

Silvia Beatriz Sánchez Marco

Neurofibromatosis tipo 1 y
síndrome de Legius en el servicio
de pediatría del hospital Miguel
Servet y experiencia con la hojas
de información

Director/es

López Pisón, Javier
Samper Villagrasa, María Pilar

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606





Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y SÍNDROME DE
LEGIUS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL MIGUEL SERVET Y EXPERIENCIA CON
LA HOJAS DE INFORMACIÓN

Autor

Silvia Beatriz Sánchez Marco

Director/es

López Pisón, Javier
Samper Villagrasa, María Pilar

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y SÍNDROME DE LEGIUS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET Y EXPERIENCIA CON LAS HOJAS DE INFORMACIÓN

Memoria para optar al grado de doctor de

SILVIA BEATRIZ SÁNCHEZ MARCO

Directores: Dr. Francisco Javier López Pisón
Dra. María Pilar Samper Villagrasa



**Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física**
Universidad Zaragoza

Zaragoza 2020



Don Javier López Pisón y Doña María Pilar Samper Villagrasa, Profesores del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICAN

Que Doña Silvia Beatriz Sánchez Marco, Licenciada en Medicina y especialista en Pediatría, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza el trabajo **“NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y SÍNDROME DE LEGIUS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET Y EXPERIENCIA CON LAS HOJAS DE INFORMACIÓN”**, que se recoge en este proyecto y memoria para optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado.

Zaragoza a 13 de diciembre de 2019.

Dr. Javier López Pisón

Dra. María Pilar Samper Villagrasa



**“Es más fácil caminar colina abajo que hacia arriba,
pero las mejores vistas se ven desde lo alto”.**

Arnold Bennett.



A mis padres



AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis el Dr. Javier López Pisón y la Dra. Pilar Samper Villagrasa por su inestimable apoyo, ánimo, trabajo y paciencia, lo que ha permitido realizar este trabajo.

A la Unidad de neuropediatría del Hospital Infantil Miguel Servet, por ser mis mentores en el maravilloso, aunque a veces duro mundo de la neuropediatría y por su incalculable ayuda en los casos difíciles que seguimos compartiendo.

Al servicio de Pediatría del Hospital Infantil Miguel Servet por permitir formarme en una especialidad tan extraordinaria.

A los pacientes y sus familias, por ofrecer su sonrisa incluso en los momentos más difíciles, recordándonos que nos dedicamos a la profesión más bonita del mundo, este trabajo es por y para ellos.

A mis compañeras y amigas pediatras, por compartir la ilusión del trabajo que realizamos y ser un gran apoyo a pesar de la distancia.

A mis padres y a mi hermano, por su amor incondicional, por inculcarme desde pequeña los valores del trabajo duro y el esfuerzo, por su paciencia a lo largo de todos estos años, por mil y una razones más, por dármelo todo en la vida.

A Víctor, mi compañero de vida, por estar en los malos y en los buenos momentos y porque sigámonos diciéndonos “sí, quiero” todos los días de nuestra vida.

ÍNDICE DE CONTENIDOS	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	19
1.Introducción	21
1.1. Historia	22
1.2. Epidemiología	26
1.3. Etiología	26
1.3.1. Mutaciones en el gen NF1.	29
1.3.2. Correlación genotipo-fenotipo.	31
1.4. Neurofibromatosis tipo 1	32
1.4.1. Criterios diagnósticos.....	32
1.4.2. Afectación sistémica.	36
1.4.3. Manifestaciones sistémicas según la edad.	47
1.5. Variantes de neurofibromatosis tipo 1	48
1.5.1. Síndrome de neurofibromatosis- Noonan.....	48
1.5.2. Síndrome de Watson.	48
1.5.3. Neurofibromatosis segmentaria.	48
1.6. Síndrome de Legius	50
1.7. Diagnóstico	52
1.7.1. Criterios clínicos.....	52
1.7.2. Estudio genético molecular.	53
1.8. Tratamiento	54
1.9. Pronóstico y seguimiento	55
1.10. Información al paciente	56
1.10.1. Tratamiento legal.	56
1.10.2. Características de la información.	57
1.10.3. Sistemática de trabajo de la Unidad de neuropediatría del hospital Universitario Miguel Servet.....	57
1.10.4. Hojas de información.	58
1.10.5. Importancia de la información en la neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius.....	60
1.10.6. Encuestas de satisfacción.....	60
2. JUSTIFICACIÓN	63
2. Justificación	65
3. HIPÓTESIS	67
3. Hipótesis	69

4. OBJETIVOS	71
4.1. Objetivo general.	73
4.2. Objetivos específicos.....	73
5. MATERIAL Y MÉTODO	75
5.1. Tipo de estudio.....	77
5.2. Población a estudio.....	77
5.2.1. Criterios de inclusión.....	77
5.2.2. Criterios de exclusión.....	78
5.3. Características de la muestra.....	79
5.4. Método.	80
5.4.1. Variables.....	80
5.4.2. Encuesta de satisfacción.	87
5.5. Análisis estadístico.	88
5.5.1. Estudio descriptivo.....	88
5.5.2. Estudio analítico.....	88
5.6. Aspectos éticos.....	89
5.6.1. Consentimiento informado y encuesta de satisfacción.....	89
5.6.2. Evaluación por unidad de calidad asistencial y comité de ética.....	89
5.6.3. Tratamiento de datos.....	89
6. RESULTADOS	91
6.1. Derivación de los pacientes a la unidad de neuropediatría.	93
6.2. Descripción de la muestra.	93
6.3. Criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1, según la NIH consensus development conference de 1988.....	94
6.4. Edad de diagnóstico y cumplimiento de los criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1.....	101
6.5. Cumplimiento de número de criterios clínicos de neurofibromatosis tipo 1.....	102
6.6. Estudio genético.....	104
6.7. Manifestación sistémica.	111
6.7.1. Manifestaciones neurológicas.....	111
6.7.2. Alteraciones estructurales identificadas en resonancia magnética.....	113
6.7.3. Trastornos del neurodesarrollo.	115
6.7.4. Manifestaciones endocrinas.....	117
6.7.5. Manifestaciones músculo-esqueléticas.	118
6.7.6. Manifestaciones cardiovasculares.	119

6.7.7. Manifestaciones oncológicas.	119
6.7.8. Otras manifestaciones cutáneas.	120
6.8. Variantes de Neurofibromatosis tipo 1.	121
6.8.1. Síndrome de Neurofibromatosis-Noonan.	121
6.8.2. Síndrome de Watson.	122
6.8.3. Neurofibromatosis segmentaria.	122
6.9. Síndrome de Legius.	124
6.9.1. Características clínicas de los pacientes con síndrome de Legius.	124
6.9.2. Estudio genético de los pacientes con síndrome de Legius.	125
6.10. Estudio comparativo de los criterios diagnósticos, estudio genético y manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis tipo 1.....	127
6.10.1. Estudio comparativo de los criterios clínicos diagnósticos.....	127
6.10.2. Estudio comparativo del análisis genético.....	130
6.10.3. Estudio comparativo manifestación sistémica.	136
6.10.4. Estudio comparativo Neurofibromatosis segmentaria.....	144
6.11. Encuesta de satisfacción hoja de información.	145
6.11.1. Respuesta a la encuesta de satisfacción.	145
6.11.2. Valoración de los apartados de la encuesta de satisfacción “Neurofibromatosis 1”.....	146
6.11.3. Valoración del apartado considera que la hoja de información le explica claramente el seguimiento que va a llevar/está llevando su hijo.	148
6.11.4. Valoración del apartado considera falta algo en la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1.....	149
6.11.5. Momento de entrega de la hoja de información.....	151
6.11.6. Distribución de los padres que conservan la hoja de información y entrega a profesionales y/o familiares.....	153
6.11.7. Entrega de otras hojas de información.....	153
6.11.8. Valoración global otras hojas de información.	154
6.11.9. Valoraciones negativas sobre información y asistencia recibida, realizadas por los padres y/o niños mayores de 12 años con neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Legius.....	155
6.11.10. Valoraciones positivas sobre información y asistencia recibida, realizadas por los padres y/o niños mayores de 12 años con neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Legius.....	155
6.12. Estudios comparativos encuesta de satisfacción.	157
6.12.1. Valoración apartados encuesta de satisfacción de neurofibromatosis tipo 1.....	157

6.12.2. Estudio comparativo entre apartado valoración global y apartado considera que la hoja de información deja claro el seguimiento que va a llevar/está llevando su hijo.....	159
6.12.3. Estudio comparativo entre apartado valoración global y apartado consideran falta información importante en la hoja de información “neurofibromatosis tipo 1”	160
6.12.4. Estudio comparativo entre la satisfacción obtenida en los diferentes apartados y el momento de entrega de la hoja de información.	161
6.12.5. Estudio comparativo del apartado entrega de otras hojas de información con el apartado valoración global de otras hojas de información.....	162
7. DISCUSIÓN.....	163
7. Discusión.....	165
7.1. Discusión de los criterios clínicos diagnósticos.	166
7.2. Discusión del estudio genético.	172
7.3. Discusión de la afectación sistémica.....	174
7.3.1. Discusión de las manifestaciones neurológicas.	174
7.3.2. Discusión de los trastornos del neurodesarrollo.	177
7.3.3. Discusión de las manifestaciones endocrinas.	178
7.3.4. Discusión de las manifestaciones músculo-esqueléticas.	179
7.3.5. Discusión de las manifestaciones cardiovasculares.	179
6.7.6. Discusión de las manifestaciones oncológicas.....	180
6.7.7. Discusión de otras manifestaciones cutáneas.....	180
7.4. Discusión de las variantes de neurofibromatosis tipo 1.	181
7.4.1. Discusión de neurofibromatosis-Noonan y síndrome de Watson.	181
7.4.2. Discusión de neurofibromatosis segmentaria o en mosaico.....	181
7.5. Discusión del síndrome de Legius.....	183
7.6. Discusión de la encuesta de satisfacción.	184
7.6.1. Discusión del envío de las encuestas de satisfacción.	184
7.6.2. Discusión de la respuesta a la encuesta de satisfacción.....	184
7.6.3. Discusión de las variables analizadas en la encuesta.	185
7.6.4. Discusión momento de entrega de la hoja de información.	186
7.6.5. Discusión de los padres que conservan la hoja de información y los que la entregan a profesionales y/o familiares.....	187
7.6.6. Discusión de entrega de otras hojas de información.	187
7.6.7. Discusión de los comentarios a las pregunta abierta “lo peor ha sido”/“lo mejor ha sido”.....	189
8. LIMITACIONES.....	191
8. Limitaciones del estudio.....	193

9. CONCLUSIONES	195
9. Conclusiones.....	197
10. BIBLIOGRAFÍA	199
10. Bibliografía.	201
11. ANEXOS	225
11.1. ANEXO 1: Protocolo de actuación y seguimiento ante presencia de manchas café con leche en consultas externas de neuropediatría.....	227
11.2. ANEXO 2: Hojas de información para padres y pediatras de “Neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius”.....	241
11.3. ANEXO 3: Documento de consentimiento informado para la realización de estudios genéticos.....	246
11.4. ANEXO 4. Encuestas neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius..	248
11.5. ANEXO 5: Hoja de presentación de las encuestas de satisfacción enviadas por correo convencional para padres con hijos afectados de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius.....	256
11.6. ANEXO 6: Consentimiento informado para la realización de encuestas de satisfacción para padres con hijos afectados de neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Legius.....	257
11.7. ANEXO 7: Consentimiento informado para la realización de encuestas de satisfacción para niños mayores de 12 años afectados de neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Legius.....	260
11.8. ANEXO 8: Documento de aceptación del comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón: CEICA.....	263
11.9. ANEXO 9: Hoja de información de la unidad de neuropediatría y metabolismo.....	264
11.10. ANEXO 10: Publicaciones.....	267



ABREVIATURAS

AD: Autosómica dominante.

AMP: Adenosine monophosphate. Monofosfato de adenosina.

ARN: ácido ribonucleico.

ARNm: ARN mensajero.

c-DNA: Complementary DNA. ADN complementario.

CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Ciclo PDCA: Plan-do-check-act. Planea-haz-comprueba-actúa.

DEL: Mutaciones por deleción.

DNA: DeoxyRibonucleic acid. Ácido desoxirribonucleico (ADN).

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fifth edition. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición.

EEII: Extremidades inferiores.

E.J: Ejemplo.

EESS: Extremidades superiores.

EEUU: Estados Unidos.

EVI2A: ecotropic viral integration site 2^a.

EVI2B: ecotropic viral integration site 2B.

FISH: Fluorescence in situ hybridization. Hibridación fluorescente in situ.

FS: Mutaciones tipo Frameshift.

GIST: Gastrointestinal stroma tumors. Tumores del estroma gastrointestinal.

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.

IBI: imágenes brillantes inespecíficas.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

IN: Mutaciones por inserción de nuevos nucleótidos.

LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone. Hormona liberadora de hormona Luteinizante.

MAPK: mitogen activated protein kinase pathway.

MCCL: Manchas café con leche.

MLPA: Multiplex ligation-dependent probe amplification. Amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples.

MS: Mutaciones de cambio de sentido (missense).

mTOR: mammalian Target of Rapamycin.

MTF: Metilfenidato.

NF1: Neurofibromatosis 1.

NF2: Neurofibromatosis tipo 2.

NIH: National Institutes of Health.

NC: No calculable.

NBOS: Non-identified bright objects. Objetos brillantes no identificados.

NS: Mutaciones sin sentido (nonsense).

NS: No significación estadística.

OMGP: oligodendrocyte-myelin glycoprotein.

OR: Odds ratio.

P13K: proteína fosfoinositol 3-quinasa.

PCR: Polymerase chain reaction. Reacción en cadena de la polimerasa.

PFGE: Pulse-field gel electrophoresis. Electroforesis en campos pulsátiles.

PKB: proteína quinasa B.

RM: Resonancia magnética.

SNC: Sistema nervioso central.

SP: Mutaciones tipo Splicing.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences. Paquete estadístico para las ciencias sociales. SDS: Standard deviation score. Desviación estándar.

SSCA: Single Strand Conformation Analysis. Análisis conformacional de cadena simple.

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

UBOS: Unidentified bright objects. Objetos brillantes no identificados.

WISC-IV: escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV.

WPPSI-III: escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria- III.

.

1. INTRODUCCIÓN



1542



1.INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) constituye un trastorno hereditario de tipo dominante caracterizado por el crecimiento de tumores nerviosos y otras anomalías como alteraciones cutáneas y deformidades óseas¹. Existe una gran variabilidad clínica entre los pacientes (incluso miembros de una misma familia) y el pronóstico y la evolución dependen de la presencia de complicaciones sistémicas asociadas¹.

Constituye el síndrome neurocutáneo más frecuente, definiéndose estos, como un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anomalías del tejido conectivo y del sistema nervioso central. El término “facomatosis” (del griego: fakos lunar o antojo, o marca de nacimiento) está en desuso².

La mayor parte de estos trastornos son hereditarios y se cree que se debe a un defecto en el ectodermo embrionario si bien, los tejidos derivados del mesodermo y endodermo también parecen estar implicados³⁻⁵. El diagnóstico de los síndromes neurocutáneos se ha establecido clásicamente en base a criterios clínicos. Hoy en día en los más frecuentes, (NF1, esclerosis tuberosa, etc.) se identifican las mutaciones causales en la mayor parte de los casos.

Se transmite con una herencia autosómica dominante aunque aproximadamente el 50 % de los casos se producen por mutaciones *de novo*⁶. Dentro de este grupo de síndromes neurocutáneos se incluyen diferentes entidades^{1,5}, que algunos autores clasifican entre (Tabla 1):

Tabla 1: Clasificación de las facomatosis^{1,5}.

<p>Facomatosis de predominio neuroectodérmico (a)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis múltiple o enfermedad de Von Recklinghausen • Esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville • Síndrome de ataxia-telangiectasia (Enfermedad de Louis Barr) • Síndrome PHACE • Síndrome de Watson • Síndrome de Walter-Polanski
<p>Facomatosis de predominio mesodérmico (b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis encefalotrigeminal o síndrome de Sturge-weber • Enfermedad de Von Hippel- Lindau • Síndrome de Klippel Trenaunay • Enfermedad de Rendu- Osler- Weber • Aneurismas neuro-óculo-faciales arteriovenosos

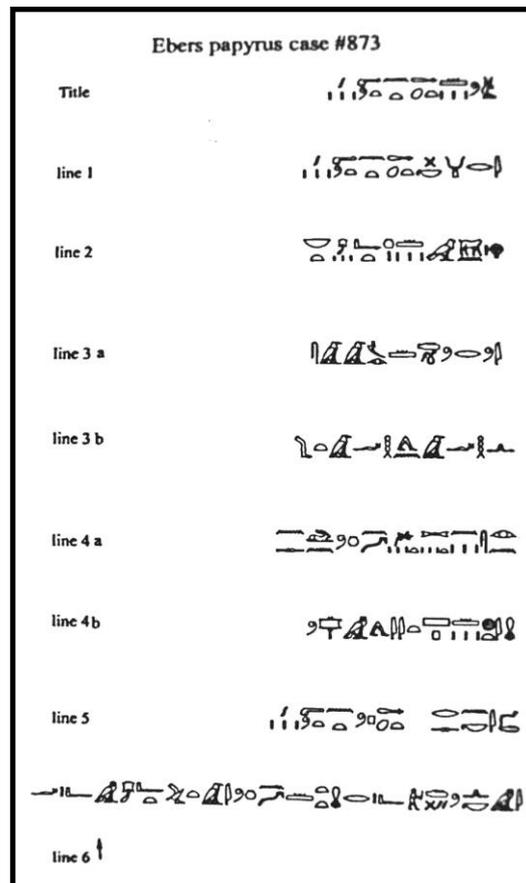
a) Predominio de origen neuroectodérmico porque afectan fundamentalmente al sistema nervioso, b) Predominio de origen mesodérmico porque atacan en primera línea al aparato circulatorio sin descartar los posibles compromisos endodérmicos^{7,8}.

1.1 HISTORIA

Parece ser que una de las principales descripciones realizadas de la neurofibromatosis tipo 1 data de hace 2.500 años y se encuentra reflejado en el Papiro de Ebers, (Figura 1), (uno de los primeros documentos médicos existentes), en el que hacen referencia a unas tumoraciones originadas en el «metw», término utilizado para designar los conductos anatómicos por los que circulan los elementos esenciales para la vida: nutrientes, líquidos corporales y aire⁹.

Estas tumoraciones, se describen como tumores de consistencia firme, inmóvil, con nudos en su interior similares a lo que se podría interpretar como un neurofibroma plexiforme⁹.

Figura 1. Desde la figura 1 a la 5 se definen los tumores originados en el «metw»⁹.



En el siglo XIII se identifica una ilustración en un manuscrito medieval de una abadía cisterciense de Rein, sudeste de Austria, en la que parece un posible caso de cretinismo con tres masas colgantes cutáneas y unas líneas redondeadas en brazos sugestivas de neurofibromas.

También en este siglo, en la obra *Historia orientalis et occidentales*, de Jacques Vitri's, se cita en la región de Burgundy cerca de los Alpes, la existencia de mujeres con colgajos cutáneos que llegaban hasta el abdomen⁹.

Posteriormente se encuentran otras referencias como la realizada por Ulise Aldrovandi (siglo XVI), que describe en su libro *Monstrorum Historia* el caso de un paciente de origen indio, al que denomina "Homuncio", al que caracterizan "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". También en este siglo Ambrosio Paré describe otro "monstruo" que presentaba tumoraciones en tórax, espalda y cuello^{10,11}.

Georges Louis L  clerc de Buffon en su obra titulada *Histoire Naturelle* muestra 2 ilustraciones de una niña que presenta lesiones sugestivas de manchas café con leche y una tumoración alrededor del tronco (Figura 2)^{10,11}.

Figura 2. Ilustración de una niña descrita por Georges Louis L  clerc de Buffon en su obra *Histoire Naturelle*¹¹.



En 1785 Mark Akensidi describe las características de un paciente conocido como "hombre verruga", el cual presentaba manchas y nódulos cutáneos, escaras, prurito y macrocefalia¹⁰.

Von Tilesius, alumno del profesor Ludwig, en 1793 realizó en color un dibujo de un sujeto con múltiples neurofibromas cutáneos en cara, cabeza y tronco al que su maestro denominaba "hombre verruga"¹⁰.

Virchow en 1847, unos 30-40 años previos a la descripción de Von Recklinghausen, publicó las características de varios miembros de una misma familia que presentaban

tumores en nervios periféricos, diferenciando los propios del nervio y de su envoltura¹²⁻¹³.

Hitchcock aproximadamente unos 20 años antes que Von Recklinghausen, realizó una descripción de 3 casos de una misma familia con neurinomas, sin embargo, la situación política de Estados Unidos en aquel momento limitó la validez de sus estudios¹⁰.

La descripción a la que debe su nombre la neurofibromatosis tipo 1 fue la realizada por el anatomopatólogo alemán discípulo del profesor Virchow, Friedrich Daniel Von Recklinghausen, quien publicó en 1882 la obra *Ubre die multiplen Fibrome der Aut and ihre Beziehung zu den multiplen neuromen*. En ella realizaba una descripción minuciosa de las lesiones cutáneas y del sistema nervioso periférico asociadas a esta entidad, relacionando ambas y refiriendo el trastorno como familiar y no adquirido. Fue el primero en utilizar el término “neurofibroma” para definir aquellas tumoraciones con contenido neural y de tejido conectivo¹².

En 1892 John Borwn Hamilton procede a la publicación de la primera ilustración de un paciente afecto por neurofibromatosis tipo 1 en su libro *Lectures on tumors: from a clinical standpoint*.

Al inicio de la década de 1900 Thomson y Adrian enfatizan en el carácter hereditario de la entidad, este último describe un mecanismo de herencia en el 20% de los pacientes que investiga.

Otros autores como Powel, Hosoi, Davis y Lisch entre otros¹², realizaron diferentes aportaciones acerca de las manifestaciones clínicas de esta patología así como su asociación a otras entidades clínicas.

Fue a partir de 1987 cuando se realiza la diferenciación entre neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y neurofibromatosis tipo 2 (NF2) con la identificación del locus de la NF1 en el cromosoma 17¹³ y la identificación del gen transmisor de la NF2 en el cromosoma 22^{14,15}. De ésta manera NF1 Y NF2 se catalogan como entidades diferentes a nivel clínico y genético.

Otros autores como Riccardi y Eichner realizaron una clasificación en la que distinguen 8 subtipos de neurofibromatosis, 7 variantes diferentes y una octava para aquellos casos no específicos (Tabla 2)¹⁴. En la década de los 90 Cawthon et al, Viskochil et al y Wallace et al, identifican el gen NF1 en la localización 17q11.2, así como Rouleau et

al y Wolf et al identifican el gen NF2 22q.1.2 concluyendo que actúan ambos genes como supresores tumorales¹².

Tabla 2. Clasificación de neurofibromatosis de Riccardi¹⁴.

Tipo	
1	Tipo 1 (de Von Recklinghausen). (AD). MCCL. Nódulos de Lisch. Múltiples neurofibromas.
2	Tipo 2 (acústica). (AD). Escasas MCCL. Neurinomas acústicos bilaterales.
3	Tipo 3 (mixta). Tumores del Sistema nervioso central y periférico. MCCL y neurofibromas.
4	Tipo 4 (variante). MCCL y neurofibromas difusos.
5	Tipo 5 (segmentaria). Limitación a MCCL y/o neurofibromas en un segmento unilateral.
6	Tipo 6 (manchas café con leche). MCCL.
7	Tipo 7 (de inicio tardío). Neurofibromas a partir de segunda década de vida.
8	Tipo 8 (no especificada).

* AD: Autosómica dominante * MCCL: Manchas café con leche.

En los últimos 20 años los avances en el campo de la genética junto con las descripciones clínicas han permitido identificar como entidad propia alguno de los denominados subtipos, como es el caso de la neurofibromatosis tipo III o Schwannomatosis y el síndrome de Legius así como identificar nuevas mutaciones y su implicación a nivel molecular¹⁶.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Las manchas café con leche pueden aparecer de forma aislada en el 10-25% de la población general, pero su incremento en número y tamaño puede suponer la manifestación inicial de una enfermedad sistémica de gravedad variable como la neurofibromatosis tipo 1.

La neurofibromatosis tipo 1 constituye la entidad más relevante de los síndromes neurocutáneos, se calcula que la NF1 afecta a 1 de cada 2.500 a 3.000 nacidos vivos. Está incluida dentro de la categoría de las enfermedades raras por el escaso número de casos y su gravedad¹⁷. Afecta por igual a hombres y mujeres, sin diferencias entre grupos étnicos.

En el caso de la neurofibromatosis localizada o segmentaria la frecuencia se sitúa en 1 de cada 36.000 o 40.000 individuos de la población general¹⁸.

1.3 ETIOLOGÍA

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante, por lo que el individuo afecto puede transmitir la enfermedad al 50% de su descendencia. En un 50% de los casos se debe a mutaciones *de novo*.

Es una enfermedad monogénica cuyo gen responsable (NF1) se localiza en la región pericentromérica del cromosoma 17 (17q11.2)¹.

El gen NF1 se identifica al inicio de la década de los 90 mediante técnicas de clonación posicional. Está formado por 60 exones y tiene un tamaño aproximado de 282.751 pares de bases que codifican 3 dominios solapados. 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.

En el intrón 27 se localizan los genes ecotropic viral integration site 2A y 2B, (EVI2A, EVI2B) relacionados con el desarrollo de tumores mieloides y el gen oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMGP) que actúa también como gen supresor de tumores que se transcriben en dirección opuesta al NF1^{12,19,20}.

La transcripción ocurre en dirección centrómero-telómero según la presencia o ausencia de uno o varios exones (exón 9br, 23a, 48a) y genera un ácido ribonucleico [ARN] mensajero de alrededor de 13 kb que codifica la proteína neurofibromina, localizada en la mayoría de fibroblastos de tejido humano y células cancerígenas de tumores como neuroblastoma, neurofibrosarcoma, carcinoma de mama y colon entre otros^{20,21}.

La neurofibromina es una proteína citoplasmática compuesta por 2.818 aminoácidos que interviene como un supresor tumoral o inhibidor del crecimiento celular. Contiene un segmento central, denominado GRD de aproximadamente 360 aminoácidos codificado por los exones del 21 al 27²⁰.

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)¹⁸.

Actúa como regulador negativo de la proteína Ras GTPasa (Figura 3), por lo que su pérdida de función se asocia a crecimiento celular y una actividad incontrolada de la proteína RAS lo que conlleva la activación de una cascada de proteínas implicadas en el desarrollo (proliferación/diferenciación celular, organogénesis, apoptosis celular, etc.) que determina una predisposición genética al desarrollo de tumores^{21,22}.

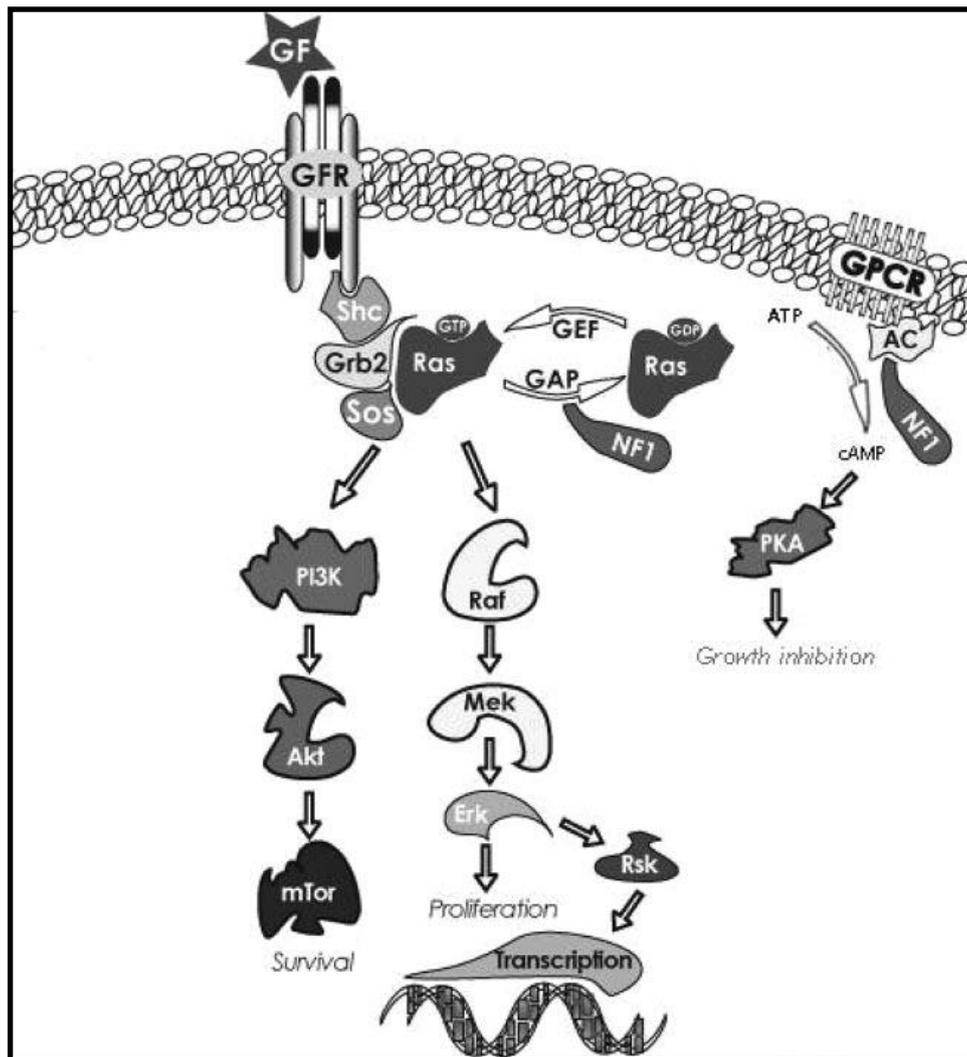
La principal cascada de señalización que continúa a la activación de las proteínas RAS es la vía MAPK; no obstante, se activan otras vías como la proteína fosfoinositol 3-quinasa (P13K), proteína quinasa B (PKB) y proteína quinasa diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) que estimulan la supervivencia y proliferación celular^{6,18,20}.

Por tanto, la pérdida de función de esta proteína se asocia al desarrollo de tumores (benignos y malignos) en tejidos derivados de la cresta neural, como es el caso de nervios periféricos en pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1^{20,22}.

La transformación maligna se ha asociado a la pérdida de función de la neurofibromina como regulador negativo del oncogén Ras²³.

La alteración de estas vías metabólicas implica además del desarrollo tumoral, la presencia de alteraciones en el fenotipo, alteraciones del aprendizaje y otras afecciones sistémicas^{22,24}.

Figura 3. Pérdida de función de la neurofibromina²².



1.3.1 Mutaciones en el gen NF1

Si bien es cierto que las mutaciones germinales en el gen de la neurofibromatosis se extienden a lo largo de sus 60 exones, existen 8 exones e intrones flanqueantes donde aparecen con mayor frecuencia:(4b, 7, 10b, 13,15, 20, 29 Y 37)²⁵.

Las mutaciones suelen ser puntuales a nivel de una región codificante, lo que produce un cambio de base y por tanto de aminoácido.

Se clasifican en²⁶:

- Mutaciones por delección (DEL): Consisten en la pérdida de material genético, se han descrito 3 delecciones recurrentes a nivel molecular²⁷:

- Delección Tipo 1: Delección de 1,4 megabases (Mb), y 14 genes adicionales. Esta delección raramente es en mosaico.
- Delección Tipo 2: Delección de 1,2 Mb y 13 genes adicionales. Esta delección es frecuentemente en mosaico.
- Delección Tipo 3: Delección de 1 Mb, y 8 genes adicionales.

- Mutaciones por inserción de nuevos nucleótidos (IN).

- Mutaciones por sustitución de una base:

- Mutaciones de cambio de sentido (missense) (MS): Producen el cambio de nucleótido por otro, dando lugar a un cambio de aminoácido en la secuencia proteica.
- Mutaciones sin sentido (nonsense) (NS): Producen cambio de un nucleótido por otro, generando un codón de parada y, en consecuencia, la terminación prematura de la proteína.

- Mutaciones tipo Splicing (SP): Alteran el procesamiento de los intrones en el RNA primario dando lugar a una escisión aberrante de intrones y la producción de un mRNA alterado, el cual puede codificar una secuencia en pauta o que cambie la pauta de lectura de la proteína. En algunos casos el error en el procesamiento origina la pérdida de uno o varios exones. El mRNA aberrante puede también sufrir un mayor nivel de degradación.

- Mutaciones tipo Frameshift (FS): Son mutaciones generadas por pequeñas

deleciones o inserciones de nucleótidos. Producen el desplazamiento del marco de lectura originando por lo general un codón de parada prematuro que origina una proteína truncada.

Las mutaciones de tipo frameshift, nonsense y splicing son los tipos más frecuentes de mutación. Además, este último tipo aumenta cuando se estudia el efecto sobre el ARN mensajero, ya que otro tipo de mutaciones que pueden pasar desapercibidas también pueden acabar afectando las secuencias de "corte y empalme" (splicing). Las mutaciones que cursan con deleción son menos frecuentes²⁶⁻²⁸.

La NF1 también puede ser producto de un mosaicismo tanto germinal como somático caracterizado por la coexistencia en un individuo de líneas celulares con diferentes genotipos, debido a las mutaciones viables que tienen lugar en células aisladas en la vida prenatal o postnatal.

Como consecuencia se puede producir una alteración en el patrón de herencia y una variabilidad clínica en las manifestaciones^{29,30}.

En la NF1, la mitad de los casos son esporádicos originados por mutaciones *de novo*, es decir, los individuos afectados carecen de antecedentes familiares¹¹. 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 materno¹⁸.

La transmisión genética de la neurofibromatosis segmentaria se cree se debe a una mutación genética postcigótica en el gen NF1 al inicio del desarrollo embrionario, en una célula de la cresta neural primitiva.

Esto daría lugar al denominado mosaicismo genético, por el cual la mutación genética puede darse tanto en células gonadales como somáticas, lo que explicaría que un individuo afecto de neurofibromatosis segmentaria pueda tener hijos con neurofibromatosis generalizada tipo 1^{18,31}.

1.3.2 Correlación Genotipo-Fenotipo

La neurofibromatosis tipo 1 se caracteriza por una gran variabilidad clínica, no sólo entre diferentes individuos sino también en el propio individuo a lo largo de su desarrollo lo que dificulta junto con otros factores establecer una relación genotipo-fenotipo.

Algunos autores han identificado tres correlaciones entre genotipo y fenotipo³².

1. La presencia de una deleción a nivel del gen NF1 que da lugar al denominado “síndrome de microdeleción NF1”, se ha asociado con la aparición precoz y en mayor número, de neurofibromas cutáneos, dismorfismo facial junto con presencia de manos y pies grandes, así como discapacidad intelectual y dificultades de aprendizaje. También se ha relacionado con un riesgo incrementado de malignización^{27,33}.

2. La deleción de 3 pares de bases en un fragmento del exón 17 (exón 22 en la nomenclatura clásica) se ha asociado a aparición de las manifestaciones cutáneas típicas de este síndrome pero sin la presencia de neurofibromas (cutáneos ni plexiformes)^{21,34}.

3. Mutaciones de tipo missense que afectan al codón Arg 1809 del exón 29 (Exón 38 en nomenclatura clásica) se relacionan con la presencia de manchas café con leche, talla baja, estenosis pulmonar y dificultades de aprendizaje sin presentar estos pacientes neurofibromas plexiformes o gliomas de vía óptica^{35,36}.

Sin embargo, la gran variabilidad clínica existente en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 sugiere la intervención de otros factores; ambientales, epigenéticos y otros mecanismos como la heterogeneidad alélica, que hacen difícil el poder establecer una correlación genotipo-fenotipo^{37,38}.

1.4 NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La neurofibromatosis tipo 1 presenta una gran variabilidad clínica y se caracteriza por una afectación multisistémica.

1.4.1 Criterios diagnósticos

El diagnóstico clínico se establece por la presencia de dos o más de los siguientes criterios¹:

- **Seis o más manchas café con leche (MCCL).** De más de 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en pacientes postpuberales. Afectan aproximadamente al 90-95 % de los pacientes con NF1.

A nivel histológico se objetiva un incremento de melanosomas en los queratinocitos y melanocitos basales de la epidermis. Se caracterizan por ser manchas bien definidas, generalmente ovoideas y uniformes en color de 1-3 centímetros, aunque pueden presentar un tamaño mayor.

No obstante, en ocasiones pueden ser irregulares en pigmentación, y de aspecto similar a efélides. Se localizan generalizadas por todo el cuerpo a excepción de palmas y plantas.

Aparecen generalmente antes del año de vida e incluso pueden estar presentes al nacimiento; su número aumenta con la edad. En ocasiones la lámpara de Wood puede ser útil para su identificación¹⁷.

- **Efélides axilares o inguinales.** Se trata de lesiones pigmentadas de menor tamaño (1-2 mm) que las manchas café con leche y mayores en número, que se distribuyen a nivel de pliegues en regiones inguinal, axilar y cervical, aunque se pueden encontrar en otras localizaciones.

A diferencia de las manchas café con leche no suelen estar presentes al nacimiento y tienden a desarrollarse durante la infancia a partir de los 2 años de edad. Las características son iguales a las del resto de la población, si bien es cierto que su tendencia a localizarse en áreas específicas, determina el diagnóstico¹⁷.

- **Dos o más nódulos de Lisch.** Son pequeños hamartomas inocuos localizados en el iris de aspecto amarillo o parduzco de escasos milímetros. Es rara su visualización antes de los 5 años de edad, y su prevalencia aumenta con la edad.

A veces se puede acompañar de efélides coroidales, proliferaciones concéntricas de células de Schwann alrededor del axón. Son asintomáticos y no proliferativos, al igual que los nódulos de Lisch su prevalencia aumenta con la edad³⁹.

- **Glioma óptico.** Se trata del tumor más frecuente del sistema nervioso central en niños NF1. Presenta una prevalencia del 15 al 25%. La localización es principalmente unilateral aunque pueden ser bilaterales y afectar al quiasma.

Generalmente asintomáticos, en caso de presentar clínica esta incluye: estrabismo, disminución de agudeza visual, nistagmo, edema de papila y alteración de la función pupilar entre otros como síntomas más frecuentes.

Si existe extensión quiasmática puede producir disfunción hormonal y manifestaciones endocrinológicas por compresión de estructuras vecinas.

De desarrollo rápido antes de los 6 años de edad, a partir de esta edad pueden tener un lento crecimiento e incluso experimentar una regresión espontánea.

La actitud es expectante con controles periódicos en casos asintomáticos. En casos sintomáticos puede ser precisa la quimioterapia, generalmente tratamiento de primera elección, con la combinación de fármacos como carboplatino/cisplatino, vincristina o un inhibidor de la proteína MEK. La radioterapia debe evitarse, quedando limitada su utilización tras agotar segunda y tercera línea de tratamiento con quimioterapia o inhibidores de MEK. La cirugía se reserva para aquellos casos con gran sintomatología como proptosis, afectación estética importante y pérdida visual^{40,41}.

Aquellos gliomas de vías ópticas de crecimiento rápido antes de los 2 años o posteriores a los 10 años, proptosis o de localización posterior presentan un peor pronóstico^{17, 40,41}.

Dada la frecuencia y la evolución del glioma de vías ópticas es fundamental realizar una exhaustiva y periódica exploración oftalmológica en pacientes NF1.

- **Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.** Los neurofibromas son pequeños nódulos en piel, de color levemente rosado, blandos, de tamaño y número variable, que suelen desarrollarse a partir de la pubertad. Presentes a nivel cutáneo o subcutáneo. Se localizan principalmente en cara, tronco y extremidades. Generalmente asintomáticos tienen escaso poder malignizante.

Los neurofibromas plexiformes son tumoraciones de mayor tamaño localizados en un trayecto nervioso, generalmente internos y que no se aprecian clínicamente a no ser que presenten un rápido y gran crecimiento. Pueden infiltrar músculo, vísceras e incluso producir erosión ósea. Presentan riesgo de malignización.

Los neurofibromas plexiformes se dividen en:

- Nodulares: se agrupan en forma de red en el tejido subcutáneo, generalmente alrededor de un tronco nervioso. Son poco frecuentes.
- Difusos: se localizan en trayectos nerviosos afectando a todas las capas de la piel. De carácter agresivo, tienden a infiltrar estructuras adyacentes.

Su prevalencia aumenta con la edad y pueden aumentar su crecimiento en algunas etapas como el embarazo. En el caso de producir síntomas requieren resección quirúrgica^{11,42}.

La neurofibromatosis espinal descrita inicialmente por Pulst et al⁴³, se caracteriza por la presencia de múltiples neurofibromas a nivel bilateral en todas las raíces nerviosas espinales con afectación cutánea parcial o ausente.

Esta afectación se ha descrito en aproximadamente 100 individuos y se relaciona con la presencia de mutaciones missense o splicing en el gen NF1 que afectan fundamentalmente al dominio de cisteína-serina (cysteine-serine-rich domain). Sus características hacen que se plantee como un tipo específico de neurofibromatosis^{43,44}.

- **Displasia ósea.** Se produce a nivel de huesos largos, siendo más frecuente en tibia y peroné. Generalmente es unilateral y se manifiesta como una curvatura en la región anterolateral de la tibia afecta. Produce mayor riesgo de fractura ya que suele asociarse a un adelgazamiento de la cortical y un estrechamiento del canal medular. No suele estar asociada a neurofibromas adyacentes⁴⁵.

La displasia del ala del esfenoides es menos frecuente pero muy sugestiva de NF1, se caracteriza por estrabismo o asimetría orbitaria, en algunos casos puede producir enoftalmos. Por lo general es unilateral. En ocasiones se asocia a displasia de cuerpos vertebrales o displasia tibial.

Se ha relacionado con la presencia de neurofibromas u otras lesiones adyacentes como quistes aracnoideos, aunque se debe a la alteración en la formación de la

estructura craneal debido al defecto en la formación ósea que experimentan los pacientes con neurofibromatosis tipo 1^{45,46}.

El tratamiento y manejo de estas lesiones, o bien de forma conservadora con férulas, o quirúrgico, es generalmente difícil por lo que requiere la intervención por parte de diferentes especialistas^{45,46}.

- **Familiar de primer grado afecto.** La NF1 presenta un patrón de herencia autosómico dominante, si bien es cierto que, aproximadamente la mitad de los casos se produce por mutaciones *de novo*¹.

El habitual orden de aparición de los criterios clínicos diagnósticos es manchas café con leche, efélides inguinales/axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas.

Las manchas café con leche están habitualmente presentes en el primer año, y a los 5 años, más del 95% de los niños las tienen. La existencia de más de 6 manchas café con leche plantea la posibilidad de NF1.

Los criterios aumentan con la edad, permitiendo diagnosticar el 97% de las NF1 a los 8 años y el 100% a los 20 años, pero no se puede establecer el diagnóstico en algunos casos durante la infancia.

1.4.2 Afectación sistémica

1.4.2.1 Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas en la NF1 son frecuentes, con importante predominio estructural.

La *macrocefalia* constituye el hallazgo más frecuente⁴⁷⁻⁴⁹, considerando la mayoría un perímetro craneal superior a 2 desviaciones estándar. Algunos pacientes presentan un perímetro craneal por encima de 3 y 4 desviaciones estándar^{50,51}. No existe predominio por sexo. Se cree debida a la expansión de algunas estructuras cerebrales, principalmente hemisferios, que daría lugar a megaencefalia⁵². Algunos autores consideran que este crecimiento podría influir en otros hallazgos como trastornos de aprendizaje, déficit de atención y tumores de vías ópticas⁵³.

Las *crisis convulsivas* son frecuentes en la población NF1⁵⁴ con una prevalencia mayor que en la población general. Principalmente de inicio en la infancia y adolescencia aunque pueden aparecer a cualquier edad. Predominan las crisis focales, pudiendo aparecer cuadros bien definidos como epilepsia-ausencias, síndrome de West, entre otros⁵⁴. Por lo general la respuesta al tratamiento antiepiléptico es adecuada, no obstante algunos estudios consideran la utilización de varios fármacos e incluso cirugía^{55,56}. Aquellos casos refractarios al tratamiento, suelen asociarse a malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral o tumores glioneuronales. En este sentido, algunos autores consideran que la presencia de hiperseñales en T2 en la resonancia magnética cerebral, en especial en lóbulos temporales mediales, podrían asociarse a mayor riesgo de presentar convulsiones⁵⁵, aunque otros autores no han encontrado relación entre presencia de hiperintensidades y epilepsia⁵⁷.

La *cefalea* es relativamente frecuente en estos pacientes, generalmente de carácter migrañoso. Es importante descartar la presencia de alguna complicación como causa de la cefalea como Anomalía de Chiari I, tumores o hidrocefalia⁵⁸.

La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el diagnóstico de las alteraciones estructurales intracraneales. Existe controversia acerca de su indicación, algunos autores, consideran que debe realizarse al momento del diagnóstico ya que puede aportar datos al mismo, mientras que otros, consideran que debe realizarse cuando existan signos sugestivos de anomalías intracraneales⁴⁶. Actualmente las diferentes guías de práctica clínica establecen que la RM no se

recomienda de forma rutinaria y debe realizarse cuando exista sintomatología sugestiva de complicaciones o por la identificación de una delección completa del gen NF1 que se asocia con frecuencia a anomalías cerebrales estructurales¹⁷.

Uno de los hallazgos principales en los niños NF1 son las *hiperintensidades en secuencias T2* en la RM cerebral, hallazgos conocidos como “imágenes brillantes inespecíficas” (IBI o su pseudónimo en inglés UBO). Se localizan principalmente a nivel de los ganglios basales y cerebelo, aunque pueden estar presentes en tractos ópticos, tronco encéfalo, tálamo, entre otras localizaciones. Se encuentran series donde la presencia de hiperintensidades en T2 oscila entre el 50% y el 90%⁴⁶. Responden a áreas de vacuolización intramielínica. Presentan un significado clínico incierto y tienden a desaparecer con la edad⁵⁹.

