,1% de nuestros pacientes referían sufrir cefalea, similar a la prevalencia descrita en series de pacientes adultos con NF1 ¹¹¹. La cefalea es también muy frecuente en la población general y desconocemos si es más frecuente en los niños con NF1 porque los estudios en la población general infantil son muy variables (algunos estudios la sitúan hasta en un 40%) y además se incrementa con la edad. Pese a ello queremos destacar la frecuencia de cefalea secundaria a patología intracraneal, que se refiere en un 4% de los niños con cefalea sin NF1 (incluyendo como etiología también la meningitis) ²⁰¹, mientras que el presente estudio muestra que, hasta un 7% de los niños con NF1 que presentaron cefalea, era secundaria a patología intracraneal (tres pacientes: uno con hemorragia secundaria a vasculopatía y los otros dos con hidrocefalia). Dada la frecuencia y la gravedad de los casos debemos tenerlo presente y estar siempre atentos a posibles síntomas que nos orienten a la eventual etiología orgánica de dicha cefalea, considerando su implicación pronóstica y terapéutica en los niños con NF1.

Finalmente, la amplia muestra de niños con NF1 y el seguimiento en consulta de neuropediatría de todos ellos, nos ha permitido observar y analizar de forma detallada datos clínicos neuropediátricos menos estudiados en series anteriores que, a pesar de ser menos característicos, también aparecen con mayor frecuencia en niños con NF1. Es el caso, por ejemplo, de las alteraciones cognitivas. Es conocido que los pacientes con neurofibromatosis que presentan retraso mental son una minoría ⁹¹. Nosotros encontramos un 2,9% de pacientes con retraso mental y en todos se trató de un retraso leve salvo un paciente con retraso mental moderado con un síndrome de

microdelección. En caso de incluir a aquellos pacientes con inteligencia límite el porcentaje aumenta a un 8,7%. Sin embargo, tal y como se ha comunicado en otros trabajos, en nuestra casuística observamos dificultades del aprendizaje en más de un 40% de los niños con NF1, y la mitad de ellos tenían asociado un TDAH. Estos datos no concuerdan con los resultados de Boulanger & Larbrisseau⁵⁶, en cuya serie presentaban TDAH un 39% y un 40% trastorno del aprendizaje, respectivamente; lo cual nos resulta llamativo, dado que la mayoría de los niños con TDAH tienen dificultades de aprendizaje, lo cual significaría que prácticamente todos sus pacientes con dificultades de aprendizaje tendrían TDAH. De todas formas, tal y como ocurre en los estudios de TDAH de la población general, la frecuencia resulta muy variable, influenciada por distintos factores, como el cuestionario que se emplee para su diagnóstico, la edad de la muestra o el país de origen^{56, 202}. En nuestra serie de pacientes encontramos un predominio del sexo masculino, tanto en las dificultades del aprendizaje como del TDAH, al igual que se describe en la población general²⁰².

A pesar de la relación que algunos autores han intentado establecer entre los problemas de aprendizaje y la presencia de hiperseñales en T2 en la RM craneal⁹¹, éste continúa siendo un tema controvertido¹³. En nuestra cohorte observamos una prevalencia de problemas de aprendizaje del 34,7%, mientras que más del doble de los pacientes presentan hiperseñales (74%, que se eleva a 89,9% si sólo tenemos en cuenta a aquellos que tenían RM craneal realizada). Los resultados de Boulanger & Larbrisseau⁵⁶ a este respecto fueron similares aunque en su estudio era menor el número de pacientes con RM craneal. Otro de los datos controvertidos, es la asociación entre la NF1 y el trastorno del espectro autista. En contraposición a diversos autores que han referido una alta prevalencia del trastorno del espectro autista en los niños con NF1^{104, 105}, nosotros sólo identificamos un niño con dicho diagnóstico en nuestra casuística y, si bien no se realizaron test específicos, todos los niños habían sido evaluados por un neuropediatra y muchos de ellos también por un psicólogo. Además los datos comunicados hasta la fecha referentes a la asociación de NF1 y autismo son contradictorios (con frecuencias que oscilan entre el 4% y el 29%^{104, 105, 203}) y, probablemente porque el fenotipo cognitivo de los niños con NF1 se superpone en algunos aspectos al trastorno de

espectro autista (por el retraso social y ejecutivo, alteraciones en habilidades no verbales...) pudiendo generar falsos positivos cuando se usan determinados cuestionarios ^{99, 103}.