Las *malformaciones cerebrales* se dan en aproximadamente el 5% de los casos, con predominio de anomalía de Chiari I, generalmente con carácter asintomático aunque a veces puede ocasionar cefalea y dolor cervical. La hidrocefalia es poco frecuente y debida generalmente a estenosis del acueducto de Silvio⁶⁰.

Los *aneurismas* son raros en la población pediátrica y el síndrome de Moyamoya se ha relacionado con la presencia de gliomas de vía óptica extensos con afectación quiasmática⁶⁰.

La presencia de *gliomas cerebrales* se produce en aproximadamente un 2-3% de los pacientes con NF1, son gliomas de bajo grado, generalmente astrocitomas pilocíticos o pilomixoides, de carácter por lo general asintomático, y de localización a nivel de tálamo y cápsula interna principalmente⁶¹.

Algunos pacientes pueden desarrollar una *polineuropatía difusa*, a veces con afectación de varias raíces nerviosas. Suele ser sintomática o paucisintomática. Se cree debida a una señalización inadecuada entre células de Schwann, fibroblastos y células perineuronales. Se asocia a la presencia de neurofibromas subcutáneos y supone un mayor riesgo de degeneración maligna de los neurofibromas y un incremento en la mortalidad comparados con pacientes NF1 sin polineuropatía^{62,63}.

1.4.2.2 Trastornos del neurodesarrollo

Los *trastornos del aprendizaje, lenguaje y atención* son muy frecuentes en los pacientes NF1⁶⁴. Los trastornos del aprendizaje, lenguaje y pensamiento lógico se dan en el 30-60% de los casos^{65,66}.

Entre el 30 y 50% de los pacientes presenta inatención, hiperactividad y/o impulsividad, siendo el *trastorno por déficit de atención e hiperactividad* (TDAH) unas tres veces más frecuente que en la población general. La alta prevalencia del TDAH así como de otros trastornos neuroconductuales en estos pacientes no ha podido ser bien explicada todavía.

Estudios realizados en ratones modificados genéticamente, han evidenciado un defecto dopaminérgico presináptico basado, según algunos autores, en la interacción de la neurofibromina y el precursor beta amiloide relacionado con los receptores dopaminérgicos (DRD3)⁶⁷. Otros estudios más recientes asocian este déficit a una fosforilación reducida de DARPP32, expresión de VMAT2/DAT y presencia de menores niveles de la enzima responsable de la síntesis de dopamina (tirosina hidroxilasa)⁶⁸.

Dentro del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el subtipo combinado, (trastorno por déficit de atención con hiperactividad) se da en aproximadamente el 50% de los casos. El tratamiento con metilfenidato se ha postulado eficaz en estos pacientes⁶⁹.

Dentro de los trastornos de aprendizaje algunos autores hablan de^{65, 70}:

- *Trastorno global de aprendizaje*, que representa aproximadamente el 30-40% de los casos y se caracteriza por una disminución del coeficiente intelectual con una alteración de los dominios cognitivos con cierta preservación de la memoria visual y verbal^{65,70}.
- *Trastorno específico de aprendizaje* con una prevalencia del 10-20% caracterizado por un coeficiente intelectual normal y una disfunción del aprendizaje especialmente por afectación de la memoria visuoespacial. Ambos pueden desarrollar la semiología propia de un TDAH^{65,70}.

Respecto al *autismo* algunos autores establecen una mayor prevalencia en pacientes NF1 que en la población general, aproximadamente un 4%^{71,72}. Si bien es cierto que, existe controversia entre diferentes autores, debido quizás, al tipo de alteraciones

cognitivas como trastornos del aprendizaje y lenguaje que presentan los pacientes NF1, que pueden influir en el diagnóstico del trastorno de espectro autista⁶⁴.

La *discapacidad intelectual* presenta una prevalencia entre el 4 y el 8%, unas 2-3 veces más que en la población general aunque mucho menor si la comparamos con otros trastornos genéticos con afectación del sistema nervioso central^{71,72}. Se ha intentado establecer una relación entre la presencia de hiperintensidades en secuencia T2 de resonancia magnética con la aparición de trastornos de aprendizaje y deterioro cognitivo. La presencia de hiperintensidades a nivel de cerebelo parecería relacionarse con un coeficiente intelectual más bajo y dificultades a nivel de la memoria visuoespacial según Piscitelli et al⁷³, sin embargo no existen datos concluyentes⁷⁴.

1.4.2.3 Manifestaciones endocrinas

Los pacientes con NF1 presentan mayor incidencia de talla baja, pubertad precoz y otros trastornos endocrinológicos que la población general.

La *talla baja* se da con mayor frecuencia en pacientes NF1, aunque el déficit de hormona de crecimiento es raro y esta manifestación es más frecuente en aquellos pacientes que han recibido neurocirugía y/o hayan sido sometidos a radioterapia cerebral^{75,76}. Rafia et al, establecen un porcentaje de niños con NF1 del 14,3% por debajo del percentil 3 para talla, siendo más frecuente en niñas a partir de los 10 años y con resultado final de talla baja⁷⁷. La respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en estos pacientes no es tan satisfactoria como en los pacientes con un déficit franco de hormona de crecimiento y las posibles complicaciones como crecimiento de tumores y neurofibromas plexiformes hacen necesario establecer una relación riesgo/beneficio⁷⁸.

Una variante a esta talla baja lo constituyen aquellos pacientes con neurofibromatosis tipo 1 causada por deleción completa del locus NF1, con mayor crecimiento, especialmente en talla, entre los 2 y los 6 años de edad, similar a lo que ocurre en el síndrome de Weaver. Este síndrome está caracterizado por talla alta, coeficiente intelectual variable, edad ósea adelantada y torpeza motora entre otras manifestaciones⁴⁶.

La *pubertad precoz* presenta una prevalencia aproximada del 3%, más frecuente en varones, algunos autores hablan de un ratio de mujeres: hombres de 2:5⁷⁹. Se ha relacionado con la presencia de tumores que afecten a la función pituitaria e hipotalámica en especial el glioma de vías ópticas⁸⁰.

Habiby et al⁷⁹ demuestran una correlación entre gliomas ópticos, especialmente aquellos con afectación quiasmática, y presencia de pubertad precoz⁸¹. Además parece que otras alteraciones como la presencia de hamartomas de lento crecimiento, pueden llevar al desarrollo de pubertad precoz en aquellos pacientes NF1 que no presenten glioma de vías ópticas, debido a la alteración de la neurofibromina, que daría lugar a cambios en los niveles de AMP cíclico y por lo tanto una alteración en la función del eje hipotálamo-hipofisario⁸².

El *déficit de vitamina D* y la consecuente osteopenia y osteoporosis que conllevan, han sido descritos en pacientes afectados de NF1, debido a un déficit en el metabolismo óseo que afecta principalmente al hueso trabecular. Armstrong et al⁸³ evidencian menor contenido mineral óseo, menor resistencia y menor recambio óseo en pacientes con NF1 comparados con la población general. Algunos autores han relacionado niveles bajos de 25 hidroxivitamina D con aspectos clínicos como neurofibromas, estableciendo una relación inversamente proporcional entre ambas^{84,85}, aunque, no se han encontrado diferencias en los niveles de 25 hidroxivitamina D en pacientes afectados de NF1 con la población general por lo que los resultados obtenidos no son concluyentes⁸³.

El *síndrome diencefálico* caracterizado por una pérdida de peso a pesar de una ingesta calórica adecuada, hiperactividad, vómitos y nistagmo entre otras manifestaciones, es producido por lesiones ocupantes de espacio a nivel anterior del tálamo⁸⁶. Este síndrome puede aparecer en raras ocasiones en pacientes NF1, generalmente como manifestación de gliomas de nervio óptico no conocidos que producen compresión a nivel del hipotálamo, generalmente a partir del año de edad. La quimioterapia suele ser un tratamiento eficaz con rápida resolución del síndrome diencefálico a pesar de que no se produzcan grandes variaciones en el volumen tumoral⁸⁷.

Los *feocromocitomas* se dan en pacientes adultos NF1 con una prevalencia del 0,1 al 5,7% que puede ser todavía mayor al 20-50% en pacientes NF1 hipertensos. Es importante en pacientes NF1 con hipertensión arterial descartar la presencia de cualquier masa suprarrenal y realizar un control anual con catecolaminas en orina y prueba de imagen si existe alta sospecha clínica⁸⁸.

Otras manifestaciones endocrinológicas en pacientes NF1 incluyen *ginecomastia* unilateral o bilateral debido a modificaciones histológicas junto con presencia de otras alteraciones como neurofibromas, hamartomas o hiperplasia lipomatosa⁸⁹.

1.4.2.4 Manifestaciones músculo–esqueléticas

Las alteraciones óseas se pueden manifestar como generalizadas o locales. Las generalizadas incluyen osteopenia/osteoporosis y talla baja, ya comentadas con anterioridad, y las locales incluyen displasia (tibial y del ala del esfenoides) y escoliosis⁴⁵.

La *escoliosis* es un hallazgo habitual en los pacientes afectados de NF1 con una prevalencia que oscila entre el 10-33%. Se han establecido 2 tipos⁴⁵.

- *Distrófica*: inicio precoz (alrededor de los 6-8 años) con afectación vertebral y rápidamente progresiva. Se han descrito algunos signos que favorecen su diagnóstico fundamentados en alteraciones de rotación y posición vertebral. Se ha relacionado con la presencia de neurofibromas y/o tumores paraespinales o adyacentes a los cuerpos vertebrales. Se han descrito tras realización de RM aproximadamente en un 69% de tumores en pacientes con NF1 y escoliosis *distrófica*.
- *No distrófica*: forma más frecuente de aparición. Aparece en adolescentes, no existe afectación vertebral y tiene un carácter lentamente progresivo. En raras ocasiones evoluciona a la forma *distrófica*⁴⁵.

En el 2-3% de los pacientes con NF1 se produce una *pseudoartrosis* debido a un adelgazamiento de la cortical sobre la que asienta una fractura patológica con una alteración posterior en la consolidación⁹⁰.

Otras deformidades óseas como la presencia de *pectum excavatum* están presentes en el 30- 50% de los niños NF1. Los *quistes óseos* presentan una mayor prevalencia en estos pacientes y rara vez se relacionan con displasia ósea. Suelen ser asintomáticos y se identifican como fibromas no-osificantes histológicamente^{45,90}.

Alteraciones dentales como incremento de la presencia de *caries*, *displasia periapical* y *erupción dentaria precoz* han sido descritas en estos pacientes^{45, 90}.

El tratamiento de las manifestaciones músculo-esqueléticas es generalmente difícil y requiere la participación de diversos especialistas, generalmente con manejo quirúrgico debido a la falta de opciones terapéuticas farmacológicas, especialmente en algunas alteraciones como la escoliosis de carácter *distrófico*⁹¹. Algunos autores consideran que los pacientes NF1 presentan una fuerza muscular

menor, y una debilidad muscular y mala coordinación motora mayor, que aquellos niños sin neurofibromatosis tipo 1 con la misma edad, sexo y peso⁹².

Además de la disfunción del sistema nervioso central, la neurofibromina juega un papel muy importante en el crecimiento muscular y metabolismo, y la pérdida de su función explicaría la afectación muscular en niños NF1⁹².

1.4.2.5. Manifestaciones cardiovasculares

La *hipertensión arterial* es relativamente común en los pacientes NF1, generalmente de carácter esencial⁹³. En algunas ocasiones se ha visto asociada a vasculopatías que producen estenosis de la arteria renal y coartación de aorta. La presencia de hamartomas retroperitoneales puede producir hipertensión arterial como consecuencia de la presión ejercida sobre las arterias renales⁹⁴. Los feocromocitomas son la principal causa de hipertensión arterial en adultos NF1, la asociación de feocromocitoma e hipertensión de origen renovascular constituye menos del 1%⁹⁴.

Puede existir afectación vascular de otras arterias a nivel cerebral y cardíaco con *aneurismas cerebrales*, *estenosis* de la arteria carótida y arterias cerebrales media y anterior. También se han objetivado diversas variantes anatómicas a nivel arterial. La afectación vascular implica mayor riesgo de infarto cardíaco o cerebral y a una edad precoz en pacientes NF1 respecto a la población general⁹⁵.

El *síndrome de Moyamoya*, caracterizado por una oclusión cerebrovascular crónica que provoca la formación de circulación colateral de pequeños vasos, se da en aproximadamente el 2% de los niños con NF1 y clínicamente produce eventos isquémicos, crisis convulsivas, cefalea y/o hemorragia intracraneal⁹⁶. Incide con mayor frecuencia así como otras arteriopatías en pacientes que han recibido radioterapia secundaria al tratamiento de un tumor cerebral⁹⁷.

Respecto a la afectación cardíaca la *estenosis de la válvula pulmonar* es más frecuente en pacientes NF1, seguida de otras como coartación aórtica e incluso se han descrito casos de malformaciones congénitas como *tetralogía de Fallot*, *drenaje venoso pulmonar anómalo*, *ausencia de canal auriculoventricular* o presencia de *ventrículo único*. Otras afecciones incluyen presencia de soplos y prolapso de válvula mitral entre otras⁹⁸. Las delecciones grandes en el gen NF1 se han asociado con mayor incidencia de *neurofibromas intracardiacos*, *cardiomiopatía hipertrófica* o malformaciones congénitas como *defectos del septo ventricular*, *insuficiencia mitral* así como *estenosis* e *insuficiencia aórtica* entre otras alteraciones⁹⁹.

1.4.2.6. Manifestaciones oncológicas

Los *neurofibrosarcomas* o *tumores malignos de nervio periférico* afectan aproximadamente al 10% de los pacientes con NF1, con aparición frecuentemente en adolescentes o adultos jóvenes. Se producen por malignización de neurofibromas plexiformes o cutáneos y se caracterizan por un crecimiento rápido y doloroso de los mismos^{100,101}. Se ha objetivado que aquellos pacientes que presentan una delección completa del gen con mayor número de neurofibromas subcutáneos y plexiformes, presentan un riesgo incrementado de degeneración maligna comparada con el resto de población NF1. La supervivencia es menor comparados con la población general^{102,103}.

Los *gliomas de vías ópticas y cerebrales* son otros de los tumores más frecuentes en pacientes NF1, aproximadamente un 15-25% de la población con NF1. Se clasifican en astrocitomas pilocíticos (Grado I) y astrocitomas difusos o pilomixoides (Grado II). De carácter por lo general asintomático, en caso de presentar síntomas, dependen de la localización, como estrabismo, pérdida de agudeza visual, proptosis y alteraciones pupilares en el caso de los gliomas de nervio óptico y síntomas de hipertensión endocraneal tales como cefalea, vómitos, alteración de pares craneales y/o crisis convulsivas en los cerebrales. El tratamiento en los casos sintomáticos se basa en la cirugía y/o quimioterapia^{40, 41,61}.

Algunos autores han relacionado la aparición de gliomas cerebrales y su malignización con el tratamiento con radioterapia, especialmente en aquellos pacientes que han recibido tratamiento antes de los 15 años, por lo que es importante valorar el riesgo beneficio del tratamiento con radioterapia en niños NF1^{104,105}.

Otros procesos como la leucemia, en especial la *leucemia monomiocítica juvenil*, *síndromes mielodisplásicos*, *rabdiosarcomas*, *feocromocitomas*, *tumores gastrointestinales*, entre otros, son más frecuentes que en la población general¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Los *rabdiosarcomas* ocurren con frecuencia en síndromes en los que se producen mutaciones en el gen TP53 o en la vía RAS como el síndrome de Costello, síndrome de Noonan y neurofibromatosis tipo 1. Suelen aparecer de forma precoz, generalmente en pelvis y ser de subtipo embrionario. La supervivencia es superior al 60% en tratamiento con quimioterapia y radioterapia¹⁰⁶.

También se ha evidenciado un incremento en el riesgo de padecer *cáncer de mama* previo a los 50 años y de la mortalidad por este tipo de tumor en pacientes NF1¹⁰⁹.

Los *tumores glómicos* son tumores vasculares benignos y poco frecuentes generalmente localizados en dedos de manos y pies aunque pueden estar presentes en otras localizaciones. Pueden producir dolor moderado a los cambios de presión y temperatura. La asociación con la neurofibromatosis tipo 1 se debe a la inactivación bialélica del gen NF1. El tratamiento curativo es quirúrgico^{110,111}.

1.4.2.7. Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales en pacientes NF1 rara vez son sintomáticas (alrededor del 5%) y son de aparición tardía, generalmente después de la aparición de las lesiones cutáneas. Los síntomas incluyen *pérdida de peso, dolor abdominal, dispepsia, hematemesis, vómitos y estreñimiento*, entre otros¹¹².

Es importante identificar los síntomas ya que pueden ser la manifestación de procesos tumorales como^{108,112}:

- *Neoplasias neurogénicas*: neurofibroma plexiforme o difuso, schwannoma gástrico, neurofibromatosis difusa mucosa/submucosa, ganglioneuromatosis, paraganglioma gangliocítico, neurofibrosarcoma.
- *Lesiones en células de Cajal*: tumores del estroma gastrointestinal (GIST), hiperplasia de células de Cajal, alteraciones en la motilidad relacionado con lesiones en células de Cajal.
- *Tumores neuroendocrinos*: tumores carcinoides, somatostinoma duodenal, gastrinoma e insulinoma.
- Otras: adenocarcinomas y vasculopatías.

Los *tumores del estroma gastrointestinal (GIST)* se localizan principalmente en el estómago (60-70%) y suelen ser únicos. Se deben a mutaciones en los genes KIT (80-85%) o PGDFRA (10%). Los tumores GIST en los pacientes NF1 presentan características distintas que los de la población general. Su prevalencia es de aproximadamente el 1-2%, suelen ser múltiples y se localizan principalmente en intestino. No suelen presentar mutaciones en los genes KIT o PGDFRA.

De carácter generalmente asintomático, en algunos casos producen anemia y molestias epigástricas. El pronóstico es similar al de la población general¹⁰⁸.

1.4.2.8. Otras manifestaciones cutáneas

Además de la presencia de manchas café con leche, efélides y neurofibromas los pacientes NF1 pueden presentar otras manifestaciones cutáneas como:

- *Xantogranuloma juvenil*: se trata de nódulos o pápulas de color anaranjado, de tamaño pequeño, generalmente solitarios localizados principalmente en la cabeza y el cuello. Aparecen durante la infancia y tiende a resolverse de manera espontánea¹¹³. Algunos autores han relacionado su presencia con un riesgo incrementado de presentar leucemia mielomonocítica juvenil aunque existe controversia^{114,115}.

- *Nevus anémico*: es un área pálida de forma irregular, causada por una vasoconstricción permanente de la dermis. Aparece al nacimiento o durante la infancia con localización predominante en el tronco, en la región anterior del tórax. Se pone de manifiesto al frotar el área afecta ya que se produce enrojecimiento de la piel circundante sin variar su coloración¹¹³.

Tanto el Xantogranuloma juvenil como el Nevus anémico son frecuentes en la población con NF1, por lo que pueden ser útiles para el diagnóstico, en especial en aquellos niños que no cumplen criterios diagnósticos de NF1¹¹³.

1.4.2.9. Otras manifestaciones oculares

El *glaucoma congénito* es poco frecuente en pacientes NF1 pero puede ser una manifestación precoz de esta entidad especialmente en recién nacidos. Se caracteriza por la triada clásica: fotofobia, epifora y blefaroespasmos. Afecta aproximadamente al 0.7 % de pacientes con NF1^{17,116}.

La *ptosis palpebral congénita* aparece en menos del 5% de los pacientes¹⁷, suele deberse a la presencia de neurofibromas plexiformes que pueden dar otras manifestaciones como estrabismo y proptosis entre otras¹¹⁷.

La presencia de neurofibromas plexiformes a nivel facial, palpebral y frontal puede dar lugar a la conocida como *neurofibromatosis orbito-temporal u orbito-facial*. Se caracteriza por el crecimiento desproporcionado de estos neurofibromas que da lugar a grandes deformaciones. Se ha asociado con la displasia del esfenoides.

Se han clasificado en 3 grupos¹¹⁸:

- I) Afectación del tejido periorbitario sin pérdida de visión.
- II) Afectación del tejido periorbitario y óseo sin pérdida de visión.
- III) Afectación cutánea y ósea con pérdida de visión.

De carácter muy agresivo, requiere la intervención de numerosos especialistas entre ellos oftalmólogos, cirujanos plásticos y neurocirujanos^{118,119}.

1.4.3. Manifestaciones sistémicas según la edad

La expresión de las diferentes manifestaciones comentadas con anterioridad es variable según la edad, (Tabla 3)¹⁸.

Tabla 3. Manifestaciones de neurofibromatosis tipo 1 según edad¹⁸.

Nacimiento a 2 años (Lactantes)	Manchas café con leche Macrocefalia Displasia ósea Glioma óptico (Poco frecuente) Hipertensión (estenosis renal o feocromocitoma)	Neurofibroma plexiforme Talla baja (< percentil 10) Glaucoma Escoliosis (Poco frecuente)
2 años-6 años (Preescolares)	Manchas café con leche Efélides Dificultades de aprendizaje Escoliosis Hipertensión (estenosis renal o feocromocitoma)	Talla baja Macrocefalia Glioma óptico Otros tumores del SNC
6 años -16 años (Escolares y adolescentes)	Manchas café con leche Efélides Nódulos de Lisch Escoliosis Neurofibromas cutáneos y plexiformes Hipertensión (estenosis renal o feocromocitoma)	Talla baja Macrocefalia Glioma óptico Otros tumores del SNC
(Mayores de 16 años)	Manchas café con leche Efélides Nódulos de Lisch Escoliosis Neurofibromas cutáneos y plexiformes Neurofibromas espinales Malignización secundaria Otros tumores sistémicos Hipertensión (estenosis renal o feocromocitoma)	Talla baja Macrocefalia Glioma óptico Otros tumores del SNC

1.5. VARIANTES DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

1.5.1 Síndrome de neurofibromatosis- Noonan o fenotipo Noonan like

Algunos pacientes NF1 presentan características fenotípicas del síndrome de Noonan lo que da lugar al llamado síndrome de neurofibromatosis- Noonan.

Las características clínicas incluyen cuello alado, ptosis palpebral, hipertelorismo, talla baja, hipoplasia facial media, cardiopatía congénita, cubitus valgus, clinodactilia, déficit intelectual junto con manchas café con leche, efélides y neurofibromas.

Se cree que es debido a una superposición genética entre los genes PTPN11 y NF1 implicados ambos en la proteína del RAS. Algunos autores consideran que es una variante de la NF1 causada por mutaciones en el mismo gen NF1.

En este sentido un paciente con fenotipo Noonan que presenta múltiples manchas café con leche debe hacernos sospechar la posibilidad de NF1^{120,121}.

1.5.2 Síndrome de Watson

Presenta una herencia autosómica dominante y se caracteriza por presencia de estenosis pulmonar, manchas café con leche, discapacidad intelectual leve y talla baja. Algunos pueden presentar además, macrocefalia, nódulos de Lisch y neurofibromas en un tercio de los pacientes¹²².

Se produce por mutaciones heterocigóticas en el gen NF1, se considera una variante alélica del gen NF1 por lo que en la actualidad forma parte del espectro de la neurofibromatosis tipo 1¹²³.

1.5.3 Neurofibromatosis segmentaria

La neurofibromatosis segmentaria es una variante poco frecuente de la neurofibromatosis tipo 1. Se cree que su prevalencia puede estar subestimada debido a que en muchas ocasiones pasa desapercibida^{124,125}. Fue descrita por primera vez en el año 1965 por Crowe et al¹²⁶ y nombrada como “neurofibromatosis sectorial”.

Miller and Sparke¹²⁷ le adjudicaron el nombre de neurofibromatosis segmentaria siendo Riccardi quien determinó sus características clínicas y la nombró “neurofibromatosis V”¹²⁸. Se caracteriza por presentar manchas café con leche y/o

neurofibromas cutáneos con localización unilateral segmentaria sin cruzar línea media, de localización predominantemente toracoabdominal y en el lado derecho, sin tener antecedentes familiares ni afectación sistémica.

Otros autores han dividido esta entidad en 4 subtipos debido a la existencia de casos que no cumplían los criterios diagnósticos de Riccardi¹²⁹: 1) Segmentaria (cumple criterios diagnósticos de Riccardi); manchas café con leche y/o neurofibromas cutáneos localizados a un lado de la línea media, 2) localizada con afectación profunda; los neurofibromas se localizan en tejidos blandos, 3) hereditaria; transmisión genética en las sucesivas generaciones y 4) bilateral; dos áreas separadas de neurofibromatosis segmentaria se encuentran en ambos lados de la línea media.

Es un ejemplo de mosaicismo genético, producida por una mutación postcigótica del gen NF1, localizada próxima al brazo largo del cromosoma 17. Esta mutación se puede producir a nivel somático y gonadal. Se cree que este mosaicismo gonadal es responsable de la presencia de NF1 en hijos de afectos con neurofibromatosis segmentaria. Dado el mosaicismo genético, no se identifica por lo habitual mutación en estos pacientes^{120,130}.

Clínicamente se puede dividir en 4 grupos:

- I) Afectación cutánea exclusiva con manchas café con leche y/o efélides axilares, que suelen seguir las líneas Blaschko.
- II) Neurofibromas cutáneos aislados, forma de presentación más frecuente y de carácter asintomático, localizados a nivel cervical, torácico, lumbar y región sacra.
- III) Manchas café con leche y neurofibromas.
- IV) Neurofibromas plexiformes aislados¹³⁰.

Las lesiones suelen ser unilaterales aunque hay casos descritos bilaterales. El desarrollo es similar a la neurofibromatosis tipo 1, manchas café con leche presentes al nacimiento o periodo lactante, neurofibromas plexiformes en niños y adolescentes y aumento de neurofibromas subcutáneos en edad adulta. Es raro encontrar otras manifestaciones de la neurofibromatosis tipo 1 como nódulos de Lisch. Algunos de estos niños presentan complicaciones asociadas a la NF1 como dificultades de aprendizaje, glioma de vías ópticas y pseudoartrosis. La actitud en un paciente con neurofibromatosis segmentaria suele ser expectante, con controles clínicos periódicos¹³⁰. Con frecuencia es infradiagnosticada, especialmente en edad pediátrica.

1.6 SÍNDROME DE LEGIUS

El síndrome de Legius, descrito por primera vez por Brems et al en 2007¹³¹, es un desorden genético que comparte rasgos clínicos con la neurofibromatosis tipo 1, e incluso ha sido denominado síndrome neurofibromatosis 1- like¹³².

Su prevalencia es desconocida aunque Muram-Zborovski et al¹³³ entre otros, establecen que aproximadamente un 2% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de NF1 presentan síndrome de Legius.

Se produce por mutaciones en heterocigosis del gen SPRED1 situado en el cromosoma 15q13.2¹³⁴.

Este gen presenta siete exones codificantes que codifican una proteína de alrededor de 444 aminoácidos que parece inhibir la vía Ras/Raf/MEK/ERK (guanosine triphosphate-bound – mitogen- activated protein kinase) como un factor de crecimiento negativo, lo que favorece la proliferación y crecimiento celular¹³⁵.

Es un síndrome RAS-MAPK, por lo que podrían tener incrementada la capacidad de malignización debido a la alteración en la señal de transducción en el crecimiento y diferenciación celular que se da en estos síndromes¹³⁶.

Aproximadamente el 50% de los hijos de una persona afectada heredan el desorden (herencia autosómica dominante); además hay mutaciones espontáneas (aunque la mayoría de los casos son familiares) que se producen sin que lo padezca ni el padre ni la madre¹³⁵.

El diagnóstico de síndrome de Legius debe plantearse ante la presencia de manchas café con leche, en ausencia de diagnóstico de NF1, precisando de la confirmación genética de la mutación.

Las características principales del síndrome de Legius son¹³⁵:

- Manchas café con leche (98%) con/sin efélides axilares o inguinales (30%): la presencia de manchas café con leche incrementa a lo largo de la infancia de manera similar en lo que ocurre en la NF1.
- Macrocefalia: está descrita con relativa frecuencia en pacientes con síndrome de Legius. Algunas series hablan del 40% de pacientes con este síndrome con un percentil craneal > 97 SDS.

-
- Talla baja: ha sido descrita en pocas ocasiones. Aproximadamente un 52% de los pacientes afectados de este síndrome presentan una talla superior al percentil 50 para su edad y sexo.
 - Dificultades de aprendizaje y problemas de comportamiento tipo TDAH: el fenotipo cognitivo es similar al paciente con NF1, si bien es cierto que el coeficiente intelectual no suele diferir al de la población general.
 - Otras manifestaciones: casos aislados han presentado hemangiomas, clinodactilia, malformación de Arnold Chiari 1, nefrolitiasis, anomalías en válvulas cardíacas, adenomas, distonía, cefalea, convulsiones entre otras^{135,137}.

La presencia de hallazgos en la resonancia magnética como hiperintensidades a nivel de T2 en RM cerebral ha sido objetivada en 2 pacientes, por lo que no se puede utilizar para diferenciar ambas entidades¹³⁸.

Las manifestaciones tumorales (nódulos de Lisch, neurofibromas, tumores del sistema nervioso central etc.) están ausentes en este síndrome, aunque algunos estudios han referido un riesgo incrementado para padecer leucemia¹³⁹.

1.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la NF1 puede realizarse por criterios clínicos o mediante el estudio genético molecular para el gen de NF1. Los casos negativos pueden deberse a síndrome de Legius por mutación en el gen SPRED1¹⁴⁰.

1.7.1. Criterios clínicos

En el año 1988 el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (EE.UU)¹⁴¹ estableció como criterios clínicos para el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1, la presencia de dos o más de los siguientes criterios (Tabla 4).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1¹⁴¹.

Presencia de 2 o más de los siguientes criterios
1. Seis o más manchas café con leche (MCCL) de más de 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en pacientes postpuberales
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o presencia de un neurofibroma plexiforme
3. Efélides axilares o inguinales
4. Glioma óptico
5. Dos o más nódulos de Lisch (Hamartomas del iris)
6. Displasia ósea característica (Esfenoides o huesos largos con o sin artrosis)
7. Familiar de primer grado afecto.

Algunos autores proponen otros criterios, como la presencia de lesiones hiperintensas en secuencias T2 (UBOs o NBO) de resonancia magnética cerebral (RM), para intentar mejorar la sensibilidad diagnóstica en niños pequeños, sin embargo, se han objetivado casos afectos de síndrome de Legius con hiperintensidades en T2^{138,142}.

Una visión general de una evaluación diagnóstica inicial se basa en:

- Historia médica centrada en las manifestaciones de la NF1¹⁴³.
 - Lesiones en la pigmentación de la piel.
 - Tumores cutáneos.
 - Dificultades en el aprendizaje.
 - Problemas visuales.
 - Crisis paroxísticas.
 - Dolor de cabeza.
 - Escoliosis.
 - Anormalidades ortopédicas.
 - Hipertensión arterial
- Exploración física: peso, talla, perímetro craneal, búsqueda de criterios clínicos y complicaciones.
- Examen oftalmológico: para detectar la presencia de glioma óptico y nódulos de Lisch.
- Realización de pruebas complementarias: deben realizarse en función de los hallazgos clínicos.
- Evaluación familiar: historia familiar en busca de signos y síntomas de la NF1, principalmente en familiares de primer grado¹⁴³.

1.7.2. Estudio genético molecular

El diagnóstico genético permite confirmar el diagnóstico y debe realizarse de forma precoz en⁴⁶:

- Pacientes con signos sugerentes de NF1 pero que por edad no cumplen de manera completa los criterios diagnósticos.
- Niños con patología tumoral (Ej: glioma óptico) en el que el diagnóstico de NF1 modificaría el manejo del mismo.

- Diagnóstico preimplantacional (consejo genético) y prenatal.

El estudio genético se basa en la identificación de mutaciones que pueden aparecer a lo largo del gen NF1.

Para detectar inserciones o deleciones en el gen se han utilizado algunas técnicas como electroforesis en campos pulsantes (PFGE), hibridación in situ fluorescente (FISH) o Southern blot entre otras¹⁴⁴.

Sin embargo estas técnicas pueden ser poco sensibles (sensibilidad aproximada 60-70%), por lo que actualmente se utilizan técnicas basadas en la identificación de la secuencia completa de las regiones codificantes e intrones del gen NF1 mediante MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) o técnicas de ARN lo que permite alcanzar una sensibilidad de aproximadamente el 95%¹⁴⁵.

En pacientes jóvenes que cumplen únicamente el criterio de NF1 manchas café con leche con/sin efélides con estudio genético NF1 negativo debe realizarse genética del SPRED 1^{136,146}. En estos casos algunos autores parecen recomendar estudio inicial del gen SPRED 1 ya que está formado por 7 exones, lo que podría abaratar costes.

Trabajos recientes recomiendan la realización de un estudio genético SPRED1 previo a NF1 a pacientes pospuberales con manchas café con leche con/sin efélides y que no presentan nódulos de Lisch ni neurofibromas^{136, 146}.

1.8. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de la enfermedad, por lo que es necesario un adecuado seguimiento y tratamiento de las complicaciones. Los pacientes pueden requerir cirugías por diversos motivos como escoliosis, neurofibromas o tumores.

En caso de trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad e impulsividad deben beneficiarse de los tratamientos médicos de dicho problema¹⁷.

Los niños con NF1 y problemas cognitivos pueden beneficiarse con programas educativos de apoyo escolar y aprendizaje individualizado¹⁴⁷.

1.9. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La gravedad de la neurofibromatosis tipo 1 resulta muy variable y, por tanto, casi imposible de predecir. La mitad de los individuos presentan una forma leve. Un 20 a un 33% de los niños con NF1 tienen o desarrollan complicaciones físicas graves¹⁴⁸.

La edad del diagnóstico no predice el pronóstico. Como se ha dicho anteriormente, la morbilidad y mortalidad están asociadas a sus complicaciones multisistémicas.

Dada la complejidad de esta enfermedad, los niños con neurofibromatosis tipo 1 deberían llevar un seguimiento en un centro especializado y con un equipo multidisciplinar compuesto por neuropediatras, neurocirujanos, oftalmólogos, ortopedas, dermatólogos, cirujanos plásticos, endocrinólogos, neuropsicólogos y oncólogos^{148,149}.

Idealmente debe estar establecido el plan de transferencia de los pacientes a los especialistas de adultos.

El seguimiento debe incluir^{46,150}.

- Seguimiento clínico anual, más frecuente en los menores de 2 años para valoración del desarrollo psicomotor.
- Control oftalmológico anual hasta los 8 años, y posteriormente hasta los 18 años cada 2 años.
- Control dermatológico anual.
- Vigilancia de problemas de aprendizaje: apoyo psicopedagógico y/o tratamiento específico como en el TDAH.
- Estudios de neuroimagen (RM craneal y/o medular) en función de la clínica, si glioma óptico inicialmente cada 3-6 meses (se recomienda cada 3 meses el primer año), y tras estabilizado, será anual y bianual. En tumores cerebrales asintomáticos se recomienda cada 6-12 meses.
- Vigilancia de trastornos endocrinológicos como baja talla y pubertad precoz. En su caso deben controlarse por una Unidad de endocrinología pediátrica.
- Control de Tensión Arterial.

1.10. Información al paciente

La información clínica que se proporciona al paciente o usuario de un servicio de salud es indispensable para mejorar la atención, la asistencia, la relación médico-paciente y, por tanto, influir en la calidad del servicio.

El ordenamiento jurídico define la información clínica como parte de la *lex artis* que ha de cumplir todo profesional sanitario y fija unos caracteres que aparecen como mínimos de calidad. Esta información ha de ser real, comprensible para el destinatario y adecuada a sus circunstancias personales y sociales¹⁵¹.

1.10.1. Tratamiento legal

La Ley 41/2002 define la información clínica como todo dato, cualquiera que sea su forma, clase o tipo, que permite adquirir o ampliar conocimientos sobre el estado físico y la salud de una persona o la forma de preservarla, cuidarla, mejorarla y recuperarla.

La Ley 41/2002, en los principios generales enumerados en su artículo 2, habla de la necesidad del consentimiento previo de los pacientes a toda actuación sanitaria y el derecho de aquéllos a decidir libremente "después de recibir información adecuada"¹⁵².

El derecho a recibir información se recoge a su vez en normas como la Ley 16/2003 de Cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, cuyo artículo 7.2 afirma que las personas que reciban las prestaciones del Sistema Nacional de Salud tendrán derecho a la información y documentación sanitaria y asistencial de acuerdo con la Ley 41/2002; de igual modo se pronuncia el artículo 5.1 f) de la Ley 44/2003 de ordenación de las profesiones sanitarias^{153,154}.

El artículo 19 de la Ley 55/2003, del Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud, incluye entre los deberes del personal estatutario el de informar debidamente, de acuerdo con las normas y procedimientos aplicables a cada caso y dentro del ámbito de sus competencias, a los usuarios y pacientes sobre su proceso asistencial y sobre los servicios disponibles¹⁵⁴. Pero, además, el legislador determina que la información asistencial ha de reunir unas características para así facilitar la toma de decisiones por parte de los pacientes o usuarios, caracteres que podrían considerarse como mínimos de calidad y que, sin duda, influyen en cómo es percibido el servicio por los usuarios.

1.10.2. Características de la información

Además de formar parte de todas las actuaciones asistenciales, la información ha de ser:

- A) verdadera, a excepción de aquellos casos de necesidad terapéutica
- B) comprensible, el lenguaje debe estar adaptado al nivel intelectual y cultural del destinatario
- C) Adecuada a sus necesidades (circunstancias, finalidad, antelación para toma de decisiones) lo que le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad¹⁵¹.

1.10.3. Sistemática de trabajo de la Unidad de neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet

En la Unidad de neuropediatría del Hospital Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza se trabaja con:

- Base de Datos que contiene los niños valorados en la Unidad desde mayo del año 1990 hasta la actualidad¹⁵⁵⁻¹⁶⁰.
- Protocolos de actuación desde el año 2001.
- Hojas de información a padres y profesionales desde el año 2012.

El protocolo de actuación ante niños con manchas café con leche u otros datos sugestivos de neurofibromatosis tipo 1, se creó en junio de 2007 y se actualizó en julio de 2009, agosto de 2010, mayo de 2012, septiembre de 2014 y noviembre de 2019. (Anexo 1).

Desde agosto de 2012 se entrega la hoja de información de “Neurofibromatosis 1” para padres y profesionales, que se actualizó en septiembre de 2014 (Anexo 2).

En septiembre de 2014 se creó la hoja de información de síndrome de Legius (Anexo 2).

Este proyecto se enmarca dentro de la línea de trabajo a nivel asistencial, docente, de investigación y de gestión, del que forman parte la base de datos de neuropediatría y los diversos protocolos de actuación y hojas de información, en un proceso de mejora que no tiene punto final (Ciclo PDCA: plan-do-check-act)¹⁵⁵⁻¹⁶⁰.

1.10.4. Hojas de información

En la consulta de neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet, a partir del año 2012 comenzaron a entregarse hojas de información a los pacientes¹⁵⁵⁻¹⁶⁰, que reúnen de manera concisa y rigurosa la información principal y más relevante acerca de las distintas patologías que se atienden en la consulta.

En muchos casos la información recibida se ve sujeta a las circunstancias del momento o de forma subjetiva a la persona que transmite dicha información en un momento concreto.

Mediante la utilización de hojas de información, se consigue complementar la información verbal, a través de una herramienta, que permite tener la seguridad de haber transmitido exactamente aquello que queremos hacer llegar al paciente.

Desde la consulta de neuropediatría, se han elaborado 50 hojas de consulta de diferentes patologías. En todas ellas se tratan los puntos clave, de los diferentes cuadros que han de tener claro las familias para una correcta asimilación del problema. Las hojas de información entregadas, por orden de frecuencia son:

- Cefalea.
- Trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad/impulsividad.
- Retraso psicomotor/trastornos del neurodesarrollo.
- Epilepsia.
- Epilepsia de inicio 1-4 meses.
- Epilepsia –Ausencias.
- Parálisis cerebral infantil.
- Tics.
- Neurofibromatosis 1.
- Convulsiones febriles.
- Quiste aracnoideo.
- Parálisis facial.
- Plagiocefalia/Deformidades craneales.
- Anomalía de Arnold Chiari I.
- Microcefalia.
- Macrocefalia.
- Hipertensión intracraneal idiopática.
- Espasmos del llanto.
- Esclerosis tuberosa.

- Síndrome de West/Espasmos infantiles.
- Síndrome de X frágil.
- Distrofia muscular de Duchenne.
- Quiste y anomalías de glándula pineal.
- Distrofia muscular de Becker/Distrofinopatías.
- Síndrome de Rett.
- Distrofia miotónica.
- Síndrome de Noonan.
- Rabdiomiólisis.
- Hipercekaemia.
- Síndrome de Angelman.
- Atrofia muscular espinal.
- Síndrome de Prader Willi.
- Síndrome de Wolf-Hirschhorn.
- Síndrome de Legius.
- Síndrome de Aicardi-Goutières.
- Síndrome de Aarskog.
- Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales.
- Enfermedad de Tay Sachs.
- Síndrome de Shprintzen Goldberg.
- Síndrome de Rubistein Taybi.
- Síndrome de Pitt Hopkins.
- Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher.
- Síndrome de Koolen De Vries.
- Miopatía cuerpos centrales.
- Síndrome de Coffin Siris.
- Síndrome de kabuki.
- Ataxia de Friedreich.
- Síndrome de Cowden.
- Síndrome de Cohen.
- Miopatía nemalínica.

En el caso de la hoja de información acerca de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius (Anexo 2) se explican las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la etiología, la probabilidad de presentar complicaciones así como el seguimiento y pruebas complementarias que deben realizar los pacientes durante su control en la infancia.

Transmite la importancia de seguir la evolución en este tipo de cuadros y de cuáles son los pasos diagnósticos y valoraciones que hay que hacer en el momento en el que se establece la sospecha, dejando clara la dificultad para llegar a un diagnóstico etiológico y la importancia de tratar las discapacidades que pueden ir ocurriendo a lo largo de la evolución.

1.10.5. Importancia de la información en la neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius

La neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de Legius presentan una evolución impredecible, lo que puede generar ansiedad entre los pacientes y sus familiares.

Por ello consideramos que es necesario ofrecer una información veraz para ayudar a comprender y asumir las posibles complicaciones que puedan aparecer. La importancia de los problemas exige que esta información sea dada por un experto en su manejo.

Se debe tener una actitud positiva, creemos que beneficiamos a nuestros pacientes y familias si les explicamos que, mientras no manifiesten problemas, que no vamos a buscar, son niños normales y pueden serlo toda la vida; no les explicamos la NF1 como una enfermedad, sino como una tendencia a presentar manchas y bultos en cualquier parte del cuerpo que, en general no se deben tocar si no dan síntomas.

En realidad, la mayoría de los afectados de NF1 evidencian sólo manifestaciones leves; alrededor del 40% tienen problemas médicos relacionados con el trastorno, y las complicaciones graves, con morbilidad significativa y mortalidad, se dan en el 5-20% de los casos.

El manejo por expertos, conocedores de los posibles problemas a diferentes edades, debe redundar en una mejora de las intervenciones y de la comprensión y percepción del problema por los afectados¹⁶¹.

1.10.6. Encuestas de satisfacción

Una encuesta es un método de recogida de datos por medio de un cuestionario, aplicado a una población a estudio. De esta manera, se consiguen datos que permiten evaluar la calidad y el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Es importante valorar la satisfacción de los pacientes y sus familias acerca de la información y asistencia recibidas durante el seguimiento del paciente. En nuestro

caso, a partir de las hojas de información pretendemos identificar aquellas áreas de insatisfacción, analizar sus causas y corregirlas^{151,162}.

Las encuestas, como método de investigación, son uno de los medios más empleados para la evaluación del sistema sanitario en algunos países europeos y EE.UU¹⁶³. Constituyen una herramienta para mejorar la asistencia y la calidad de vida de pacientes y familias.

La satisfacción del paciente es un indicador del nivel de utilización de los servicios sanitarios así como del cumplimiento de prescripciones médicas, por lo que las encuestas de satisfacción han experimentado un auge en la última década¹⁶³.

Muchos estudios han intentado determinar la satisfacción del paciente acerca del uso de servicios hospitalarios como Urgencias o de las condiciones de hospitalización, sin embargo la satisfacción acerca de la información y asistencia recibida acerca de su patología ha sido valorada en menor frecuencia¹⁶⁴.

De hecho, uno de los motivos de insatisfacción o malestar entre los pacientes lo constituye la comunicación entre médico y paciente, por mala comprensión de la información recibida o sentimiento de falta de la misma.



2. JUSTIFICACIÓN





2. JUSTIFICACIÓN

Las manchas café con leche (MCCL) pueden ser una manifestación aislada, una entidad familiar o un signo inicial de la neurofibromatosis tipo 1, enfermedad sistémica de gravedad variable, y de otros síndromes como el síndrome de Legius.

La presencia de manchas café con leche y el diagnóstico de las entidades asociadas a ellas, generan preocupación en los pacientes y/o en sus familias y exigen estrategias actualizadas a los continuos avances técnicos, científicos y sociales, de detección, diagnóstico, información, intervenciones, seguimiento y asesoramiento genético familiar.

Es muy importante seguir la evolución natural de estas entidades en cada paciente, también en la edad adulta. Es fundamental analizar con sentido crítico las actuaciones en diferentes momentos y adecuarlas a las recomendaciones científicas, para lo que son herramienta de primer orden los protocolos clínicos, que deben estar en permanente actualización en el proceso PDCA (plan-do-check-act).

La neurofibromatosis tipo 1 presenta una evolución impredecible y con potenciales manifestaciones graves, lo que genera ansiedad y angustia en la familia. Con frecuencia el acceso a la información suele provocar aún más preocupación. El conocimiento de la patología, sus posibles complicaciones y del seguimiento que se va a realizar son fundamentales para la adecuada asistencia.

La información debe ser veraz y rigurosa, huyendo de paternalismos y de suavizar u ocultar datos negativos. En algunos casos esta información es muy difícil de comunicar de palabra, sin apoyarse en una información previamente escrita. Las hojas de información facilitan el proceso.

Las hojas de información son una herramienta de calidad y de mejora pues, el paciente recibe la información de forma escrita, detallada, rigurosa y puede conservarla ante la aparición de dudas durante su vida diaria. Para analizar y mejorar estas hojas, es útil conocer la opinión de las personas a las que van dirigidas, lo que se puede lograr por medio de encuestas de satisfacción.



3. HIPÓTESIS



1542



3. HIPÓTESIS

El estudio de los aspectos clínicos, diagnósticos y moleculares de la neurofibromatosis tipo 1, variantes y entidades de espectro similar como el síndrome de Legius, junto con la revisión bibliográfica y la opinión de los familiares permiten evaluar y optimizar el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Los protocolos de la sección de neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de diagnóstico y seguimiento de los niños afectados de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius, así como las hojas de información a padres y profesionales de dichas patologías, se ajustan a las recomendaciones vigentes y a la mejor práctica clínica.



4. OBJETIVOS





4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

Determinar en edad pediátrica las características fenotípicas, radiológicas y genéticas de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, variantes y síndrome de Legius, para optimizar los protocolos de actuación.

4.2. Objetivos específicos:

1. Determinar la incidencia de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius en neuropediatría.
2. Analizar los motivos de consulta y procedencia de los niños que se derivan con sospecha de neurofibromatosis tipo 1.
3. Valorar la prevalencia y rentabilidad de los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 establecidos en el momento actual en los pacientes menores de 18 años.
4. Identificar las mutaciones genéticas en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y establecer la posible relación genotipo fenotipo.
5. Estudiar la presencia de otros datos clínicos y radiológicos presentes en los pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1.
6. Establecer la aparición de complicaciones graves en niños con neurofibromatosis tipo 1.
7. Valorar el grado de satisfacción de los familiares con la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1.
8. Examinar y optimizar el protocolo “Manchas café con leche en consulta de neuropediatría”



5. MATERIAL Y MÉTODO





5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes controlados en el servicio de pediatría del HUMS con sospecha o diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 o entidades clínicas de espectro similar, desde mayo de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2018 así como un estudio analítico para intentar establecer una posible relación genotipo-fenotipo.

Además, realización de una encuesta de satisfacción por parte de los padres y niños mayores de 12 años afectados de NF1 y síndrome de Legius que se lleva cabo por vía presencial y correo convencional.

Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación del Grupo GIIS-024 Neurometabolismo Pediátrico del HUMS, adscrito al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.

5.2. Población a estudio

Pacientes con sospecha o diagnóstico establecido de neurofibromatosis tipo 1, sus variantes y síndrome de Legius que figuran en las bases de datos de neuropediatría, oncopediatría y endocrinología pediátrica del HUMS.

Las diferentes variables a estudio se recogen en una base de datos de Microsoft Acces creada a fecha de 25 de noviembre de 2015 en la que constan los pacientes con diagnóstico de certeza, por criterios clínicos, de NF1, sus variantes y síndrome de Legius y todos los que se les haya realizado estudio genético de NF1 (gen NF1) o síndrome de Legius (gen SPRED). Esta base se crea a partir de la base de datos de neuropediatría que registra pacientes desde el año 1990.

5.2.1. Criterios de inclusión:

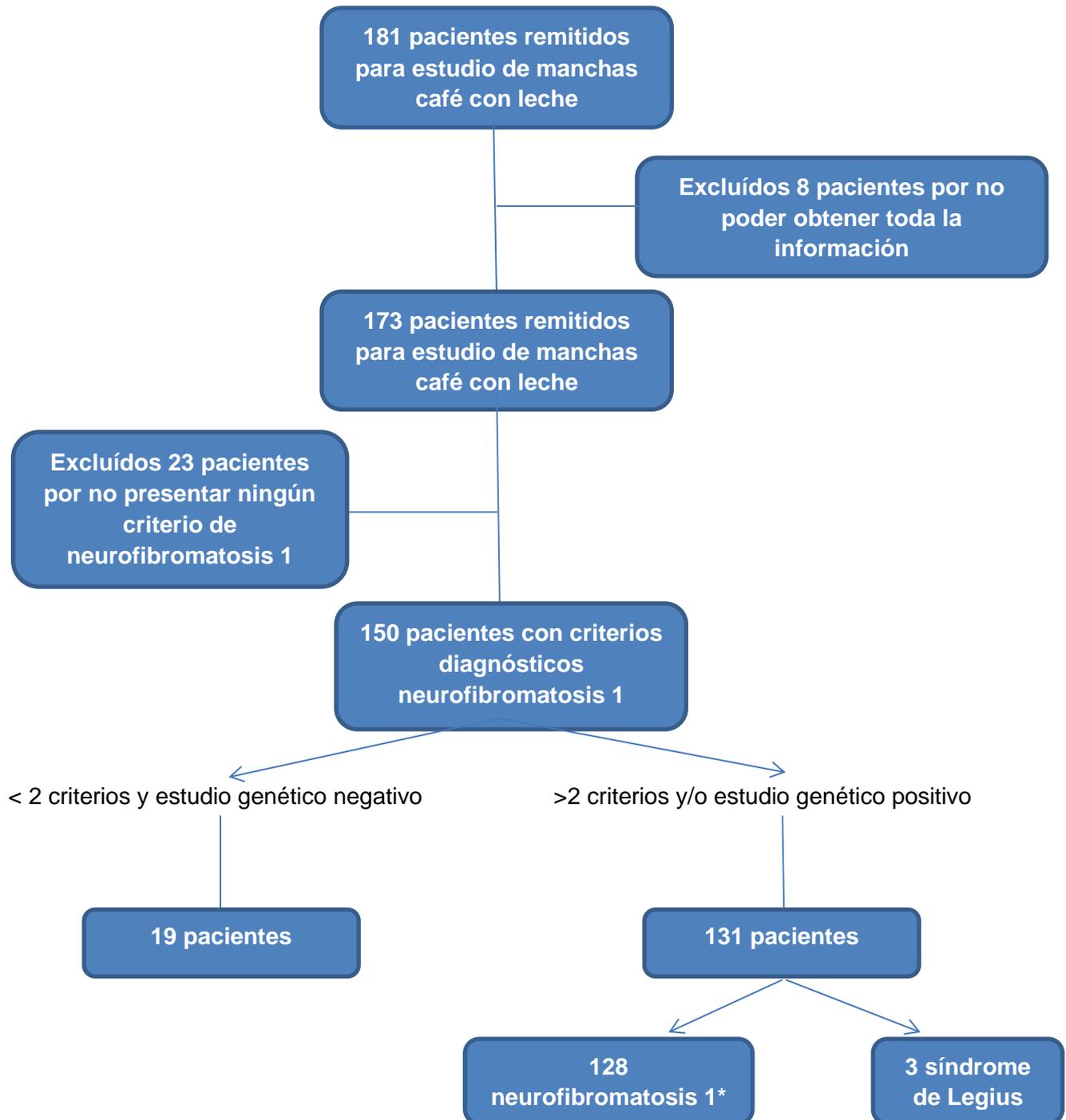
- Niños con diagnóstico clínico, por cumplimiento de criterios, de neurofibromatosis tipo 1 y variantes (neurofibromatosis segmentaria, síndrome de neurofibromatosis-Noonan y síndrome de Watson), con estudio genético negativo o no realizado.
- Niños con diagnóstico genético positivo de neurofibromatosis tipo 1.
- Niños con diagnóstico genético positivo de síndrome de Legius.

5.2.2. Criterios de exclusión:

- Niños con manchas café con leche u otros criterios sugestivos de neurofibromatosis 1 y/o síndrome de Legius, que ni cumplen criterios diagnósticos ni tienen realizados estudios genéticos o son negativos.

5.3. Características de la muestra

En la base de datos de Acces de la Unidad de neuropediatría constan desde mayo de 1990 al 31 de diciembre de 2018, 181 pacientes con presencia de manchas café con leche.



* De los 128 pacientes con criterios de neurofibromatosis tipo 1, 9 son compatibles con síndrome de neurofibromatosis-Noonan, 7 pacientes son compatibles con neurofibromatosis segmentaria y un caso es compatible con síndrome de Watson.

5.4. MÉTODO

Una vez creada la base de datos, se procede a la revisión de historias clínicas, mediante la cual se recogen todos los datos especificados. Se realiza un estudio descriptivo y analítico de los datos recogidos en la base de datos

Dado que los pacientes son incluidos desde 1990, y ha mejorado la detección de mutaciones en los casos de NF1 y se realiza además el estudio para las mutaciones en gen SPRED 1, en los casos de estudio genético negativo, se ofrece la posibilidad de repetir dicho estudio; y en los casos negativos, completar con estudio genético de síndrome de Legius.

Para ello, se contacta por vía telefónica con aquellos pacientes y/o representantes legales (pacientes menores de 18 años) con estudio genético negativo y/o incompleto ofreciéndoles la posibilidad de repetir nueva extracción sanguínea.

Una vez aceptada la propuesta de forma verbal se derivaron a los pacientes a consultas externas de genética clínica previa firma de consentimiento informado para realización de estudios genéticos (Anexo 3).

5.4.1. Variables

Todos los datos fueron recogidos en una base de datos de Acces y SPSS versión 23.0, con las siguientes variables:

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de óbitos.
- Edad actual en años de los pacientes.
- Sexo (hombre/mujer).
- Antecedentes familiares de NF1 (Madre/padre/hermanos, adopción, fecundación, antecedentes desconocidos).
- Motivo de consulta (manchas café con leche, neurofibromas, retraso psicomotor, epilepsia, cefalea).
- Procedencia (Centro de Salud, otro hospital, planta de hospitalización, otras consultas externas del hospital).
- Fecha de primera y última consulta en Unidad de neuropediatría.
- Edad al diagnóstico de manchas café con leche (años).
- Efélides presentes (si/no).
- Edad al diagnóstico de efélides (años).
- Edad al diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (años).

- Criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 (manchas café con leche, efélides axilares o inguinales, dos o más neurofibromas cutáneos y/o presencia de un neurofibroma plexiforme, dos más nódulos de Lisch en iris, glioma de vías ópticas, displasia ósea característica, familiar de primer grado afecto).
- Número de criterios clínicos diagnósticos que cumple cada paciente (1-6 criterios).
- Edad al diagnóstico de síndrome de Legius (años).
- Criterios clínicos característicos de síndrome de Legius (manchas café con leche, efélides axilares o inguinales, macrocefalia, talla baja, alteraciones comportamentales).
- Localización de manchas café con leche en el caso de posible neurofibromatosis segmentaria (Hemicuerpo derecho/izquierdo, hemitórax derecho/ izquierdo etc.)
- Realización de estudio genético neurofibromatosis tipo 1 (si/no).
- Tipo de mutación genética de neurofibromatosis tipo 1 (Deleción completa, deleción de un exón, missense, nonsense, frameshift, splicing etc.).
- Localización de la mutación genética de neurofibromatosis tipo 1(exón o intrón).
- Nomenclatura de la mutación genética.
- Realización de estudio genético del síndrome de Legius (si/no).
- Tipo de mutación genética del síndrome de Legius (Deleción completa, deleción de un exón, missense, nonsense, frameshift, splicing etc.).
- Localización de la mutación genética del síndrome de Legius (exón o intrón).
- Nomenclatura de la mutación genética del síndrome de Legius.
- Realización de examen oftalmológico (si/no).
- Presencia de nódulos de Lisch (si/no).
- Edad al diagnóstico de nódulos de Lisch (años).
- Otras alteraciones en examen oftalmológico (edema de papila, atrofia de papila, normalidad, otras).
- Edad alteración en el examen oftalmológico (años).
- Realización de prueba de imagen cerebral (TAC cerebral, resonancia magnética cerebral, ambas, no).
- Realización de resonancia magnética cerebral (si/no).
- Alteraciones encontradas en la resonancia magnética cerebral (hiperintensidades en T2).
- Localización de las alteraciones (hiperintensidades en T2) en la resonancia magnética.
- Presencia de patología asociada (endocrina, neurológica, tumoral, cardiovascular, fenotípica, ósea, cutánea etc.).

-
- Características clínicas de la patología asociada.
 - Género de la patología asociada (hombre/mujer).
 - Edad al diagnóstico de la patología asociada (años).
 - Complicaciones de la patología asociada.
 - Tratamiento de la patología y complicaciones asociadas (si/no).
 - Tipo de tratamiento de patología y complicaciones asociadas.
 - Hoja de información neurofibromatosis 1 o síndrome de Legius entregada (si/no)
 - Reparto de otras hojas de información (retraso psicomotor, TDAH, cefalea, epilepsia, epilepsia/ausencias, etc.).
 - Conserva hoja de información (si/no).
 - Momento de entrega de la hoja de información (al diagnóstico, al mes después del diagnóstico, al año, tras más de 2 años).
 - Edad en el momento de entrega de la hoja de información (años).
 - Valoración de ítems de la encuesta de satisfacción según escala numérica del 1 al 5 (1: muy insatisfecho, 5: muy satisfecho).
 - Valoración positiva o negativa de los ítems de la hoja de información (si/no).
 - Hoja de información entregada a otros profesionales y/o familiares (pediatras, profesores, familiares).
 - Estado actual del paciente (seguimiento, alta, traslado).
 - Tiempo medio de seguimiento en la unidad de neuropediatría (años).
 - Edad de los pacientes en la última visita en la unidad de neuropediatría (años).

Para ello se considera como:

- Pubertad precoz: aparición de los caracteres sexuales antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños¹⁶⁵.
- Talla baja: talla por debajo del percentil 10 según las gráficas de crecimiento de Andrea Prader¹⁶⁶.
- Macrocefalia: perímetro cefálico por encima del percentil 95, (>1SDS) y por encima de percentil 99 (>2SDS)¹⁶⁷.
- Hipertensión arterial: cifras de presión arterial diastólica y/o sistólica por encima del percentil 95 en la medición repetida en tres ocasiones. Valorado según las tablas según sexo, edad y talla del grupo de trabajo de la academia americana de pediatría¹⁶⁸.
- Discapacidad intelectual: se han recogido los datos del coeficiente intelectual (CIT) de aquellos niños que tuvieran realizada una escala de inteligencia de Wechsler:

WPPSI-III (escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria) o WISC-IV (escala de Inteligencia de Wechsler para niños-IV) por el departamento de Educación^{169,170}. Se considera déficit cognitivo cuando el CIT es menor de 70. Entre 55 y 70 de CIT se cataloga como leve, entre 40 y 55 moderado, entre 25 y 40 severo y cuando el CIT es menor de 25 se habla de profundo. Entre 70 y 80 se conviene el término de inteligencia límite.

- TDAH: el diagnóstico de TDAH se ha basado en la sintomatología clínica compatible (criterios DSM-5)¹⁷¹, en función de la anamnesis realizada a los padres y los informes de Educación y Atención Temprana y diversos ámbitos psicológicos.

1. Inatención

Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las ACTIVIDADES sociales y académicas/laborales:

a. Con frecuencia falla en PRESTAR la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).

b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada).

c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).

d. Con frecuencia no sigue las INSTRUCCIONES y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (por ejemplo, inicia tareas, pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad).

e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos).

f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en INICIAR tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo, tareas escolares o

quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).

g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles de trabajo, gafas, móvil).

h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).

i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (por ejemplo, hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).

2. Hiperactividad

Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.

b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de TRABAJO, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar.

c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (Nota: En adolescentes o adultos, PUEDE limitarse a estar inquieto.).

d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en ACTIVIDADES recreativas

e. Con frecuencia está `ocupado`, actuando como si `lo impulsara un motor` (por ejemplo, es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto DURANTE un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).

f. Con frecuencia habla excesivamente.

3. Impulsividad

g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación)

h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera una cola).

i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros).

- Síndrome de neurofibromatosis-Noonan: variante de neurofibromatosis tipo 1 con pacientes que presentan fenotipo similar al síndrome de Noonan y criterios clínicos similares establecidos por Van der Burgt (Tabla 5)¹⁷².

Tabla 5. Criterios diagnósticos síndrome de Noonan¹⁷².

Características	A: Criterios mayores	B: Criterios menores
Faciales	Dismorfia facial típica	Dismorfia facial sugestiva
Cardiacas	Estenosis pulmonar valvular	Otros defectos
Altura	Talla inferior percentil 3	Talla inferior percentil 10
Tórax	Pectum carinatum/excavatum	Tórax ancho
Historia familiar	Familiar de primer grado afecto	Familiar de primer grado sugestivo
Otras	Discapacidad intelectual, criptorquidia y displasia linfática	Uno de ellos

- Estudio genético: 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 se ha procedido a la realización de la extracción de RNA de cultivo de linfocitos tratados con puromicina. Amplificación por PCR del cDNA del gen NF1 (NM_000267.3) y análisis mutacional por secuenciación directa. Extracción de DNA de sangre total. Estudio del número de copias de la mayoría de exones del gen NF1 usando la técnica MLPA.

Amplificación por PCR del cDNA del gen SPRED1 (NM_152594.2) y análisis mutacional por secuenciación directa. Estudio del número de copias de todos los exones del gen SPRED1 usando la técnica MLPA. Las mutaciones han sido nombradas de acuerdo a las guías de la Human Variation Society (<http://www.hgvs.org/>)¹⁷³. 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.

5.4.2. Encuesta de satisfacción

Desde agosto de 2012 se entregan en la unidad de neuropediatría hojas informativas para padres y profesionales de “Neurofibromatosis tipo 1” y desde septiembre de 2014 de “Síndrome de Legius”.

En ellas se explica en qué consiste la entidad, las pruebas diagnósticas que precisarán realizarse a lo largo de su seguimiento, así como los diferentes controles que se llevarán a cabo tanto en consultas externas hospitalarias como en atención primaria (Anexo 2).

Para analizar el grado de satisfacción de las familias de los niños que forman parte de la muestra estudiada se elaboró una encuesta que valora el grado de satisfacción sobre las hojas de información entregadas “Neurofibromatosis tipo 1” y “Síndrome de Legius” y la información recibida por parte de los profesionales sanitarios. En noviembre de 2015 se diseñaron los cuestionarios para remitir a las familias de los niños incluidos en el estudio.

El cuestionario (Anexo 4) consta de 12 preguntas diferentes que presentan respuestas en escala numérica según grado de satisfacción y respuestas cerradas si/no.

Se redactó una hoja de presentación para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años (Anexo 5) así como el consentimiento informado para su realización (Anexos 6 y 7). El consentimiento informado fue firmado por los padres y/o tutores y por el paciente en caso de ser mayor de 12 años.

Al inicio del proyecto se enviaron y entregaron en consulta unas encuestas piloto para comprobar su comprensión. Posteriormente se procedió al envío por correo convencional y/o a la cumplimentación presencial en la consulta durante el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2018 a los niños que seguían en dicho periodo control en la Unidad de neuropediatría.

Una vez completadas las encuestas se procedió a la recogida y análisis de los datos obtenidos, cuyos resultados son presentados en el proyecto de tesis doctoral en la sección resultados.

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización de la base de datos se ha utilizado Microsoft Access y para la realización del análisis estadístico con los gráficos, el estudio descriptivo y analítico se ha utilizado el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 23.0 para Windows.

El límite mínimo de significación estadística que se ha aceptado en todo el cálculo estadístico ha sido del 95% ($p < 0,05$).

5.5.1. Estudio descriptivo

Las variables cualitativas se han expresado en frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas en forma de medidas de valor central y de dispersión.

5.5.2 Estudio analítico

Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos: Las variables cualitativas se han presentado mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría. Las variables estudiadas cuantitativas han sido exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov–Smirnov. (Prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se han dado indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

La asociación entre los factores se ha investigado mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables sean cualitativas (Chi cuadrado, prueba exacta de Fisher), comparaciones de medias cuando una de ellas sea cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no siguen distribución normal el test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis), y correlaciones bivariadas (Coeficiente de correlación de Pearson) cuando ambas sean cuantitativas o, si no se cumplen las condiciones de aplicación, la correlación de Spearman. En el caso de muestras pareadas se aplican los correspondientes test.

Para estudiar la relación de cada variable controlando el posible efecto causado por terceras variables se ha completado el análisis mediante modelos de regresión logística, tomando como variable dependiente la presencia o no de una patología. Los efectos se han considerado significativos si $p < 0,05$, en el caso de comparaciones múltiples, se ha aplicado la corrección de Bonferroni y los valores de p son de dos colas.

5.6. ASPECTOS ÉTICOS

5.6.1. Consentimiento informado y encuesta de satisfacción

- Se procede a la revisión de historias clínicas de pacientes controlados en consultas externas de la Unidad de neuropediatría, oncopediatría y endocrinología del Hospital Universitario Infantil Miguel Servet.
- Se realizan encuestas anónimas acerca de la satisfacción del paciente y sus familiares con el seguimiento e información recibida a lo largo de su control clínico (Anexo 4).
- Se solicita al representante legal del paciente menor la firma del Formulario de Consentimiento Informado y al paciente en caso de que sea mayor de 12 años de edad (Anexos 6 y 7), y una vez cumplimentado se entrega la encuesta de satisfacción custodiando el investigador en su poder el Consentimiento Informado firmado.

5.6.2. Evaluación por unidad de calidad asistencial y comité de ética

- Aprobación por parte de la Unidad de Calidad Asistencial HUMS Y Comité Ético de Investigación de Aragón (CEICA) de este estudio con número de expediente PI16/092 (Anexo 8).

5.6.3. Tratamiento de datos

- Los investigadores se comprometieron a recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad.
- Los investigadores del estudio garantizan la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio y velarán por que se cumpla en todo momento lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Los pacientes se identifican en la base de datos, mediante su fecha de nacimiento y número asignado al paciente.
- Se garantiza la total confidencialidad de los datos, en particular la identidad de los participantes, que no será comunicada a terceros. El uso de los datos será única y exclusivamente para los fines establecidos en el estudio. Se tomarán las medidas oportunas para proteger y prevenir el acceso a estos datos por parte de terceras partes no autorizadas.



6. RESULTADOS



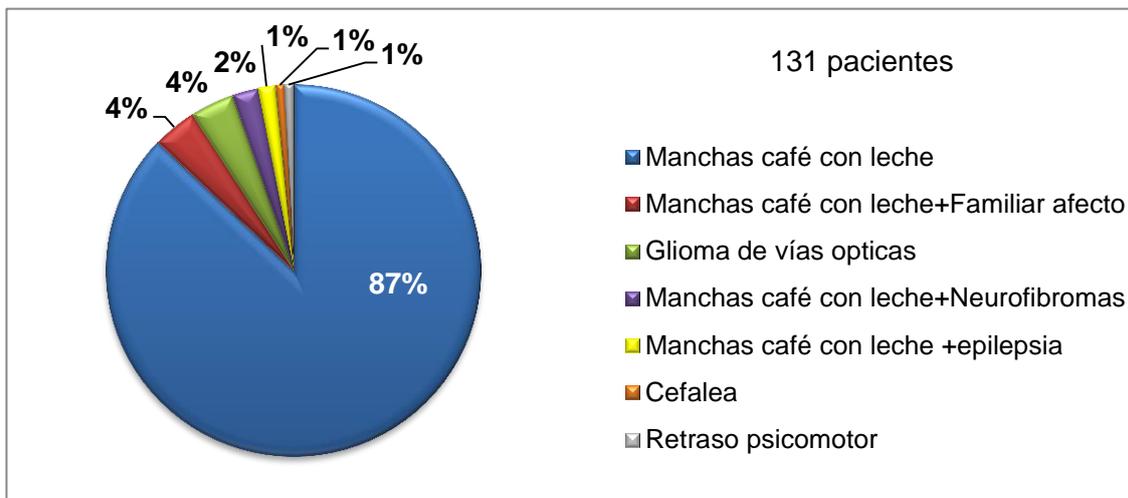


6. RESULTADOS

6.1. Derivación de los pacientes a la Unidad de neuropediatría

El principal motivo por el que estos pacientes fueron derivados a la Unidad de neuropediatría fue por la presencia de manchas café con leche (115 pacientes) entre otras manifestaciones como cefalea, retraso psicomotor y presencia de neurofibromas entre otras (Figura 4).

Figura 4. Motivo de derivación de los pacientes a la Unidad de neuropediatría



Los pacientes fueron derivados desde Centros de Salud en mayor frecuencia, 81 casos (61,8%), seguidos de planta de hospitalización, 23 casos (17,5%), otras consultas externas, 19 casos (14,5%) y otros centros hospitalarios, 8 casos (6,2%).

La edad media de la primera visita en consultas externas de la Unidad de neuropediatría fue de 4,11 años \pm 3,78 SDS con un límite entre 2 meses y 13,6 años en un periodo comprendido entre mayo de 1990 a diciembre de 2018.

6.2. Descripción de la muestra

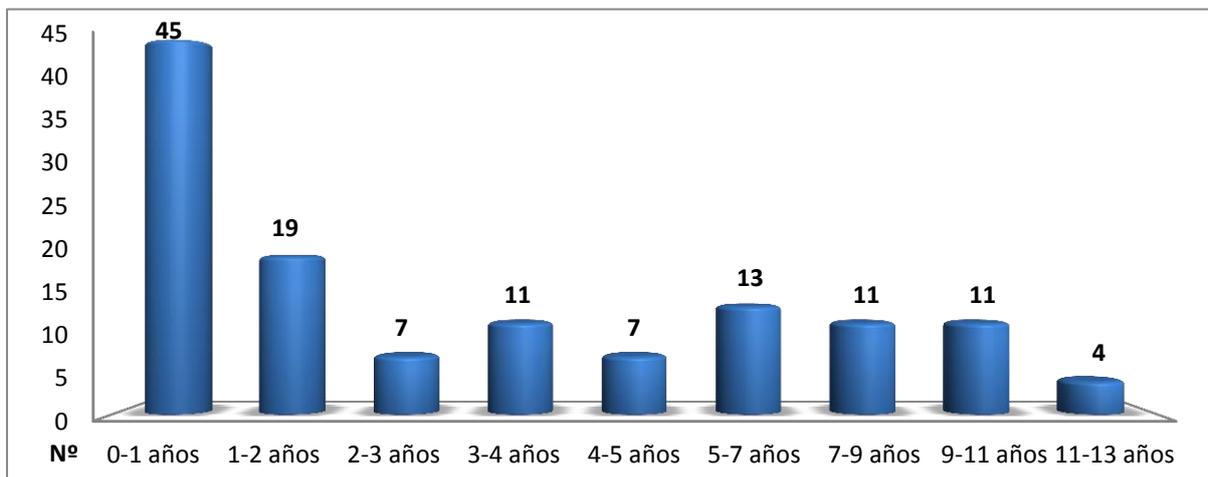
De la muestra estudiada, 128 pacientes de un total de 21.789 pacientes, (0,6%), incluidos en la base de datos desde mayo de 1990 al 31 de diciembre de 2018, presentan criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 y/o variantes con discreto predominio femenino, 68 niñas (53,1%) y 60 niños (46,9%)

6.3. Criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1, según la NIH consensus development conference de 1988¹⁴¹

- **Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en pacientes postpuberales:** Todos los pacientes (100%) con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 y variantes cumplían criterios de manchas café con leche, 68 niñas (53,1%) y 60 niños (46,9%).

La edad media en el momento de su identificación en consultas de neuropediatría es de 3,55 años \pm 3,46 SDS con un límite muy amplio de edad, entre el mes de vida y los 13 años, siendo este hallazgo más frecuente en el primer año de edad, 45 casos (35,15%). (Figura 5)

Figura 5. Distribución de la edad al diagnóstico de manchas café con leche por años.

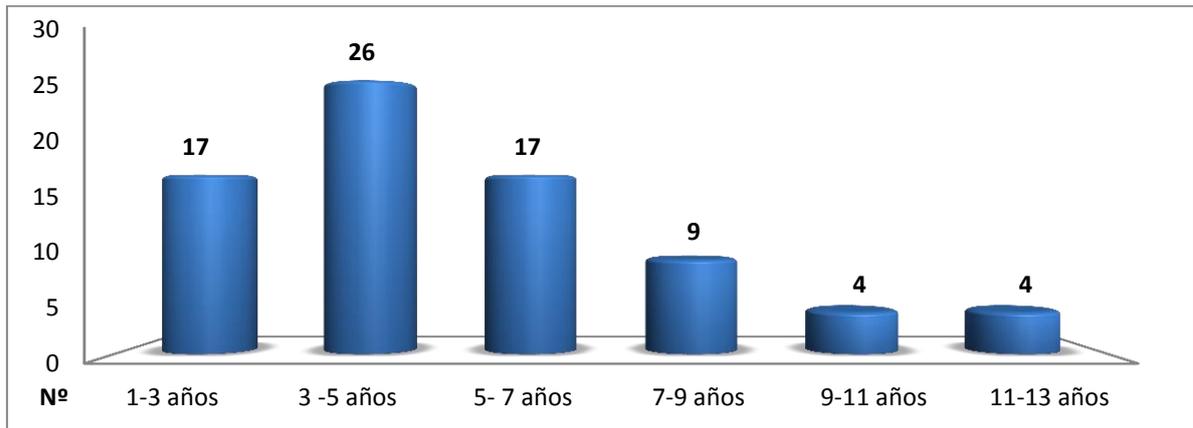


Los diagnósticos realizados en edades más avanzadas (por encima de los 5 años, 40 casos) se debe a que los pacientes eran remitidos de manera tardía a consultas externas sin poder comprobar la edad exacta de aparición de manchas café con leche. En todos los casos se ha recogido como edad de diagnóstico la primera visita realizada en consultas externas de neuropediatría.

- **Efélides axilares y/o inguinales:** En 77 niños afectados de NF1 (60,16%) se identificaron efélides a nivel axilar y/o inguinal con una edad media al diagnóstico (primera visita en consultas) de 5,16 años \pm 2,96 SDS (límite 1-13,5 años). Este diagnóstico es más frecuente entre los 3-5 años (33,76%) (Figura 6).

Se identificaron en 41 niñas (53,2%) y 36 niños (46,7%).

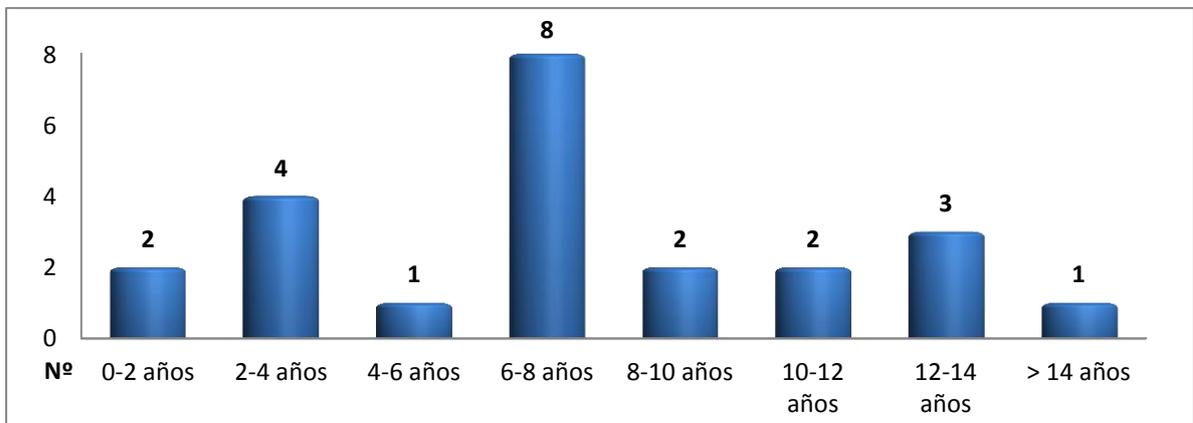
Figura 6. Distribución de la edad al diagnóstico de eférides por años.



- **Dos o más nódulos de Lisch en el iris:** 26 pacientes (20,3%) presentaban nódulos de Lisch a nivel del iris. La edad al diagnóstico se pudo recuperar en 23 pacientes, siendo de 7,29 años \pm 3,93 SDS (límite 8 meses-14,1 años).

El diagnóstico, por grupos de edad, era más frecuente entre los 6 y los 8 años de edad (Figura 7). No existía predominio respecto al sexo, niñas 13 (50%) y niños 13 (50%).

Figura 7. Distribución de la edad al diagnóstico de nódulos de Lisch por años.



- **Glioma de vías ópticas:** 22 pacientes afectados de NF1 (17,18%) presentaban glioma de vías ópticas, de localización predominante unilateral (Figura 8).

La edad media al diagnóstico fue de 7,35 años \pm 4,11 SDS (límite 2-15 años), siendo más frecuente el diagnóstico antes de los 8 años de edad, 14 casos (63,6%) (Figura 9).

Existe predominio femenino, 15 niñas (68,2%) respecto a 7 niños (31,8%)

Figura 8. Localización de los gliomas de vías ópticas.

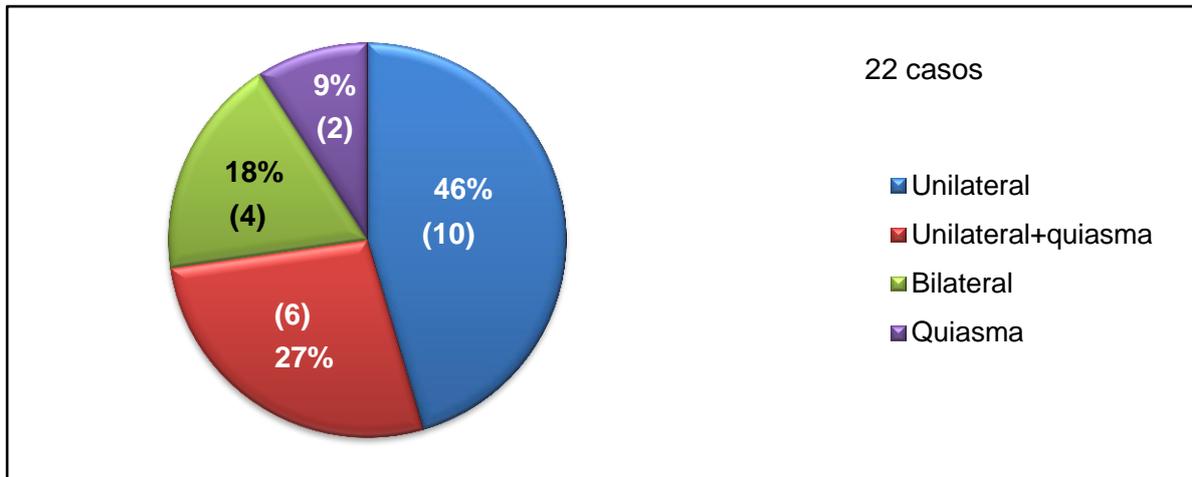
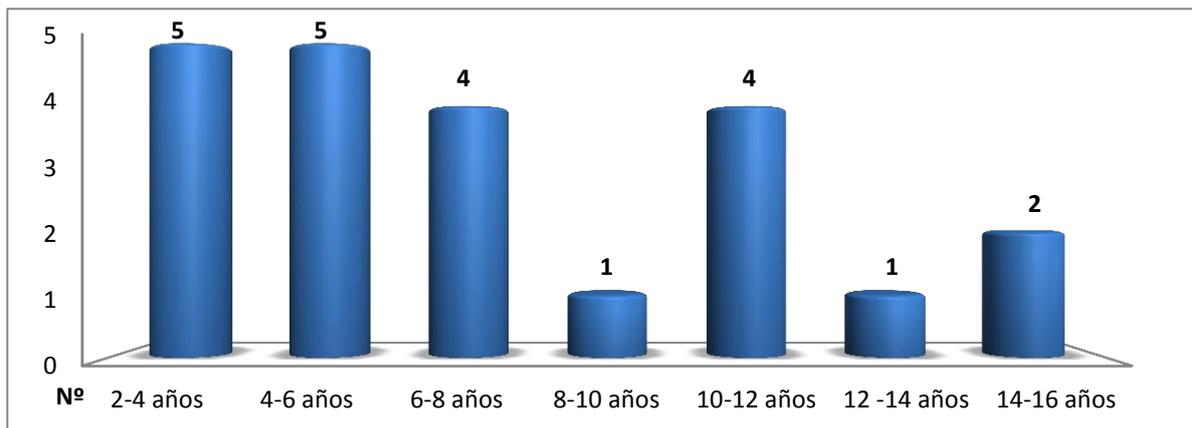


Figura 9. Distribución de la edad al diagnóstico de glioma óptico por años.



Los gliomas de vías ópticas fueron identificados por resonancia magnética cerebral como hallazgo casual en 13 casos.

Cuatro casos mostraron síntomas previos a la exploración oftalmológica, pérdida de agudeza visual en un caso y proptosis en 3 casos. De estos tres casos, un paciente presenta afectación extensa de nervio óptico izquierdo y quiasma con diagnóstico a los 2 años de edad, otro afectación de nervio óptico izquierdo con diagnóstico a los 4 años de edad y otro afectación bilateral de ambos nervios ópticos mayor en nervio óptico izquierdo con diagnóstico a los 3 años. La exploración oftalmológica evidenció atrofia papilar en 2 casos y edema de papila de ojo izquierdo en otro. Una paciente presentaba déficit visual aislado en ojo derecho siendo diagnosticada de glioma de nervio óptico bilateral a los 2 años de edad con atrofia parcial papilar en ambos ojos.

Cinco pacientes asintomáticos a nivel ocular o visual, inicialmente fueron orientados por la exploración oftalmológica, edema de papila en 3 casos, y atrofia papilar en 2 casos. Una paciente mostraba edema de papila de ojo izquierdo siendo diagnosticada a los 3 años y medio de glioma de nervio óptico izquierdo, otro niño afecto de NF1, edema de papila bilateral con afectación de ambos nervios ópticos de predominio derecho con diagnóstico a los 4 años de edad y otra paciente, edema de papila de ojo derecho con diagnóstico a los 14 años de glioma de nervio óptico.

La atrofia papilar se evidenció en 2 casos, atrofia papilar parcial de ojo izquierdo en una paciente con afectación bilateral y predominio de nervio óptico izquierdo con diagnóstico a los 5 años y medio de edad y una paciente con diagnóstico a los 5 años de glioma de nervio óptico derecho con atrofia parcial papilar derecha.

Se trataron 9 casos, siendo la quimioterapia con la combinación terapéutica de carboplatino y vincristina la opción utilizada en 7 casos. Uno de los pacientes precisó enucleación de ojo izquierdo debido a importante extensión tumoral a pesar de tratamiento con quimioterapia.

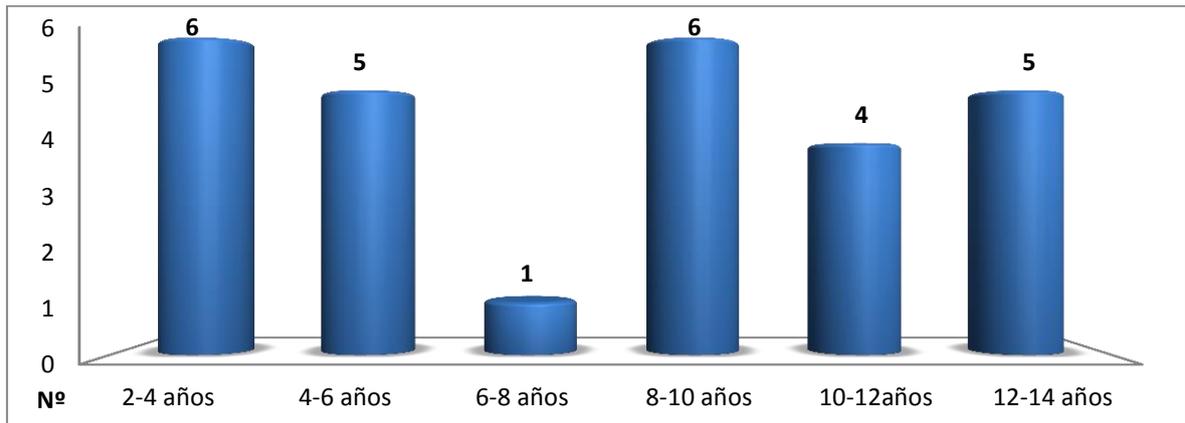
Una paciente fue intervenida con exéresis tumoral retrobulbar con secuela de amaurosis de ojo derecho a los 4 años de edad y otra paciente se trató con corticoterapia seguida de radioterapia con regresión parcial de la tumoración a los 13 años de edad. El resto de pacientes no recibieron tratamiento, sin presentar cambios en la evolución del glioma óptico.

Es de destacar, un paciente no controlado desde la edad pediátrica con glioma óptico derecho y glioma de cápsula interna izquierda, que acudió a la edad de 36,5 años a la consulta tras derivación de su hijo de 5 meses por presentar manchas café con leche. Se objetivó en una RM solicitada por su médico de Atención Primaria (tras 13 años sin control), una regresión total de glioma óptico derecho y una disminución de tamaño de glioma de cápsula interna izquierda¹⁷⁴.

- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme: 27 pacientes presentaban neurofibromas cutáneos (21%) localizados principalmente en tronco. La edad media al diagnóstico fue de 7,83 años \pm 3,79 SDS (límite 2,5-14 años), estando presentes en 12 niñas (44,4%) y 15 niños (55,6%).

La distribución por grupos de edad queda reflejada en la Figura 10.

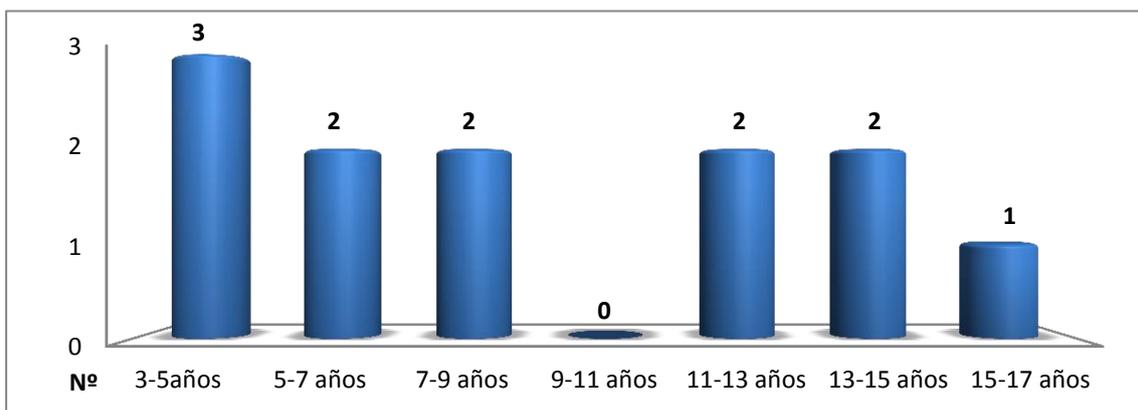
Figura 10. Distribución de la edad al diagnóstico de neurofibromas cutáneos por años.



Diez casos recibieron tratamiento con resección quirúrgica por producir dolor o presentar rápido crecimiento estando localizados en extremidades superiores en 3 casos, en tronco, 3 casos, 1 caso en extremidades inferiores, 1 caso en cara, 1 caso en cráneo y 1 en región laterocervical (Tabla 6).

Los neurofibromas plexiformes estaban presentes en 12 pacientes (9,3%). La edad media al diagnóstico fue de 8,65 años \pm 4,26 SDS, (límite 3–15,4 años) con predominio femenino, 10 casos (83,3%) (Tabla 6). La edad al diagnóstico por grupos de edad se puede observar en la Figura 11.

Figura 11. Distribución de la edad al diagnóstico de neurofibromas plexiformes por años.



La clínica más frecuente fue la aparición de un bultoma en el área afecta. Tres pacientes, presentaron dolor acompañado de otras manifestaciones como cifosis dorsal en un caso, por presencia de neurofibroma plexiforme dorsal. Los otros 2 casos presentaron claudicación y limitación de la marcha por presencia de neurofibromas plexiformes paraespinales lumbares.

El tratamiento fue en la mayoría de los casos quirúrgico, asociando quimioterapia en un caso a los 5 años y medio de edad. En la Tabla 6, quedan resumidas las características de los pacientes con neurofibromas plexiformes. Un niño, presenta crecimiento exponencial de neurofibroma plexiforme en mediastino posterior que ocupaba la práctica totalidad de hemitórax derecho con diagnóstico a los 10 años de edad de neurofibrosarcoma. Fue intervenido con resección del 97% de la masa tumoral, pero presentó recidiva al año siguiente con solo resección posterior del 20% de la tumoración siendo finalmente éxitus a los 11 años y medio de edad (Figura 12).

Figura 12. Neurofibroma plexiforme en mediastino.



Ninguno de los pacientes con neurofibromas plexiformes a nivel espinal, presentaba características para incluirse dentro de la llamada neurofibromatosis espinal.

En 4 pacientes de los anteriormente comentados existía asociación entre la presencia de neurofibromas plexiformes y cutáneos, 3 niñas y 1 niño.

Una paciente presentaba asociación entre neurofibroma plexiforme en extremidad superior derecha y neurofibroma cutáneo localizado en cara, otra paciente 2 neurofibromas cutáneos en tronco y un neurofibroma retroauricular derecho, otra un neurofibroma cutáneo en tronco y neurofibroma plexiforme en pie derecho y un varón neurofibroma plexiforme paraespinal lumbar con varios neurofibromas cutáneos en tronco.

Tabla 6. Características de neurofibromas cutáneos y plexiformes de niños con neurofibromatosis tipo 1.