Los estudios sobre el retraso motor en niños con NF1 son escasos, probablemente porque no se trata de un retraso grave sino de la presencia de signos neurológicos menores, lo que entraña una mayor dificultad para realizar una valoración objetiva. Durante la infancia suelen observarse signos neurológicos menores y discapacidad motriz con peor rendimiento en las tareas de la motricidad fina, la coordinación motora, la destreza manual, y el equilibrio ^{93, 204}. La hipotonía, por otra parte, puede contribuir a la alteración motora causando un retraso en la deambulaci3n ⁹³. En nuestros pacientes se observ3 un retraso motor con una prevalencia del 11%, pero al ser un estudio retrospectivo y tratarse en la mayoría de signos menores neurol3gicos puede no estar referido en las historias clínicas, por lo que nos parece un dato más objetivo analizar la edad del inicio de la marcha. En la poblaci3n general la marcha liberada suele producirse entre los 13 y 15 meses de edad ²⁰⁵. En nuestro grupo con NF1, aunque dentro de la normalidad, la media se situ3 en los 15 meses. Al analizar de forma aislada el grupo con retraso motor, la edad media aumenta a 17,6 meses, y aquellos niños con mayor retraso motor, presentaron complicaciones asociadas a la NF1 o patologías concomitantes. No hemos podido comparar nuestros resultados, al no encontrar en la literatura ning3n estudio en que se refiera la edad de inicio de la marcha en un amplio grupo de niños con NF1 constituyendo ésta una contribuci3n original del trabajo desarrollado.

Analizamos también la frecuencia de epilepsia, que result3 del 3,7% en nuestros pacientes, similar al estudio de Boulanger & Larbrisseau ⁵⁶. Considerando que la prevalencia en la poblaci3n general es de un 2%, los pacientes con neurofibromatosis muestran un mayor riesgo de desarrollar epilepsia que la poblaci3n general, a pesar de no ser una manifestaci3n habitual. Sin embargo, la frecuencia sigue siendo baja en comparaci3n con otros trastornos neurocutáneos tales como el complejo esclerosis tuberosa o el s3ndrome de Sturge–Weber ¹²⁶. En concordancia con la literatura fue más frecuente la epilepsia focal ^{123, 124}, pero también se presentan s3ndromes electro-clínicos bien definidos en dos niños (un s3ndrome de West y una

epilepsia ausencia). En la mayoría, se consiguió un buen control de las crisis con fármacos antiepilépticos. Además, al igual que otros autores ^{109, 124}, hemos observado que existe un mayor número de pacientes con déficit cognitivo, hasta 4 de los 9 niños de los que presentaron epilepsia. Así mismo, se encontró una mayor presencia de patología cerebral subyacente (hidrocefalia en un paciente y síndrome de Arnold Chiari en otro).

Otra sintomatología que incluimos en nuestros resultados fueron los trastornos de sueño, dado que los trabajos que estudian este tipo de problemas en niños con NF1 son escasos. Se realizó un cuestionario de trastornos del sueño en 95 pacientes con diagnóstico de NF1 y edad entre 3 y 17 años. Seis pacientes obtuvieron una puntuación superior a 39 puntos en la escala de alteraciones del sueño en la Infancia de Bruni ¹⁸⁹, compatible con trastorno global del sueño. Esto supone una frecuencia del 6,3%, menor que en la población pediátrica general (15-37%) ²⁰⁶. Nuestros hallazgos ²⁰⁷ concuerdan con la baja prevalencia encontrada por Johnson et al en 2005 ¹⁶⁵ de trastorno global del sueño en un grupo de 64 pacientes pediátricos con esta enfermedad. Sin embargo, estos resultados son contrarios a los recientemente publicados por Licis *et al.*, en el que analizan los trastornos del sueño en 129 pacientes afectados de NF1 y 89 niños no afectados por esta enfermedad, encontrando una mayor prevalencia de trastornos del sueño entre el grupo de pacientes con neurofibromatosis ¹⁶⁶. Pero al igual que en nuestro caso, y a pesar de realizarse en una amplia muestra de pacientes, supone una limitación el hecho de utilizar una encuesta subjetiva en lugar de estudios como la polisomnografía o la actigrafía domiciliaria, que son métodos más objetivos de análisis del sueño y sus trastornos; pero, hasta la fecha no tenemos conocimiento de ningún estudio de ese tipo realizado en niños con NF1.