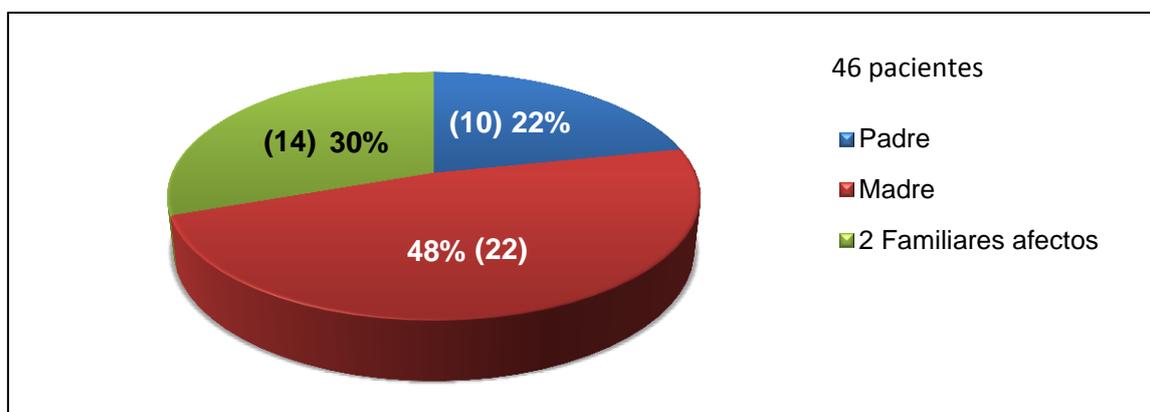
	Sexo (%)	Edad Media (años) ± SDS	Localización (Nº)	Tratamiento (Nº)
Neurofibromas cutáneos	Niñas 12 (44,4%) Niños 15 (55,6%)	7,83 ± 3,79 (Límite 2,5-14 años)	Tronco 13 Tronco+EESS 5 Tronco+EEII 3 Cara/cráneo 4 Laterocervical 1 Pie 1	Cirugía 10 No 17
Neurofibromas Plexiformes	Niñas: 10 (83,3%) Niños: 2 (16,7%)	8,65 ± 4,26 (Límite 3–15,4 años)	Paraespinal 4 EESS 2 EEII 3 Tronco 1 Retroauricular 1 Cervical 1	Cirugía 5 (1 éxito) Cirugía+Quimio 1 Quimio 1 No 5

*Nº: Número de pacientes. EEES: Extremidades superiores EEII: Extremidades inferiores.

- **Displasia ósea:** En ningún paciente se identificó displasia ósea característica.

- **Familiar de primer grado afecto:** En la muestra, 46 pacientes (35,9%) presentaban familiares de primer grado afecto, con predominio de afectación materna 22 casos, padre 10 casos y 2 familiares afectados (1 progenitor y hermano) 14 casos (Figura 13).

Figura 13. Distribución de los familiares de primer grado afectados de neurofibromatosis tipo 1.



En aquellos casos con 2 familiares afectados, 10 casos presentaban antecedente familiar materno, y 4 casos antecedente familiar paterno.

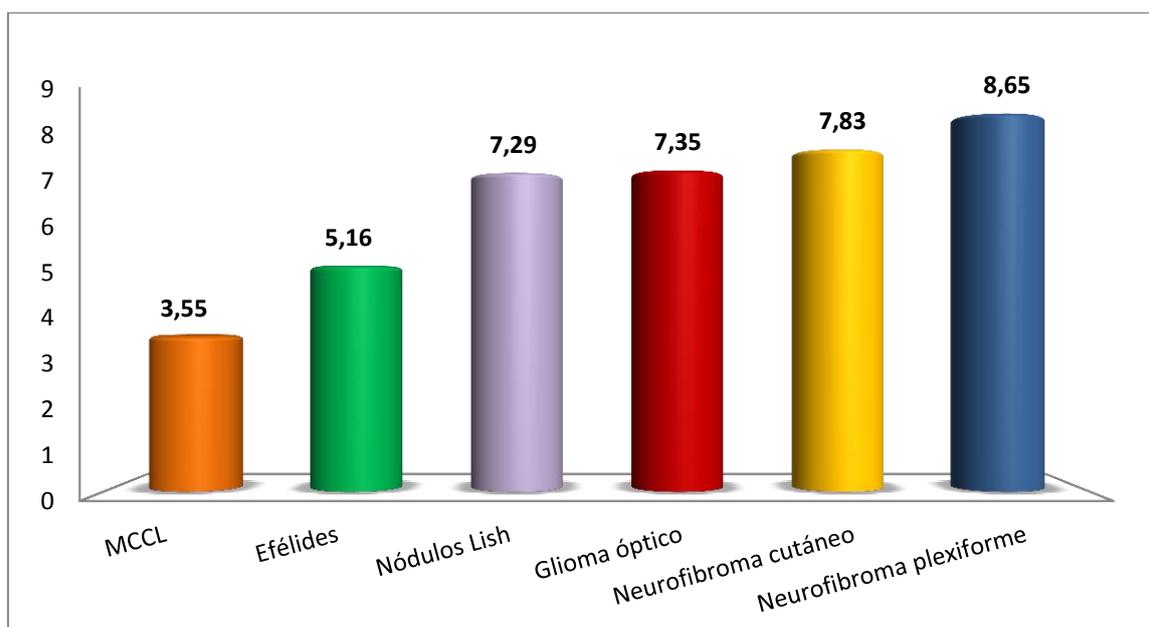
En total 32 casos con NF1 (69,6%) eran heredados de la madre y 14 casos (30,4%) del padre. 79 pacientes no presentaban familiares de primer grado afectados y 3 casos presentaban antecedente de adopción sin conocerse los datos de sus familiares biológicos.

6.4. Edad de diagnóstico y cumplimiento de los criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1

En el caso de los pacientes con NF1, el orden de aparición de los criterios clínicos diagnósticos suele ser, según la edad media calculada (Figura 14):

- 1) Manchas café con leche
- 2) Efélides axilares
- 3) Nódulos de Lisch
- 4) Glioma óptico
- 5) Neurofibromas cutáneos
- 6) Neurofibromas plexiforme.

Figura 14. Distribución por edad media (años) al diagnóstico de los criterios clínicos de neurofibromatosis tipo 1.



*MCCL: Manchas café con leche.

6.5. Cumplimiento de número de criterios clínicos de neurofibromatosis tipo 1

La Tabla 7 recoge el número de criterios clínicos de NF1 que los pacientes cumplían en la última visita. Los criterios aumentan a medida que los pacientes cumplen años.

Tabla 7. Edad media y número de pacientes según número de criterios clínicos que presentaban en la última visita en la Unidad de neuropediatría.

Nº criterios	Nº Pacientes (%)	Edad media*± SDS
1 criterio (MCCL*)	12 (9,4%)	7,32 años ± 5,67 (Límite 1- 17 años)
2 criterios	48 (37,5%)	10,12 años ± 4,60 (Límite 1- 23,9 años)
3 Criterios	41 (32,03%)	11,45 años ± 4,30 (Límite 3- 20,7 años)
4 criterios	22 (17,1%)	13,27 años ± 6,84 (Límite 4 -36,5 años)
5 criterios	5 (3,9%)	13,53 años ± 2,53 (Límite 9 -15,6 años)

* Edad media (años) en la última visita en Unidad de neuropediatría . MCCL: Manchas café con leche. SDS: Standard Deviation Score.

La edad media al diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 es de $4,43 \pm 3,38$ SDS (límite 6 meses -14,5 años) con un tiempo medio de seguimiento de $6,92 \pm 4,90$ SDS (límite 1 mes-20,9 años).

Si tenemos en cuenta el diagnóstico por años, se objetiva una disminución de la edad media en el rango comprendido entre 2010 y 2018 con una edad media al diagnóstico de $4,02$ años $\pm 3,36$ SDS, comparado con $4,70$ años $\pm 3,16$ SDS de la década de los 2000 hasta 2010 y de $4,69$ años $\pm 3,54$ SDS de la década de 1990 hasta el año 2000.

De los 128 pacientes con criterios clínicos de NF1 controlados desde mayo de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2018, 41 fueron dados de alta con una edad media al alta

de 15,63 años \pm 2,68 SDS (límite 8,1 – 23,9 años). 20 pacientes no vuelven a consulta con una edad media en la última visita de 8,08 años \pm 2,96 SDS (límite 2,3 -12,9 años). 10 pacientes son derivados para seguimiento a otros hospitales de la comunidad con edad media en la última visita de 8,39 años \pm 3,73 SDS (límite 1,4-16,3 años) y 7 pacientes son derivados para seguimiento por otra unidad, oncopediatria, con una edad media en la última visita de 7,35 años \pm 3,88 SDS (límite 1,1-12,4 años).

Actualmente siguen en control 50 pacientes (39%), con predominio femenino, 34 niñas (68%) y 16 niños (32%) con una edad media en la última visita de 9,27 años \pm 4,16 SDS (Límite 1,5 años-17,5 años).

6.6. Estudio genético

Se realizó estudio genético a 118 pacientes de los 128 diagnosticados de neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes (90,6%).

Se identificó mutación patogénica en 97 casos de los 128 pacientes (75,7%).

Inicialmente el estudio genético identificó mutación en 86 casos. Se trató de repetir el estudio genético en los 42 casos con estudio genético negativo previo al 2014 o no realizado. Tras contactar con 26 de ellos, aceptaron repetir el estudio 12 casos, identificándose mutación en 11 casos. El paciente con estudio genético negativo presentaba cuadro compatible con neurofibromatosis segmentaria.

Las mutaciones fueron de novo en 58 pacientes (59,8%) y heredadas en 36 pacientes (37,1%), 26 casos heredados de la madre y 10 casos del padre. Tres pacientes fueron adoptados por lo que se desconocen antecedentes familiares (3,1%).

A continuación, se exponen en la Figura 15, las mutaciones identificadas en los pacientes NF1 y en la Tabla 8, la nomenclatura y localización de las mismas.

Figura 15. Tipo de mutaciones identificadas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

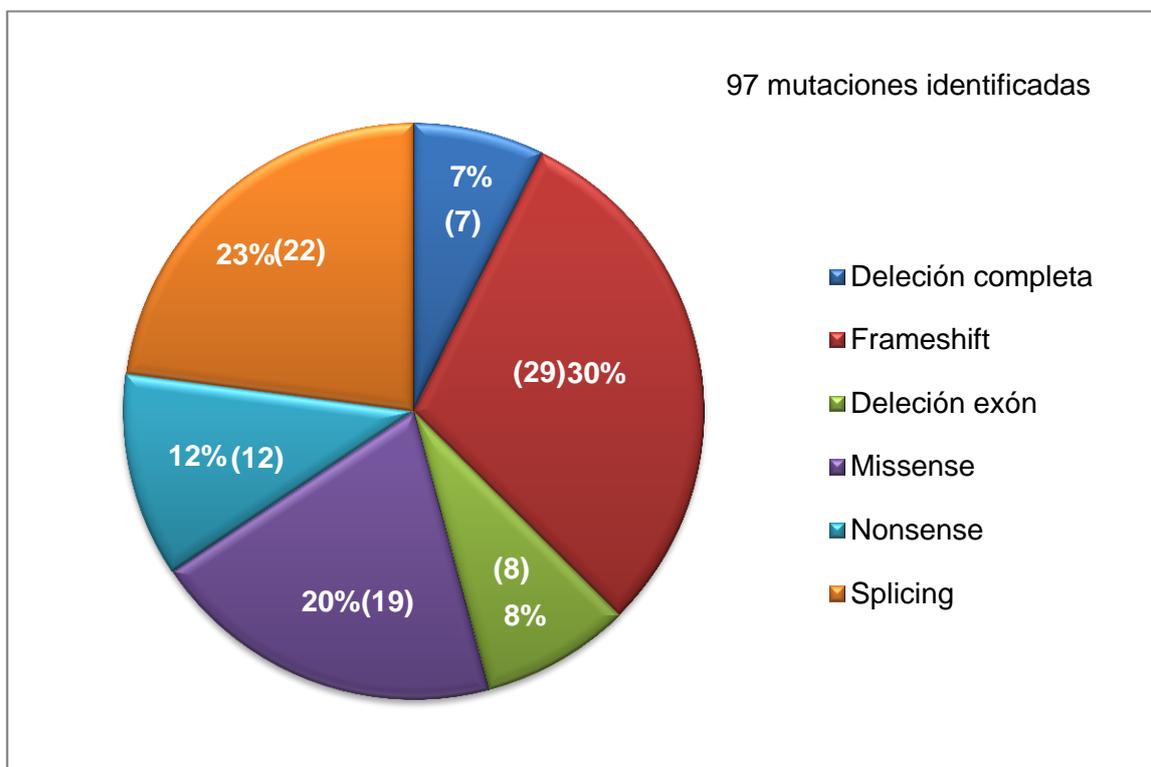


Tabla 8. Tipo de mutación, nomenclatura y localización de las mutaciones en el gen NF1.

Nº	Tipo mutación	Nomenclatura	Exón	Intrón
1.	Missense	c.1381C>T(p.Arg461Ter)	12	
2.	Missense	c.1721+3A>G		15
3.	Nonsense	c.7993C>T(p.Gln2665XTer)	46	
4.	Nonsense	c.7993C>T(p.Gln2665XTer)	46	
5.	Missense	c.1381C>T(p.Arg461Ter)	12	
6.	Missense	c.247C>T(p.Gln83Ter)	3	
7.	Nonsense	c.2356C>T(p.Q786Ter)	15	
8.	Splicing	c.2410_2414A>G		20
9.	Missense	c.3566A>G(p.Gln1189Arg)	27	
10.	Frameshift	c.750dupT	6	
11.	Missense	c.1A>G(p.Met1Val)	1	
12.	Frameshift	c.499_502delTGTT(p.Cys167fs)	4	
13.	Frameshift	c.1756_1759del(p.Thr586fs)	12	
14.	Nonsense	c.2970_2972del(p.Met992del)	22	
15.	Splicing	c.6792C>A (p.Tyr2264Ter)	37	
16.	Missense	c.1A>G(p.Met1Val)	1	
17.	Missense	c.1885G>A(p.Gly629Arg)	17	
18.	Missense	c.4553T>G (p.Ile1518Ser)	34	
19.	Frameshift	c.4419_4420del (p.His1473fs)	26	
20.	Delección completa			
21.	Frameshift	c.7251_7254dupCTTA	40	
22.	Missense	c.3104T>A(p.Met1035Lys)	18	
23.	Frameshift	c.2027_2028delCCinsa	13	
24.	Splicing	c.1260+1G>T		9
25.	Frameshift	c.1440dupA	13	
26.	Frameshift	c.4872delT(p.Asp1715fs)	28	
27.	Frameshift	c.1831_1841del11	21	
28.	Frameshift	c.2033dupC(p.Ile679fs)	18	
29.	Nonsense	c.2858T>A(p.Leu953Ter)	17	
30.	Splicing	c.1721+3A>G		11
31.	Frameshift	c.5906delC(p.1969Hfs)	40	
32.	Delección completa			
33.	Delección completa			
34.	Frameshift	c.4773+2A>G		27
35.	Splicing	c.6756+3A>G	36	
36.	Frameshift	c.1511delC(p.Ser504fs)	10	
37.	Frameshift	c.1667_1670del(p.Asp556fs)	14	
38.	Frameshift	c.180delT	2	
39.	Frameshift	c.6789_6792del(p.Tyr2264fs)	37	
40.	Missense	c.2850G>C (p.Gln950His)	16	
41.	Frameshift	c.5147dupT	37	
42.	Frameshift	c.8201delA(p.Pro2734fs)	48	

Nº	Tipo mutación	Nomenclatura	Exón	Intrón
43.	Splicing	c.3975_3979delGTTAG	30	
44.	Splicing	c.6792C>A (p.Tyr2264Ter)	37	
45.	Delección exón		33	
46.	Frameshift	c.7775delC	44	
47.	Delección exón	c.1020_1021delTG	7	
48.	Frameshift	c.2003dup (p.Asp668glufs)	18	
49.	Splicing	c.5207T>G (p.Val1736Gly) SI	29	
50.	Frameshift	c.7721_7722del (p.Lys2574fs)	44	
51.	Frameshift	c.246_247delTC(p.Gln83fs)	3	
52.	Splicing	IVS29+1G>A		29
53.	Delección exón	c.1093_1094delTC	8	
54.	Missense	c.4319t>A (p.Met1440Lys) SI	25	
55.	Frameshift	c.7519delC(p.Gln2507fs)	42	
56.	Missense	IVS4b+56>A		4
57.	Nonsense	c.6791dupA (p.Tyr2264Ter)	37	
58.	Splicing	c.6792C>A (p.Tyr2264Ter)	37	
59.	Missense	c.6858+2T>C		45
60.	Delección exón	c.3222_3228delAGCAGTA	19	
61.	Splicing	IVS9-2A>G		9
62.	Splicing	c.5547_10T>G	30	
63.	Splicing	IVS7+13G>A		7
64.	Splicing	c.6792C>A(p.Tyr2264Ter)	37	
65.	Frameshift	c.5436delT	38	
66.	Splicing	c.6792C>A(p.Tyr2264Ter)	37	
67.	Frameshift	c.4312_4314del (p.Glu1438fs)	25	
68.	Frameshift	c.5805delA	31	
69.	Nonsense	c.1039C>T(p.Gln347Ter)	9	
70.	Frameshift	c.4452del (p.Phe1484fs)	26	
71.	Nonsense	p.R461X(p.Arg461Ter)	12	
72.	Missense	IVS1-2A>G		2
73.	Splicing	c.480-5T>G		4
74.	Nonsense	p.W1048X	24	
75.	Missense	IVS1-2A>G		9
76.	Splicing	c.3497-1G>A		20
77.	Delección exón	c.3456_3450delACTC	20	
78.	Splicing	c.4367+1G>T		33
79.	Splicing	IVS10b+1159C>T		10
80.	Splicing	IVS4b+5G>A		4
81.	Missense	c.5125A>C(p.Thr1709pro)	28	
82.	Nonsense	c.1318C>T(p.Arg440Ter)	12	
83.	Nonsense	c.7285C>T(p.Arg2429Ter)	50	
84.	Delección exón	c.162del(p.Ile55del)	2	
85.	Missense	c.3916C>T(p.Arg1306Ter)	29	
86.	Delección multiexón		37-58	36

Nº	Tipo mutación	Nomenclatura	Exón	Intrón
86.	Delección exón	c.2970_2972del(p.Met992del)	17	
87.	Splicing	IVS17-2A>G		17
88.	Delección completa			
89.	Frameshift	c.1020_1021delTG (p.Ala481fs)	7	
90.	Nonsense	c.4424delT	26	
91.	Missense	c.4084C>T(p.Arg1362Ter)	30	
92.	Delección exón	c.2970_2972del (p.Met992del)	17	
93.	Delección completa			
94.	Delección completa			
95.	Splicing	c.1641+1G>T		10
96.	Frameshift	c.499_502delTGTT (p.Cys167fs)	4	

*86. Delección en heterocigosis de los exones 37-58 del gen NF1. Además, se identifican delecionadas las sondas localizadas en el intrón 36 y en la región downstream del gen. SI: Significado incierto.

Dos pacientes presentan mutaciones, una de tipo splicing y otra de tipo missense que figuran en la base de datos ClinVar como de significado clínico incierto, aunque en nuestro caso dado que los pacientes cumplían criterios clínicos diagnósticos de NF1 las hemos considerado responsables del cuadro.

Siete pacientes (72,2%), presentaban una delección del al menos 1,4 megabases, lo que podría considerarse un síndrome de microdelección. En 3 casos (42,8%) se identificaba trastorno por déficit de atención e hiperactividad asociado en una de las pacientes a la presencia de varios neurofibromas cutáneos generalizados. Un paciente presentaba de forma aislada un neurofibroma cutáneo. No se identificaron otras alteraciones como discapacidad intelectual, malformaciones cerebrales ni signos de malignización representativas de este síndrome.

Cuatro pacientes presentaban la mutación en el exón 17 p.Met992del, asociada en la literatura con un fenotipo leve caracterizado por la presencia de manifestaciones cutáneas como manchas café con leche y efélides sin presencia de neurofibromas cutáneos ni plexiformes, pudiendo confundir el cuadro con un síndrome de Legius. En el caso de nuestra muestra los dos pacientes portadores de dicha mutación no presentaban neurofibromas de ningún tipo pero uno de ellos desarrolló un glioma de vías ópticas.

El exón en el que se localizan mayor número de mutaciones lo constituye el número 37, 8 casos, en 7 casos asociado a la mutación en p.Tyr2264Ter. Esta mutación se ha relacionado con la presencia de efélides (6 casos, 85,7%), neurofibromas cutáneos y plexiformes (3 casos para ambas muestras, 42,6%) y presencia de hiperintensidades en secuencia T2 de RM (3 casos, 42,6%).

Las características de los 31 (24,21%) pacientes con estudio genético negativo previo a 2014 o no realizado figuran en la Tabla 9.

Tabla 9. Características clínicas y genéticas de los pacientes con estudio genético negativo o no realizado.

Nº	Criterios clínicos NF1	Estudio genético NF1*	Estudio genético Legius
1	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo	No realizado
2	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. Familiar de primer grado afecto	Negativo	No realizado
3	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo	No realizado
4	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. Nódulos de Lisch	Negativo	No realizado
5	1. Manchas café con leche 2. Glioma del nervio óptico	Negativo	No realizado
6	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. >2 Neurofibromas cutáneos y/o plexiforme 4. Glioma de nervio óptico	Negativo	No realizado
7	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. >2 Neurofibromas cutáneos y/o plexiforme	Negativo	No realizado
8	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. Nódulos de Lisch 4. Familiar de primer grado afecto	No realizado Padre genética positiva	No realizado
9	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. Nódulos de Lisch 4. >2 Neurofibromas cutáneos y/o plexiforme	Negativo	No realizado
10	1. Manchas café con leche 2. Efélides	No realizado	No realizado
11	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo	No realizado
12	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. >2 Neurofibromas cutáneos y/o plexiforme	Negativo	No realizado
13	1. Manchas café con leche 2. Familiar de primer grado afecto	Negativo	No realizado

14	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. Familiar de primer grado afecto	Negativo	No realizado
15	1. Manchas café con leche 2. Glioma óptico 3. Familiar de primer grado afecto	No consta	No realizado
16	1. Manchas café con leche 2. >2 Neurofibromas cutáneos y/o plexiforme	No consta	No realizado
17	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo**	Negativo
18	1. Manchas café con leche 2. Glioma óptico 3. Familiar de primer grado afecto	No consta	No realizado
19	1. Manchas café con leche 2. Efélides	No consta	No realizado
20	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. Familiar de primer grado afecto 4. >2 Neurofibromas cutáneos y/o plexiforme	No consta	No realizado
21	1. Manchas café con leche 2. Efélides	No consta	No realizado
22	1. Manchas café con leche 2. Efélides	No consta	No realizado
23	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. Familiar de primer grado afecto	No consta	No realizado
24	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo	No realizado
25	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo** (compatible NF segmentaria)	No realizado
26	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo**	Negativo
27	1. Manchas café con leche (< 7 años)	Negativo **	Negativo
28	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo **	Negativo
29	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo **	Negativo
30	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo **	Negativo
31	1. Manchas café con leche 2. Efélides	Negativo **	Negativo

*NF1: Neurofibromatosis tipo 1. Estudio genético NF1: Estudio genético para la detección de deleciones de gran tamaño a partir de DNA y estudio de toda la parte codificante del gen a partir de RNA (técnica de SSCA). Se calcula que así se detectan el 70% mutaciones responsables. ** Estudio genético negativo (Compatible NF segmentaria): Extracción de RNA de cultivos de linfocitos tratados con puromicina. Amplificación por PCR del cDNA del gen NF1 (NM_00267.3) y análisis mutacional por secuenciación directa. Extracción de DNA de sangre total. Estudio del número de copias de la mayoría de exones del gen NF1 usando la técnica MLPA.*** Estudio genético Legius: Amplificación por PCR del cDNA del gen SPRED1 (NM_152594.2) y análisis mutacional por secuenciación directa. Estudio del número de copias de la mayoría de exones del gen SPRED1 usando la técnica MLPA.

6.7. MANIFESTACIÓN SISTÉMICA

6.7.1. Manifestaciones Neurológicas

Las manifestaciones neurológicas identificadas en los niños con NF1 constan en la Tabla 10.

Tabla 10. Manifestaciones neurológicas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

	Nº casos (%)	Edad media (años) ± SDS	Sexo (%)	Tipo (Nº)	Tratamiento
Macrocefalia	48 (37,5%)		Niños 30 (62,5%) Niñas 18 (37,5%)	38 >2SDS 10 > 3 SDS	NO
Cefalea	24 (18,75%)	8,31 ± 2,41 (Límite 3,1 – 13 años)	Niños 11 (45,8%) Niñas 13 (54,2%)		AINES 16 AINES +Profilaxis 3
Déficit motor	8 (6,25%)	3,6 ± 2,52 (Límite 7 meses– 9años)	Niños 6 (75%) Niñas 2 (25%)	Torpeza motora 5 Tetraparesia 1 Temblor esencial 2	5 casos Atención Temprana
Epilepsia	6 (4,68%)	3,88 ± 1,15 (Límite 1 – 5,2 años)	Niños 3 (50%) Niñas 3 (50%)	Ausencia 1 Rolándica 1 Otras 4	Valproato 4 Levetiracetam1 Politerapia 1

Nº: Número. SDS: Estándar Deviation Score.

Cefalea

La cefalea se ha asociado con alteraciones estructurales en 11 casos: dos anomalías de Chiari, dos afectos por siringomielia, 1 anomalía de Virchow Robin, cuatro gliomas de vías ópticas y dos gliomas cerebrales. Predomina la cefalea de tipo tensional, 19 casos, respecto a la migraña, 5 casos, con un ligero predominio de niñas, 13 pacientes. El tratamiento sintomático suele ser eficaz a excepción de 3 casos que han precisado tratamiento preventivo, uno de ellos con flunaricina y otros 2 con gabapentina con adecuada respuesta.

Déficit motor

El déficit motor se manifestaba como torpeza motora más frecuentemente, a excepción de un caso de tetraparesia espástica en una paciente con encefalopatía epiléptica de inicio a los 6 meses de edad con antecedente de prematuridad de 35+3 semanas de edad gestacional. Dos pacientes presentaban temblor esencial con antecedentes familiares en ambos casos de temblor.

Epilepsia

La epilepsia estaba presente en 6 casos, con predominio de crisis generalizadas (4 pacientes) una de ellas afecta de una encefalopatía epiléptica refractaria a tratamiento comentada con anterioridad y 3 casos con diagnóstico a los 5 años, 4 años y medio y 4 años de edad. Estos pacientes iniciaron tratamiento con ácido valproico con adecuada respuesta pudiendo retirar el tratamiento tras 2 años sin crisis. Un paciente fue diagnosticado a los 4 años de epilepsia rolándica e inició tratamiento en 2015 con levetiracetam.

Otra paciente fue diagnosticada de epilepsia ausencia a los 3 años y medio de edad iniciando tratamiento con ácido valproico que se pudo retirar tras permanecer 2 años sin crisis.

6.7.2. Alteraciones estructurales identificadas en resonancia magnética

Las alteraciones estructurales cerebrales y medulares identificadas en la resonancia magnética de niños con NF1 figuran en la Tabla 11.

Tabla 11. Alteraciones estructurales cerebrales y medulares identificadas en la resonancia magnética realizada en 85 pacientes.

	Nº (%)	Edad media (años) \pm SDS	Sexo (Nº,%)	Localización(Nº)	Tratamiento
Hiperintensidad T2	60 (70,5% RM) (46,8% NF1)		Niños 29 (48,4%) Niñas 31 (51,6%)	Ganglios basales 22 Núcleo dentado 8 cerebelo 27 Tálamo 3	No
Otras alteraciones estructurales intracraneales	14 (16,5% RM) (10,93% NF1)	7,64 \pm 3,96 (Límite 9 m–15 años)	Niños 9 (64,3%) Niñas 5 (35,7%)	Anomalia Chiari 4 Quistes aracnoideos 3 Virchow Robin 2 Hidrocefalia 2 Cavernomatosis 1 Siringomielia 2	No
Otros gliomas	4 (3,1% NF1)	6,42 \pm 5,41 (Límite 2-8 años)	Niños 2(50%) Niñas 2 (50%)	Hemisferio cerebral 2 Medular 1 Troncoencéfalo 1	Cirugía 1 Trametinib tras cirugía 1 Quimioterapia1

*Nº: Número. SDS: Estándar Deviation Score.m: Meses

Se realizó RM cerebral a 85 pacientes (66,4%). Entre los hallazgos encontrados predominaron las hiperintensidades en secuencia T2, gliomas de nervio óptico y alteraciones estructurales intracraneales (Tabla 11). Las alteraciones estructurales como el caso de la anomalía de Chiari 1, la presencia de quistes aracnoideos y la siringomielia supusieron en la mayor parte de las ocasiones hallazgos incidentales, de carácter asintomático y que no precisaron tratamiento, siguiendo controles en consultas externas.

Hidrocefalia

Se objetivó dilatación ventricular en 2 pacientes varones, ambos asintomáticos. En el primer caso la hidrocefalia se cree motivada por la presencia de una lesión hiperintensa en T2 a nivel parasagital izquierdo, que no llegaba, sin embargo, a producir obstrucción ni desplazamiento de línea media. En el segundo caso a la presencia de múltiples hiperintensidades que provocaban discreta estenosis de acueducto de Silvio. Ninguno de los dos precisó tratamiento de hidrocefalia tras dos años y medio y trece años de seguimiento respectivamente.

Cavernomas

El caso de Cavernomatosis múltiple asociada, se debe a la mutación responsable de cavernomatosis múltiple familiar p.E166X (c.496G>T) en el exón 8 del gen PDCD10 (CCM3), heredada del padre. La mutación responsable de NF1 había sido heredada de la madre.

Gliomas cerebrales y medulares

La presencia de otros gliomas a nivel cerebral o de otras localizaciones fue un hallazgo incidental al realizar la RM. Dos casos por su localización y tamaño, aunque asintomáticos, fueron tratados con resección quirúrgica. Uno de ellos un glioma troncoencefálico con diagnóstico a los 14 años y medio y otro un glioma medular dorsal con diagnóstico a los 3 años que precisó tratamiento de lesión medular con Trametinib como uso compasivo debido a la imposibilidad de realizar una resección quirúrgica completa tras resección parcial del mismo.

En el caso de los gliomas cerebrales localizados en hemisferios, un glioma hipotalámico con diagnóstico a los 3 años y medio fue tratado con quimioterapia por presentar discreto crecimiento junto con sospecha clínica de síndrome diencefálico asociado al mismo. En el segundo caso se ha mantenido una actitud expectante desde los 4 años y medio con controles periódicos de imagen durante los 9 años de seguimiento en consultas externas.

6.7.3. Trastornos del neurodesarrollo

Los trastornos del neurodesarrollo identificados en la muestra son el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el déficit cognitivo (Tabla 12).

Tabla 12. Trastornos del neurodesarrollo en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

	Nº casos (%)	Edad media (años) ± SDS	Sexo (%)	Tipo (Nº)	Tratamiento
TDAH	37(28,9%) (45,7%) mayores de 6 años actualidad	8,7 ± 2,88 (Límite 4-15,1 años)	Niños 19 (51,4%) Niñas 18 (48,6%)	Combinado 20 Inatento 15 Hiperactivo 2	33 casos Metilfenidato
Déficit cognitivo*	10(7,8%)	4,65 ± 2,77 (Límite 1 – 10 años)	Niñas 6 (60%) Niños 4 (40%)	Leve 6 Intermedio 3 Severo 1	NO

*Nº: Número. SDS: Estándar Deviation Score. TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

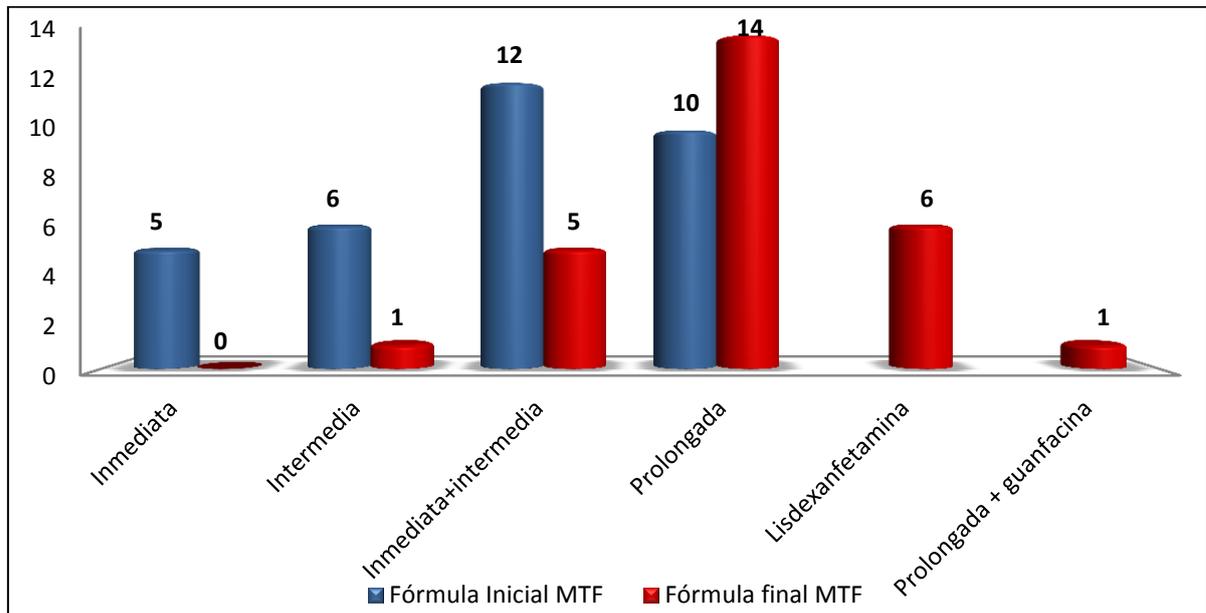
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

El TDAH es una de las patologías más frecuentes, con predominio del subtipo combinado, seguido de inatento. El subtipo hiperactivo es menos frecuente. De los 37 pacientes diagnosticados con TDAH, 33 (89,2%) recibieron tratamiento con metilfenidato. Las formulaciones inicialmente utilizadas suelen ser las de liberación intermedia debido a que la mayoría de pacientes son menores de 8 años y no pueden tragar comprimidos.

La formulación final utilizada con mayor frecuencia suele ser el metilfenidato de liberación prolongada y la lisdexanfetamina, utilizada en 6 pacientes en los que la liberación prolongada había dejado de ser eficaz o habían presentado efectos secundarios. (Figura 16).

Dentro de los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia se incluyen; pérdida de apetito en 6 casos, insomnio en 2 casos e incremento de tics en otros 2 pacientes. Adecuada tolerancia en el resto de pacientes.

Figura 16. Formulaciones iniciales y finales utilizadas en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.



*MTF: Metilfenidato.

De los 33 pacientes que iniciaron tratamiento, 8 pacientes lo suspendieron, 2 pacientes por ausencia de efecto, uno de ellos tras cambio inicial a lisdexanfetamina y 6 por aparición de efectos secundarios y escasa respuesta referida. Se objetiva una adherencia al tratamiento en 25 pacientes (75,75%) con un tiempo medio de tratamiento de 4,65 años \pm 2,15 SDS (límite 1 - 9,5 años) con una clara respuesta en 13 y moderada en 12.

Discapacidad intelectual.

La discapacidad intelectual se dio en 10 pacientes, de carácter leve predominantemente en 6 pacientes (valorada por la escala Wechsler: WPPSI-III Preescolar y primaria y WISC-IV para niños considerando discapacidad intelectual leve entre 70-55, moderada 55-40, y grave 40-25).

Tres de los pacientes con déficit cognitivo presentaban asociado trastorno por déficit de atención de subtipo inatento en 2 casos y subtipo combinado en un caso. Cinco de los 10 pacientes con discapacidad intelectual asociaban epilepsia. Tres pacientes con discapacidad intelectual leve asociaban epilepsia-ausencia, epilepsia rolándica y presencia de crisis generalizadas respectivamente, un paciente con discapacidad intelectual moderada crisis generalizadas y una paciente discapacidad intelectual grave junto con tetraparesia espástica por encefalopatía epiléptica refractaria de inicio precoz.

6.7.4. Manifestaciones endocrinas

En la serie, 37 pacientes (28,9%), presentan alguna patología endocrina asociada, tal y como se refleja en la Tabla 13.

Tabla 13. Manifestaciones endocrinológicas en pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1.

	Nº de casos (%)	Edad media al diagnóstico \pm SDS	Sexo (Nº,%)	Tratamiento
Talla baja	26 (20,3%)	8,11 años \pm 3,41 (Límite 2,3-13,4 años)	Niños 17 (65,4%) Niñas 9 (34,6%)	4 casos Hormona de crecimiento (GH)
Pubertad precoz	10 (7,8%)	8,34 años \pm 1,29 (Límite 6,5-10)	Niños 3 (0,3%) Niñas 7 (0,7%)	6 casos triptorelina
Ginecomastia	1 (0,8%)	13 años	Niños 1 (100%)	No

*Nº: Número de casos. SDS: Standard Deviation Score.

La talla baja constituye la más frecuente, 26 casos, con mayor prevalencia en varones y con un diagnóstico más frecuente entre los 6-8 años de edad y 11-13 años (7 casos respectivamente).

La pubertad precoz se identifica en 10 casos, con un diagnóstico más frecuente entre los 7 y 8 años de edad, 5 casos (50%). Cinco casos se asociaban a glioma óptico, 3 con afectación quiasmática y 2 con afectación uni y bilateral respectivamente de nervios ópticos sin llegar a quiasma. Seis casos (60%), 2 niños y 4 niñas recibieron tratamiento con análogos LHRH.

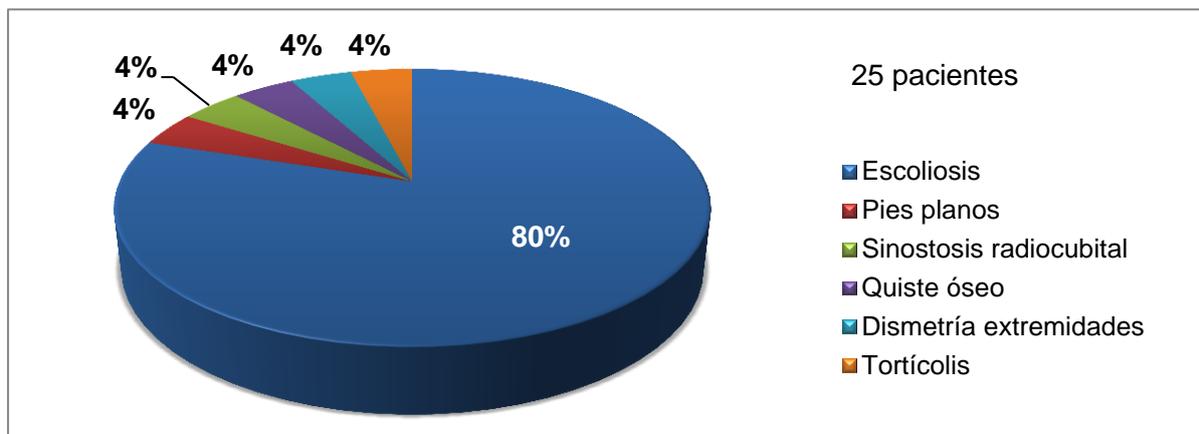
La ginecomastia bilateral se dio en un paciente con diagnóstico a los 13 años de edad siendo controlado por endocrinología sin requerir tratamiento.

6.7.5. Manifestaciones músculo-esqueléticas

Las alteraciones músculo-esqueléticas están presentes en 25 pacientes, siendo la alteración más frecuente la escoliosis, 20 casos (Figura 17).

La edad media al diagnóstico de estas patologías fue de 8,63 años \pm 4,13 con un límite de edad amplio entre 2,4 y 15,2 años, con predominio de niños, 14 pacientes (56%) y niñas 11 (44%).

Figura 17. Alteraciones músculo-esqueléticas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.



Escoliosis

La escoliosis se daba en 20 pacientes (15,6%), con una edad media al diagnóstico de 8,95 años \pm 4,12 SDS. Predominaban las formas leves en 12 pacientes (ángulo de Cobb <10%), 4 pacientes afectación moderada (ángulo de Cobb 20-40%) y otros 3, grave (ángulo de Cobb >40%).

Fueron tratados 7 pacientes, 3 pacientes con corsé y corrección quirúrgica (formas severas) y otros 4 pacientes con corsé (formas moderadas). Dos casos presentaban asociados neurofibromas plexiformes paraespinales. Un caso leve con diagnóstico a los 6 años de edad asociaba un neurofibroma plexiforme paraespinal dorsal derecho diagnosticado por RM a los 12 años y un caso moderado con diagnóstico a los 6 años de edad con neurofibroma plexiforme cervical derecho resecaado a los 5 años.

Otras alteraciones músculo-esqueléticas

Una paciente con escoliosis moderada presentaba asociado pectum excavatum con diagnóstico a los 6 años de edad. No precisó tratamiento de pectum excavatum.

Otro presentaba osteosinostosis radiocubital izquierda con diagnóstico a los 8 años de edad que no ha requerido tratamiento. También se identificó en un caso, un quiste óseo en húmero derecho diagnosticado a los 12 años y medio que requirió resección quirúrgica. Un niño fue diagnosticado a los 2 años y medio de tortícolis derecha requiriendo seguimiento y tratamiento por Unidad de rehabilitación con adecuada recuperación sin requerir otras intervenciones.

6.7.6. Manifestaciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares se identificaban en 4 pacientes, (3,1%).

Cardiopatías

Tres pacientes tenían una cardiopatía, una niña presentaba estenosis pulmonar leve diagnosticada a los 6 años de edad y un niño hipertrofia secundaria de ventrículo izquierdo junto con insuficiencia mitral ligera como consecuencia de insuficiencia renal e hipertensión arterial con diagnóstico a los 15 años de edad sin requerir en ninguno de los 2 casos tratamiento. Ambos pacientes siguen controles en consultas de cardiología pediátrica y cardiología de adultos respectivamente. Otra paciente fue diagnosticada de ductus arterioso persistente a los 2 meses de edad siguiendo controles en la Unidad de cardiología pediátrica y siendo intervenida a los 3 años y medio para cierre de ductus mediante cateterismo sin incidencias.

Hipertensión arterial

Un niño presentaba hipertensión arterial aislada como consecuencia de estenosis de arteria renal con diagnóstico a los 8 años de edad. Este paciente actualmente sigue controles en nefrología pediátrica y recibe tratamiento con propanolol oral.

6.7.7. Manifestaciones oncológicas

Dos pacientes de la muestra (1,5%), sufrieron complicaciones tumorales. Una paciente presentó el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda a los 3 meses de edad, recibiendo tratamiento con quimioterapia y realizándose finalmente un trasplante de médula ósea con remisión completa. Actualmente sigue controles en la Unidad de oncología pediátrica y no ha presentado nuevas complicaciones.

El otro caso, un niño, presenta crecimiento exponencial de neurofibroma plexiforme en mediastino posterior que ocupaba la práctica totalidad de hemitórax derecho siendo éxitus tras 2 intervenciones quirúrgicas, comentado con anterioridad en el apartado de neurofibromas plexiformes.

6.7.8. Otras manifestaciones cutáneas

Otras manifestaciones cutáneas identificadas en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 incluyen:

- Nevus cutáneos anémicos en 3 pacientes
- Xantogranulomas en 2 pacientes.

Las características vienen determinadas en la Tabla 14.

Tabla 14. Otras manifestaciones cutáneas identificadas.

	Nº	Edad media (años) ± SDS	Sexo (Nº,%)	Localización	Tratamiento
Nevus anémico cutáneo	3	6,16 ± 3,70 (Límite 1-9,5 años)	Niños: 2 (66,6%) Niñas: 1 (33,4%)	Tronco: 1 EESS derecha:1 EEl izquierda:1	NO
Xantogranulomas	2	11,55± 1,35 (Límite 10,2-12,9años)	Niños: 1 (50%) Niñas: 1 (50%)	Tronco: 2	NO

*Nº: Número de casos. SDS: Standard Score Deviation. EESS: Extremidades superiores. EEl:Extremidades inferiores.

6.8. VARIANTES DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Se identifican en estos 128 pacientes, 17 (13,3%) con cuadros compatibles de variantes NF1

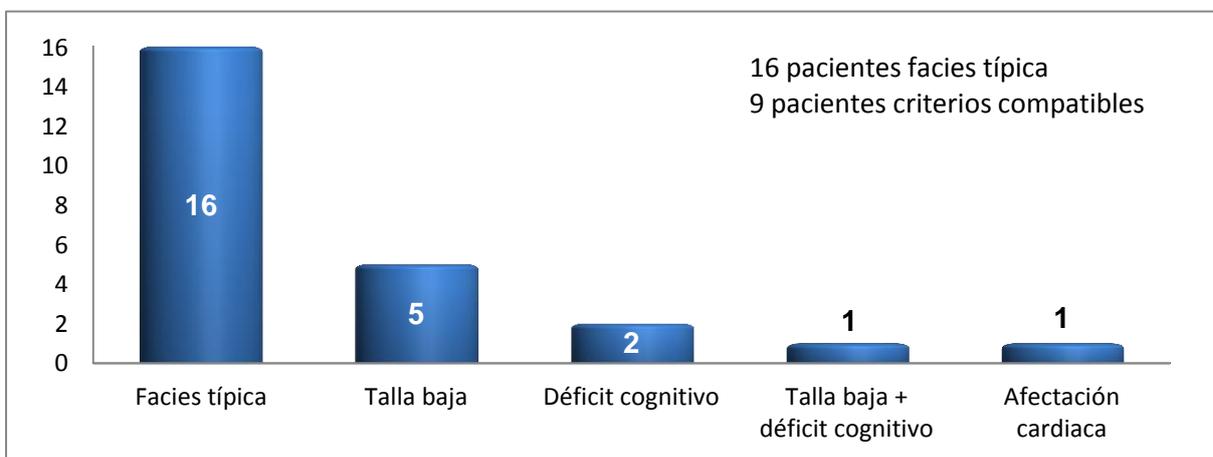
- 9 pacientes presentan cuadro compatible con síndrome de neurofibromatosis-Noonan, 7 niñas (77,7%) y 2 niños (22,3%).
- Una paciente presenta cuadro compatible con síndrome de Watson.
- 7 pacientes cuadro compatible con neurofibromatosis segmentaria, 6 niñas (85,7%) y 1 niño (14,3%)

6.8.1. Síndrome de neurofibromatosis – Noonan

De los 128, 16 pacientes (12,5%) presentaban un fenotipo facial compatible con síndrome de neurofibromatosis Noonan. Existe predominio femenino, 11 niñas (68,7%) y 5 niños (31,3%). Además del fenotipo facial otros criterios clínicos diagnósticos de síndrome de Noonan (Van der Burgt)¹⁷², se identificaron en estos pacientes: 5 pacientes (37,5%) talla baja <p3-p10, 3 pacientes (18,7%), asociaban déficit cognitivo uno de ellos asociado a talla baja y una paciente (6,2%), afectación cardíaca con diagnóstico de ductus arterioso persistente comentada con anterioridad. Estos criterios se resumen en la Tabla 5.

Por lo tanto 9 pacientes (7%) presentaban criterios clínicos compatibles con síndrome de neurofibromatosis-Noonan, 7 niñas (77,7%) y 2 niños (22,3%), pero sólo 2 (1,5%) pacientes cumplían estrictamente los criterios propuesto por van der Burgt¹⁷², una niña presentaba talla baja por debajo del percentil 3 junto con facies típica y otra niña presentaba facies típica con talla baja y déficit cognitivo asociado (Figura 18).

Figura 18. Criterios clínicos en pacientes con síndrome de neurofibromatosis- Noonan.



6 de los 9 pacientes, presentaban estudio genético positivo para neurofibromatosis tipo 1, con presencia de 1 deleción completa, 2 mutaciones de tipo missense, 2 de tipo frameshift y una mutación de tipo splicing. En el resto de pacientes la genética fue negativa.

6.8.2. Síndrome de Watson

Una paciente de la muestra presentaba la asociación de estenosis pulmonar leve (comentada con anterioridad), manchas café con leche, talla baja y macrocefalia, criterios clínicos compatibles con la variante de NF1 conocida previamente como síndrome de Watson. Esta paciente no asociaba discapacidad intelectual asociada a esta variante.

A los 6 años y medio fue diagnosticada de glioma óptico bilateral siguiendo controles en consultas externas de oncopediatria manteniendo actitud expectante ante ausencia de crecimiento de glioma.

El estudio genético realizado para neurofibromatosis tipo 1, previo a 2014, fue negativo.

6.8.3. Neurofibromatosis segmentaria

Un subgrupo compuesto por 7 pacientes (5,4%), cumplen características clínicas de neurofibromatosis segmentaria. La edad media al diagnóstico de estos pacientes fue de 5,6 años \pm 3,89 SDS (límite 1-12 años). Existe predominio femenino, 6 niñas (85,7%) y 1 niño (14,3%).

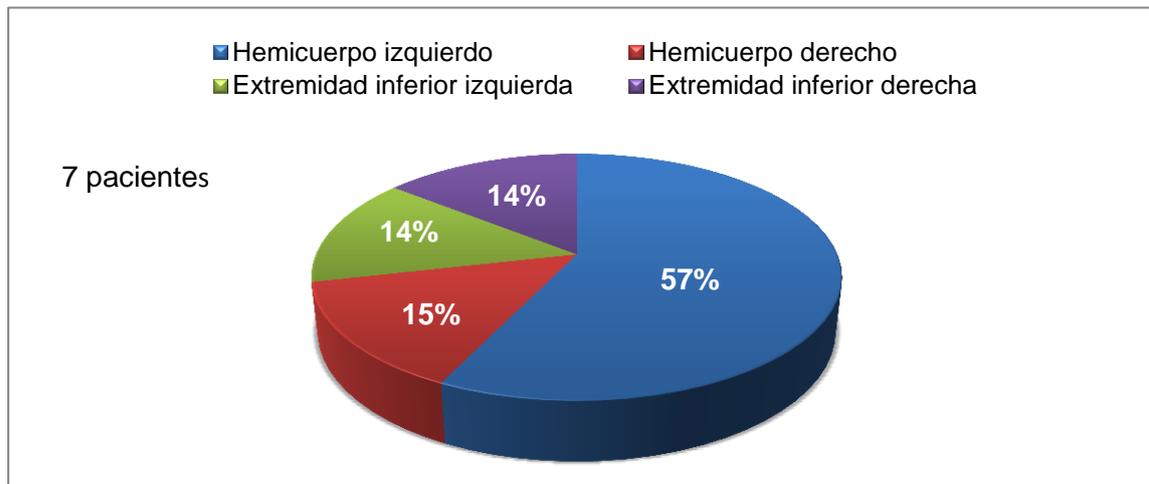
El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes es de 5,45 años \pm 5 SDS con un rango que oscila entre un día (una paciente se trasladó a otro centro después de la primera visita) y 14,2 años.

Actualmente siguen en control 3 pacientes, 2 niñas y un niño, con una edad media de 7,2 años \pm 1,90 SDS, (rango 5,6-9,3 años). El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes es de 3,58 años \pm 0,87 SDS con un rango comprendido entre 2,5 y 4,5 años.

Criterios clínicos neurofibromatosis segmentaria

- **Manchas café con leche:** Todos los pacientes presentaban manchas café con leche (100%) con una edad media al diagnóstico de 2,6 años \pm 2,26 años (Rango 1 año-4,20 años). La localización era predominante en el hemicuerpo izquierdo. (Figura 19).

Figura 19. Localización manchas café con leche en casos con sospecha neurofibromatosis segmentaria.



- **Efélides axilares y/o inguinales:** 6 pacientes (85,7%) presentaban efélides. La edad media al diagnóstico de efélides fue de 4,63 años \pm 2,66 con un límite o entre 1 y 8 años.

Los pacientes cumplían 2 criterios clínicos de neurofibromatosis tipo 1, 6 pacientes (85,7%), y un único criterio, una paciente con una edad en la última visita de 4 años y medio.

Estudio genético

Se realizó a todos los pacientes estudio genético sin identificar en ningún caso mutación responsable de cuadro clínico. Dos de los pacientes ya dados de alta, aceptaron realización de nueva extracción sanguínea para actualización de estudio genético, no identificándose a pesar de ello, mutaciones.

Afectación sistémica

Los pacientes no presentaban ninguna afectación sistémica a excepción de un caso con un nevus cutáneo anémico con diagnóstico a los 12 meses de edad con localización en tronco que no ha precisado tratamiento comentado con anterioridad.

6.9. SÍNDROME DE LEGIUS

Se realizó estudio genético de síndrome de Legius en 34 pacientes. Se identificó mutación en 3 pacientes, dos de ellos hermanos (2,3% de los 131 estudiados).

El principal motivo de consulta por el que los pacientes fueron derivados a consultas externas de neuropediatría fue la presencia de manchas café con leche.

La edad media al diagnóstico de síndrome de Legius fue de 4,5 años \pm 5,22 SDS (límite 1-10,5 años). El tiempo medio de seguimiento en la Unidad de neuropediatría es de 4,2 años \pm 1,57 SDS (límite 2-5,6 años).

Actualmente siguen control en consultas externas de neuropediatría, 2 pacientes con una edad media actual de 5,9 años \pm 4,8 SDS (límite 4,1-7,7 años). Una paciente no vuelve a control tras 2 años de seguimiento.

6.9.1. Características clínicas de los pacientes con síndrome de Legius

Las características clínicas del síndrome de Legius en los pacientes de la muestra se detallan en la Tabla 15.

Tabla 15. Características clínicas de los pacientes con síndrome de Legius

	Nº casos	Edad media \pm SDS	Sexo (Nº,%)	Tratamiento
MCCL	3	3,26 años \pm 3,41 (Rango 10m-8,1 años)	Niñas: 2 (66,7%) Niños: 1 (33,3%)	NO
Efélides	1	11 meses	Niña	NO
Macrocefalia (>2SDS)	1		Niño	NO

*MCCL: Manchas café con leche. > 2SDS: Superior a dos desviaciones estándar. m: Meses.

Una paciente, presentaba 2 características clínicas síndrome de Legius, manchas café con leche y efélides y dos pacientes presentaban exclusivamente manchas café con leche. Ninguno de los 3 pacientes presentaba trastorno de aprendizaje ni dificultades de comportamiento de tipo trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.

6.9.2 Estudio genético de los pacientes con síndrome de Legius.

Se realizó estudio genético a todos los pacientes, identificándose mutaciones diagnósticas en 3 casos, (100%). Las mutaciones identificadas se recogen en la Tabla 16.

Tabla 16. Mutaciones identificadas en los pacientes con síndrome de Legius.

Tipo mutación	Nomenclatura	Exón/Intrón afecto
Nonsense (NS)	c.349C>T(p.Arg117*)	Exón 3
Nonsense (NS)	c.349C>T(p.Arg117*)	Exón 3
Frameshift (FS)	c.1149-1152del	Exón 7



6.10. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS, ESTUDIO GENÉTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Se ha procedido a la realización de estudios comparativos con el objetivo de determinar los factores que influyen en las manifestaciones clínicas de pacientes con criterios NF1, variantes NF1 y síndrome de Legius, establecer una posible relación genotipo-fenotipo así como la posible asociación de algunas manifestaciones entre sí.

6.10.1 Estudio comparativo de los criterios clínicos diagnósticos.

Análisis del sexo en los criterios clínicos diagnósticos NF1

La influencia del sexo en los criterios diagnósticos figura en la Tabla 17.

Tabla 17. Influencia del sexo en los criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1.

	Sexo SI criterio		Sexo NO criterio		p-valor	Odds ratio (IC 95%)
	H*(%)	M*(%)	H*(%)	M*(%)		
MCCL	60 (46,9%)	68 (53,1%)	0	0	NC	NC
Eférides	36 (28,1%)	41 (32%)	23 (17,9%)	28 (21,8%)	NS (0,874)	(H) 0,98 (0,48-2,01)
Lisch	13 (10,1%)	13 (10,1%)	47 (36,8%)	55 (43%)	NS (0,719)	(H) 0,84 (0,34-2,10)
Glioma óptico	7 (5,5%)	15 (11,7%)	53 (41,4%)	53 (41,4%)	NS (0,120)	(M) 2,14 (0,81-5,68)
Neurofibromas cutáneos	15 (11,7%)	12 (9,4%)	45 (35,2%)	56 (43,7%)	NS (0,309)	(H) 1,55 (0,66-3,65)
Neurofibromas plexiformes	2 (1,6%)	10 (7,8%)	58 (45,3%)	58 (45,3%)	0,026	(M) 5 (1,05-23,8)
Antecedentes familiares	19 (14,8%)	27 (21,1%)	42 (32,8%)	40 (31,3%)	NS (0,282)	(M) 1,49 (0,72-3,11)

* MCCL: Manchas café con leche. H: Hombre. M*: Mujer. NC: No calculable. NS: No existe significación estadística.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para el sexo en los diferentes criterios diagnósticos, a excepción de la presencia de neurofibromas plexiformes ($p=0,026$), con mayor riesgo de dicha manifestación en mujeres (OR: 5, IC 95% 1,05-23,82).

Las mujeres presentan también un mayor riesgo de presentar glioma de vías ópticas (OR: 2,14, IC 95% 0,81-5,68) así como presencia de familiares afectados de primer grado (OR: 1,49, IC 95% 0,72-3,11) aunque sin evidenciarse en estos criterios diferencias significativas en cuanto al sexo.

Por el contrario el sexo masculino tiene mayor riesgo de presentar neurofibromas cutáneos (OR: 1,55, IC 95% 0,66-3,65).

Análisis de la edad en los criterios clínicos diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1

La presencia de criterios clínicos diagnósticos en los pacientes con NF1 incrementa con la edad. A nivel estadístico no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,520$) (Tabla 18).

Tabla 18. Influencia de la edad en la aparición de los criterios clínicos diagnósticos. *Edad media y número de pacientes según número de criterios clínicos que presentaban en la última visita en la Unidad de neuropediatria.

Nº criterios	Nº casos (%)	Edad media* \pm SDS	
1 criterio (MCCL*)	12 (9,4%)	7,32 \pm 5,67 (Límite 1- 17 años)	p-valor =(0,520)
2 criterios	49 (38,3%)	10,12 \pm 4,60 (Límite 1- 23,9 años)	
3 Criterios	40 (31,3%)	11,45 \pm 4,30 (Límite 3- 20,7 años)	
4 criterios	22 (17,1%)	13,2 \pm 6,84 (Límite 4 - 20,5 años)	
5 criterios	5 (3,9%)	13,53 \pm 2,53 (Límite 9 -15,6 años)	

* Edad media (años) en la última visita en Unidad de neuropediatria . MCCL: Manchas café con leche. SDS: Standard Deviation Score.

Análisis de la posible relación entre la presencia de neurofibromas cutáneos y neurofibromas plexiformes.

Uno de los aspectos que se han querido valorar, es la posible asociación entre la presencia de neurofibromas cutáneos y el desarrollo de neurofibromas plexiformes en niños con NF1. Los datos obtenidos figuran en la Tabla 19.

Tabla 19. Posible asociación entre la presencia de neurofibromas cutáneos y el desarrollo de neurofibromas plexiformes en niños con neurofibromatosis tipo 1.

	Neurofibroma cutáneo		P-valor	(OR) (IC 95%)
	Si (%)	No (%)		
Neurofibroma Plexiforme				
Si	4 (14,8%)	8 (7,9%)	NS (p=0,275)	2,02 (0,56-7,30)
No	23 (85,2%)	93 (92,1%)		

N.: Neurofibroma. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque se establece un riesgo mayor de padecer neurofibroma plexiforme en caso de presentar neurofibromas cutáneos (OR: 2,02, IC al 95%: 0,56-7,30).

6.10.2. Estudio comparativo del análisis genético

Un total de 97 pacientes presentaban mutación identificada diagnóstica de neurofibromatosis tipo 1 (Tabla 8). Dada la complejidad existente para determinar una posible asociación genotipo-fenotipo debido a la gran cantidad de locus identificados, hemos querido determinar si el tipo de mutación identificada (missense, nonsense, splicing, etc.), influye en la aparición de criterios clínicos y manifestaciones asociadas con la entidad.

Estudio comparativo entre el tipo de mutación y el cumplimiento de criterios clínicos de neurofibromatosis tipo 1

Se ha querido valorar si el tipo de mutación identificada en los pacientes con NF1 influye en la aparición de cada uno de los criterios clínicos diagnósticos identificados (Tabla 20).

Tabla 20. Influencia del tipo de mutación en la aparición de los distintos criterios clínicos.

97 mutaciones	Delección completa	Frameshift	Delección exón	Missense	Nonsense	Splicing	p-valor	
Efélides	Si	5 (71,4%)	22 (75,9%)	6 (75%)	8 (42,1%)	7 (58,3%)	12 (54,5%)	NS (0,323)
	No	2 (28,6%)	7 (24,1%)	2 (25%)	11 (57,9%)	5 (41,7%)	10 (45,5%)	
Lisch	Si	1 (14,3%)	6 (20,7%)	2 (25,0%)	6 (31,6%)	1 (8,3%)	3 (13,6%)	NS (0,684)
	No	6 (85,7%)	23 (79,3%)	6 (75,0%)	13 (68,4%)	11 (91,7%)	19 (86,4%)	
Glioma óptico	Si	1 (14,3%)	8 (27,6%)	1 (12,5%)	1 (5,3%)	3 (25,0%)	3 (13,6%)	NS (0,524)
	No	6 (85,7%)	21 (72,4%)	7 (87,5%)	18 (94,7%)	9 (75,0%)	19 (86,4%)	
Neurofibroma cutáneo	Si	2 (28,6%)	11 (37,9%)	1 (12,5%)	1 (5,3%)	4 (33,3%)	4 (18,2%)	NS (0,081)
	No	5 (71,4%)	18 (62,1%)	7 (87,5%)	18 (94,7%)	8 (66,7%)	18 (81,8%)	
Neurofibroma Plexiforme	Si	0 (0,0%)	5 (17,2%)	1 (12,5%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (9,1%)	NS (0,489)
	No	7 (100%)	24 (82,8%)	7 (87,5%)	18 (94,7%)	12 (100%)	20 (90,9%)	
A. Familiares Padre		0 (0,0%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	2 (16,7%)	1 (4,5%)	(0,040)
Madre		0 (0,0%)	2 (6,9%)	1(12,5%)	5 (26,3%)	4 (33,3%)	6 (27,3%)	
2 familiares		0 (0,0%)	1 (3,4%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)	1 (8,3%)	7 (31,8%)	
Adopción		1(14,3%)	1 (3,4%)	1 (12,5%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
NO		6 (85,7%)	23 (79,3%)	6 (75%)	10 (52,6%)	5 (11,7%)	8 (36,4%)	

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para los criterios clínicos diagnósticos a excepción de la presencia de antecedentes familiares, donde se identifican mayor número de mutaciones de tipo missense, nonsense y splicing heredadas de la madre. Se ha objetivado significación estadística ($p=0,040$), aunque dado el escaso tamaño muestral no puede considerarse significativo.

De igual manera, se ha querido analizar si algún tipo de mutación influye en mayor medida en la presencia de un mayor número de criterios clínicos diagnósticos (Tabla 21).

Tabla 21. Influencia del tipo de mutación en la presencia de mayor número de criterios clínicos diagnósticos.

97 mutaciones	Delección completa	Frameshift	Delección exón	Missense	Nonsense	Splicing	p-valor
1 criterio	0 (0,0%)	3 (10,3%)	1 (12,5%)	2 (10,5%)	1 (8,3%)	3 (13,6%)	NS (0,329)
2 criterios	4 (57,1%)	7 (24,1%)	1 (12,5%)	9 (47,4%)	4 (33,3%)	6 (27,3%)	
3 criterios	2 (28,6%)	9 (31,0%)	5 (62,5%)	5 (26,3%)	3 (25,0%)	9 (40,9%)	
4 criterios	1 (14,3%)	9 (31,0%)	1 (12,5%)	3 (15,8%)	2 (16,7%)	2 (9,1%)	
5 criterios	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	2 (9,1%)	

*NS: No significación estadística.

Se objetiva un mayor número de mutaciones de tipo frameshift con la presencia de 3 y 4 criterios diagnósticos. Las mutaciones de tipo missense son más frecuentes en aquellos pacientes con 2 criterios diagnósticos y las de tipo Splicing en aquellos que cumplen 3 criterios, no obstante no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,329$).

Influencia del tipo de mutación en la aparición de manifestaciones neurológicas en pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1

Los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 22.

Tabla 22. Influencia del tipo de mutación en la aparición de manifestaciones neurológicas en pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1.

97 mutaciones	Delección completa	Frameshift	Delección exón	Missense	Nonsense	Splicing	p-valor
Macrocefalia							
Si	3 (42,9%)	13 (44,8%)	2 (25,0%)	7 (36,8%)	6 (50,0%)	4 (18,2%)	NS (0,439)
No	4 (57,1%)	16 (55,2%)	6 (75,0%)	12(63,2%)	6 (50,0%)	18 (81,8%)	
Cefalea							
Si	1 (14,3%)	8 (27,6%)	1 (12,5%)	2 (10,5%)	1 (8,3%)	6 (27,3%)	NS (0,628)
No	6 (85,7%)	21 (72,4%)	7 (87,5%)	17(89,5%)	11 (91,7%)	16 (72,7%)	
Déficit motor							
Si	0 (0,0%)	1 (3,4%)	1 (12,5%)	1 (5,3%)	2 (16,7%)	1 (4,5%)	NS (0,677)
No	7 (100%)	28 (96,6%)	7 (87,5%)	18(94,7%)	10 (83,3%)	21 (95,5%)	
Epilepsia							
Si	0 (0,0%)	2 (6,9%)	1 (12,5%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	NS (0,908)
No	7 (100%)	27 (93,1%)	7 (87,5%)	18(94,7%)	12 (100%)	21(95,5%)	
Hiperintensidad T2 en RM							
Si	3 (42,9%)	18 (62,1%)	6 (75,0%)	9 (47,4%)	4 (33,3%)	9 (40,9%)	NS (0,238)
No	4 (57,1%)	11 (37,9%)	2 (25,0%)	10(52,6%)	8 (66,7%)	13(59,1%)	
Alteraciones intracraneales							
Si	0 (0,0%)	3 (10,3%)	3 (37,5%)	6 (31,6%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	(0,021)
No	7 (100%)	26 (89,7%)	5 (62,5%)	13(68,4%)	12(100%)	21(95,5%)	
Otros gliomas SNC							
Si	1 (14,3%)	1 (3,4%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	NS (0,266)
No	6 (85,7%)	28 (96,6%)	7 (87,5%)	19 (100%)	11 (91,7%)	22(100,0%)	

* RM: Resonancia magnética. SNC: Sistema nervioso central. NS: No significación estadística.

La mutación de tipo frameshift es más frecuente en manifestaciones como macrocefalia, cefalea y presencia de hiperintensidades en T2 de resonancia magnética cerebral pero no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

La mutación de tipo missense también es ligeramente superior en manifestaciones como macrocefalia, hiperintensidades en secuencia T2 de RM cerebral y la presencia de otras alteraciones estructurales intracraneales, encontrándose significación estadística ($p=0,021$) lo que puede deberse al escaso tamaño muestral.

Influencia del tipo de mutación en la aparición de trastornos del neurodesarrollo en pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1

Los trastornos del neurodesarrollo en niños con NF1 incluyen el TDAH y el déficit cognitivo. Los resultados obtenidos respecto al tipo de mutación identificada aparecen en la Tabla 23.

Tabla 23. Influencia del tipo de mutación en la aparición de trastornos del neurodesarrollo.

97 mutaciones	Delección completa	Frameshift	Delección exón	Missense	Nonsense	Splicing	p-valor	
TDAH	Si	3 (42,9%)	11 (37,9%)	3 (37,5%)	5 (26,3%)	3 (25,0%)	6 (27,3%)	NS (0,888)
	No	4 (57,1%)	18 (62,1%)	5 (62,5%)	14 (73,7%)	9 (75,0%)	16 (72,7%)	
Déficit cognitivo	Si	0 (0,0%)	2 (6,9%)	1 (12,5%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS (0,433)
	No	7 (100%)	27 (93,1%)	7 (87,5%)	17(89,5%)	12 (100%)	22 (100%)	

* TDAH: Trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad y/o impulsividad. NS: No significación estadística.

La mutación más frecuentemente identificada tanto en el TDAH como en el déficit cognitivo son las de tipo Frameshift, Missense y Splicing de forma similar a la población total de afectados de NF1, sin diferencias estadísticamente significativas.

Influencia del tipo de mutación en la aparición de manifestaciones endocrinas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1

La talla baja y la pubertad precoz constituyen las manifestaciones endocrinas más frecuentes en los pacientes con NF1. Las mutaciones identificadas en cada uno de ellas se observan en la Tabla 24.

Tabla 24. Influencia del tipo de mutación en la aparición de manifestaciones endocrinas.

97 mutaciones	Delección completa	Frameshift	Delección exón	Missense	Nonsense	Splicing	p-valor	
Talla baja	Si	0 (0,0%)	2 (6,9%)	3(37,5%)	7 (36,8%)	3 (25,0%)	5 (22,7%)	NS (0,128)
	No	7 (100%)	27 (93,1%)	5(62,5%)	12(63,2%)	9 (75,0%)	17(77,3%)	
Pubertad precoz	Si	0 (0,0%)	6 (20,7%)	1(12,5%)	1 (5,3%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	NS (0,170)
	No	7 (100%)	23 (79,3%)	7(87,5%)	18(94,7%)	11(91,7%)	22 (100%)	

* NS: No significación estadística

La mutación identificada con mayor frecuencia en el caso de talla baja es la de tipo Missense seguida de la de tipo Splicing sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,128$).

La mutación de tipo Frameshift es la más frecuente en los casos de pubertad precoz, no encontrando tampoco significación estadística ($p=0,170$).

Influencia del tipo de mutación en las manifestaciones músculo-esqueléticas de pacientes con neurofibromatosis tipo 1

Dentro de la afectación músculo-esquelética, la escoliosis constituye la manifestación más frecuente por lo que se ha querido valorar si podría estar relacionada con algún tipo de mutación específica (Tabla 25).

Tabla 25. Influencia del tipo de mutación en la presencia de escoliosis en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

97 mutaciones	Delección completa	Frameshift	Delección exón	Missense	Nonsense	Splicing	p-valor
Si Escoliosis	1 (14,3%)	6 (20,7%)	2(25,0%)	2 (10,5%)	1 (8,3%)	3 (13,6%)	NS (0,911)
No	6 (85,7%)	23(79,3%)	6 (75,0%)	17(89,5%)	11(91,7%)	19(86,4%)	

*NS: No significación estadística.

La mutación identificada con mayor frecuencia es la de tipo Frameshift, 6 casos, seguida por la de Splicing sin encontrar significación estadística ($p=0,911$).

Estudio de posible correlación genotipo-fenotipo en pacientes que presentan mutación en p.Tyr2264Ter del exón 37 en el gen NF1

Dado que 7 pacientes, presentan mutaciones en p.Tyr2264Ter del exón 37 y algunos asocian rasgos clínicos similares (efélides, neurofibromas cutáneos y plexiformes e hiperintensidades en T2 de RM) se ha querido determinar la posible asociación estadística entre la mutación y el fenotipo (Tabla 26).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para la presencia de neurofibroma plexiforme ($p=0,006$) con un riesgo incrementado para el desarrollo de efélides (OR: 3,45), neurofibromas cutáneos (OR: 2,2) y neurofibromas plexiformes (OR: 8,7), pero dado el escaso tamaño muestral los hallazgos identificados no son concluyentes.

Tabla 26. Estudio comparativo posible asociación genotipo-fenotipo en pacientes con mutación en p.Tyr2264Ter del exón 37 en el gen NF1.

		Mutación en p.Tyr2264Ter exón 37		P-valor	OR (IC 95%)
		Si (%)	No (%)		
Efélides	Si	6 (85,7%)	40 (63,5%)	NS (0,240)	3,45 (0,39-30,46)
	No	1 (14,3%)	23 (36,5%)		
Cutáneos	Si	3 (42,9%)	16 (25,4%)	NS (0,324)	2,20 (0,44-10,92)
	No	4 (57,1%)	47 (74,6%)		
N. plexiforme	Si	3 (42,9%)	5 (7,9%)	0,006	8,7 (1,5-50,25)
	No	4 (57,1%)	58 (92,1%)		
Hiperintensidades T2 en RM	Si	3 (42,9%)	34 (54%)	NS (0,576)	0,64 (0,13-3,09)
	No	4 (57,1%)	29 (46%)		

* N.: Neurofibroma. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

6.10.3. Estudio comparativo manifestación sistémica

Estudio comparativo manifestaciones neurológicas para sexo

Se ha querido determinar la influencia del sexo en las manifestaciones clínicas neurológicas identificadas en los pacientes afectados de NF1 (Tabla 27) así como de los hallazgos identificados en la resonancia magnética cerebral (Tabla 28).

Tabla 27. Influencia del sexo en las manifestaciones clínicas neurológicas identificadas en los pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1.

	Sexo SI criterio		Sexo NO criterio		Sexo p-valor	Sexo OR (IC 95%)
	H*(%)	M*(%)	H*(%)	M*(%)		
Macrocefalia	30(23,4%)	18(14,1%)	31(24,2%)	49(38,3%)	0,012	(H) 2,55 (1,18-5,29)
Cefalea	11(8,6%)	13(10,2%)	49(38,3%)	55(54%)	NS (0,910)	(H) 0,93 (0,38-2,27)
Déficit motor	6(4,7%)	2(1,6%)	54(42,1%)	66(51,6%)	NS (0,181)	(H) 3,03 (0,56-16,33)
Epilepsia	3(2,3%)	3(2,3%)	58(45,4%)	64(50%)	NS (0,811)	(H) 0,83 (0,18-3,89)

*H: Hombre. M: Mujer. NC: No calculada. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

Respecto al sexo sólo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la macrocefalia, con mayor frecuencia en varones (OR: 2,55, IC 95% 1,18-5,29), lo que parece suponer un mayor riesgo de presentar macrocefalia en los individuos varones afectados de neurofibromatosis tipo 1.

De manera similar ocurre con el déficit motor, a pesar de que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas se ha objetivado un mayor riesgo de presentar déficit motor en pacientes varones (OR: 3, IC 95% 0,56-16,33).

Tabla 28. Influencia del sexo en los hallazgos clínicos neurológicos identificados por resonancia magnética cerebral y medular.

	Sexo SI criterio H*(%) M*(%)		Sexo NO criterio H*(%) M*(%)		Sexo p-valor	Sexo OR (IC95%)
Hiperintensidad T2	29(22,7)	31(24,2%)	31(24,2%)	37(28,9%)	NS (0,506)	(H) 1,26 (0,63-2,54)
Alteraciones estructurales	9(7,1%)	5(3,9%)	51(39,8%)	63(49,2%)	NS (0,278)	(H) 1,82 (0,61-5,46)
Otros gliomas	2(1,6%)	2(1,6%)	60(46,9%)	68(53,1%)	NS (0,899)	(H) 1,13 (0,55-8,34)

* H: Hombre. M: Mujer. NC: No calculada. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, aunque el riesgo de presentar hiperintensidades T2 en la resonancia magnética y alteraciones estructurales intracraneales parece estar incrementado en varones (OR: 1,267, IC 95% 0,63-2,54 y OR 1,824 IC 95% 0,61-5,46) respectivamente.

Estudio comparativo para valorar la posible asociación entre manifestaciones neurológicas

Tabla 29. Estudio comparativo entre macrocefalia, trastorno por déficit de atención/o hiperactividad y glioma óptico.

		Macrocefalia		P-valor	OR (IC 95%)
		Sí (%)	No (%)		
TDAH	Si	15 (31,3%)	22 (27,2%)	NS (0,567)	1,26 (0,57-2,75)
	No	33 (68,7%)	59 (72,8%)		
Glioma óptico	Si	10 (21,3%)	12 (14,8%)	NS (0,350)	1,55 (0,61-3,93)
	No	37 (78,7%)	69 (85,2%)		

*TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

Otros de los aspectos que se han querido valorar es determinar la posible asociación entre manifestaciones neurológicas, algunas de las cuales están descritas en la literatura.

La macrocefalia, se ha asociado con la presencia de trastornos de aprendizaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y gliomas de vías ópticas.

En el caso de nuestra muestra no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque parece haber un discreto riesgo incrementado de padecer ambas entidades en el caso de presentar macrocefalia (Tabla 29).

También se ha querido establecer si existe asociación significativa entre cefalea e hiperintensidades en T2, alteraciones estructurales intracraneales, glioma óptico y otros gliomas cerebrales. (Tabla 30).

Tabla 30. Estudio comparativo entre cefalea e hiperintensidades en T2, presencia de alteraciones intracraneales, glioma óptico y otros gliomas.

	Cefalea		P-valor	(OR) (IC 95%)
	Sí (%)	No (%)		
Hiperintensidades T2 RM			0,031	2,72 (1,07-6,94)
Si	16 (66,7%)	44 (42,3%)		
No	8 (33,3%)	60 (57,7%)		
Alteraciones estructurales intracraneales			NS (p=0,085)	2,78 (0,84-9,21)
Si	5 (20,8%)	9 (8,7%)		
No	19 (79,2%)	95 (91,3%)		
Glioma de vías ópticas			NS (p=0,940)	1,047 (0,32-3,43)
Si	4 (16,7%)	18 (17,3%)		
No	20 (83,3%)	86 (82,7%)		
Otros gliomas cerebrales			NS (p=0,104)	4,64 (0,62-34,72)
Si	2 (8,3%)	2 (1,9%)		
No	22 (91,7%)	102 (98,1%)		

*NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. RM: Resonancia magnética. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de alteraciones y gliomas a nivel intracraneal, pero existe un riesgo incrementado de padecer cefalea (OR: 2,78) en el caso de presentar alteraciones estructurales intracraneales así como otros gliomas cerebrales (OR: 4,64).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de hiperintensidades en T2 y cefalea (p= 0,031) con un riesgo incrementado de cefalea si se encuentran estas hiperintensidades (OR: 2,72).

En este sentido, se ha querido determinar si la presencia de hiperintensidades en secuencia T2 influye en el desarrollo de otras complicaciones como macrocefalia, déficit motor y epilepsia, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31. Estudio comparativo presencia de hiperintensidades en secuencia T2 de resonancia magnética cerebral y desarrollo de macrocefalia, déficit motor y epilepsia.

		Hiperintensidades T2 RM		P-valor	(OR) (IC 95%)
		Sí (%)	No (%)		
Macrocefalia	Si	25 (41,7%)	22 (32,4%)	NS (P=0,275)	1,49 (0,72-3,07)
	No	35 (58,3%)	46 (67,6%)		
Déficit motor	Si	2 (3,3%)	6 (8,8%)	NS (p=0,200)	0,356 (0,07-1,84)
	No	58 (96,7%)	62 (91,2%)		
Epilepsia	Si	4 (6,7%)	2 (2,9%)	NS (p=0.320)	2,35 (0,42-13,35)
	No	56 (93,3%)	66 (97,1%)		

* RM: Resonancia magnética. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes manifestaciones pero parece existir un riesgo incrementado de padecer macrocefalia (OR: 1,49) y epilepsia (OR: 2,35) en el caso de presentar hiperintensidades en secuencia T2 de RM cerebral.

También ha querido identificar la posible asociación en la aparición de otros gliomas cerebrales y la presencia inicial de glioma de vías ópticas. (Tabla 32).

Tabla 32. Estudio comparativo entre presencia de glioma de vías ópticas y glioma cerebral.

		Glioma óptico		P-valor	(OR) (IC 95%)
		Sí (%)	No (%)		
Glioma cerebral	Si	1 (4,5%)	3 (2,8%)	NS (p=0,674)	1,63 (0,16-16,49)
	No	21 (95,5%)	103 (97,2%)		

*OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. NS: No significación estadística.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas aunque se objetiva un riesgo ligeramente superior de desarrollo de glioma cerebral en el caso de presentar glioma de vías ópticas (OR: 1,63)

Estudio comparativo de los trastornos cognitivos para el sexo en pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes

La influencia del sexo en el desarrollo de trastornos cognitivos se resume en la Tabla 33.

Tabla 33. Influencia del sexo en desarrollo de trastornos cognitivos en pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1.

	Sexo SI criterio		Sexo NO criterio		Sexo p-valor	Sexo OR (IC 95%)
	H*(%)	M*(%)	H*(%)	M*(%)		
TDAH	19 (14,8%)	18 (14,1%)	41 (32%)	50 (39,1%)	NS (0,518)	(H)1,29 (0,60-2,77)
Déficit cognitivo	4 (3,3%)	6 (5%)	53 (43,8%)	58 (47,9%)	NS (0,638)	(M) 1,33 (0,36-4,96)

*H: Hombre. M: Mujer. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo aunque parece que los hombres presentan un riesgo mayor de presentar TDAH (OR: 1,29) y las mujeres de presentar déficit cognitivo (OR: 1,33).7

Estudio comparativo para valorar la posible asociación entre manifestaciones neurológicas y trastornos cognitivos en pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes

La macrocefalia y la presencia de hiperintensidades en la secuencia T2 de la RM cerebral se han relacionado con el desarrollo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y variantes (Tabla 34).

Tabla 34. Estudio comparativo entre la presencia de macrocefalia e hiperintensidades en T2 con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

		TDAH		P- valor	(OR) (IC95%)
		Sí (%)	No (%)		
Macrocefalia	Si	15 (40,5%)	33 (35,9%)	NS (0,567)	1,26 (0,57-2,75)
	No	22 (59,5%)	59 (64,1%)		
Hiperintensidades T2	Si	26 (70,3%)	34 (37,4%)	0.001	3,96 (1,74-9,02)
	No	11 (29,7%)	57 (62,6%)		

*TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %. NS: No significación estadística.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de hiperintensidades en secuencia T2 de RM ($p=0,001$) con un riesgo incrementado de TDAH (OR: 3,96).

Nuestros datos reflejan la asociación de epilepsia y discapacidad intelectual en 5 pacientes, por lo que hemos querido determinar si esta asociación es estadísticamente significativa. (Tabla 35).

Tabla 35. Estudio comparativo entre la presencia de epilepsia y discapacidad intelectual

		Epilepsia		p-valor	(OR) (IC 95%)
		Si (%)	No (%)		
Déficit cognitivo	Si	5 (83,3%)	5 (4,1%)	< 0,001	116 (11,32-1107,7)
	No	1 (16,7%)	117 (95,9%)		

* OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %

Se han objetivado diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$), aunque ésta puede deberse al escaso tamaño muestral.

Estudio comparativo de las manifestaciones endocrinológicas para el sexo en pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes

Las diferencias entre el sexo de las manifestaciones endocrinológicas quedan reflejadas en la Tabla 36.

Tabla 36. Influencia del sexo en desarrollo de manifestaciones endocrinas en pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes.

	Sexo SI criterio H*(%) M*(%)		Sexo NO criterio H*(%) M*(%)		Sexo p-valor	Sexo OR (IC 95%)
Talla baja	17 (13,3%)	9 (7%)	43 (33,6%)	59 (46,1%)	0,034	(H) 2,59 (1,05-6,36)
Pubertad precoz	3 (2,3%)	7 (5,5%)	57 (44,5%)	61 (47,7%)	NS (0,265)	(M) 2,18 (0,54-8,84)

*H: Hombre. M: Mujer. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

Estudio comparativo para valorar la posible asociación entre la presencia de manifestaciones endocrinas y presencia de glioma óptico en pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes

Algunas de las manifestaciones endocrinas como talla baja y pubertad precoz se asocian en algunos casos a la presencia de glioma de vías ópticas. (Tabla 37).

Tabla 37. Estudio comparativo entre la presencia de manifestaciones endocrinas y glioma óptico en pacientes afectos neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes.

	Glioma óptico Sí (%) No (%)		p- valor	(OR) (IC 95%)
Talla baja	Si 5 (22,7%)	21 (19,8%)	NS (0,757)	1,19 (0,39-3,60)
No	17 (77,3%)	85 (80,2%)		
Pubertad precoz	Si 5 (22,7%)	5 (4,7%)	0,004	5,94 (1,55-22,7)
No	17 (77,3%)	101 (95,3%)		

*N: número de casos. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de glioma óptico y desarrollo de pubertad precoz ($P=0,004$) con mayor riesgo (OR: 5,941).

Estudio comparativo de la escoliosis para sexo en pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1 y sus variantes

La escoliosis constituye la manifestación esquelética más frecuente en pacientes NF1. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 38.

Tabla 38. Influencia del sexo en desarrollo de escoliosis.

	Sexo SI criterio		Sexo NO criterio		Sexo p-valor	Sexo OR (IC95%)
	H*(%)	M*(%)	H*(%)	M*(%)		
Escoliosis	9 (7%)	11 (8,6%)	51 (39,9%)	57 (44,5%)	NS (0,855)	(M) 1,09 (0,41-2,85)

*H: Hombre M: Mujer. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. SDS: Standard Deviation Score. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

No se han encontrado diferencias significativas entre escoliosis y sexo.

Análisis de influencia de la presencia de neurofibromas plexiformes en el desarrollo de escoliosis en pacientes con neurofibromatosis tipo 1

La posible relación entre la presencia de neurofibromas plexiformes y desarrollo de escoliosis queda reflejada en la Tabla 39.

Tabla 39. Influencia de la presencia de neurofibromas plexiformes en el desarrollo de escoliosis en pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

		N. plexiforme		p- valor	(OR) (IC 95%)
		Sí (%)	No (%)		
Escoliosis	Si	4 (33,3%)	16 (13,8%)	NS (0,076)	3,12 (0,84-11,59)
	No	8 (66,7%)	100 (86,2%)		

*N: número de casos. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas la presencia de neurofibromas plexiformes parece incrementar el riesgo de padecer escoliosis (OR: 3,12).

6.10.4. Estudio comparativo neurofibromatosis Segmentaria

Análisis de la influencia del sexo en el caso de neurofibromatosis Segmentaria

Tabla 40. Influencia del sexo en neurofibromatosis segmentaria.

	Sexo SI criterio		Sexo NO criterio		Sexo p-valor	Sexo OR (IC 95)
	H*(%)	M*(%)	H*(%)	M*(%)		
neurofibromatosis segmentaria	1(0,8%)	6(4,7%)	59(46,1%)	62(48,4%)	NS (0,076)	(M) 5,710 (0,67- 48,86)

* H: Hombre. M: Mujeres. NS: No significación estadística. OR: Odds ratio SDS: Standard Deviation Score. IC 95%: Intervalo de confianza al 95 %.

El ser mujer parece suponer un riesgo para el desarrollo de neurofibromatosis segmentaria (OR: 5,710) aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (Tabla 40).

6.11. ENCUESTA DE SATISFACCIÓN HOJA DE INFORMACIÓN

Una vez diseñada la encuesta de satisfacción sobre neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años, se procedió a redactar la hoja de presentación y consentimiento informado para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años y finalmente al envío por correo convencional o a la realización de forma presencial durante su seguimiento en consultas.

Se enviaron 55 encuestas por correo convencional (3 de ellos cuestionarios de síndrome de Legius) y 11 se entregaron y realizaron de forma presencial durante el seguimiento en consultas en la Unidad de neuropediatría.

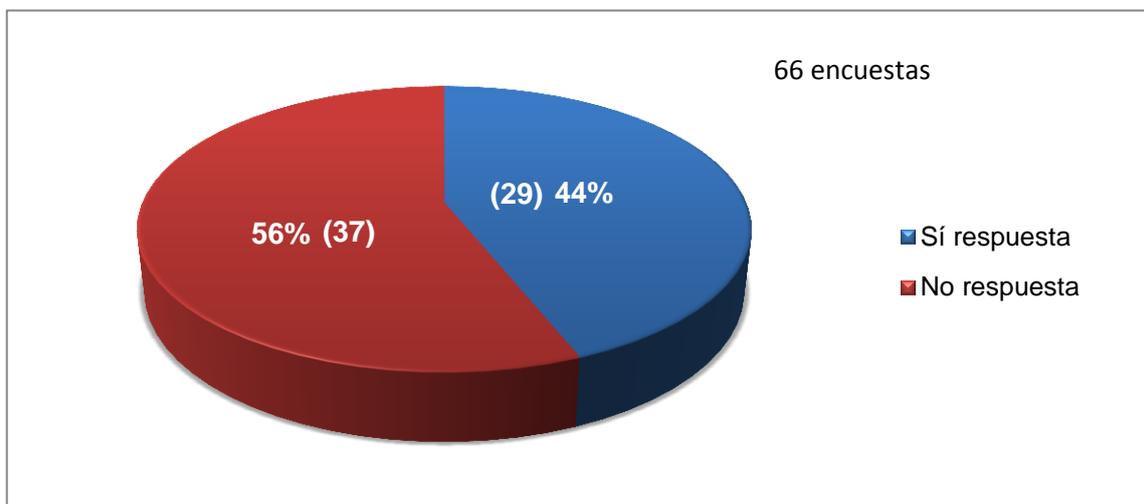
Las encuestas iban dirigidas a padres y/o tutores en 51 casos (77,3%) y a niños mayores de 12 años en 15 casos (22,7%).

6.11.1. Respuesta a la encuesta de satisfacción

Se obtuvieron un total de 29 cuestionarios respondidos. En 16 casos los pacientes eran niñas (55,2%) y 13 casos niños (44,8%). El índice de respuesta obtenido es de 43,9% (29/66) y el de no respuesta 56,1% (37/66) (Figura 20). De las encuestas destinadas a pacientes mayores de 12 años, 4 fueron contestadas (26,7%) y se obtuvo respuesta en 25 de las destinadas exclusivamente a padres y/o tutores (49%).

No se obtuvo respuesta de ninguno de los 3 cuestionarios enviados por correo a pacientes con diagnóstico de síndrome de Legius.

Figura 20. Índice de respuesta obtenido en la encuesta de satisfacción (N=66).



6.11.2. Valoración de los apartados de la encuesta de satisfacción “Neurofibromatosis 1”.

En la encuesta de satisfacción los padres y/o tutores debían indicar el grado de satisfacción acerca de diferentes aspectos utilizando una escala numérica del 1 al 5. (Figura 21). Los apartados encuestados eran:

- Información facilitada
- Utilidad de la información facilitada
- Claridad y fácil entendimiento.
- Valoración global de la información obtenida hoja de información y profesionales

Figura 21. Escala utilizada para valorar apartados de información, utilidad y claridad.

1	2	3	4	5
<i>Muy insatisfecho</i>	<i>Insatisfecho</i>	<i>Ni insatisfecho ni satisfecho</i>	<i>Satisfecho</i>	<i>Muy satisfecho</i>

Los resultados obtenidos en los apartados anteriormente mencionados quedan reflejados en la Tabla 41 y en las Figuras 22, 23, 24, 25.

Tabla 41. Valoración de los apartados encuestas de satisfacción sobre hoja de información para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años.

	Media	Desviación estándar (SDS)	Moda	Mediana	Límite
Información recibida	3,93	0,70	4	4	2 - 5
Utilidad información	3,72	0,79	4	4	2 - 5
Claridad información	3,83	0,93	4	4	2 - 5
Valoración global	3,79	0,98	4	4	2 - 5

Figura 22. Valoración del apartado información recibida sobre la hoja de información para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años.