VII. CONCLUSIONES.

1. De acuerdo con las características fenotípicas, radiológicas y genéticas presentadas en estos 239 pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica se evidencia que la dificultad para establecer el diagnóstico clínico en edades precoces sigue siendo patente.
2. Puesto que el número de pacientes cuyo diagnóstico se fundamenta exclusivamente en criterios cutáneos, indistinguibles de un síndrome de Legius, es mayor cuanto menor es la edad de los niños, sugerimos que debería considerarse la posibilidad de unificar los dos criterios cutáneos diagnósticos contemplados actualmente (MCCL y moteado axilar e inguinal) como un único criterio.
3. Debido a la alta frecuencia del GVO observada en pacientes asintomáticos de nuestra serie, concluimos que la realización de una RM craneal en niños con NF1, puede ser de gran ayuda en el diagnóstico clínico (a pesar de la controversia existente respecto a la necesidad de estudios complementarios en pacientes asintomáticos).

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Flores-Sarnat L, Sarnat HB. Embryology of neurocutaneous syndromes. In: Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C, eds. Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes. New-York: Springer, 2008: 51-151.
2. Aicardi J. Neurocutaneous diseases and syndromes. In: Aicardi J, ed. Diseases of the nervous system in childhood. London: Mac Keith Press, 1998: 131-137.
3. von Recklinghausen FD. Ueber die Multiplen Fibrome der Haut und Ihre Beziehung zu den Multiplen Neuromen. In: A Hirschwald Berlin, 1882.
4. Aldrovandi U. Monstrorum Historia cum Paralipomenis Historiae Omnium Animalium In: Tibaldini TN, ed. Bologna, 1642.
5. Madigan P, Masello MJ. Report of a neurofibromatosis-like case: Monstrorum Historia, 1642. Neurofibromatosis 1989;2:53-56.
6. Pascual-Castroviejo I. Introducción e Historia. Epidemiología: Prevalencia. In: Pascual-Castroviejo I, ed. Neurofibromatosis. Madrid Fundación ONCE, 2001 13-23.
7. Zanca A. Antique illustrations of neurofibromatosis. Int J Dermatol 1980;19:55-58.
8. Tilesius WG. Historia pathologica singularis cutis turpitudinis Jo. Godfredi Rheinhardi viri 50 annorum In: Crusius SL, ed. Leipzig, 1793.
9. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. Curr Probl Cancer 1982;7:1-34.
10. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype natural history, and pathogenesis. In: Hopkins J, ed., 2nd ed. Baltimore: University Press, 1992.
11. Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987;236:1100-1102.
12. Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ, et al. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. Science 1987;236:317-319.
13. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. Handb Clin Neurol 2013;115:939-955.
14. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. In: Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders.
15. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 1999;89:1-6.
16. Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. J Med Genet 1989;26:712-721.
17. Ruggieri M, Upadhyaya M, Di Rocco C, Gabriele A, Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis type 1 and related disorders. In: Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C, eds. Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes New-York: Springer, 2008 51-151.
18. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2007;16:387-407.
19. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet 2007;44:81-88.
20. Lazaro C, Ars E, Serra E, Estivill X. Bases moleculares de la neurofibromatosis tipo 1. In: Pascual-Castroviejo I, ed. Neurofibromatosis. Madrid Fundación ONCE, 2001: 249-293.
21. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. Am J Epidemiol 2000;151:33-40.
22. Cichowski K, Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. Cell 2001;104:593-604.

23. Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, et al. What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF Conference: new frontiers. *Am J Med Genet A* 2010;152A:269-283.
24. Hernandez-Martin A, Torrelo A. [Rasopathies: developmental disorders that predispose to cancer and skin manifestations]. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:402-416.
25. Ars E, Kruyer H, Morell M, et al. Recurrent mutations in the NF1 gene are common among neurofibromatosis type 1 patients. *J Med Genet* 2003;40:e82.
26. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15:541-555.
27. Fahsold R, Hoffmeyer S, Mischung C, et al. Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. *Am J Hum Genet* 2000;66:790-818.
28. Upadhyaya M, Cooper D. The mutational spectrum in neurofibromatosis 1 and its underlying mechanisms. In: Upadhyaya M, Cooper D, eds. *Neurofibromatosis type 1 from genotype to phenotype*. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1998: 65-88.
29. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2010;31:E1506-1518.
30. Diggs-Andrews KA, Brown JA, Gianino SM, Rubin JB, Wozniak DF, Gutmann DH. Sex is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann Neurol* 2014;75:309-316.
31. Sabbagh A, Pasmant E, Laurendeau I, et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. *Hum Mol Genet* 2009;18:2768-2778.
32. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001;56:1433-1443.
33. Legius E, Dierick H, Wu R, et al. TP53 mutations are frequent in malignant NF1 tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10:250-255.
34. Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP, et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or = 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *J Med Genet* 1998;35:624-627.
35. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of cafe-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1131-1153.
36. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology* 2011;222:269-273.
37. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol* 2014;150:42-46.
38. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995;131:904-908.
39. Burgdorf WH, Zelger B. JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue? *Pediatr Dermatol* 2004;21:174-176.
40. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol* 2004;21:97-101.
41. Gutmann DH, Gurney JG, Shannon KM. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1, and juvenile chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1996;132:1390-1391.
42. Sbidian E, Hadj-Rabia S, Riccardi VM, et al. Clinical characteristics predicting internal neurofibromas in 357 children with neurofibromatosis-1: results from a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:62.