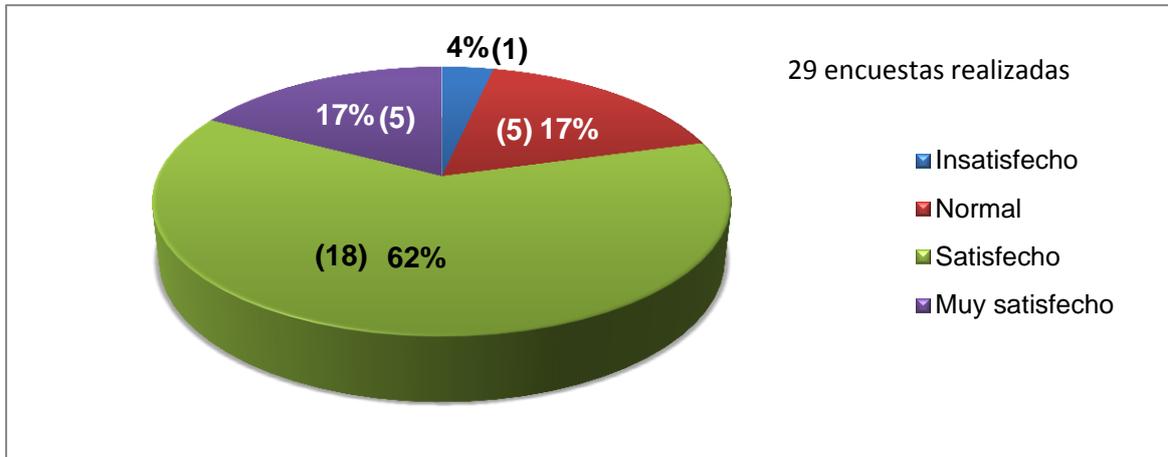


Figura 23. Valoración del apartado utilidad de la hoja de información para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años.

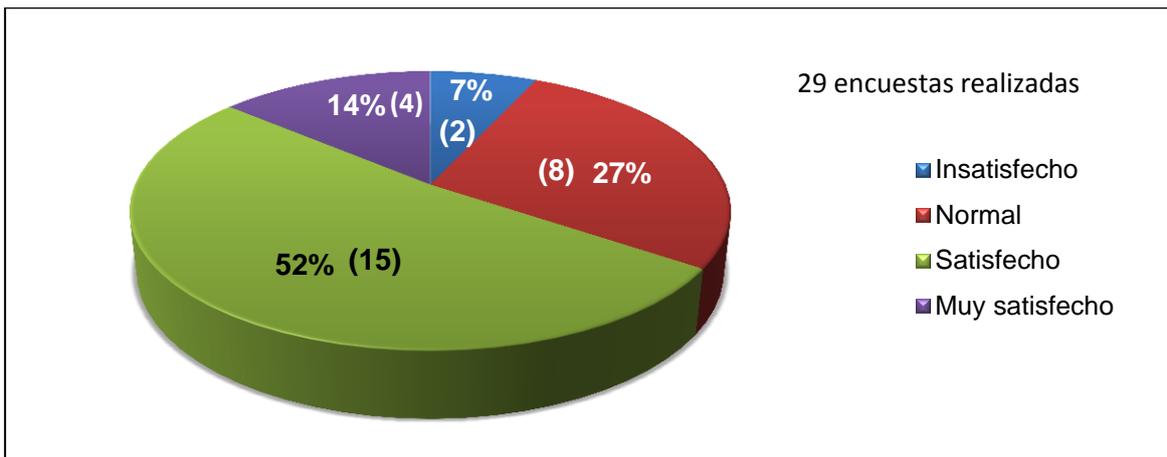


Figura 24. Valoración del apartado claridad y fácil entendimiento de la hoja de información para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años.

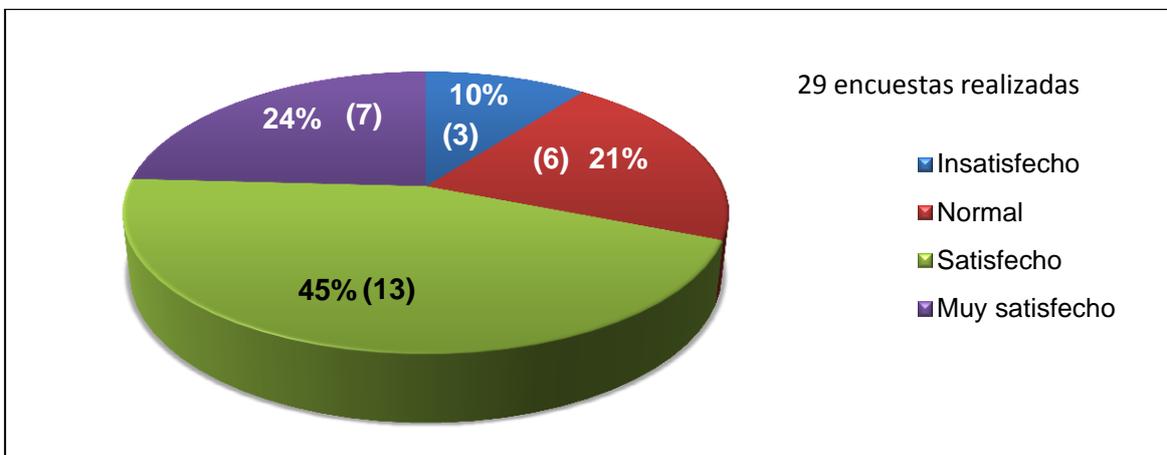
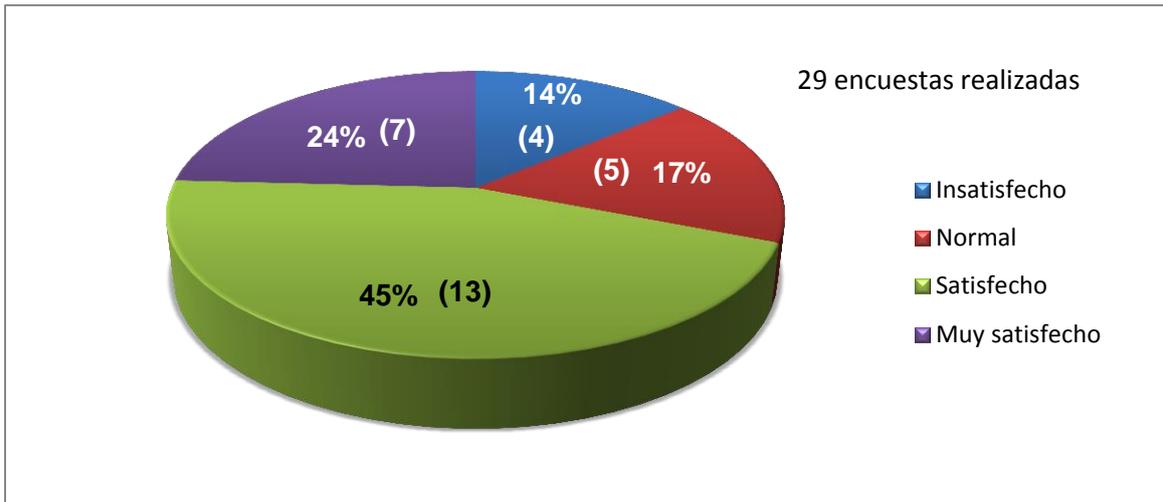


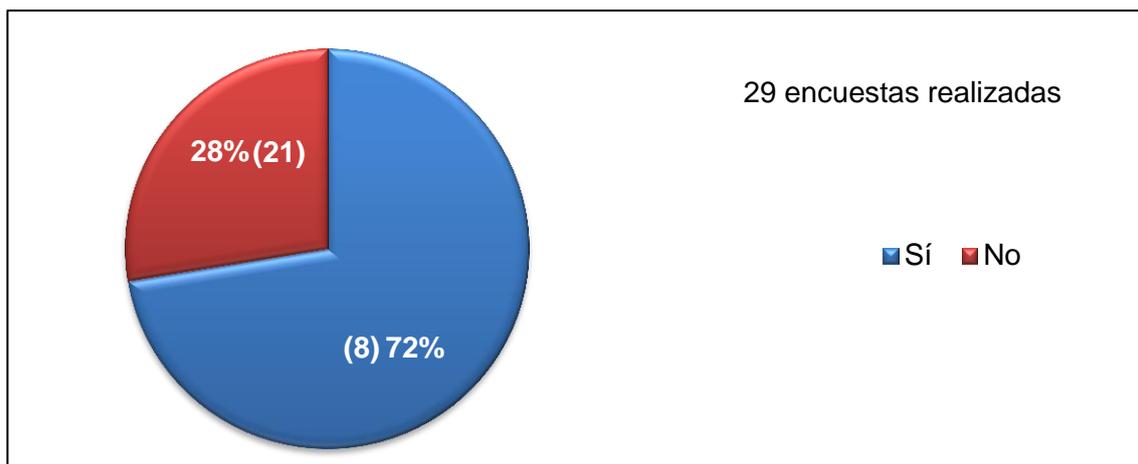
Figura 25. Valoración del apartado valoración global de la hoja de información para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años.



6.11.3. Valoración del apartado considera que la hoja de información le explica claramente el seguimiento que va a llevar/ está llevando su hijo

De los 29 pacientes encuestados, 21 (72,4%) consideran que sí les queda claro el seguimiento de sus hijos mientras que 8 pacientes (24,6%) consideran que no existe suficiente claridad. (Figura 26).

Figura 26. Valoración del apartado considera que la hoja de información le explica claramente el seguimiento que va a llevar/está llevando su hijo.



En la Tabla 42 se refleja la distribución de la satisfacción en el apartado de valoración global en dependencia de si se considera que la hoja de información explica el seguimiento de los pacientes o no.

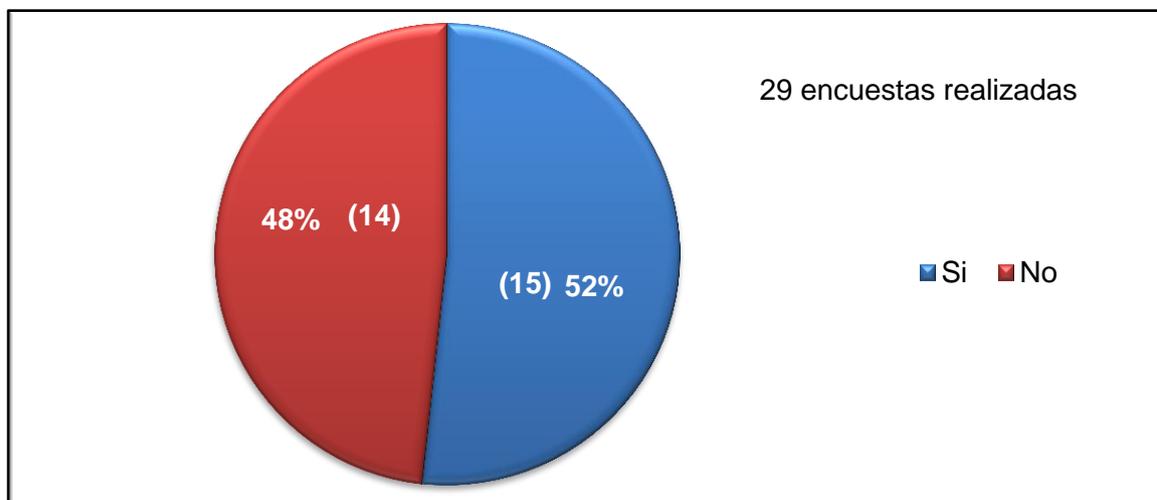
Tabla 42. Distribución de la satisfacción del apartado valoración global de la información en dependencia de si se considera que la hoja de información deja claro el seguimiento de los pacientes.

Valoración global	Media	Desviación estándar (SDS)	Moda	Mediana	Límite
Seguimiento claro: SI	4,09	0,74	4	4	2-5
Seguimiento claro: NO	3	1	-	3	2-5

6.11.4. Valoración del apartado considera falta algo en la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1.

De los encuestados, 15 casos (51,7%), consideraban que sí faltaba algo.(Figura 27).

Figura 27. Valoración del apartado falta algo importante sobre la hoja de información para padres y/o tutores y niños mayores de 12 años.



En caso de respuesta informativa debían realizar un comentario de lo que consideraban necesario.

Los principales aspectos que consideraban faltaban en la hoja de información eran:

- Información más precisa sobre la evolución de la enfermedad.
- Información más específica para profesores.
- Mayor información sobre realización de pruebas complementarias.

- Información acerca de complicaciones traumatológicas.
- Información sobre las mutaciones de novo.
- Información sobre posibles asociaciones a las que poder recurrir y apoyos que puedan recibir.
- Información sobre tratamiento de complicaciones asociadas.

En la Tabla 43 se refleja la distribución de la satisfacción en el apartado de valoración global de la información recibida en dependencia de si consideran que falta algo en la hoja de información o no.

Tabla 43. Distribución de la satisfacción del apartado valoración global de la información en dependencia de si se considera que falta información en la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1.

Valoración global	Media	Desviación estándar (SDS)	Moda	Mediana	Límite
Falta información: SI	3,26	0,92	4	3	2-5
Falta información: NO	4,35	0,6	4	4	3-5

6.11.5. Momento de entrega de la hoja de información

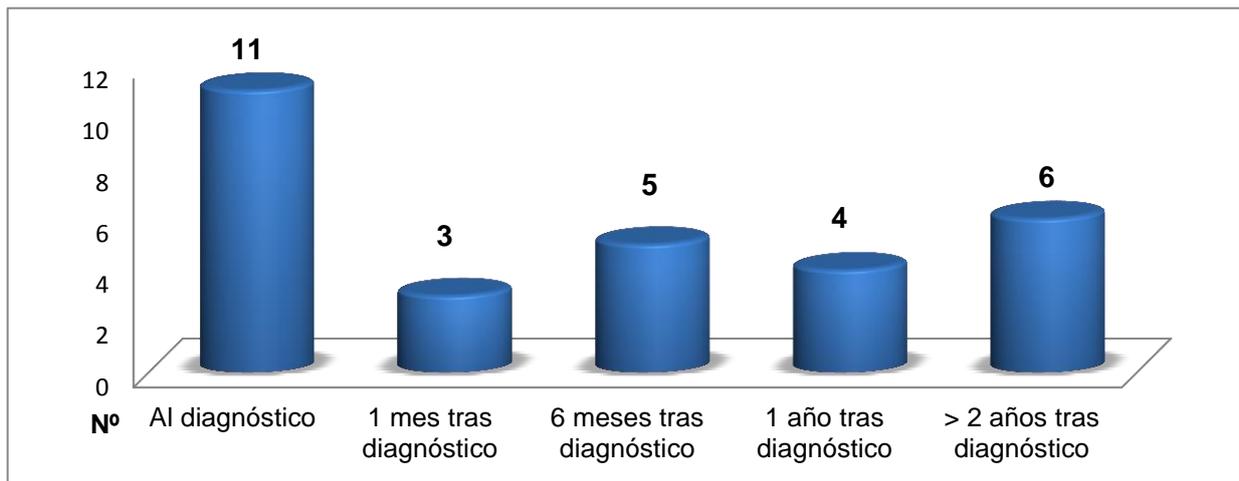
Una de las preguntas que figuraban en el cuestionario era el momento de entrega de hoja de información respecto al diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1.

En 11 casos (37,93%) la hoja de información se entregó en el momento del diagnóstico. (Figura 28).

Dos de los pacientes recibieron la hoja de información 7 años y 10 años más tarde, debido a que el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 se había realizado en 2004 y 2002 respectivamente previo al desarrollo de la misma.

La edad media de los pacientes en el momento de entrega de la hoja de información es de 4,65 años \pm 3,72 SDS con un límite amplio de edad entre 6 meses y 14 años y medio.

Figura 28. Momento de entrega de la hoja de información.



La distribución de la satisfacción de los apartados estudiados según el momento en el que han recibido la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1 (Al diagnóstico/al mes/6 meses/1 año y >2 años) figuran en la Tabla 44.

Se puntúa la satisfacción mediante una escala numérica del 1, muy insatisfecho, al 5, muy satisfecho.

Tabla 44. Distribución de la satisfacción de los apartados estudiados según el momento en el que han recibido la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1.

	Momento entrega hoja	Media	Desviación estándar (SDS)	Moda	Mediana	Límite
Información recibida	Al diagnóstico	4	0,82	4	4	2-5
	1 mes	3,66	0,47	4	4	3-4
	6 meses	4	0	4	4	4
	1 año	3,75	0,43	4	4	3-4
	> 2 años	3,8	0,74	4	4	3-5
Utilidad información	Al diagnóstico	3,91	0,86	4	4	2-5
	1 mes	4	0,81	4	4	3-5
	6 meses	3,66	0,47	4	4	3-4
	1 año	3,75	0,43	4	4	3-4
	> 2 años	3,8	0,74	4	4	3-5
Claridad información	Al diagnóstico	3,75	0,92	4	4	2-5
	1 mes	4	0,81	4	4	3-5
	6 meses	4	0,63	4	4	3-5
	1 año	3,75	1,08	4	4	2-5
	> 2 años	3,8	0,97	4	4	2-5
Valoración global	Al diagnóstico	4	1,04	5	4	2-5
	1 mes	4,3	0,47	4	4	4-5
	6 meses	3,8	0,40	4	4	3-4
	1 año	3,5	0,86	4	4	2-4
	> 2 años	3,4	1,2	4	4	2-5

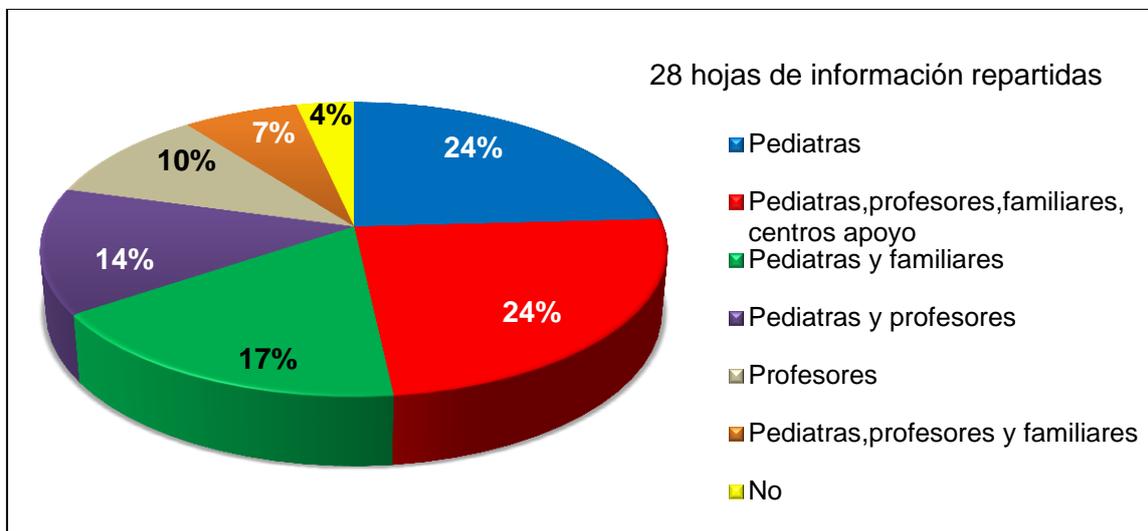
6.11.6. Distribución de los padres que conservan la hoja de información y entrega a profesionales y/o familiares

En los 29 casos en los que se realizaron los cuestionarios, todos refieren conservar la hoja de información (100%).

Se quiso reflejar en la encuesta de satisfacción si los padres y/o tutores de los niños afectados con neurofibromatosis tipo 1 habían compartido la hoja de información con otros profesionales como pediatras, profesores, terapeutas, así como familiares.

Todos los pacientes menos un caso, compartieron la hoja de información (96,55%). (Figura 29).

Figura 29. Distribución de la hoja de información a profesionales y/o familiares.



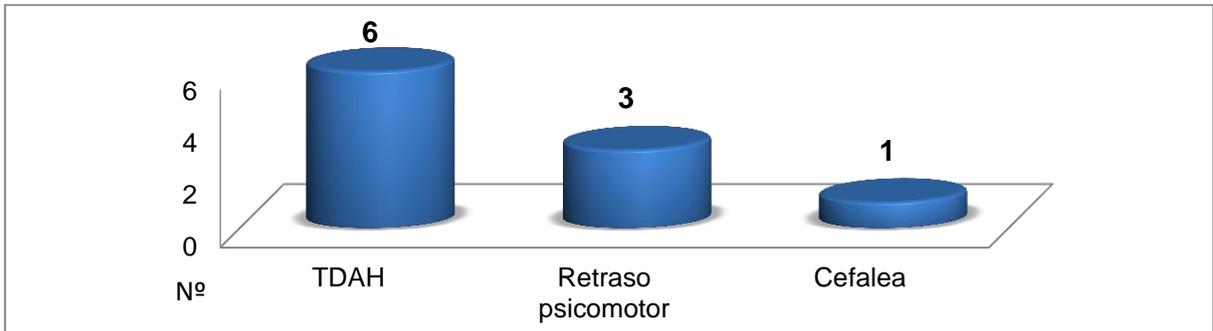
Los padres compartieron principalmente la hoja de información con pediatras, 7 casos (24%) y con otros profesionales como profesores, familiares y centros de apoyo, 7 casos (27%).

6.11.7. Entrega de otras hojas de información

Dada la comorbilidad y el carácter multisistémico de la neurofibromatosis tipo 1, los padres y/o tutores encuestados refieren tener otras hojas de información en 10 casos (34,48%).

La hoja de información recibida con mayor frecuencia por los pacientes encuestados afectados de neurofibromatosis tipo 1, fue la de trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad, 6 casos (60%). (Figura 30).

Figura 30. Otras hojas de información entregadas a los padres y/o tutores de niños afectados con neurofibromatosis tipo 1.



6.11.8. Valoración global otras hojas de información

Mediante la escala numérica del 1 al 5 comentada con anterioridad, los encuestados valoraron las otras hojas de información entregadas. (Tabla 45).

Tabla 45. Valoración de las otras hojas de información recibidas.

	Nº casos	Media \pm SDS	Moda	Mediana	Valoración global (Nº)
TDAH	6	3,66 \pm 0,94 (Límite 2-5)	4	4	Insatisfecho:1 Normal: 1 Satisfecho: 3 Muy satisfecho: 1
Retraso Psicomotor	3	3 \pm 0,81 (Limite 2-4)	-	3	Insatisfecho:1 Normal:1 Satisfecho: 1
Cefalea	1	4	-	-	Satisfecho:1

* N°: Número de casos. SDS: Standard Deviation Score. TDAH: Trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad.

6.11.9. Valoraciones negativas sobre información y asistencia recibida, realizadas por los padres y/o niños mayores de 12 años con NF1 o Síndrome de Legius

- La hoja de información se entrega en la primera visita y hasta que no tienes el estudio genético vives con angustia.
- Los ratos de espera tan largos y el retraso que existe para entrar en la consulta.
- Falta de apoyo humano, te sientes uno más.
- La incertidumbre de las posibles complicaciones. No saber en qué dirección podrían ir y si a partir de cierta edad se reducen.
- Falta de información sobre dónde acudir a recibir apoyo.
- Las listas de espera para las citas, pero es entendible ya que son muchos niños y el seguimiento es muy bueno.
- Las consecuencias que tiene la neurofibromatosis tipo 1.
- La información podía haber sido más completa y menos general.
- No informarte de todo lo que puede pasar y encontrarte de golpe con nuevas situaciones.

6.11.10. Valoraciones positivas sobre información y asistencia recibida, realizadas por los padres y/o niños mayores de 12 años con NF1 o Síndrome de Legius.

- Ha sido una hoja clara en sus explicaciones y con vocabulario que se entiende.
- Que no es una hoja sensacionalista, te explica claramente “todo” lo que puede llegar a tener.
- Está bien explicado y con ayuda de los médicos mejor todavía.
- Profesionalidad y claridad.
- El trabajo en equipo con otras especialidades y el detallado seguimiento de la enfermedad de mi hija.
- El trato recibido y la rapidez de la información.
- Claridad.

-
- La explicación del seguimiento de las otras consultas a las que debemos acudir: dermatología, oftalmología etc.
 - La información objetiva y directa.
 - El trato recibido por parte de los médicos.
 - Que me han entregado información acerca de la enfermedad.

6.12. ESTUDIOS COMPARATIVOS ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

Se han realizado estudios comparativos con la finalidad de comprobar que factores o variables pueden influir en el grado de satisfacción.

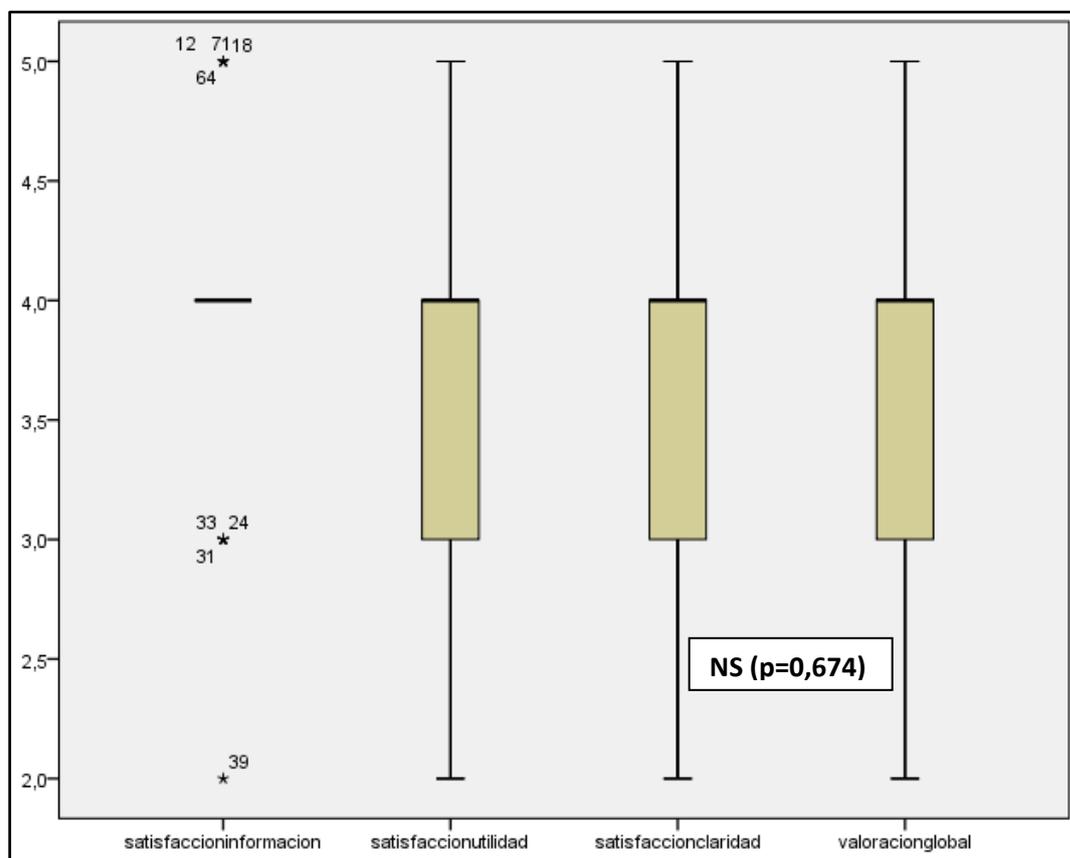
6.12.1. Valoración apartados encuesta de satisfacción de neurofibromatosis tipo 1

Se ha querido analizar si existen diferencias en el índice de satisfacción de los pacientes y sus familias para los diferentes apartados puntuados (Figura 31:

- Información facilitada
- Utilidad de la información facilitada
- Claridad y fácil entendimiento.
- Valoración global de la información obtenida hoja de información y profesionales.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Figura 31. Comparación entre los distintos apartados de la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1.



*NS: No significación estadística.

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas hemos realizado una comparación a pares entre los diferentes apartados, sin hallar diferencias significativas. (Tabla 46).

Tabla 46. Comparación a pares de los distintos apartados de la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1.

	<i>P-valor</i>
Información facilitada/utilidad de la información facilitada de la hoja de información	NS (0,096)
Claridad y fácil entendimiento/utilidad de la información facilitada en la hoja de información	NS (0,475)
Información facilitada/claridad y fácil entendimiento de la hoja de información	NS (0,564)
Información facilitada/valoración global de la hoja de información	NS (0,439)
Utilidad de la información facilitada/valoración global de la hoja de información	NS (0,605)
Claridad y fácil entendimiento/valoración global de la hoja de información	NS (0,885)

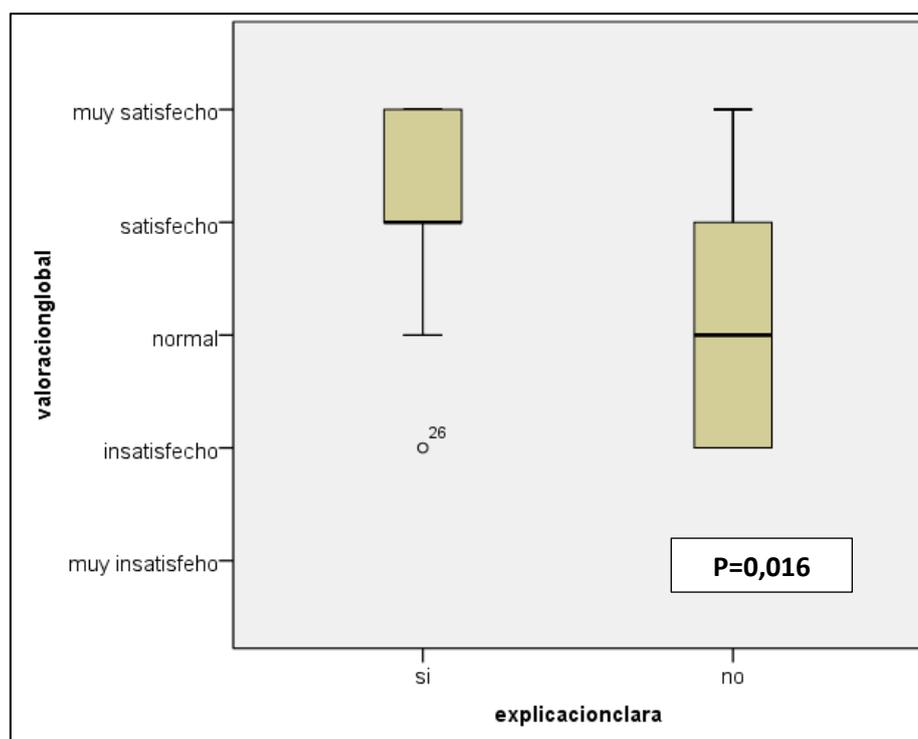
*NS: No significación estadística.

6.12.2. Estudio comparativo entre apartado valoración global y apartado considera que la hoja de información deja claro el seguimiento que va a llevar/está llevando su hijo

Existen diferencias en el grado de satisfacción entre aquellos padres/y o tutores que consideran que la hoja de información deja claro el seguimiento que deben de llevar los pacientes (satisfacción media 4,09) y los que consideran que no lo deja (satisfacción media 3).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.016$) (Figura 32).

Figura 32. Box-Plot del índice de satisfacción en la valoración global en función de si consideran que la hoja de información deja claro el seguimiento que tienen que llevar los pacientes.

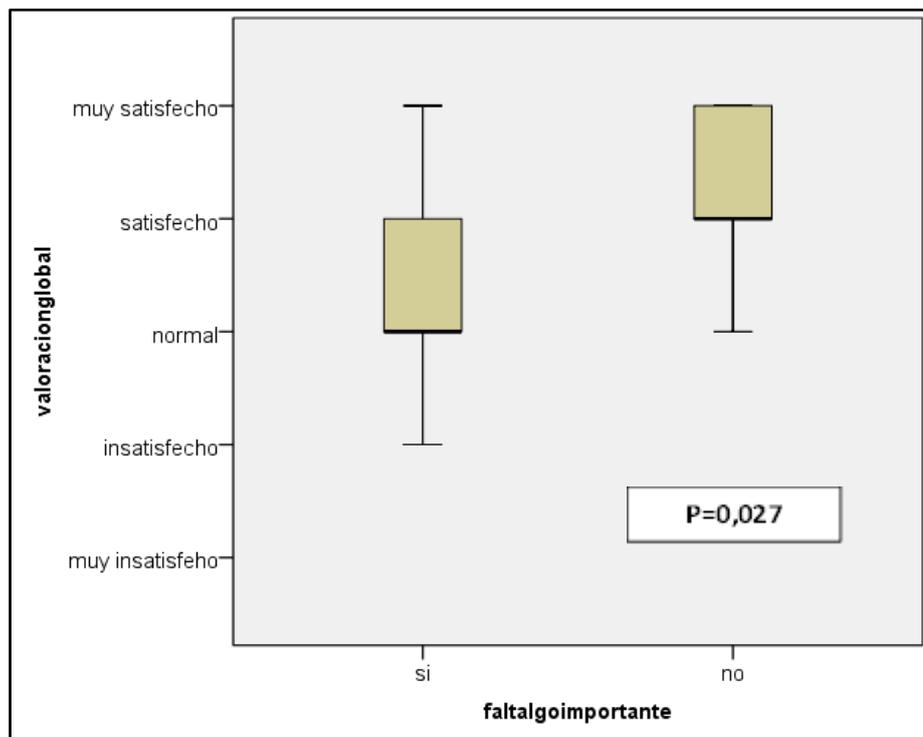


6.12.3. Estudio comparativo entre apartado valoración global y apartado consideran falta información importante en hoja de información neurofibromatosis tipo 1

Un aspecto que se ha considerado importante es valorar si el considerar que falta algo importante en la hoja de información se relaciona con la satisfacción en la valoración global de la información recibida por los pacientes ya que en el estudio descriptivo sus medias difieren (3,26 grupo si falta información, 4,35 grupo no falta información).

Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (Figura 33).

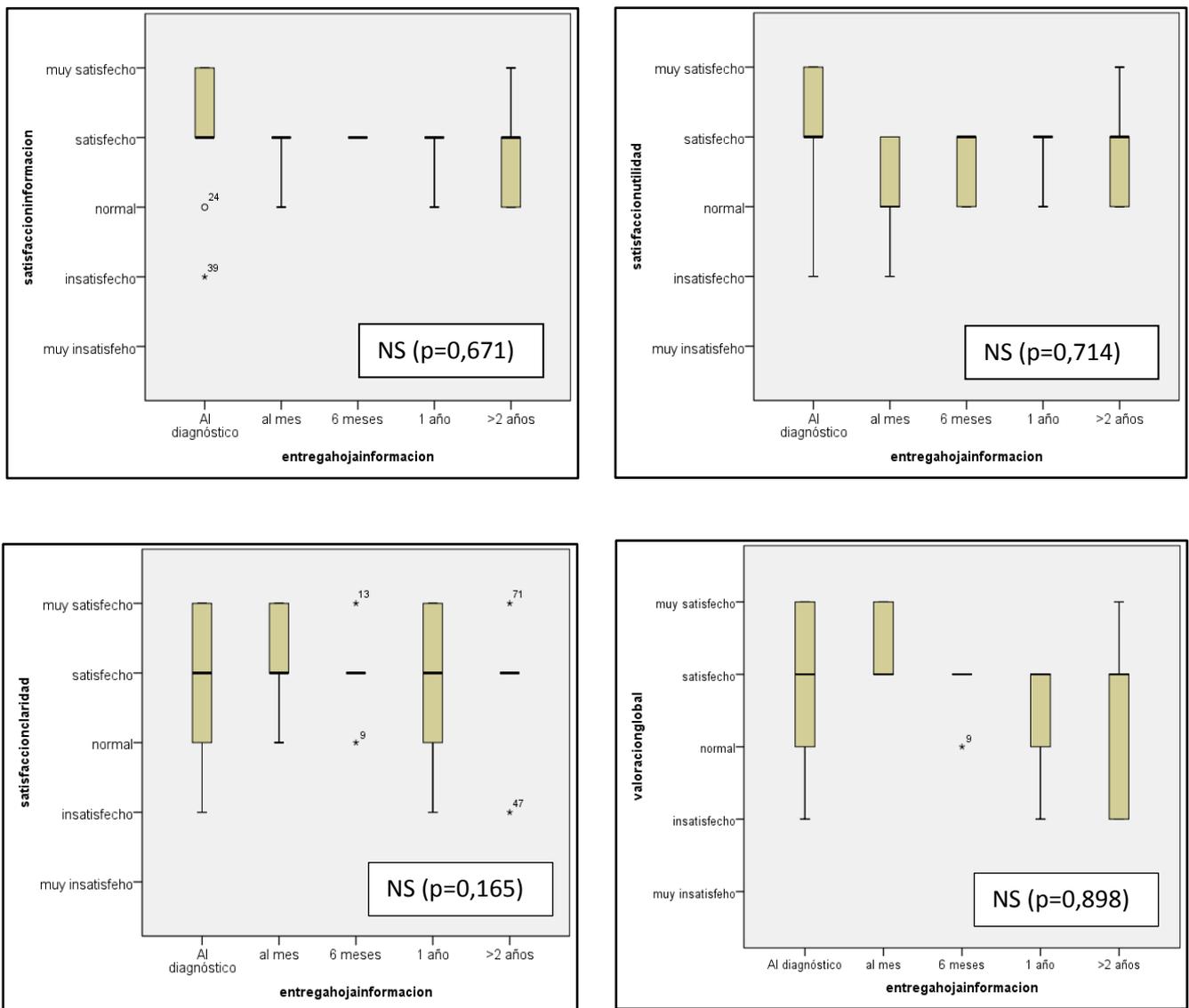
Figura 33. Box-Plot del índice de satisfacción en la valoración global en función de si consideran que falta o no información en la hoja de neurofibromatosis tipo 1.



6.12.4. Estudio comparativo entre la satisfacción obtenida en los diferentes apartados y el momento de entrega de la hoja de información

Hemos querido determinar si el momento de entrega de la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1 (Al diagnóstico/al mes/ 6 meses/1 año y más de 2 años) influye en la satisfacción de los pacientes y sus familias para cada uno de los apartados estudiados. Los resultados obtenidos se recogen en la Figura 34.

Figura 34. Box-Plot del índice de satisfacción de los diferentes apartados en función del momento de entrega de la hoja de información.



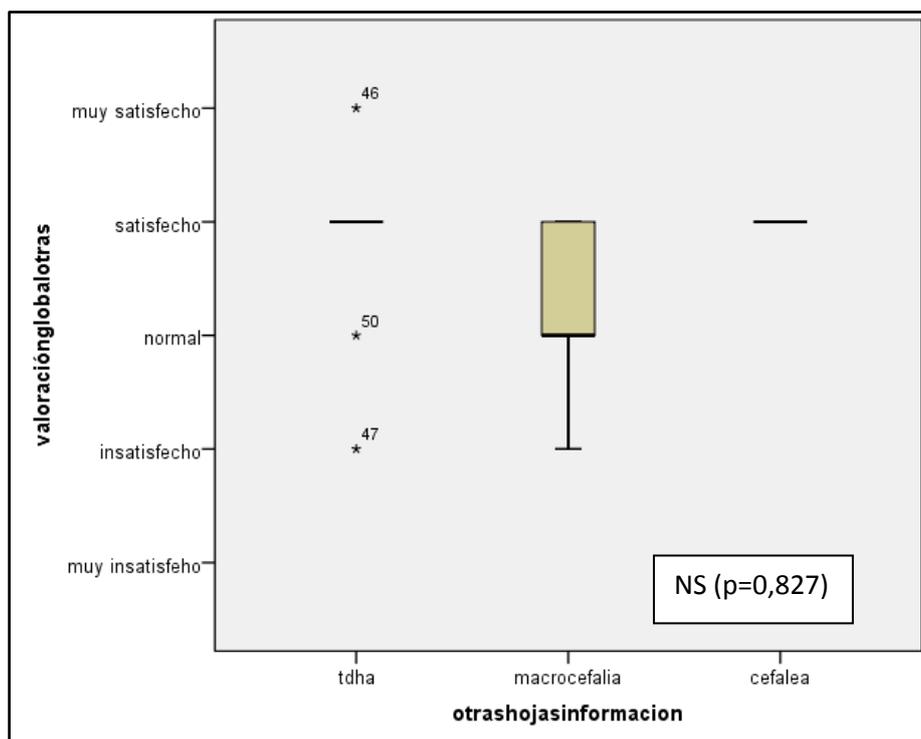
NS: No significación estadística.

6.12.5. Estudio comparativo del apartado entrega de otras hojas de información con el apartado valoración global de otras hojas de información

Algunos de los pacientes han recibido, además de la hoja de información de neurofibromatosis tipo 1, otras hojas de información durante su control en la unidad, en concreto las hojas de información de trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad e impulsividad, retraso psicomotor y cefalea puntuando de manera global el índice de satisfacción de las mismas.

Se ha querido valorar si existían diferencias significativas en la valoración para las distintas hojas, pero en nuestro caso no se han encontrado diferencias. (Figura 35)

Figura 35. Box-Plot del índice de satisfacción en la valoración global de otras hojas de información entregadas.



*NS: No significación estadística.

7. DISCUSIÓN





7. DISCUSIÓN

La neurofibromatosis tipo 1, constituye una enfermedad rara, aunque presenta una frecuencia elevada, aproximadamente alrededor de 1/2.500-3.000 nacidos vivos, constituyendo el síndrome neurocutáneo más frecuente¹⁷.

Existen pocos estudios que recojan la prevalencia de esta entidad, Kallionpää et al¹⁷⁵ describen en 2018 una prevalencia en la población finlandesa de aproximadamente 1 de cada 2.052 nacidos vivos similar a lo establecido en la literatura.

En nuestro estudio se objetiva un discreto predominio femenino (53%), mientras que otros estudios poblacionales realizados por Clossen et al¹⁷⁶ y Boulanger and Larbrisseau¹⁷⁷, determinan discreto predominio masculino, con cifras del 57% y 50% respectivamente, si bien es cierto que se objetiva prácticamente una paridad entre ambos sexos.

Los pacientes suelen acudir de forma precoz derivados por su pediatra, generalmente tras la aparición de manchas café con leche, para realizar estudio ante la sospecha de neurofibromatosis tipo 1, lo que motiva que el diagnóstico se establezca a una edad temprana.

La edad media al diagnóstico en nuestra muestra, 4,4 años, es algo superior a lo referido por otros autores con valores que oscilan entre 2,6¹⁷⁸ y 3,4 años¹⁷⁷. Otros autores como Abecassis et al¹⁷⁹, consideran una edad media al diagnóstico mucho mayor, 15 años, seguramente motivado por realizar el estudio en pacientes en seguimiento durante la edad adulta. En nuestro trabajo se objetiva un leve descenso en la edad media al diagnóstico en la última década a 4 años de media.

Dado el diagnóstico generalmente precoz de estos pacientes, el seguimiento en consultas externas se prolonga durante varios años, entre 5 y 8 años^{176,177} hasta el alta en pediatría y seguimiento posterior en consultas de adultos.

La edad media de todos los pacientes en la última visita realizada en consultas externas de pediatría se sitúa en torno a los 10 años y medio¹⁷⁶.

7.1. DISCUSIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 se establece con la presencia de dos o más criterios de los establecidos por la NIH consensus development conference en 1988¹⁴¹.

Las *manchas café con leche* suponen el primer signo clínico en aparecer en los niños con NF1 y constituye el criterio clínico más frecuente durante la edad pediátrica. Suelen ser el principal motivo de derivación a la consulta de neuropediatría para iniciar el estudio en niños con sospecha de NF1. Se caracterizan por ser manchas bien definidas, de morfología ovoidea con bordes lisos. A nivel histológico presentan un incremento de melanina a nivel de melanocitos y queratinocitos junto con presencia de macromelanosomas¹⁴⁰.

Presentan una localización generalizada, aunque suelen respetar palmas, plantas y cara^{17,63}. De tamaño y número variable, para considerarse criterio clínico diagnóstico, deben ser más de 6 con un tamaño superior a 5 mm en pacientes prepuberales y mayor de 15 mm en púberes¹⁴¹.

De aparición en los primeros años de vida, algunos autores, objetivan la presencia de manchas café con leche diagnósticas en el 90% de los niños NF1 antes del primer año de vida^{178,180}. Las manchas café con leche suelen aumentar en número y tamaño a lo largo de los años, estando presentes en aproximadamente la totalidad de los niños NF1 antes de los 5 años de edad¹⁴⁸, nuestro estudio evidencia una edad media al diagnóstico de 3,6 años.

En nuestra revisión, estos datos son menores, sólo el 35 % presentaba manchas café con leche antes del primer año de vida y 40 niños, fueron diagnosticados por encima de los 5 años de edad ya que eran remitidos de manera tardía a consultas externas sin poder identificarse edad exacta inicial de aparición de manchas café con leche. En estos casos se ha recogido como edad de diagnóstico la primera exploración realizada en consultas externas de neuropediatría.

De forma excepcional, algunos pacientes con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 pueden presentar manchas café con leche que, por tamaño o número, no cumplan criterio clínico diagnóstico¹⁸¹. Todos nuestros pacientes NF1 (100%) cumplían el criterio clínico diagnóstico para manchas café con leche.

Es importante tener presente que aproximadamente el 20-40% de la población puede tener manchas café con leche, por lo que es fundamental hacer una anamnesis y exploración física rigurosa, buscar la presencia de otros criterios clínicos diagnósticos

de esta entidad^{181,182} y realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras patologías en las que las manchas café con leche pueden estar presentes, como en el síndrome de Legius, síndrome de Leopard, síndrome de McCune-Albright neurofibromatosis tipo 2, piebaldismo, síndrome de cromosoma en anillo o síndrome constitucional de reparación desajustada entre otros.

Nuestros datos muestran que de los 173 pacientes remitidos inicialmente para estudio, por presentar manchas café con leche, el 13%, no cumplían criterio clínico diagnóstico. De los 150 restantes, 19 casos, a pesar de cumplir criterio clínico de manchas café con leche no presentaban diagnóstico de NF1 (ausencia de otros criterios y estudio genético negativo) siendo dados de alta del seguimiento por parte de consultas externas y siguiendo controles periódicos por su pediatra.

Las *efélides* se caracterizan por ser manchas hiperpigmentadas similares a las manchas café con leche, pero de menor tamaño, aproximadamente 1-2 mm. Se localizan principalmente a nivel axilar e inguinal, aunque pueden presentarse en otras zonas como tronco, cuello y extremidades¹⁷.

Se considera la segunda manifestación clínica más frecuente en pacientes NF1, con cifras que oscilan entre el 21¹⁷⁶ y el 93%^{181,183}, en nuestro caso 73 niños (57%), presentaban efélides axilares o inguinales.

Las efélides aparecen de forma más tardía que las manchas café con leche, desarrollándose en los primeros años de vida, generalmente a partir de los 2 años^{180,183}, nosotros objetivamos una edad media de 5 años al diagnóstico con una mayor incidencia, 26 casos, entre los 3 y los 5 años de edad. Al igual que con las manchas café con leche, es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades como el síndrome de Legius, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden, entre otros¹⁸⁰.

Los *nódulos de Lisch* son pequeños hamartomas melanocíticos localizados en el iris de pequeño tamaño (hasta 2 mm) y número variable (aislados o múltiples). Se caracterizan por ser pequeñas lesiones amarillo-marrónáceas localizadas en la superficie del iris, generalmente en segmento inferior, que no causan afectación visual y permiten sospechar el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1. A nivel histológico se caracterizan por presentar células fusiformes con un núcleo oval y citoplasma pigmentado (células pigmentadas), células fibroblásticas y mastocitos. Pueden objetivarse a simple vista o visualizarse con la ayuda de lámpara de hendidura^{39,184}.

La prevalencia varía en diferentes series y se incrementa con la edad. Algunas series en población pediátrica con NF1, como la de Boulanger and Larbrisseau¹⁷⁷ y Duat et al¹⁷⁸ refieren una prevalencia de aproximadamente el 40-60%, superior a la objetivada en nuestra muestra (20%), aunque con una edad media al diagnóstico similar de aproximadamente 7,2 años y un aumento de incidencia a partir de los 5-6 años¹⁷⁷. Se considera que aproximadamente el 95-100% de los pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1 presentan nódulos de Lisch a partir de los 30 años de edad³⁹.

A pesar de constituirse como un criterio clínico diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1, los nódulos de Lisch también se han identificado en pacientes con neurofibromatosis segmentaria y síndrome de Watson (variantes NF1) y de manera aislada en algún caso de neurofibromatosis tipo 2, síndrome de Legius, síndrome de Noonan y síndrome de McCune-Albright entre otros^{39,185}.

Los *gliomas de nervio óptico* son los tumores más frecuentes del sistema nervioso central en pacientes NF1, con una prevalencia del 15-25⁴⁰ comparable a los datos recogidos, (17%). Generalmente son asintomáticos y más frecuentes en menores de 6 años. Campen et al y Listernick et al^{186,187} establecen una edad media al diagnóstico precoz de 4,5 años, mientras que otros como Reinhad et al¹⁸⁸, la establecen sobre los 9 años, algo menor en aquellos pacientes sintomáticos 7,6 años, (7,4 años de edad media al diagnóstico en nuestra serie). Para el despistaje se recomienda una valoración oftalmológica anual hasta los 10 años, tal y como se realiza en nuestro centro hasta que son dados de alta con 14-15 años y al menos cada 2 años hasta los 18 años¹⁸⁶. Generalmente más frecuentes en mujeres, en el caso de nuestra muestra no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas como refiere lo publicado por Listernick et al¹⁸⁷, aunque el riesgo de padecer glioma óptico es mayor para el sexo femenino en el caso de nuestra muestra (OR: 2,14, IC al 95%:0,81-5,68).

Los gliomas de vías ópticas pueden tener, a partir de los 6-7 años de edad, un lento crecimiento e incluso presentar regresión espontánea^{189,190}, pudiendo llegar a desaparecer como el paciente de 35 años comentado con anterioridad¹⁷⁴. No obstante, esta regresión puede no asociarse con una mejora en la función visual, si ésta estaba afectada previamente¹⁹⁰.

La actitud es expectante, con controles periódicos clínicos y de neuroimagen en casos asintomáticos. En casos sintomáticos puede ser precisa la quimioterapia, generalmente tratamiento de primera elección, con la combinación de fármacos como

carboplatino/cisplatino, vincristina, protocolo utilizado en nuestros pacientes^{40,41}. De segunda línea de tratamiento quimioterápico puede utilizarse vinorelbina y temozolamida¹⁸⁶. El estudio reciente realizado por Kondily et al¹⁹¹, postula la utilización de inhibidores MEK, como es el caso de trametinib, que producirían la inhibición de la cascada de la MAPK y por tanto frenan el crecimiento tumoral induciendo en ocasiones la regresión del mismo.

La radioterapia debe evitarse, debido al riesgo de empeoramiento de agudeza visual, enfermedad cerebrovascular, déficits neurocognitivos y riesgo de desarrollo tumoral, quedando limitada su utilización, tras agotar segunda y tercera línea de tratamiento con quimioterapia o inhibidores de MEK¹⁸⁶.

La cirugía se reserva para aquellos casos con gran sintomatología como proptosis, afectación estética importante y pérdida visual severa, como fueron 2 casos en nuestra muestra, uno de ellos por importante extensión tumoral con afectación papilar a pesar de tratamiento con quimioterapia en 2015 y otro caso por ser más antiguo realizándose la intervención en el año 1994^{40,186,190}. Otros tratamientos en investigación incluyen bevacizumab que parece mejorar la función visual y selumetinib que actuaría inhibiendo el crecimiento tumoral, ya utilizado en ensayo clínico en neurofibromas plexiformes¹⁸⁶.

Los *neurofibromas cutáneos* suelen aumentar con la edad, especialmente por encima de los 10 años de edad. La prevalencia en población pediátrica varía según diferentes estudios entre el 24,7% y 38,1%^{177,178}, algo superior a lo objetivado en nuestro trabajo (21%) con una edad media según Boulanger and Larbrisseau¹⁷⁷ de 7,9 años y un rango de edad de 4-16 años muy similar a lo reflejado en nuestra muestra sin evidenciarse diferencias en cuanto al sexo¹⁴⁸.

Se considera que prácticamente la totalidad de pacientes NF1 van a presentar neurofibromas cutáneos en la edad adulta, con una localización predominantemente en tronco (60%), alrededor del 48% según nuestros datos, seguido de extremidades inferiores, extremidades superiores, siendo menos frecuentes en cabeza y cuello¹⁹².

Generalmente asintomáticos, aunque pueden producir como en 10 de nuestros pacientes, dolor, prurito, en especial aquellos de gran tamaño, y afectación estética principalmente los localizados en tronco y cara¹⁹³. El tratamiento en aquellos sintomáticos se basa en la resección de la lesión, por medio de cirugía, como en 10 de nuestros pacientes, o por otras terapias como láser y fotocoagulación en pacientes adultos¹⁹³.

Los *neurofibromas plexiformes*, aparecen descritos en la literatura con frecuencia mayor (20-26%)^{177,194}, de la encontrada en nuestro estudio (9%), aunque nuestros datos son similares a otra cohorte española¹⁸⁰ cuya prevalencia oscila en torno al 10%.

Más acusado en el sexo femenino¹⁸⁰, se han identificado en 10 mujeres en nuestra muestra con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,026$). Además nuestros datos evidencian un riesgo mayor de desarrollar neurofibromas plexiformes en el caso de ser mujer (OR: 5, IC al 95%:1,05-23,8), aunque el pequeño tamaño muestral influye en estos resultados.

La edad media al diagnóstico es según Boulanger and Larbrisseau de 5,8 años¹⁷⁷ inferior a lo encontrado en nuestro estudio (8,3 años), lo que puede estar motivado por pasar desapercibidos y ser asintomáticos, fundamentalmente en la edad pediátrica, ya que su crecimiento es mayor a partir de la adolescencia, originando un retraso en el diagnóstico⁴².

En este sentido, se han intentado establecer posibles factores de riesgo en su aparición, determinándose la posible presencia de neurofibromas internos en el caso de presentar 2 o más neurofibromas cutáneos¹⁸⁰. Si extrapolamos esta idea a nuestros datos, a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,275$), se objetiva un riesgo incrementado para el desarrollo de neurofibromas plexiformes en el caso de presentar neurofibromas cutáneos (OR: 2).

En cuanto a la clínica, en el caso de ser sintomáticos, dolor e impotencia funcional como síntomas más frecuentes, pueden ser incapacitantes y requerir tratamiento con cirugía⁴², (así sucede en 6 de nuestros pacientes), y/o nuevas terapias como es el caso de selumetinib, un inhibidor selectivo de la quinasa MEK 1 y 2 que parece inducir la regresión tumoral, evidenciándose en un ensayo clínico, la disminución de tamaño de los neurofibromas plexiformes en pacientes con NF1, siendo investigada también su indicación en los gliomas de nervio óptico^{186,195}.

La *displasia ósea* se da con una frecuencia del 3-7% en niños NF1, afectando principalmente a huesos largos como la tibia y el esfenoides, está última asociada en ocasiones a la presencia de neurofibromas adyacentes^{45,177}.

Clínicamente se manifiesta como una deformidad que conlleva en ausencia de tratamiento a una fractura, especialmente en los tres primeros años de vida, aunque a veces es difícil su reconocimiento ya que puede cursar de forma asintomática y pasar desapercibida. El tratamiento, en casos sintomáticos, se basa en el uso de férulas y

cirugía, requiriendo con frecuencia varias intervenciones¹⁹⁶. En nuestra muestra, cabe destacar que en ningún paciente con NF1 se identificó displasia ósea, dado que no se realiza en nuestro centro estudio radiológico en ausencia de clínica y se haya infradiagnosticado.

La presencia de *familiar de primer grado afecto*, con herencia autosómica dominante, se ha descrito en la población NF1, aproximadamente en el 50% de los casos. Boulanger and Larbrisseau¹⁷⁷ describen una prevalencia entre el 46-47% próxima a lo obtenido en nuestro estudio (36%), y algo superior a otras publicaciones españolas, que refieren cifras del 28%¹⁷⁸. Predomina la herencia materna, alrededor del 60%¹⁷⁷, siendo superior la encontrada en la muestra, próxima al 70%.

El diagnóstico de NF1 sigue realizándose con la presencia de 2 o más criterios diagnósticos¹⁴⁰, lo que puede retrasar el diagnóstico especialmente en aquellos casos con mutaciones *de novo*, ya que la presencia de criterios incrementa con la edad.

La presencia de dos criterios clínicos diagnósticos se da a una edad media de 10 años constituyendo el grupo más frecuente (38%). Estos datos contrastan con alguna cohorte española donde se establece la edad media de los pacientes con 2 criterios clínicos, alrededor de los 7 años¹⁷⁸ lo que puede deberse a que en algunas visitas las efélides, segundo criterio en aparecer, pasen desapercibidas o no queden registradas en la exploración física de la historia clínica.

Doce pacientes muestran un único criterio de manchas café con leche, y tienen, en todos los casos, estudio genético positivo a excepción de una paciente menor de 7 años de edad con estudio genético negativo y cuadro compatible con neurofibromatosis segmentaria.

Nuestros datos evidencian, un incremento en el número de criterios clínicos diagnósticos conforme aumenta la edad de los pacientes, aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

7.2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO

El estudio genético, gracias al avance que ha experimentado en los últimos años, se ofrece como una buena herramienta para el diagnóstico precoz de neurofibromatosis tipo 1. Permite realizar un diagnóstico de certeza en aquellos pacientes de corta edad que no cumplen los criterios clínicos diagnósticos mínimos establecidos.

Actualmente en la unidad de neuropediatría del HUMS, se realiza estudio genético a todo niño con sospecha de neurofibromatosis tipo 1, incluso a aquellos que cumplen varios criterios diagnósticos, lo que nos ha permitido analizar las diferentes mutaciones identificadas.

La mutación más frecuentemente identificada es la de tipo frameshift, mutación por desplazamiento de marco de lectura, (31%), lo que concuerda con lo recogido en la literatura por diferentes autores con unas cifras que oscilan entre el 33 y 44%^{178, 197,198}. El resto de mutaciones identificadas varía en las distintas series.

El *síndrome de microdelección* es poco frecuente, en el caso de nuestra muestra, se identifica una deleción de al menos 1,4 mb en 7 pacientes de los 97 con genética positiva (7%), cifras similares a los obtenidos por diferentes autores como Duat et al y Corsello et al con cifras oscilantes entre el 4 y 7%^{178,199}.

El síndrome de microdelección se ha asociado con la aparición precoz y en mayor número de neurofibromas cutáneos, dismorfismo facial junto con presencia de manos y pies grandes, así como discapacidad intelectual y dificultades de aprendizaje. También se ha relacionado con un riesgo incrementado de malignización.

Sin embargo, en nuestra muestra sólo 4 pacientes presentaban rasgos clínicos asociados, en 3 casos (43%) se identificaba trastorno por déficit de atención e hiperactividad asociado en una de las pacientes a la presencia de varios neurofibromas cutáneos generalizados. Un paciente presentaba de forma aislada un neurofibroma cutáneo. No se identificaron otras alteraciones como discapacidad intelectual, malformaciones cerebrales ni signos de malignización¹⁹⁹.

Dada la complejidad existente para establecer una posible asociación genotipo-fenotipo en el caso de nuestra muestra, hemos querido determinar si el tipo de mutación puede influir en la aparición de los criterios clínicos diagnósticos y manifestación sistémica asociada a esta entidad.

En el caso de los criterios clínicos diagnóstico, el tipo de mutación que con más

frecuencia se identifica en la mayoría de ellos, lo constituye la de tipo frameshift, sin embargo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas a excepción de la presencia de antecedentes familiares ($p=0,040$), donde se identifican mayor número de mutaciones de tipo missense, nonsense y splicing heredadas de la madre. No obstante creemos que esta posible asociación estadística puede estar debida al escaso tamaño muestral.

No se han encontrado de igual manera diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos de mutación y afectación sistémica salvo la presencia de alteraciones intracraneales ($p=0,021$) donde predominan mutaciones de tipo missense, frameshift y delección de un exón. No obstante, esta significación estadística creemos puede ser motivada como en el caso anterior, al pequeño tamaño muestral.

Dada la presencia en nuestros pacientes con NF1 de 7 mutaciones que afectan a la región p.Tyr2264Ter del exón 37 del gen NF1, hemos querido determinar si se podía establecer una asociación genotipo-fenotipo, considerando los rasgos clínicos que compartían alguno de los pacientes con NF1 portadores de esta mutación (efélides, neurofibromas cutáneos y plexiformes e hiperintensidades en secuencia T2 de RM). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de la mutación y el desarrollo de neurofibromas plexiformes ($p=0,006$), si bien es cierto que pueden deberse al escaso tamaño muestral lo que provoca que los resultados no sean concluyentes. Además se ha identificado un mayor riesgo para la presencia de efélides (OR: 3,4), neurofibromas cutáneos (OR: 2) y neurofibromas plexiformes (OR: 8) en los pacientes portadores de la mutación, aunque es necesario un mayor tamaño muestral para poder extraer conclusiones.

7.3. DISCUSIÓN DE LA AFECTACIÓN SISTÉMICA

7.3.1. Discusión de las manifestaciones neurológicas

La *macrocefalia*, considerando un perímetro craneal superior a 2 desviaciones estándar, constituye la manifestación neurológica que se da con mayor frecuencia en nuestra muestra: 37%²⁰⁰, aunque queda algo lejos del 50-75 % de casos que describen algunos autores^{47,48,49}. Más frecuente en varones, 30 casos, nuestros resultados evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo ($p=0,012$) con un riesgo incrementado de presentarla en varones (OR: 2,5). Algunos la consideran debida a la expansión de algunas estructuras cerebrales, principalmente hemisferios, que daría lugar a megalencefalia⁵⁰.

Este crecimiento parecería influir y estar relacionado, con la aparición de otras comorbilidades como trastornos de aprendizaje, déficit de atención con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,030$)⁵² y crecimiento de tumores de vías ópticas, también con significación estadística ($p=0,004$)⁵³. En el caso de nuestra muestra no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para dichas comorbilidades, aunque el riesgo parece estar incrementado en ambas entidades (TDAH OR:1,2, Glioma óptico OR:1,5).

La *cefalea* es la segunda manifestación en frecuencia identificada en estos pacientes, aunque nuestros resultados (18%)²⁰⁰, difieren con lo aportado por algunas series que alcanzan hasta el 50-60% de los pacientes respecto a grupo control⁵⁸. Es importante en estos individuos descartar la presencia de alguna complicación causante de la cefalea, en nuestra muestra presentes en 11 casos⁵⁸: dos anomalías de Chiari, dos afectos por siringomielia, 1 anomalía de Virchow Robin, cuatro gliomas de vías ópticas y dos gliomas cerebrales. Nuestros datos reflejan significación estadística entre la presencia de hiperintensidades en secuencia T2 de RM y cefalea ($p=0,031$), y se ha identificado un mayor riesgo de presentar cefalea si existen alteraciones intracraneales (OR:2,) y glioma cerebral (OR:4,6) sin encontrarse en estos casos significación estadística.

La *torpeza motora* se ha descrito con frecuencia en pacientes con NF1, considerada como una menor agilidad, menor coordinación motora y caídas más frecuentes, lo que parece estar relacionado con los déficits cognitivos asociados a esta entidad⁹². En este sentido Champion et al²⁰¹, identifican torpeza motora en aproximadamente el 34% de los niños NF1, unas cifras muy superiores a lo objetivado en este trabajo, con 8 pacientes afectos lo que supone aproximadamente un 6%²⁰⁰.

La *epilepsia* afectan alrededor del 6-9%²⁰² de pacientes con NF1, algo superior a lo obtenido en nuestros datos (*epilepsia* 4,7%)²⁰⁰. Aunque el inicio es predominante a una edad precoz, como en nuestro caso (edad media al diagnóstico de 3,9 años), puede aparecer a cualquier edad⁵⁴. Generalmente las crisis focales son la más frecuentes, no obstante, otros cuadros como *epilepsia-ausencias*, *epilepsia rolándica* entre otras han sido identificadas⁵⁵. Existe, por lo general, una respuesta adecuada al tratamiento antiepiléptico, utilizando fármacos de amplio espectro como ácido valproico, también el más utilizado en nuestra muestra. Algunos casos refractarios pueden precisar combinación de varios fármacos e incluso cirugía^{56,203}, en nuestra serie sólo un paciente precisó la combinación de varios fármacos.

La técnica “GOLD Standard” para identificar las alteraciones estructurales intracraneales es la resonancia magnética. No existe un consenso acerca de cuándo debe realizarse. Algunos consideran que debe realizarse al momento del diagnóstico ya que puede aportar datos al mismo, mientras que otros, consideran que debe realizarse cuando existan signos sugestivos de anomalías intracraneales¹⁴³. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan su realización no de forma rutinaria y sólo cuando exista sintomatología sugestiva de complicaciones o por la identificación de una delección completa del gen NF1 ya que se asocia a la aparición de neurofibromas plexiformes y mayor riesgo de malignización¹⁴³. En nuestro centro se realiza cuando existen manifestaciones clínicas sugestivas de alguna lesión intracraneal y/o medular²⁰⁰.

Uno de los hallazgos principales en los niños NF1 son las *hiperintensidades en secuencias T2* en la RM cerebral, principalmente a nivel de los ganglios basales y cerebelo, que se encuentran en el 70% de las RM realizadas en nuestro trabajo, lo que concuerda con diversas series cuyos valores oscilan entre el 50 % y el 90%²⁰⁴. Responden a áreas de vacuolización intramielínica²⁰⁵, más frecuentes en edades precoces y con un significado clínico incierto²⁰⁴. Algunos estudios, los relacionan con la aparición de trastornos de aprendizaje y deterioro cognitivo⁷³ sin existir datos concluyentes en la literatura⁷⁴. En nuestra muestra se ha evidenciado significación estadística entre la presencia de *hiperintensidades en T2* de RM y desarrollo de *TDAH* ($p < 0,001$). También hemos objetivado su presencia con un mayor riesgo de asociar *epilepsia* (OR: 2,3) y *macrocefalia* (OR: 1,5).

Otras alteraciones estructurales intracraneales están presentes en aproximadamente un 5% de los pacientes NF1^{61,206}, aunque en nuestra serie este porcentaje es ligeramente superior (11%).

La *anomalía de Chiari tipo I*, se encuentra en el 5% de la población NF1⁵¹, superior a lo reseñado en la población general con cifras que oscilan entre el 0,4 y el 3%²⁰⁷, más próximas a lo objetivado en nuestra muestra, 4 casos (3%). Generalmente de carácter asintomático, aunque en algunas ocasiones puede ir asociada a otras manifestaciones como cefalea y dolor cervical²⁰⁸.

Los *quistes aracnoideos* pueden aparecer en pacientes con NF1, aunque su prevalencia es difícil de determinar; generalmente asintomáticos como en el caso de nuestros pacientes, pueden producir hipertensión endocraneal, crisis convulsivas y alteraciones visuales por compresión en caso de rotura o crecimiento^{209,210}.

Si bien la presencia de *cavernomas* no se ha relacionado con la NF1 algunos autores han intentado establecer una relación entre estas entidades en los últimos años^{61,211}. En nuestro análisis, la asociación claramente es casual, por una mutación heredada del padre (cavernomatosis) y la otra de la madre (NF1)²¹².

La *hidrocefalia* es poco frecuente (1,5%) pero similar a los datos obtenidos por otros autores que estiman una incidencia entre el 1 y 5%²¹³. Generalmente se debe a estenosis del acueducto de Silvio por tumores como sucede en uno de nuestros casos, o patología de base de cráneo²¹⁴.

Los *gliomas cerebrales* se asocian en un 20% de los casos a la presencia de gliomas de vías ópticas⁴⁰, en nuestros datos se objetiva un riesgo incrementado de presentar un glioma de bajo grado cerebral en el caso de presencia de gliomas de vías ópticas (OR:1,6) aunque no se ha encontrado significación estadística. Los gliomas cerebrales representan un 2-3% de los pacientes NF1, cifras semejantes a las objetivadas en nuestro trabajo (3,1%). Generalmente, asintomáticos pueden producir clínica de hipertensión intracraneal con cefalea, vómitos y crisis convulsivas. La conducta es expectante valorando en aquellos casos sintomáticos cirugía con quimioterapia^{40,41}.

7.3.2. Discusión de los trastornos del neurodesarrollo

El diagnóstico de *TDAA* se ha establecido en aproximadamente el 30% de nuestros casos, con un porcentaje superior en los niños en edad escolar que siguen en control en la actualidad, objetivándose un incremento en los últimos años. Los datos son similares a lo recogido en la literatura con cifras que oscilan entre 38 y 58 % de los pacientes con NF1^{17,66}.

El diagnóstico de *TDAA* en nuestros pacientes se estableció a una edad media de 8,7 años, con un rango de edades de 4 a 15 años similar a los referido en la literatura: media 10,7 años y rango de 4 a 15 años²¹⁵. El subtipo clínico combinado (déficit de atención e hiperactividad) se da con mayor frecuencia (alrededor del 50 %) ^{70,216}, tal y como recogen nuestros datos, aunque algunos autores discrepan, considerando una mayor prevalencia del subtipo inatento, debido a que suele pasar desapercibido ²¹⁷.

Respecto al tratamiento, el uso de metilfenidato se ha postulado como eficaz en pacientes NF1, objetivándose respuestas adecuadas^{69,217}. En nuestra muestra el 89 % de los pacientes fueron tratados. Lion-François et al²¹⁷, encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala de Conners para padres entre los pacientes con *TDAA* y NF1 tratados con metilfenidato en dosis bajas (< 1 mg/kg/día) comparados con el grupo placebo, y la edad media al inicio del tratamiento fue de 9,3 años.

La respuesta y la adhesión a largo plazo han sido valoradas por pocos autores. Mautner et al²¹⁵ y Lion-François et al²¹⁷ objetivaron una adhesión del 91% y 94%, respectivamente, al final de su estudio. En nuestro caso, encontramos una adecuada adhesión al tratamiento, aunque algo inferior a lo descrito, alrededor del 75%, con un tiempo medio de tratamiento prolongado, 4,6 años.

La *discapacidad intelectual* se da con mayor prevalencia en los niños afectados de NF1 comparados con la población general; aproximadamente un 6-7% presentan un coeficiente intelectual inferior a 70²⁰¹. Estos valores son semejantes a nuestros datos (7,8%), con una predominancia de discapacidad intelectual leve.

Algunos autores han relacionado la discapacidad intelectual con la presencia de epilepsia en pacientes NF1 ²⁰²; en nuestro estudio, la mitad de los pacientes con discapacidad intelectual (5 casos), presentaban asociada alguna forma de epilepsia encontrando significación estadística ($p < 0,001$) y un riesgo mayor para su desarrollo (OR:116) aunque el escaso tamaño muestral dificulta sacar conclusiones.

7.3.3. Discusión de las manifestaciones endocrinas

La *talla baja* es la manifestación endocrina más frecuente en los pacientes NF1, diferentes series establecen una prevalencia entre el 5 y el 20%^{197,218}. Algunos estudios más recientes como el realizado por Rafia et al⁷⁷ en una cohorte española y el realizado por Ribeiro and Coutinho²¹⁹ identifican valores entre el 14 % y 17 % sin claras diferencias entre sexos, algo que se evidencia en este estudio (20%), pero siendo más frecuente en varones con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$). La edad al diagnóstico suele incrementarse a partir de los 10 años^{77,219}, con una edad media al diagnóstico alrededor de los 9 años²²⁰, siendo en nuestro caso inferior, con una edad media alrededor de los 8 años.

El tratamiento de talla baja con hormona de crecimiento en niños NF1 es controvertido, ya que la respuesta no es tan satisfactoria como en aquellos casos con déficit de hormona de crecimiento y puede favorecer el crecimiento de tumores y neurofibromas plexiformes por lo que se uso debe limitarse a casos concretos⁷⁸, en nuestro estudio sólo 4 pacientes recibieron tratamiento.

La *pubertad precoz* se identifica entre el 2,5% y 5% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1^{176,178}, aunque en nuestro caso esta prevalencia es ligeramente superior, próxima al 8 % con un predominio del sexo femenino y riesgo asociado mayor (OR: 2), lo que contrasta con lo establecido por Habiby et al⁷⁹ que establecen una proporción mujeres: hombres 2:5. La edad media al diagnóstico se establece a los 6,7 años²²⁰, cifras inferiores a las recogidas en nuestro estudio, lo que puede deberse a una derivación tardía a la Unidad de endocrinología.

La pubertad precoz en niños con NF1, se ha relacionado con la presencia de glioma de vías ópticas, especialmente a nivel del quiasma, que por proximidad al hipotálamo interferiría en la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y desarrollo de la misma^{79,81}. En nuestra muestra cinco pacientes asociaban glioma de vías ópticas, tres de ellos con afectación quiasmática identificando diferencias estadísticamente significativas entre ambas manifestaciones ($p=0,004$) y un riesgo incrementado (OR: 6), aunque el escaso tamaño muestral puede falsear estos resultados. Nuestros datos difieren con Cnossen et al²²¹ que establecen una mayor incidencia de pubertad precoz en niños con NF1, independientemente de la presencia o no de glioma de vías ópticas.

El tratamiento se basa en la utilización de análogos de LHRH siguiendo los mismos criterios establecidos para población general, en nuestra serie 6 pacientes recibieron tratamiento, aunque algunas series refieren tratamiento en todos los pacientes²²⁰.

La *ginecomastia* se caracteriza por el crecimiento de tejido glandular mamario en hombres, y parece ser más prevalente en individuos NF1, aunque en nuestra muestra solo hemos identificado un caso. Se identifican modificaciones histológicas en pacientes NF1 como presencia de un estroma fibroso hiper celular (hipocelular en población general) y epitelio ductal simple (proliferativo en población general). A veces se relaciona con la presencia de neurofibromas, hamartomas e hiperplasia lipomatosa⁸⁹.

7.3.4. Discusión de las manifestaciones musculo-esqueléticas

La presencia de *alteraciones musculo-esqueléticas* es frecuente en pacientes con NF1, en nuestra muestra, la *escoliosis* es la alteración esquelética más frecuente con 20 pacientes (16%), prevalencia similar a lo establecido por otras cohortes pediátricas con cifras oscilantes entre el 10-12%^{177,178}.

La asociación de esta entidad en la edad pediátrica con la presencia de neurofibromas plexiformes es poco frecuente¹⁷⁸, 2 casos nuestros, seguramente motivado por el mayor desarrollo de los mismos a partir de la adolescencia. Esto explicaría mayor prevalencia (64-69%) y asociación de los mismos a escoliosis distrófica en series de adultos^{45,222}. Nuestros datos, 4 casos, arrojan un riesgo mayor de desarrollo de escoliosis (OR:3) aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de que el *pectum excavatum* se reporta entorno al 30-50% en estos niños⁴⁵, nuestra serie sólo consta de un paciente. Este hecho puede deberse a que no quede registrada en la historia clínica del paciente y su prevalencia real sea mayor.

7.3.5. Discusión de las manifestaciones cardiovasculares

La afectación cardíaca en niños NF1 afecta al 3% de nuestra muestra, valores similares si lo comparamos con Duat el al¹⁷⁸, 2%, aunque inferiores a Leppävirta et al²²³ con valores del 7% siendo la cardiopatía más frecuente asociada la *estenosis pulmonar*^{177,223} tal y como establecieron Lin et al⁹⁸ en el año 2.000. La insuficiencia mitral y ductus arterioso persistente son menos frecuentes, aunque también están descritas en las diferentes series^{17,223}.

En dos pacientes en nuestro estudio se detecta *hipertensión arterial* secundaria a la presencia de insuficiencia renal y estenosis de la arteria renal. Boulanger and Larbrisseau¹⁷⁷ refieren un porcentaje prácticamente idéntico al de nuestra muestra, aunque algunos establecen cifras superiores (6 %) asociada principalmente anomalías del tracto urinario y sistema vascular renal en niños con NF1²²⁴.

7.3.6. Discusión de las manifestaciones oncológicas

Los *neurofibrosarcomas* o *tumores malignos de nervio periférico* se objetivan en aproximadamente en el 10% de los pacientes con NF1¹⁰¹, aunque algunas series identifican hasta un 18%²²⁵ siendo frecuente su aparición en la segunda década de la vida. En nuestro estudio, sólo un paciente presentó degeneración maligna de un neurofibroma plexiforme mediastínico. Esta baja prevalencia puede ser debida a que la mayoría de nuestros pacientes son dados de alta a los 14-15 años.

Se han considerado factores de riesgo en su desarrollo, la presencia de antecedentes familiares, delección completa del gen NF1 y antecedente de tratamiento con radioterapia entre otros²²⁵. El tratamiento se basa en la resección quirúrgica, como en nuestro caso, y la utilización de terapia adyuvante como quimioterapia (doxorrubicina utilizada en mayor frecuencia) y/o radioterapia, no obstante, la tasa de supervivencia es baja con cifras que oscilan entre el 23-69%²²⁶.

Una de nuestras pacientes presentó *leucemia linfoblástica aguda* los 3 meses de edad, en niños con NF1 se ha visto una incidencia mayor, respecto a la población general, de sufrir leucemia con predominio de la leucemia mielomonocítica juvenil²²⁷.

7.3.7. Discusión de las manifestaciones cutáneas

El *nevus anémico* y el *xantogranuloma juvenil* se identifican con frecuencia en pacientes con NF1.

El nevus anémico muestra una prevalencia de aproximadamente el 25-26%^{178,228} y una edad media al diagnóstico de 9 años de edad, considerándose por algunos autores un posible criterio diagnóstico adicional de la misma, permitiendo realizar el diagnóstico en niños pequeños^{113,228}, que no llegan a cumplir 2 de los criterios clínicos establecidos¹⁴¹.

Esto contrasta con nuestros datos, sólo presentes en un 2,3% de niños con NF1, con una edad media al diagnóstico baja. Esta escasa prevalencia creemos que está motivada a que puedan pasar desapercibidos o no queden registrados en la exploración física de la historia clínica.

Lo mismo ocurre con el xantogranuloma juvenil, con una prevalencia descrita en la literatura entre el 6-9% y una edad media de presentación de 2 años de edad^{176,229}, presentándose en nuestro estudio en el 1,5% de los casos y con una edad media al diagnóstico mucho mayor, de 11 años y medio.

7.4. DISCUSIÓN DE LAS VARIANTES DE NEUROFIBROMATOSIS 1

7.4.1. Discusión de neurofibromatosis-Noonan y síndrome de Watson

El síndrome de neurofibromatosis Noonan se caracteriza por presentar rasgos típicos de neurofibromatosis tipo 1 junto con rasgos clínicos de síndrome de Noonan¹⁷² el cual está producido por mutaciones en el gen PTPN11 en el cromosoma 12q24¹²⁰.

En este sentido, numerosas teorías han tratado de averiguar el motivo que produce la combinación de ambas entidades, como la posible proximidad de locus en ambos genes, aunque cada vez gana más fuerza la teoría que considera el síndrome de neurofibromatosis-Noonan con una variante fenotípica de la neurofibromatosis tipo 1. Estudios más recientes consideran que este síndrome puede deberse a la combinación de factores genéticos y epigenéticos²³⁰.

Un 7% de pacientes de nuestra serie, presentan un cuadro compatible con síndrome de neurofibromatosis-Noonan, aunque solo el 1,5% cumple de forma estricta los criterios propuestos por van der Burg¹⁷², lo que puede ser debido a no poder constatar la presencia de un fenotipo noonan-like en otros familiares de primer grado.

En este sentido Duat et al¹⁷⁸ refieren una prevalencia del 5% y otras series como Rojnueangnit et al³⁵ determinan una prevalencia de hasta el 25% en pacientes NF1 con mutaciones missense, afectando al codón Arg 1809 en el exón 29, mutación que no hemos encontrado en nuestros pacientes.

Una paciente presenta manchas café con leche junto con macrocefalia, talla baja y estenosis pulmonar, características clínicas junto con la discapacidad intelectual, no presente en nuestra paciente, asociados al anteriormente denominado síndrome de Watson. Este término actualmente se encuentra incluido dentro del espectro de la NF1 sin considerarse una entidad aislada o variante de la misma¹²³.

7.4.2. Discusión de neurofibromatosis segmentaria o en mosaico

La neurofibromatosis segmentaria o en mosaico define a individuos que presentan características de NF1 en un segmento o dermatoma del cuerpo sin exhibir los hallazgos clásicos de la NF1. En 1982 Riccardi¹⁴ la denominó neurofibromatosis tipo V, sin embargo, en la actualidad, no se considera una entidad aislada de la neurofibromatosis sino una variante de la neurofibromatosis tipo 1 causada por un mosaicismo somático del gen NF1, por lo que se considera que el término correcto sería neurofibromatosis 1 en mosaico²³¹.

Esta variante se caracteriza por mostrar una prevalencia de aproximadamente 1 caso por cada 36.000 - 40.000 nacidos vivos. En el caso de nuestro estudio presenta una prevalencia del 5%, con predominio femenino (86%) y mayor riesgo para su desarrollo (OR: 5,7), superior al objetivado por otras series en las que las mujeres constituyen el 46-60%²³¹⁻²³³.

La edad media al diagnóstico varía en diferentes cohortes, Lara-Corrales et al²³² establecen una edad media de 10,6 años, mientras Vázquez-Osorio et al²³³ establecen una edad media de 12 años, valores mayores a los obtenidos en nuestro estudio con una edad media al diagnóstico de 5 años, lo que sugiere un diagnóstico precoz de los pacientes afectados.

Al igual que ocurre en nuestros resultados, la afectación cutánea limitada a un segmento corporal es la manifestación más frecuente, oscilando entre el 70-100% para las manchas café con leche y 35-70% para la presencia de efélides²³¹⁻²³³. Sin embargo, la presencia de neurofibromas cutáneos suele oscilar entre el 5-16% en las diferentes series y los neurofibromas plexiformes entre el 6-12%²³¹⁻²³³, manifestaciones que no identificamos en nuestra serie, creemos debido a la corta edad de los pacientes filiados en la misma.

No hemos podido identificar a través del análisis sanguíneo ninguna mutación genética en los pacientes estudiados, problema con el que también han lidiado otros autores²³³. Lara-Corrales et al, consiguieron identificar mutaciones patogénicas mediante biopsia de manchas café con leche en 2 casos, y de neurofibroma plexiforme en 1 caso²³².

La revisión realizada por García-Romero et al²³¹, establece un 28% de manifestaciones sistémicas entre las que se incluyen epilepsia, trastornos de aprendizaje, hipertensión arterial, malformaciones vasculares y gliomas cerebrales. Esto contrasta con nuestros resultados, al no encontrar complicaciones asociadas, lo que puede ser debido a un escaso tiempo de seguimiento en algunos casos (4,2 años de media de seguimiento) o el infradiagnóstico en aquellos individuos con mayor antigüedad, de algunas de las mismas.

7.5. DISCUSIÓN DEL SÍNDROME DE LEGIUS

El síndrome de Legius descrito por Brems et al en 2007¹³¹, se produce por una mutación en el gen SPRED1 con herencia autosómica dominante situado en el cromosoma 15q13.2¹³⁴ que comparte rasgos clínicos con la NF1.

Muram-Zborovski et al¹³³ establecen que aproximadamente un 2% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de NF1 presentan síndrome de Legius, tal y como objetivamos en nuestra muestra, (3 casos, 2,3%), aunque otras publicaciones como la de Evans et al²³⁴, establecen una prevalencia todavía mayor en torno al 8%.

El diagnóstico debe sospecharse en aquellos niños que presentan manchas café con leche y/o efélides sin cumplir otro criterio clínico de NF1, ya que las manchas café con leche suelen estar presentes en el 93% de los casos y las efélides en el 37%, datos similares a lo identificado en nuestros pacientes, si bien es cierto que son muy escasos los estudios poblacionales en relación a esta entidad¹³⁸.

Otras manifestaciones clínicas como la presencia de macrocefalia, se han descrito en pacientes afectados de síndrome de Legius con una prevalencia aproximada del 40%, otras entre las que se incluyen talla baja, trastornos de aprendizaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad¹³⁵, que no objetivamos en nuestro estudio, creemos motivado por el escaso tamaño muestral.

La presencia de otras alteraciones propias de NF1 como neurofibromas plexiformes, nódulos de Lisch y gliomas cerebrales están por definición ausentes, aunque Skrypek et al²³⁵ han identificado el desarrollo de un glioma de vías ópticas en una paciente con síndrome de Legius por lo que recomiendan un seguimiento visual similar al de los niños afectados de NF1.

El diagnóstico de sospecha debe confirmarse mediante el estudio genético con la identificación de la mutación en el gen SPRED 1. En este sentido, en nuestro centro, ante un paciente con manchas y/o efélides y estudio genético negativo para neurofibromatosis tipo 1 ampliamos estudio genético de síndrome de Legius y asesoramiento genético en caso de resultado positivo para el gen SPRED 1.

7.6. DISCUSIÓN DE LA ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

7.6.1. Discusión del envío de las encuestas de satisfacción

Las encuestas de satisfacción constituyen una herramienta útil que mejora la asistencia y permite mejorar la calidad de vida de pacientes y familias. En este sentido, el uso de encuestas, como método de investigación, son uno de los medios más empleados para la evaluación del sistema sanitario en algunos países europeos y EE.UU¹⁶³.

De esta manera, hemos querido conocer la satisfacción de los pacientes (mayores de 12 años) y de sus familias, mediante el envío de encuestas de satisfacción con un cuestionario adecuado a las preguntas a las que queríamos dar respuesta.

Para ello tras su diseño, se procedió al envío mediante correo convencional de 55 encuestas, y 11 encuestas, se realizaron de forma presencial durante el seguimiento de los niños en consultas externas lo que constituye un total de 66 cuestionarios.

7.6.2. Discusión de la respuesta a la encuesta de satisfacción

Se estima que la tasa de respuesta en las encuestas de satisfacción oscila entre el 30-40%²³⁶ aunque algunos autores incrementan estos valores al 50 e incluso el 70%²³⁷.

En el caso de nuestra muestra, se contestaron 29 encuestas, lo que constituye una tasa de respuesta del 44 %, cifras similares a lo establecido por la American Statistical Association²³⁶ pero lejos de lo referido por Phillips et al²³⁷. Creemos que puede ser debido a que aquellas encuestas enviadas por correo convencional suelen tener una tasa de respuesta inferior más próxima al 50%²³⁷ como ocurre con nuestros datos.

Si comparamos nuestra tasa de respuesta, con otros estudios realizados en nuestro entorno, se obtienen cifras similares, como establece Orden et al²³⁸ con una tasa de respuesta algo superior del 57 % y también de la encuesta de satisfacción de usuarios 2018 del programa de Atención Temprana de la provincia de Zaragoza²³⁹ con una tasa de respuesta del 34%, algo inferior a nuestros datos.

Otros estudios acerca de la calidad de vida realizados en población adulta con NF1 como el caso de Riklin et al²⁴⁰ y Armand et al²⁴¹ establecen cifras superiores, 83% y 71% respectivamente, lo que puede ser debido a la realización presencial de las mismas.

7.6.3. Discusión de las variables analizadas en la encuesta

En la encuesta de satisfacción se debía indicar el grado de satisfacción acerca de los siguientes aspectos utilizando una escala numérica del 1 al 5 (1: muy insatisfecho-5: muy satisfecho):

- Información facilitada
- Utilidad de la información facilitada
- Claridad y fácil entendimiento.
- Valoración global de la información obtenida hoja de información y profesionales

Si analizamos los resultados obtenidos en cada uno de ellos, objetivamos que las medias obtenidas para los diferentes apartados son próximas a 4, lo que indica que la satisfacción de los padres/tutores y niños mayores de 12 años con la información recibida.

En el caso del apartado “información facilitada” si comparamos nuestros datos, con otros estudios poblaciones similares realizados en nuestra área¹⁵¹, se han obtenido resultados similares con una media próxima a 3,9.

Para el apartado de “utilidad de la información facilitada” el valor obtenido en nuestra muestra (media 3,7) es similar a lo obtenido en otro estudio aragonés²⁴², aunque difiere ligeramente de otros resultados¹⁵¹ que establecen una puntuación media de 4. De manera similar ocurre con el apartado “claridad y fácil entendimiento” con una puntuación media de 3,8 en nuestro estudio próximo al 4,1 establecido por otros autores¹⁵¹.

En el caso de la valoración global, la puntuación de nuestro estudio (puntuación media 3,8) difiere del valor medio de 4,1 identificado en otras series^{151,239}, lo que supone una adecuada satisfacción de las familias, aunque muestra la necesidad de mejorar la información ofrecida.

En este sentido, no obstante, la mayoría de los encuestados refieren estar adecuadamente informados del seguimiento que deben realizar estos pacientes (72%) respecto a los que no (25%). Respecto al grado de satisfacción en la valoración global en ambos grupos se objetivan diferencias (puntuación media 4 frente a 3 respectivamente).

Además, un porcentaje muy elevado, si lo comparamos con otros datos^{151,242}, prácticamente la mitad de los encuestados (48%), consideran que todavía falta

información, objetivándose como en el caso anterior, diferencias en la satisfacción de la valoración global (puntuación media 4,4 frente a 3,3). La evolución, complicaciones asociadas de la enfermedad y la necesidad de realizar pruebas complementarias son las cuestiones más demandadas.

Dentro de nuestra serie, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los distintos apartados ($p=0,674$).

También hemos querido determinar si existen diferencias en el grado de satisfacción entre aquellos padres/y o tutores que consideran que la hoja de información deja claro el seguimiento que deben de llevar los pacientes (puntuación de satisfacción media: 4) y los que consideran que no lo deja (puntuación de satisfacción media: 3). En este caso hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.016$).

Otro aspecto que hemos considerado importante es, si el que falte algo importante en la hoja de información, se relaciona con la satisfacción en la valoración global de la información recibida por los pacientes, ya que en el estudio descriptivo sus medias difieren (puntuación de 3,2 en el grupo si falta información, puntuación 4,3 en el grupo no falta información). Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.027$).

7.6.4. Discusión momento de entrega de la hoja de información

Dado que la hoja de información es una herramienta muy útil al realizar el diagnóstico de NF1¹⁵⁵⁻¹⁶⁰, síndrome de Legius y otras patologías neurológicas, se quiso determinar el momento de entrega durante el seguimiento en las consultas externas de neuropediatría.

La entrega en el momento del diagnóstico supone el grupo más prevalente (11 casos, 37,9%), aunque llama la atención que un grupo importante de encuestados, reciben la hoja de información después del primer y segundo año tras el diagnóstico (debido a la creación posterior de la misma), lo que puede conllevar a una menor comprensión y sensación de falta de información. Otras series^{151,242}, también reportan datos similares.

Al analizar el grado de satisfacción de los pacientes para las diferentes variables analizadas, (información facilitada, utilidad de la información facilitada, claridad/fácil entendimiento y valoración global de la información obtenida de hoja de información y profesionales), a pesar de que la puntuación media es mayor de 3 para todos los ítems, ésta tiende a ser menor conforme la entrega de la hoja de información es más

tardía^{151,242}. No obstante, llama la atención que la puntuación en la satisfacción para los diferentes ítems a excepción del apartado de información, es ligeramente superior cuando la hoja de información se entrega al mes tras el diagnóstico, lo que quizás se deba a que los padres y/o tutores se hayan familiarizado más con la entidad y facilite la comprensión de la información de la misma. A nivel estadístico no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

7.6.5. Discusión de los padres que conservan la hoja de información y los que la entregan a profesionales y/o familiares

Un dato importante a destacar dentro de las encuestas realizadas es que todos los pacientes refieren conservar la hoja de información y prácticamente la totalidad de los encuestados, a excepción de un caso, refieren haberla compartido con pediatras de Atención Primaria, familiares y profesores, lo que refleja la importancia de las hojas de información en el conocimiento y manejo de la entidad por parte de los allegados de niños con NF1.