43. Naegeli O. Naevi anaemici und Recklinghausensche Krankheit. In: Arch Dermatol Syph (Wien) 1915: 742-745.
44. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. J Am Acad Dermatol 2013;69:768-775.
45. Tadini G, Brena M, Pezzani L, Gelmetti C, Santagada F, Boldrini MP. Anemic nevus in neurofibromatosis type 1. Dermatology 2013;226:115-118.
46. Hernandez-Martin A, Garcia-Martinez FJ, Duat A, Lopez-Martin I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus Anemicus: A Distinctive Cutaneous Finding in Neurofibromatosis Type 1. Pediatr Dermatol 2015.
47. Stewart DR, Sloan JL, Yao L, et al. Diagnosis, management, and complications of glomus tumours of the digits in neurofibromatosis type 1. J Med Genet 2010;47:525-532.
48. Brems H, Park C, Maertens O, et al. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. Cancer Res 2009;69:7393-7401.
49. Kumar MG, Emmett RJ, Bayliss SJ, Gutmann DH. Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol 2014;71:44-48.
50. Riccardi VM. Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen. Arch Dermatol 1987;123:1011-1016.
51. Yoshida Y, Adachi K, Yamamoto O. Local mast cell histamine and plasma histamine levels in neurofibromatosis type 1. Acta Derm Venereol 2010;90:637-639.
52. Johnson RE, Kanigsberg ND, Jimenez CL. Localized pruritus: a presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. J Am Acad Dermatol 2000;43:958-961.
53. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol 2009;61:1-14; quiz 15-16.
54. Laycock-van Spyk S, Thomas N, Cooper DN, Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. Hum Genomics 2011;5:623-690.
55. Dagalakis U, Lodish M, Dombi E, et al. Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I. J Pediatr 2014;164:620-624.
56. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. Can J Neurol Sci 2005;32:225-231.
57. Perez Villena A, Duat Rodriguez A, Garcia Penas JJ, Lopez Pino MA. Plexiform neurofibroma in an 8 year-old patient. Neurologia 2013;28:319-320.
58. Sbidian E, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al. At-risk phenotype of neurofibromatose-1 patients: a multicentre case-control study. Orphanet J Rare Dis 2011;6:51.
59. Ruggieri M, Polizzi A, Spalice A, et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. Clin Genet 2014.
60. Lisch K. Ueber beteiligung der augen, insbesondere das Vorkommen von irisknoten bei der neurofibromatose (Recklinghausen) In: Zeitschrift für Augenheilkunde, 1937: 137–143.
61. Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. Lancet 2000;356:988-992.
62. Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, et al. Frequency of choroidal abnormalities in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2014;51:204-208.
63. Viola F, Villani E, Natacci F, et al. Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1. Ophthalmology 2012;119:369-375.
64. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? Clin Genet 2005;67:378-390.

65. Oystreck DT, Alorainy IA, Morales J, Chaudhry IA, Elkhamary SM, Bosley TM. Ocular motility abnormalities in orbitofacial neurofibromatosis type 1. *J AAPOS* 2014;18:338-343.
66. Oystreck DT, Morales J, Chaudhry I, et al. Visual loss in orbitofacial neurofibromatosis type 1. *Ophthalmology* 2012;119:2168-2173.
67. Greenwell TH, Anderson PJ, Madge SK, Selva D, David DJ. Long-term visual outcomes in patients with orbitotemporal neurofibromatosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42:266-270.
68. Erb MH, Uzcategui N, See RF, Burnstine MA. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Orbit* 2007;26:223-228.
69. Alwan S, Armstrong L, Joe H, Birch PH, Szudek J, Friedman JM. Associations of osseous abnormalities in Neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1326-1333.
70. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998;78:408-412.
71. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989;143:717-719.
72. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138-143.
73. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2000;37:933-938.
74. Pozo-Román J. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos) *Pediatr Integral* 2010;14 (8):636-647.
75. Rafia S, Garcia-Pena JJ, Lopez-Pison J, et al. [Growth charts for the Spanish population with neurofibromatosis type 1]. *Rev Neurol* 2004;38:1009-1012.
76. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:810-817.
77. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2327-2338.
78. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77:1092-1101.
79. Allanson JE, Hall JG, Van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985;21:457-462.
80. Bertola DR, Pereira AC, Passetti F, et al. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: molecular evidence of the concurrence of both disorders in a patient. *Am J Med Genet A* 2005;136:242-245.
81. Prada CE, Zarate YA, Hagenbuch S, Lovell A, Schorry EK, Hopkin RJ. Lethal presentation of neurofibromatosis and Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1360-1366.
82. Thiel C, Wilken M, Zenker M, et al. Independent NF1 and PTPN11 mutations in a family with neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1263-1267.
83. Ekvall S, Sjors K, Jonzon A, Vihinen M, Anneren G, Bondeson ML. Novel association of neurofibromatosis type 1-causing mutations in families with neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164A:579-587.
84. Norton KK, Xu J, Gutmann DH. Expression of the neurofibromatosis I gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiol Dis* 1995;2:13-21.
85. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med* 2002;4:105-111.

86. Ben-Shachar S, Constantini S, Hallevi H, et al. Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet* 2013;21:535-539.
87. Rosser TL, Vezina G, Packer RJ. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005;64:553-555.
88. Virdis R, Balestrazzi P, Zampolli M, Donadio A, Street M, Lorenzetti E. Hypertension in children with neurofibromatosis. *J Hum Hypertens* 1994;8:395-397.
89. Kaas B, Huisman TA, Tekes A, Bergner A, Blakeley JO, Jordan LC. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013;28:561-569.
90. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology* 1997;48:1121-1127.
91. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005;65:1037-1044.
92. American Psychiatric A. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington: D.C: Author, 2000.
93. Lorenzo J, Barton B, Acosta MT, North K. Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2011;158:660-665.
94. Lorenzo J, Barton B, Arnold SS, North KN. Developmental Trajectories of Young Children with Neurofibromatosis Type 1: A Longitudinal Study from 21 to 40 Months of Age. *J Pediatr* 2015.
95. Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996;138:125-133.
96. Lidzba K, Granstroem S, Lerk RA, Kraegeloh-Mann I, Mautner VF. Pharmacotherapy of attention deficit in neurofibromatosis type 1: effects on cognition. *Neuropediatrics* 2014;45:240-246.
97. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000;54:1646-1651.
98. Duat-Rodriguez A, Carceller Lechon F, Lopez Pino MA, Rodriguez Fernandez C, Gonzalez-Gutierrez-Solana L. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children. *Pediatr Neurol* 2014;50:96-98.
99. Payne JM. Autism spectrum disorder symptomatology in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:100-101.
100. Sabol Z, Resic B, Gjergja Juraski R, et al. Clinical sensitivity and specificity of multiple T2-hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children: diagnostic accuracy study. *Croat Med J* 2011;52:488-496.
101. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, et al. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology* 2003;60:1139-1145.
102. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, North KN. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1088-1091.
103. Adviento B, Corbin IL, Widjaja F, et al. Autism traits in the RASopathies. *J Med Genet* 2014;51:10-20.
104. Garg S, Green J, Leadbitter K, et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2013;132:e1642-1648.
105. Walsh KS, Velez JI, Kardel PG, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:131-138.
106. Acosta MT, Walsh KS, Kardel PG, et al. Cognitive profiles of neurofibromatosis type 1 patients with minor brain malformations. *Pediatr Neurol* 2012;46:231-234.

107. Gutmann DH, Zhang Y, Hirbe A. Developmental regulation of a neuron-specific neurofibromatosis 1 isoform. *Ann Neurol* 1999;46:777-782.
108. Barba C, Jacques T, Kahane P, et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis Type 1. *Epilepsy Res* 2013;105:384-395.
109. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003;18:338-342.
110. Balestri P, Vivarelli R, Grosso S, et al. Malformations of cortical development in neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2003;61:1799-1801.
111. Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 1999;122 (Pt 3):473-481.
112. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain* 1988;111 (Pt 6):1355-1381.
113. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J, Carceller-Benito F. [Aqueductal stenosis in the neurofibromatosis type 1. Presentation of 19 infantile patients]. *Rev Neurol* 2007;45:18-21.
114. Ghosh PS, Rothner AD, Emch TM, Friedman NR, Moodley M. Cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013;28:95-101.
115. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2009;124:e476-483.
116. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Tenenbaum S. Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome. *Stroke* 2001;32:1786-1792.
117. Cairns AG, North KN. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1165-1170.
118. Lin N, Baird L, Koss M, et al. Discovery of asymptomatic moyamoya arteriopathy in pediatric syndromic populations: radiographic and clinical progression. *Neurosurg Focus* 2011;31:E6.
119. Smith ER, Scott RM. Surgical management of moyamoya syndrome. *Skull Base* 2005;15:15-26.
120. Ulrich PT, Januschek E. Revascularisation surgery and long-term follow-up in juvenile Moyamoya syndrome: a retrospective analysis. *Acta Neurochir Suppl* 2011;112:39-43.
121. Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur JP, et al. Neurofibromatosis 1-associated neuropathies: a reappraisal. *Brain* 2004;127:1993-2009.
122. Ferner RE, Hughes RA, Hall SM, Upadhyaya M, Johnson MR. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2004;41:837-841.
123. Ferner RE, Jackson MJ. The neurofibromatoses. In: *The Causes of Epilepsy*. In: Shorvon SD, Guerrini R, Andermann F, eds. *The Causes of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011: 183-188.
124. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia* 2013;54:1810-1814.
125. Bhat S, Ming X, Dekermenjian R, Chokroverty S. Continuous spike and wave in slow-wave sleep in a patient with Rett syndrome and in a patient with Lhermitte-Duclos syndrome and neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2014;29:NP176-180.
126. Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, Chin SC, Wu T. Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromatosis bright objects. *Seizure* 2011;20:606-611.
127. Herrero Valverde A, Moiron Simoes R, Mera Campillo J, Palma T. [Headache in patient with neurofibromatosis type 1]. *Neurologia* 2007;22:911-914.
128. Johnson MR, Ferner RE, Bobrow M, Hughes RA. Detailed analysis of the oligodendrocyte myelin glycoprotein gene in four patients with neurofibromatosis 1 and primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:643-646.

129. Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:2570-2575.
130. Fisher MJ, Avery RA, Allen JC, et al. Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. *Neurology* 2013;81:S15-24.
131. Varan A, Batu A, Cila A, et al. Optic glioma in children: a retrospective analysis of 101 cases. *Am J Clin Oncol* 2013;36:287-292.
132. Duat Rodríguez A, Gutiérrez Solana LG, Ruiz-Falcó ML, García-Peñas JJ, Puertas Bordallo D. Glioma de vía óptica en pacientes sin neurofibromatosis. *Acta Estrabológica* 2009;2:163-166.
133. Oh KS, Hung J, Robertson PL, et al. Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e481-488.
134. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61:189-198.
135. Josefson J, Listernick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. *J Pediatr* 2011;158:433-436.
136. King A, Listernick R, Charrow J, Piersall L, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet A* 2003;122A:95-99.
137. Balcer LJ, Liu GT, Heller G, et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol* 2001;131:442-445.
138. Zeid JL, Charrow J, Sandu M, Goldman S, Listernick R. Orbital optic nerve gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J AAPOS* 2006;10:534-539.
139. Pinson S, Creange A, Barbarot S, et al. [Neurofibromatosis 1: recommendations for management]. *Arch Pediatr* 2002;9:49-60.
140. Schindera C, Wingeier K, Goeggel Simonetti B, et al. Macrocephaly in neurofibromatosis type 1: a sign post for optic pathway gliomas? *Childs Nerv Syst* 2011;27:2107-2111.
141. Wessel LE, Albers AC, Gutmann DH, Dunn CM. The association between hypotonia and brain tumors in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013;28:1664-1667.
142. Dijkstal JM, Bothun ED, Harrison AR, Lee MS. Normal exophthalmometry measurements in a United States pediatric population. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2012;28:54-56.
143. Nucci P, Brancato R, Bandello F, Alfarano R, Bianchi S. Normal exophthalmometric values in children. *Am J Ophthalmol* 1989;108:582-584.
144. Diaz RJ, Laughlin S, Nicolin G, Buncic JR, Bouffet E, Bartels U. Assessment of chemotherapeutic response in children with proptosis due to optic nerve glioma. *Childs Nerv Syst* 2008;24:707-712.
145. Wolsey DH, Larson SA, Creel D, Hoffman R. Can screening for optic nerve gliomas in patients with neurofibromatosis type I be performed with visual-evoked potential testing? *J AAPOS* 2006;10:307-311.
146. Avery RA, Liu GT, Fisher MJ, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol* 2011;151:542-549 e542.
147. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics* 1999;103:1257-1262.
148. Virdis R, Street ME, Bandello MA, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16 Suppl 2:289-292.

149. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Slopis JK. Growth hormone deficiency in children with neurofibromatosis type 1 without suprasellar lesions. *Pediatr Neurol* 2000;22:355-358.
150. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shalet SM. Growth hormone replacement and the risk of malignancy in children with neurofibromatosis. *J Pediatr* 1998;133:201-205.
151. Sklar CA. Growth hormone treatment: cancer risk. *Horm Res* 2004;62 Suppl 3:30-34.
152. Cunha KS, Barboza EP, Da Fonseca EC. Identification of growth hormone receptor in localised neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Pathol* 2003;56:758-763.
153. Cunha KS, Barboza EP, Fonseca EC. Identification of growth hormone receptor in plexiform neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:39-42.
154. Armstrong L, Jett K, Birch P, et al. The generalized bone phenotype in children with neurofibromatosis 1: a sibling matched case-control study. *Am J Med Genet A* 2013;161A:1654-1661.
155. Hockett CW, Eelloo J, Huson SM, et al. Vitamin D status and muscle function in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013;13:111-119.
156. Schnabel C, Jett K, Friedman JM, Frieling I, Kruse HP, Mautner V. Effect of vitamin D3 treatment on bone density in neurofibromatosis 1 patients: a retrospective clinical study. *Joint Bone Spine* 2013;80:315-319.
157. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, et al. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab* 2008;94:105-111.
158. Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, et al. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2006;43:810-813.
159. Stevenson DA, Viskochil DH, Carey JC, et al. Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:169-174.
160. Yilmaz K, Ozmen M, Bora Goksan S, Eskiyurt N. Bone mineral density in children with neurofibromatosis 1. *Acta Paediatr* 2007;96:1220-1222.
161. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:852-862.
162. Zacharia TT, Jaramillo D, Poussaint TY, Korf B. MR imaging of abdominopelvic involvement in neurofibromatosis type 1: a review of 43 patients. *Pediatr Radiol* 2005;35:317-322.
163. Yilmaz K, Dusunsel R, Dursun I, et al. Neurofibromas of the bladder in a child with neurofibromatosis type 1 causing chronic renal disease. *Ren Fail* 2013;35:1005-1007.
164. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR, King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J* 2007;29:210-214.
165. Johnson H, Wiggs L, Stores G, Huson SM. Psychological disturbance and sleep disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:237-242.
166. Licis AK, Vallorani A, Gao F, et al. Prevalence of Sleep Disturbances in Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol* 2013;28:1400-1405.
167. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J, Lopez-Gutierrez JC. [Segmental neurofibromatosis in children. Presentation of 43 patients]. *Rev Neurol* 2008;47:399-403.
168. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172-178.
169. Hersh JH. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008;121:633-642.
170. Valero MC, Martin Y, Hernandez-Imaz E, et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn* 2011;13:113-122.

171. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-614.
172. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007;39:1120-1126.
173. Kayes LM, Burke W, Riccardi VM, et al. Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: identification and phenotype of five patients. *Am J Hum Genet* 1994;54:424-436.
174. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet* 2010;47:623-630.
175. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2007;80:140-151.
176. Cizmarova M, Kostalova L, Pribilincova Z, et al. Rasopathies - dysmorphic syndromes with short stature and risk of malignancy. *Endocr Regul* 2013;47:217-222.
177. Messiaen L, Yao S, Brems H, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 2009;302:2111-2118.
178. Stevenson D, Viskochil D, Mao R. Legius Syndrome. 2010.
179. Denayer E, Chmara M, Brems H, et al. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat* 2011;32:E1985-1998.
180. Guillén Navarro E, Ballesta Martínez MJ, Galán Gómez E. Protocolo de seguimiento de la neurofibromatosis tipo 1 *Protoc diagn ter pediatr* 2010;1:44-50.
181. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* 2011;159:652-655 e652.
182. Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, et al. Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:287-294.
183. van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, et al. Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:1076-1083.
184. Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta JI, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4305-4313.
185. Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E. Curvas y tablas de crecimiento. In: Hernández M, Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo fundación Orbergozo F, eds. Madrid: Editorial Garsi, 1988.
186. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576.
187. Wechsler D. WISC-IV. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños - IV. Madrid: TEA Ediciones, 2005.
188. Wechsler D. WPPSI-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria - III. Madrid: TEA Ediciones, 2009.
189. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res* 1996;5:251-261.
190. Romeo DM, Bruni O, Brogna C, et al. Application of the sleep disturbance scale for children (SDSC) in preschool age. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:374-382.
191. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:4.
192. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature. *Curr Protoc Hum Genet* 2003;Chapter 7:Unit 7 13.

193. Lopez-Pison J, Cuadrado-Martin M, Boldova-Aguar MC, Munoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Pena-Segura JL. [Neurofibromatosis in children. Our experience]. *Rev Neurol* 2003;37:820-825.
194. Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med* 2014;25:506-510.
195. Brems H, Legius E. Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1. *Keio J Med* 2013;62:107-112.
196. Jans SR, Schomerus E, Bygum A. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Dermatol* 2015;32:e29-32.
197. Ko JM, Sohn YB, Jeong SY, Kim HJ, Messiaen LM. Mutation spectrum of NF1 and clinical characteristics in 78 Korean patients with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Neurol* 2013;48:447-453.
198. Cnossen MH, van der Est MN, Breuning MH, et al. Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene: implications for genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1? *Hum Mutat* 1997;9:458-464.
199. Cassorla F, Ugarte F. Pubertad precoz y adelantada. In: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodriguez Hierro F, eds. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*: Doyma, 2000: 699-711.
200. Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5:578-585.
201. Conicella E, Raucci U, Vanacore N, et al. The child with headache in a pediatric emergency department. *Headache* 2008;48:1005-1011.
202. Nass R. Developmental Disabilities Neurology in clinical Practice. . In: Bradley W, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds.: Elsevier, 2004: 1791-1809.
203. Williams PG, Hersh JH. Brief report: the association of neurofibromatosis type 1 and autism. *J Autism Dev Disord* 1998;28:567-571.
204. Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, et al. Motor learning in children with neurofibromatosis type I. *Cerebellum* 2011;10:14-21.
205. Swaiman KF. Neurologic examination of the older Child In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. *Pediatric Neurology: Principles & Practice*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier 2006: 17-35.
206. Owens JA, Spirito A, McGuinn M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *J Dev Behav Pediatr* 2000;21:27-36.
207. Marana Perez AI, Duat Rodriguez A, Soto Insuga V, Dominguez Carral J, Puertas Martin V, Gonzalez Gutierrez Solana L. Prevalence of sleep disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurologia* 2014.

IX. ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **Akt:** Oncogén aislado de tumores producidos por el retrovirus murino AKT8.
- **ARN:** Ácido Ribonucleico.
- **cAMP:** ciclo intracelular de la adenosina monofosfato.
- **cDNA-DHPLC:** denaturing high performance liquid chromatography.
- **CIT:** Cociente Intelectual total.
- **D:** Delección
- **DEL/IN:** Pequeñas inserciones o deleciones de una o varias bases.
- **cm:** centímetros
- **DSM-IV-TR:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fourth edition-Text Revision (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, texto revisado).
- **Dr.:** Doctor.
- ***Et al.***
- **FS:** Frameshift
- **GH:** Hormona de crecimiento
- **GTP:** Guanosín trifosfato.
- **GTPasa:** Guanosina Trifosfatasa.
- **GRD:** dominio de la proteína activadora de guanosina trifosfatasa
- **GVO:** Glioma de vía óptica.
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **I:** Inserción
- **Kb:** Kilobase
- **MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinases (proteín quinasas activadas por mitógenos).
- **Mb:** Megabase.
- **MCCL:** Mancha Color Café con Leche.
- **MD:** Delección multiexón
- **MLPA:** (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*)
- **mm:** milímetros
- **MS:** Missense

- **mTOR**: Diana de rapamicina en mamíferos (mammalian Target of Rapamycin).
- **n**: número de sujetos de una submuestra.
- **N**: número de sujetos de la muestra total.
- **NF1**: Neurofibromatosis Tipo 1.
- **NF2**: Neurofibromatosis Tipo 2.
- **NFP**: Neurofibroma plexiforme.
- **NFPI**: Neurofibroma plexiforme interno.
- **NIH**: National Institutes of health.
- **NS**: Nonsense.
- **NT**: significa cambio nucleotídico.
- **OMIM**: Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders.
- **PEV**: Potenciales evocados visuales.
- **RAS**: Oncogén aislado de sarcomas murinos inducidos por virus implicad en la ruta de activación de MAPK.
- **RM**: Resonancia Magnética.
- **S**: Substitución.
- **SDS**: Standard deviation score.
- **SNC**: Sistema Nervioso Central.
- **SP**: Splicing.
- **TDAAH**: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