Al comparar nuestros resultados con otros estudios, evidenciamos un porcentaje superior de los encuestados que conservan la hoja de información en nuestra muestra, 100% de los encuestados, frente al 88 %¹⁵¹ y 82 %²⁴² de otras series, lo que pensamos puede ser debido a la necesidad de los padres de conocer las posibles manifestaciones y complicaciones asociadas a esta entidad dada la evolución progresiva incierta de la misma.

De igual manera, al valorar los encuestados que han compartido la hoja de información con familiares y profesores de niños con NF1, se objetivan diferencias, 96% en el caso de nuestra muestra, a cifras que oscilan entre el 61 %¹⁵¹ y 67²⁴² % respectivamente, quizás motivado por el hecho de ser una entidad etiquetada como enfermedad rara.

7.6.6. Discusión de entrega de otras hojas de información

Dado el carácter multisistémico de esta entidad y las posibles complicaciones asociadas a la misma, con frecuencia, se entregan a los pacientes otras hojas de información.

Diez de los encuestados (34%), refieren haber recibido otras hojas de información, lo que concuerda con muestras similares¹⁵¹. Las otras hojas de información que refieren haber recibido los encuestados son preferentemente las referidas a trastornos del neurodesarrollo como son la hoja de información de trastorno por déficit de atención

y/o hiperactividad, impulsividad, recibida en 6 casos, y la hoja de información de retraso psicomotor, 3 casos. Este hecho pone de manifiesto la importante asociación de estos trastornos del neurodesarrollo y la NF1, con una prevalencia en nuestros datos para el TDAH del 29 % y del 8 % para el déficit cognitivo.

La cefalea constituye la tercera hoja de información entregada a los encuestados, en un caso, también motivo de consulta frecuente en pacientes con NF1 (19%).

Estas “otras hojas de información entregadas” coinciden con las otras entregadas en pacientes con epilepsia¹⁵¹, en el mismo orden de frecuencia que en nuestra serie, siendo la hoja de información de TDAH la más frecuentemente entregada, lo que nos obliga cada vez más a buscar esta patología entre los pacientes.

Otro aspecto que se ha querido valorar, al igual que en el caso de la hoja de información de NF1, ha sido el grado de satisfacción sobre la valoración global que los pacientes tienen acerca de la información ofrecida en consultas sobre estas otras patologías asociadas, y al igual que ocurre con la NF1, se han obtenidos puntuaciones superiores o iguales a 3. (La satisfacción se ha valorado con puntuaciones de 1: muy insatisfecho al 5: muy satisfecho).

En caso de la valoración global de la hoja de información de TDAH, la puntuación media ha sido de 3,8 con un límite de 2 a 5, aunque destaca una moda de 4 (satisfecho). Si comparamos estos datos con los realizados en pacientes con epilepsia¹⁵¹ los resultados son similares con puntuaciones medias que oscilan entre 3 y 3,5.

Para la hoja de información de retraso psicomotor se ha obtenido una puntuación media más baja, de 3 (ni satisfecho/ni insatisfecho), no obstante la muestra es escasa, ya que sólo 3 pacientes refieran haberla recibido. Si analizamos los datos obtenidos por otros estudios con un tamaño muestral superior¹⁵¹ objetivamos que las puntuaciones medias oscilan entre 3,3 y 4.

En el caso de cefalea, la puntuación del único paciente que refiere haberla recibido fue de 4 (satisfecho). Las puntuaciones obtenidas en otros estudios¹⁵¹ reflejan puntuaciones medias de 3 a 4, lo que indican una satisfacción adecuada entre los cuidadores que reciben ésta hoja de información.

7.6.7. Discusión de los comentarios a las pregunta abiertas “lo peor ha sido” /”lo mejor ha sido”

Las encuestas de satisfacción realizadas en el ámbito de la sanidad pública son una herramienta muy útil, ya que por una parte permiten monitorizar la calidad de la asistencia recibida y por otro contribuyen a la práctica clínica, pues aquellos usuarios más satisfechos seguirán, en mayor medida, las recomendaciones médicas. Este hecho cobra especial importancia en los servicios de pediatría, en los que es importante un cuidado tanto del paciente como de sus familias/cuidadores, contribuyendo ambos factores a la satisfacción en la asistencia sanitaria.

En el caso de la unidad de neuropediatría la utilización de protocolos, así como la entrega de hojas de información, constituyen un aspecto vital en la asistencia que se ofrece a los pacientes, en un proceso de mejora que no tiene punto final (Ciclo PDCA: plan-do-check-act)¹⁵⁵⁻¹⁶⁰. Es por ello que creemos que las opiniones tanto positivas como negativas de los usuarios acerca de la asistencia recibida son fundamentales para la mejora de la misma.

Se han querido recoger comentarios de “lo mejor” y “lo peor” de la información recibida. En nuestra muestra, se han obtenido 20 comentarios, 9 de ellos referidos a aspectos negativos y 11 a aspectos positivos.

Dentro de los aspectos negativos, uno de los comentarios más recurrentes, es la falta de más información específica y acerca de las complicaciones que pueden aparecer, ya que algunos usuarios consideran que la información es muy general. Estudios como el realizado por Fitch et al²⁴³ y Sihgnet al²⁴⁴, establecen la importancia de ofrecer una información adaptada, precisa, evitando la jerga médica e inclusiva que permita a los cuidadores participar en la toma de decisiones. De igual manera consideran que en ocasiones esta falta de información, puede llevar a los usuarios a una sensación de falta de apoyo por parte de los profesionales sanitarios, por lo que es imprescindible además de dar toda la información posible, ofrecer apoyo emocional a los familiares y responsables del niño con NF1²⁴⁴.

Los tiempos de espera tanto para obtener cita como para ser atendido en consulta también han sido otro aspecto valorado negativamente por los usuarios. Signh et al²⁴⁴ lo consideran uno de los factores más importantes ($r=0.66$) que intervienen en la satisfacción de los pacientes y cuidadores en las unidades de neurología pediátrica y Fontova-Almantó et al²⁴⁵, evidenciaron una mayor satisfacción global en aquellos pacientes con menor tiempo de espera hasta la visita médica ($p<0,001$). Sin embargo,

en ocasiones disminuir la lista de espera o el tiempo hasta la visita médica es difícil, debido a la alta demanda asistencial y la necesidad de emplear mayor tiempo en la consulta médica dadas las características de estos pacientes, se han propuesto algunas medidas para intentar disminuir el impacto negativo de los tiempos de espera.

Éstas incluyen, acondicionar la sala de espera con un área de juego para niños e informar a los pacientes de los posibles retrasos en la espera entre otras²⁴⁴. En la Unidad de neuropediatría y metabolismo, desde junio de 2014, se entrega a todos los cuidadores una hoja de información acerca del funcionamiento de las consultas externas y de la posibilidad de retraso hasta la visita médica (Anexo 9).

Respecto a los comentarios sobre la necesidad de apoyo psicosocial es importante tener en cuenta que actualmente los recursos disponibles en la Unidad de neuropediatría son limitados y dependen de organismos superiores, por lo que, a pesar de querer dar respuesta a todas las demandas de los usuarios, en ocasiones, esto no es posible.

No obstante, es necesario destacar los comentarios positivos, entre los que sobresalen, la claridad y la objetividad de la información recibida por parte de los padres y cuidadores de niños con NF1, lo que corrobora el uso de las hojas de información como una herramienta clave en la asistencia en la Unidad de neuropediatría.

También se valora de forma muy positiva, la coordinación y el seguimiento conjunto entre los diferentes especialistas que intervienen en el control de estos pacientes. La realización de reuniones conjuntas para comentar casos específicos así como la comunicación vía telefónica y por email entre las diferentes especialidades intervienen en un incremento de la satisfacción de los pacientes, que reportan una mayor confianza en los profesionales sanitarios²⁴⁴.

Para concluir, si bien es cierto que no se puede dar respuesta a todas las demandas propuestas por los usuarios, queremos destacar la importancia que tiene hacer un adecuado seguimiento de las patologías crónicas, especialmente de las enfermedades raras con diagnóstico en la infancia. Consideramos de vital importancia ofrecer una adecuada información a los padres y cuidadores acerca de la enfermedad, así como establecer una adecuada comunicación con los diferentes especialistas. Consideramos que nuestro protocolo se ajusta a las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica y bibliografía existente lo que permite lograr un mejor manejo y satisfacción de los pacientes.

8. LIMITACIONES





8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido al hecho de ser un estudio descriptivo retrospectivo se han encontrado algunas limitaciones inherentes a este tipo de estudios. Una de las principales es la de no poder establecer relaciones causales entre las variables, no obstante, posibilitan generar hipótesis para la realización de estudios experimentales. Permiten la actualización sobre los cambios producidos en el patrón de una enfermedad o fenómeno de salud ya conocido, e intentan servir para la base de elaboración de programas de salud. Centrándonos en este estudio en particular, hay que destacar que se maneja una base de datos con una gran cantidad de variables y registros; lo que enriquece el estudio, pero también aumenta las probabilidades de sesgo dada la dificultad de su manejo.

Cabe destacar que la base de datos se encuentra en continua evolución, adaptándose a los avances científicos, con introducción de nuevos exámenes complementarios, motivos de consulta o incluso diagnósticos. Y como consecuencia de esta evolución, siempre que se introduce alguna modificación en estos campos, se realiza una actualización de todos los registros introducidos hasta esa fecha, teniendo en cuenta ese nuevo parámetro. Además, en aquellos casos más antiguos, en ocasiones ha sido difícil recabar la información, dada la escasa accesibilidad a las historias clínicas o la falta de información en las mismas.

Respecto al estudio comparativo, el escaso tamaño muestral ha limitado establecer la posible asociación entre las variables. Los resultados obtenidos se han intentado comparar con otros datos similares en la literatura, analizando puramente los resultados de ambos estudios. Este hecho puede limitar la obtención de conclusiones ya que las características concretas en los diferentes estudios varían.

Por último, el hecho de haber enviado por correo postal la mayoría de encuestas ha supuesto una desventaja ya que dificulta la cumplimentación y el reenvío de las mismas. Además, el hecho de ser preguntas cerradas puede limitar las opiniones que el paciente quiera expresar por lo que para ello se ha procedido a crear un apartado de sugerencias y valoraciones personales.



9. CONCLUSIONES





9. CONCLUSIONES

1. La neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius, representan una bajo porcentaje (6 /1.000 pacientes) de los niños en seguimiento en neuropediatría.
2. Las manchas café con leche son el motivo más frecuente de derivación a neuropediatría, habitualmente desde atención primaria.
3. Los criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1 más frecuentes son por orden: manchas café con leche, efélides, familiar de primer grado afecto, neurofibromas cutáneos y/o plexiformes, nódulos de Lisch y glioma de vías ópticas. Los criterios diagnósticos van apareciendo con la edad, lo que dificulta el diagnóstico clínico en edades precoces.
4. La mutación de la región p.Tyr2264Ter del exón 37 del gen NF1 es la más frecuentemente identificada. No se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo.
5. Las manifestaciones sistémicas más frecuentes son: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, talla baja, cefalea, glioma óptico y escoliosis. El hallazgo más común de la resonancia magnética cerebral es la presencia de hiperintensidades en secuencia T2.
6. Las complicaciones graves son frecuentes: gliomas de vías ópticas, neurofibromas plexiformes, y gliomas cerebrales.
7. Los padres/tutores están satisfechos con la hoja de información y valoran positivamente la utilidad, claridad y fácil entendimiento. Sin embargo, algunos demandan más información.
8. El protocolo de “Manchas café con leche en consulta de Neuropediatría” es útil y adecuado a la mejor práctica clínica y conocimiento actual, por lo que no se han realizado cambios.



10. BIBLIOGRAFÍA





10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sahin M. Neurofibromatosis 1. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Shor NF, Behrman RE, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 19 ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p.2121-23.
2. Allevato MA. Neurofibromatosis. Act Terap Dermatol. 2005; 28:420-25.
3. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13(8):834-43.
4. Flores-Sarnat L, Sarnat HB. Embryology of neurocutaneous syndromes. En: Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C, editores. Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes. New-York: Springer; 2008.p.51-151.
5. Izquierdo-Rojo JM, Barbera-Alacreu J. En Izquierdo-Rojo JM, Barbera-Alacreu J, editores. Lecciones de Neurocirugía. Oviedo: Universidad de Oviedo;1992.p.22
6. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. Genet Med. 2010;12(1):1-11.
7. Heredia- García C. Facomatosis. Estado actual. Medicina Balear. 2012;27(2):31-44.
8. Martel B, Figueroa- Zelaya D. Aproximación clínico diagnóstica de los síndromes neurocutáneos más frecuentes. Rev Hisp Cienc Salud.2016;2(1):71-80.
9. Pérez-Pelegay J. Apuntes sobre la historia de la neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen). Piel. 2006;21:4-8.
10. João RA, Goloni-Bertollo EM, Arroyo-Trídico L. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. An Bras Dermatol. 2013;88:329–43.
11. Ruggieri M, Polizzi A. From Aldrovandi's "Homuncio" (1592) to Buffon's girl (1749) and the "Wart Man" of Tilesius (1793): antique illustrations of mosaicism in neurofibromatosis?. J Med Genet. 2003;40(3):227-32.
12. Pascual- Castroviejo I. Introducción e historia. Epidemiología: Prevalencia. En: Pascual-Castroviejo I, editores. Neurofibromatosis. Madrid: Fundación Once; 2001.p.14-17.

13. Collins FS, O'Connell P, Ponder BA, Seizinger BR. Progress towards identifying the neurofibromatosis (NF1) gene. *Trends Genet.*1989;5(7):217-21
14. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med.* 1981;305:1617-27.
15. Wander JV, Das Gupta TK. Neurofibromatosis. *Curr Probl Surg.*1977;14(2):1–81.
16. Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, Wimmer K, Upadhyaya M, Legius E et al. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Hum Mutat.* 2012;33(11):1538-46.
17. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.*2013;115:939-55.
18. Ruggieri M, Upadhyaya M, Di Rocco C, Gabriele A, Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis type 1 and related disorders. En: Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C, editores. *Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes.* NewYork: Springer; 2008.p.51-151.
19. Cawthon RM, Andersen LB, Buchberg AM, Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, et al. cDNA sequence and genomic structure of Evi2B, a gene lying within an intron of the neurofibromatosis type 1 gene. *Genomics.*1991;9(3):446-60.
20. Gómez M, Batista O. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y su diagnóstico molecular como estrategia del diagnóstico diferencial y a edades tempranas. *Rev. med. Chile* [Internet]. 2015 [citado 26 Abr 18];143(10):13201330. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015001000011>.
21. Upadhyaya M. NF1 gene structure and NF1 genotype/phenotype correlations. En: Kaufmann D, editores. *Neurofibromatoses.* Vol 16. Basel:Karger;2008.p.46-62.
22. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123(1):124-33.
23. Xu GF, Lin B, Tanaka K, Dunn D, Wood D, Gesteland R, et al. The catalytic domain of the neurofibromatosis type I gene product stimulates ras GTPase and complement IRA mutants of *S. cerevisiae*. *Cell.*1990;63(4):835-41.

-
24. Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, Huson S, Kalamarides M, Mautner VF et al. What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF Conference: new frontiers. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(2):269-83.
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(6):e82.
26. Yohay, K.H. The genetic and molecular pathogenesis of NF1 and NF2. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(1):21-6
27. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2010;31(6): E1506-18.
28. Stella A, Lastella P, Loconte DC, Bukvic N, Varvara D, Patruno M et al. Accurate Classification of NF1 Gene Variants in 84 Italian Patients with Neurofibromatosis Type 1. *Genes*. 2018;9(4):216.
29. Streubel B, Latta E, Kehrer-Sawatzki H, Hoffmann GF, Fonatsch C, Rehden H. Somatic mosaicism of a greater than 1.7-Mb deletion of genomic DNA involving the entire NF1 gene as verified by FISH: further evidence for contiguous gene syndrome in 17q11.2. *J Med Genet*. 1999;87(1):12-16.
30. Oliva R, Ballesta F. Aspectos de la expresión fenotípica y patrones no clásicos de herencia monogénica. En Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Claria J, editores. *Genética Médica*. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2008.p.85-93.
31. Gabhane SK, Kotwal MN, Bobhate SK. Segmental neurofibromatosis: a report of 3 cases. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):105-08.
32. Shofty B, Constantini S, Ben-Shachar S. Advances in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(4):234–39.
33. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Högel J 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(99):623–30.
34. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2007;80(1):140–51.

-
35. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y et al. High incidence of Noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 missense mutations affecting p.Arg1809: genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2015;36(11):1052–63.
 36. Pinna V, Lanari V, Daniele P, Consoli F, Agolini E, Margiotti K et al. Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(8):1068–71.
 37. Upadhyaya M, Chuzhanova N, Cooper DN. The somatic mutational spectrum of the NF1 gene. En: Upadhyaya M, Cooper DN, editores. *Neurofibromatosis Type 1. Molecular and cellular biology.* Berlin: Springer; 2012.p.211-33.
 38. Emmerich D, Zemojtel T, Hecht J, Krawitz P, Spielmann M, Kühnisch J et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation events in cutaneous neurofibromas of a single NF1 patient. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(6):870–73.
 39. Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, Murphree AL. Images of Lisch nodules across the spectrum. *Eye (Lond).* 1993;7:95–101.
 40. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:30-41
 41. Liu GT, Katowitz JA, Rorke-Adams LB, Rorke-Adams LB, Fisher MJ. Optic pathway gliomas: neoplasms, not hamartomas. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):646-50.
 42. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:75.
 43. Pulst SM, Riccardi V, Fain P, Korenberg JR. Familial spinal neurofibromatosis: clinical and DNA linkage analysis. *Neurology.* 1991;41:1923–27.
 44. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844–848. *Am J Hum Genet.* 2018; 102(1):69–87.

-
45. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(10):2327–38.
46. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington;1998 [Actualizado 17 may 2018; citado 7 jun 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
47. Karvonen M, Saari A, Hannila ML, Lönnqvist T, Dunkel L, Sankilampi U. Elevated head circumference-to-height ratio is an early and frequent feature in children with neurofibromatosis type 1. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):97-102.
48. Crossen MH, Moons KG, Garssen MP, Pasmans NM, de Goede-Bolder A, Niermeijer MF et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or ¼ 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children’s Hospital. *J Med Genet*. 1998;35(8):624-27.
49. Morris SM, Monroe CL, Gutmann DH. Macrocephaly is not a predictor of optic pathway glioma development or treatment in Neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2016;31(14):1540-45.
50. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis 1544 *Journal of Child Neurology* 31(14) type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *Am J Neuroradiol*. 2001; 22:810-17.
51. DiMario FJ, Ramsby GR, Burlison JA. Brain morphometric analysis in neurofibromatosis 1. *Arch Neurol*. 1999;56(11):1343-46.
52. Huijbregts SC, Loitfelder M, Rombouts SA, Swaab H, Verbist BM, Arkink EB et al. Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *J Neurodev Disord*. 2015;7:32.

-
53. Schindera C, Wingeier K, Goeggel Simonetti B, Diepold M, Nauer CB, Fleischhauer J et al. Macrocephaly in neurofibromatosis type 1: a sign post for optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(12):2107-11.
54. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.*2013;54(10):1810–14
55. Ferner RE, Jackson MJ. The neurofibromatoses. En: Shorvon SD, Guerrini R, Andermann F, editores. *The Causes of Epilepsy.* Cambridge: Cambridge University Press; 2011.p.183-88.
56. Barba C, Jacques T, Kahane P, Polster T, Isnard J, Leijten FS et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis Type 1. *Epilepsy Res.* 2013;105(3):384-95.
57. 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(8):606-11.
58. Afridi SK, Leschziner GD, Ferner RE. Prevalence and clinical presentation of headache in a National Neurofibromatosis 1 Service and impact on quality of life. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(10):2282–86.
59. Payne JM, Pickering T, Porter M, Oates EC, Walia N, Prelog K et al. Longitudinal assessment of cognition and T2-hyperintensities in NF1: an 18-year study. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(3):661–65.
60. Sellmer L, Farschtschi S, Marangoni M, Heran MK, Birch P, Wenzel R et al. Non-optic glioma in adults and children with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):34.
61. DiMario FJ, Ramsby GR. Magnetic Resonance Imaging Lesion Analysis in Neurofibromatosis Type 1. *Arch Neurol.* 1998;55(4):500-05.
62. Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur JP, Pinson S, Combemale P, Gherardi RK et al. Neurofibromatosis 1-associated neuropathies: a reappraisal. *Brain.* 2004;127:1993–2009

-
63. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of cafe-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(5):1131-53.
64. Garg S, Lehtonen A, Huson SM, Emsley R, Trump D, Evans DG, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(2):139–45.
65. Payne JM, North KN. Neurofibromatosis type 1. En: Goldstein S, Reynolds CR, editores. *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children.* New York: The Guilford Press; 2011.p.322–37.
66. Isenberg JC, Templer A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2013;28(1):45–9.
67. Donarum EA, Halperin RF, Stephan DA, Narayanan V. Cognitive dysfunction in NF1 knock-out mice may result from altered vesicular trafficking of APP/DRD3 complex. *BMC Neurosci.* 2006;8:7:22.
68. Brown JA, Emmett RJ, White CR, Yuede CM, Conyers SB, O'Malley KL et al. Reduced striatal dopamine underlies the attention system dysfunction in neurofibromatosis-1 mutant mice. *Hum Mol Genet.* 2010;19(22):4515-28.
69. Strand MT, Hawk L, Bubnik M, Shiels K, Pelham W, Waxmonsky J. Improving Working Memory in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Separate and Combined Effects of Incentives and Stimulant Medication. *J Abnorm Child Psychol.* 2012;40(7):1193–207.
70. García-Peñas JJ. Learning disorders in neurofibromatosis type 1. *Rev Neurol.* 2017;64(1):S0-S63
71. Garg S, Green J, Leadbitter K et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1642-48.
72. Levine TM, Materek A, Abel J, O'Donnell M, Cutting LE. Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):8-20.

-
73. Piscitelli O, Digilio MC, Capolino R, Longo D, Di Ciommo V. Neurofibromatosis type 1 and cerebellar T2-hyperintensities: the relationship to cognitive functioning. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(1):49-51
74. Roy A, Barbarot S, Charbonnier V, Gayet-Delacroix M, Stalder JF, Roulin JL et al . Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction?. *Neuropsychology.* 2015; 29(3):473–84.
75. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shalet SM. Growth hormone and neurofibromatosis. *Horm Res.* 2000;53:70-76.
76. Pierce SM, Barnes PD, Loeffler JS, McGinn C, Tarbell NJ. Definitive radiation therapy in the management of symptomatic patients with optic glioma. Survival and long-term effects. *Cancer.*1990;65(1):45-52.
77. Rafia S, Garcia-Peña JJ, Lopez-Pison J, Aguirre-Rodríguez J, Ramos-Lizana J, García-Pérez A, et al. Growth charts for the Spanish population with Neurofibromatosis type 1. *Rev Neurol.*2004;38(11):1009-12.
78. Cunha KS, Barboza EP, Fonseca E. Identification of growth hormone receptor in plexiform neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1. *Clinics (Sao Paulo).*2008;63(1):39-42.
79. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 1995;126(3):364-67.
80. Brauner R, Malandry F, Rappaport R, Zucker JM, Kalifa C, Pierre-Kahn A et al. Growth and endocrine disorders in optic glioma. *Eur J Pediatr.*1990;149(12):825-28.
81. Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:289-92.
82. Hegedus B, Yeh TH, Lee da Y, Emmett RJ, Li J, Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Hum Mol Genet.* 2008;17(19):2956-66.

-
83. Armstrong L, Jett K, Birch P, Kendler DL, McKay H, Tsang E et al. The generalized bone phenotype in children with neurofibromatosis 1: a sibling matched case-control study. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(7):1654-61.
84. Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, Friedrich RE, Kluwe L, Atkins D et al. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2006;43(10):810-13.
85. Stevenson DA, Viskochil DH, Carey JC, Sheng X, Murray M, Moyer-Mileur L et al. Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(3):169-74.
86. Salmon MA. Russel's diencephalic syndrome of early childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35(2):196-201.
87. Cavicchiolo ME, Opocher E, Daverio M, Bendini M, Viscardi E, Bisogno G et al. Diencephalic syndrome as sign of tumor progression in a child with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma: a case report. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(10):1941-45.
88. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999;162(5):1582-86.
89. Damiani S, Eusebi V. Gynecomastia in type-1 neurofibromatosis with features of pseudoangiomatous stromal hyperplasia with giant cells. Report of two cases. *Virchows Arch*. 2001;438(5):513-16.
90. 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(12):1326-33.
91. Borzunov DY, Chevardin AY, Mitrofanov AI. Management of congenital pseudarthrosis of the tibia with the Ilizarov method in a paediatric population: influence of aetiological factors. *Int Orthop*. 2016;40(2):331–39.
92. Summers MA, Quinlan KG, Payne JM, Little DG, North KN, Schindeler A. Skeletal muscle and motor deficits in neurofibromatosis type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015;15(2):161–70
-

-
93. Lama G, Graziano L, Calabrese E, Grassia C, Rambaldi PF, Cioce F. Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(4):413–18.
94. Han M, Criado E. Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis. *J Vasc Surg.* 2005;41(3):539–43
95. Bekiesińska-Figatowska M, Brągoszewska H, Duczkowski M, Romaniuk-Doroszevska A, Szkudlińska-Pawlak S, Duczkowska A et al. Circle of Willis abnormalities in children with neurofibromatosis type 1. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(1):15–20.
96. Duat-Rodríguez A, Carceller-Lechón F, López-Pino MÁ, Rodríguez-Fernández C, González-Gutiérrez-Solana L. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children. *Pediatr Neurol.* 2014;50(1):96–98.
97. Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol.* 2015;122(3):421–29.
98. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;95(2):108–17.
99. Nguyen R, Mir TS, Kluwe L, Jett K, Kentsch M, Mueller G, et al. Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions. *Clin Genet.* 2013;84(4):344–49.
100. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002;39(5):311–14.
101. McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, Lam WW. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2007;44(7):463–66.
102. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F et al. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1288–92.

-
103. Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, Kassarijian A, Harris GJ, Esparza S et al. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLoS One*. 2012;7(4):e35711
104. Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric subpopulations. *Pediatr Radiol*. 2009;39:S27–31.
105. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, Pole JD, Mistry M, Fried I et al. Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: a population-based study. *Cancer*. 2016;122(8):1261–69.
106. Crucis A, Richer W, Brugières L, Bergeron C, Marie-Cardine A, Stephan JL et al. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: a national historical cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1733–38.
107. Gorgel A, Cetinkaya DD, Salgur F, Demirpence M, Yilmaz H, Karaman EH et al. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and pheochromocytoma in three cases of neurofibromatosis type 1 (NF1) with a review of the literature. *Intern Med*. 2014;53(16):1783–89.
108. Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol*. 2016;51(6):571–78
109. Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JO. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(12):3056–60
110. Stewart DR, Sloan JL, Yao L, Mannes AJ, Moshyedi A, Lee CC et al. Diagnosis, management, and complications of glomus tumours of the digits in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet*. 2010;47(8):525-32.
111. Brems H, Park C, Maertens O, Pemov A, Messiaen L, Upadhyaya M, et al. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res*. 2009;69(18):7393-401.
112. 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(9):852-62.
113. 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(1):42–46.
-

-
114. Burgdorf WH, Zelger B. JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue?. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(2):174-76.
115. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(2):97-101.
116. Li H, Liu T, Chen X, Xie L. A rare case of primary congenital glaucoma in combination with neurofibromatosis 1: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:149.
117. Mallick J, Parija S, Panda B, Pujahari S, Jena S. Mechanical Ptosis in Neurofibromatosis Type 1 heralding the diagnosis of right sided cervical vagus nerve neurofibroma: A rare case report. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):ND01-3.
118. Jackson IT, Carbonnel A, Potparic Z, Shaw K. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(1):1-11.
119. Balasubramanyam M, Cugati G, Mukherjee B. Orbitotemporal Neurofibromatosis: Case Report. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2012;2012: 498186.
120. Bertola DR, Pereira AC, Passeti F, de Oliveira PS, Messiaen L, Gelb BD et al. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: molecular evidence of the concurrence of both disorders in a patient. *Am J Med Genet A.* 2005;136(3):242–45
121. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;77(6):1092-101
122. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, MacKenzie A, Lahey D et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis?. *J Med Genet.* 1991;28(11):752-56.
123. Upadhyaya M, Shen M, Cherryson A, Farnham J, Maynard J, Huson SM et al. Analysis of mutations at the neurofibromatosis 1 (NF1) locus. *Hum Mol Genet.* 1992;1(9):735-40.
124. Oguzkan S, Cinbis M, Ayter S, Anlar B, Aysun S. Familial segmental neurofibromatosis. *J Child Neurol.* 2004;19(5):392-94.
125. Adigun CG, Stein J. Segmental neurofibromatosis. *Dermatol Online J.* 2011;17(10):25.

-
126. Galhotra V, Sheikh S, Jindal S, Singla A. Segmental neurofibromatosis. *Indian J Dent.* 2014;5(3):166-69.
127. Miller RM, Sparkes RS. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol.* 1977;113(6):837–38.
128. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer.* 1982;7(2):1–34.
129. Roth RR, Martines R, James WD. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol.* 1987;123(7):917–20
130. Victor FC. Segmental neurofibromatosis. *Dermatol Online J.* 2005;11(4):20
131. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007;39(9):1120–26.
132. Benelli E, Bruno I, Belcaro C, Ventura A, Berti I. Legius syndrome: case report and review of literature. *Ital J Pediatr.* 2015;41:8.
133. Muram-Zborovski TM, Stevenson DA, Viskochil DH, Dries DC, Wilson AR, Mao Rong. SPRED 1 mutations in a neurofibromatosis clinic. *J Child Neurol.* 2010;25(10):1203–09.
134. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(3):230–36
135. Brems H, Legius E. Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1. *Keio J Med.* 2013;62(4):107-12.
136. Cemeli-Cano M, Peña-Segura JL, Fernando-Martínez R, Izquierdo-Álvarez S, Monge-Galindo L, López-Pisón J. A novel neurocutaneous syndrome: Legius syndrome. A case report. *Rev Neurol.* 2014;59(5):209-12
137. Hernández-Martín A, Torrelo A. Revisión. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(6):402-16.
138. Denayer E, Chmara M, Brems H, Kievit AM, van Bever Y, Van den Ouweland AM et al. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat.* 2011;32(1):1985–98.

-
139. Pasmant E, Gilbert-Dussardier B, Petit A, de Laval B, Luscan A, Gruber A et al. SPRED1, a RAS MAPK pathway inhibitor that causes Legius syndrome, is a tumor suppressor downregulated in paediatric acute myeloblastic leukaemia. *Oncogene*. 2015;34(5):631–38.
140. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000;105:608-14.
141. National Institutes of Health. Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement Online.[Internet].1987[citado 3 Ago 2017];6(12):1-19. Disponible en: <http://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibramatosis064html.htm>.
142. 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(8):1646-51.
143. Friedman JM, Riccardi VM. Clinical and epidemiologic features. En: Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM, editores. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999.p.29–86.
144. Lazaro C, Ars E, Serra E, Estivill X. Bases moleculares de la neurofibromatosis tipo 1. En: Pascual-Castroviejo I, editores. *Neurofibromatosis*. Madrid: Fundación ONCE, 2001.p.249-93.
145. Valero MC, Martin Y, Hernandez-Imaz E, Marina-Hernández A, Meleán G, Valero AM et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn*. 2011;13(2):113-22.
146. Murrain TM, Stevenson DA, Watts-Justice S, Viskochil DH, Carey JC, Mao R et al. A cost saving approach to SPRED1 mutational analysis in individuals at risk for neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 2013;161(3):467-72.
147. Lidzba K, Granstroem S, Lark RA, Kraegeloh-Mann I, Mautner VF. Pharmacotherapy of attention deficit in neurofibromatosis type 1: effects on cognition. *Neuropediatrics*. 2014;45(4):240-46.
148. 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(11):712-21.

-
149. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(11): 1187-91.
150. 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.
151. Orden-Rueda C. Experiencia con la hoja de información a padres de "epilepsia en la infancia" [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2016.315 p.
152. Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 41/2002, de 14 de noviembre. *Boletín Oficial del Estado* nº 274 (15/12/2002).
153. Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud. Ley 55/2003, de 16 de diciembre. *Boletín Oficial del Estado* nº 301 (17/12/2003).
154. Ley de ordenación de las profesiones sanitarias. Ley 44/2003, de 31 de noviembre. *Boletín Oficial del Estado* nº 280 (22/11/2003).
155. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Gómez-Barrena V , Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. I. Presentación del trabajo y resultados generales. *Rev Neurol.* 1997;25(146):1535-38.
156. López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. II. Motivos de consulta. *Rev Neurol.* 1997;25(147):1685-88.
157. López-Pisón J, Arana T, Baldellou A, Rebage V, García-Jiménez MC, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. III. Diagnósticos. *Rev Neurol.* 1997; 25(148):1896-905.
158. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Lobera MP, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. IV. Desarrollo psicomotor y examen físico. *Rev Neurol.* 1997;25(149):1905-07.
159. López-Pisón J, Arana T, Rebage V, Baldellou A, Alija M, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. V. Exámenes complementarios. *Rev Neurol.* 1998; 26(150):208-14.

-
160. Monge-Galindo L, López-Pisón J, Samper-Villagrasa P, Peña-Segura JL. Evolución de la demanda asistencial neuropediátrica en un hospital español de tercer nivel a lo largo de 20 años. *Neurología*. 2014; 29(1):36-41.
161. López-Pisón J, Cuadrado-Martín M, Boldova-Aguar MC, Muñoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL. Neurofibromatosis in children. Our experience. *Rev Neurol*. 2003;37(9):820-25
162. Maceiras L. Encuestas de satisfacción de usuarios. *Salud Pública Educ Salud*. 2002;2(1):28-33.
163. Roghmann K, Hengst A, Zastowny T. Satisfaction with medical care. *Med Care*. 1979;12(5):461-77.
164. Hall J, Dornan M. What patients like about their medical care and how often they are asked: a meta-analysis of the satisfaction literature. *Soc Scie Med*. 1988; 27(9):935-939.
165. Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4305-13.
166. Ferrández A, Labarta JI, Calvo M, Mayayo E, Puga B, Cáncer E et al. Síndrome de Turner. En: Pombo M, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3rd ed, Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p.780-803.
167. Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E. Curvas y tablas de crecimiento. En: Hernández M, editores. *Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo*. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi;1988.
168. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*.2004;114:555-76.
169. Wechsler D. WISC-IV. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños - IV. Madrid: TEA Ediciones; 2005.
170. Wechsler D. WPPSI-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria - III. Madrid: TEA Ediciones; 2009.

-
171. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edition. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
172. Van der Burgt. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
173. Den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature. *Curr Protoc Hum Genet.* 2003; 37(7):1-7.
174. Sánchez- Marco SB, López-Pisón J, Fernando-Martínez R, Fuertes-Rodrigo C. Importancia del seguimiento de la evolución natural de las enfermedades raras. A propósito de un caso de neurofibromatosis 1. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):e346-e348.
175. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med.* 2018 Sep;20(9):1082-86.
176. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child.* 1998;78(5):408-12.
177. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(2):225-31.
178. Duat Rodríguez A, Martos Moreno GÁ, Martín Santo-Domingo Y, Hernández Martín A, Espejo-Saavedra Roca JM, Ruiz-Falcó Rojas ML et al. Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type 1 in children. *An Pediatr (Barc).* 2015;83(3):173-82.
179. Abecassis S, Bastuji-Garin S, Khosrotehrani K, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Age at diagnosis of neurofibromatosis 1: an audit of practice. *Dermatology.* 2008;216(4):347-48.
180. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 ;107(6):454-64.
181. Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2009;145(8):883-87.
-

-
182. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2016;60:24-29
183. 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(6):717-19.
184. Richetta A, Giustini S, Recupero SM, Pezza M, Carlomagno V, Amoruso G et al. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(3):342-44.
185. Cassiman C, Legius E, Spileers W, Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr.* 2013;172(10):1327-33.
186. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol.* 2018;33(1):73-81.
187. Listernick R1, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr.* 1994;125(1):63-66.
188. Friedrich RE, Nuding MA. Optic Pathway Glioma and Cerebral Focal Abnormal Signal Intensity in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, Treatment Choices and Follow-up in 134 Affected Individuals and a Brief Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4095-121.
189. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J, García-Segura JM, Botella MP. Neurofibromatosis tipo 1 y gliomas de vías ópticas. Una serie de 80 pacientes. *Rev Neurol.* 2008;46(9):530-36.
190. Pruzan NL, de Alba Campomanes A, Gorovoy IR, Hoyt C. Spontaneous Regression of a Massive Sporadic Chiasmal Optic Pathway Glioma. *J Child Neurol.* 2015;30(9):1196-98.
191. Kondyli M, Larouche V, Saint-Martin C, Ellezam B, Pouliot L, Sinnett D et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2018;140(2):435-44.
192. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Dermatol.* 2018;45(1):53-57.

-
193. Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, Korf B, Plotkin SR, Riccardi VM et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology*. 2018;91S5-S13.
194. Darrigo LG Jr, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):571-73.
195. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550–60.
196. Arrington DK, Danehy AR, Peleggi A, Proctor MR, Irons MB, Ullrich NJ. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis Type 1. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(4):410-16.
197. Zhu L, Zhang Y, Tong H, Shao M, Gu Y, Du X et al. Clinical and Molecular Characterization of NF1 Patients: Single-Center Experience of 32 Patients From China. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3043.
198. Bianchessi D, Morosini S, Saletti V, Ibba MC, Natacci F, Esposito S. 126 novel mutations in Italian patients with neurofibromatosis type 1. *Mol Genet Genomic Med*. 2015;3(6):513-25.
199. Corsello G, Antona V, Serra G, Zara F, Giambrone C, Lagalla L et al. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):45.
200. Sánchez-Marco SB, López-Pisón J, Calvo-Escribano C, González-Viejo I, Miramar-Gallart MD, Samper-Villagrasa P. Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience. *Neurologia*. 2019. pii: S0213-4853(19)30077-5.
201. Champion JA, Rose KJ, Payne JM, Burns J, North KN. Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:468–74.
202. Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:111–25.

-
203. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani M, Di Bartolo R, Morgese G et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*. 2003;18:338-42.
204. Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, North KN. Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2006;36:1048–56.
205. Di Paolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*. 1995;195:721–24.
206. Acosta MT, Walsh KS, Kardel PG, Kutteruf RE, Bhatt RR, Bouton TC et al. Cognitive profiles of neurofibromatosis type 1 patients with minor brain malformations. *Pediatr Neurol*. 2012;46:231-34.
207. Kahn EN, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence of Chiari I Malformation and Syringomyelia. *Neurosurg Clin N Am*. 2015;26(4):501-07.
208. Pozetti M, Belsuzarri TA, Belsuzarri NC, Seixas NB, Araujo JF. Neurofibromatosis type 1 and Chiari type 1 malformation: A case report and literature review of a rare association. *Surg Neurol Int*. 2016;7(16):S469-72.
209. Martínez-Lage JF, Poza M, Rodríguez Costa T. Bilateral temporal arachnoid cysts in neurofibromatosis. *J Child Neurol*. 1993;8(4):383-85.
210. Wegener M, Prause JU, Thygesen J, Milea D. Arachnoid cyst causing an optic neuropathy in neurofibromatosis 1. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(4):497-99.
211. Rerat K, Parker F, Nasser G, Vidaud D, Riant F, Tournier-Lasserre et al. Occurrence of multiple Cerebral Cavernous Malformations in a patient with Neurofibromatosis type 1. *J Neurol Sci*. 2015;350:98-100.
212. Sánchez-Marco SB, Monge-Galindo L, López-Pisón J, García-Jimenez I, Peña-Segura JL, López-Lafuente A. Neurofibromatosis 1 y cavernomatosis múltiple familiar en un lactante con sialorrea profusa episódica. *Rev Neurol*. 2019;69(8):350-52.
213. Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugières P, Degos JD, Revuz J et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 1999;122:473-81.

-
214. 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.
215. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lemark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(3):164-70.
216. Maraña-Pérez A, Duat-Rodríguez A, Soto-Insuga V, Domínguez-Carral J, Puertas-Martín V, González-Gutiérrez Solana L. Prevalence of sleep disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurologia*. 2015; 30(9):561-65.
217. Lion-François L, Gueyffier F, Mercier C, Gérard D, Herbillon V, Kemlin I et al. The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet J Rare Dis*. [Internet]. 2014 [Citado 4 Jun 2018];9:142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25205361>
218. Soucy EA, Van Oppen D, Nejedly NL, Gao F, Gutmann DH, Hollander AS. Height assessments in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2013;28(3):303-07.
219. Ribeiro M, Coutinho MP. Analysis of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Children and Adolescents' Weight, Length and Head Circumference - A Cross-Sectional Study. *J Pigment Disord*. 2015;2:182.
220. Sani I, Albanese A. Endocrine Long-Term Follow-Up of Children with Neurofibromatosis Type 1 and Optic Pathway Glioma. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(3):179-88.
221. Crossen MH, Stam EN, Cooman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 1997;100:667-70.
222. Jia F, Cui X, Wang G, Liu X, Sun J. Spontaneous rotational dislocation of the lumbar spine in type 1 neurofibromatosis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15258.

-
223. Leppävirta , Kallionpää RA, Uusitalo E, Vahlberg T, Pöyhönen M, Peltonen J et al. Congenital anomalies in neurofibromatosis 1: a retrospective register-based total population study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):5.
224. Dubov T, Toledano-Alhadeff H, Chernin G, Constantini S, Cleper R, Ben-Shachar. High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol.* 2016 ;31(1):131-36.
225. Malbari F, Spira M, B Knight P, Zhu C, Roth M, Gill J et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis: Impact of Family History. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(6):e359-e363.
226. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Decanter G, Bompas E et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer.* 2016;56:77-84.
227. Evans GR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):e46-e53.
228. Vaassen P, Rosenbaum T. Nevus anemicus as an additional diagnostic marker of neurofibromatosis type 1 in childhood. *Neuropediatrics.* 2016;47:190–93.
229. Fenot M, Stalder JF, Barbarot S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):389-90.
230. Yapijakis C, Pachis N, Voumvourakis C. Neurofibromatosis-Noonan Syndrome: A Possible Paradigm of the Combination of Genetic and Epigenetic Factors. *Adv Exp Med Biol.* 2017;987:151-59.
231. García-Romero MT, Parkin P, Lara-Corrales I. Mosaic Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(1):9-17.
232. Lara-Corrales I, Moazzami M, García-Romero MT, Pope E, Parkin P, Shugar A. Mosaic Neurofibromatosis Type 1 in Children: A Single-Institution Experience. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(5):379-82.

-
233. Vázquez-Osorio I, Duat-Rodríguez A, García-Martínez FJ, Torrelo A, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A. Cutaneous and Systemic Findings in Mosaic Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(3):271-76.
234. Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E, Miles E, Garg S, Scott-Kitching V. Comprehensive RNA Analysis of the NF1 Gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testing is Reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. *EBioMedicine*. 2016;7:212-20.
235. Skrypek M, Bendel A, Kebriaei M, Mendelsohn N, Wein A, Hansen M. Case report of an optic pathway glioma in a patient with legius syndrome. *Neuro Oncol*. 2016; 18(3): iii91.
236. American Statistical Association [Internet]. How to plan a survey. ASA series, 2004 [Acceso el 15 de Agosto de 2019]. Disponible en [http:// www.amstat.org/](http://www.amstat.org/).
237. Phillips AW, Reddy S, Durning SJ. Improving response rates and evaluating nonresponse bias in surveys: AMEE Guide No. 102. *Med Teach*. 2016;38(3):217-28.
238. Orden-Rueda C, López-Pisón J, Gil-Hernández I, Caballero-Pérez V, Peña-Segura JL, Samper-Villagrasa MP. Características de los pacientes con diagnóstico o sospecha de epilepsia que reciben hojas de información. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*. 2018; 48:73-77.
239. Programa de Atención Temprana IASS [Internet]. Séptima encuesta de satisfacción de usuarios (Padres-tutores). 2018. [Acceso el 15 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.aragon.es/documents/20127/674325/ATEncuestaSatisfaccion.pdf/1b7b5740-b227-42bf-6e01-7f71e00bf9cd>.
240. Riklin E, Talaei-Khoei M, Merker VL, Sheridan MR, Jordan JT, Plotkin SR et al. First report of factors associated with satisfaction in patients with neurofibromatosis. *Am J Med Genet A*. 2017;173(3):671-77.

-
241. Armand ML, Taieb C, Bourgeois A, Bourlier M, Bennani M, Bodemer C et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: development and validation of a burden assessment tool. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):94.
242. Gil- Hernández I. Experiencia con la hoja de información a padres: "Retraso psicomotor y trastornos del desarrollo" [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2017.246 p.
243. Fitch MI, Coronado AC, Schippke JC, Chadder J, Green E. Exploring the perspectives of patients about their care experience: identifying what patients perceive are important qualities in cancer care. *Support Care Cancer.*[Internet].2019 [Citado 6 Sep 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05057-9>.
244. Singh SC, Sheth RD, Burrows JF, Rosen P. Factors Influencing Patient Experience in Pediatric Neurology. *Pediatr Neurol.* 2016;60:37-41.
245. Fontova- Almató A, Juvinyà Canal D, Suñer-Soler R. Influencia del tiempo de espera en la satisfacción de pacientes y acompañantes. *Rev Calidad Asistencial.* 2015;30:10-16.

11. ANEXOS



1542



11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1. Protocolo de actuación y seguimiento ante presencia de manchas café con leche en consultas externas de Neuropediatría.



ID. PROTOCOLO	HUMS-
---------------	-------

MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA NEUROPEDIATRÍA

UNIDAD EMISORA	Unidades Neuropediatría, Oftalmología y Oncopediatría
jlopezpi@salud.aragon.es	

		FECHA (mm/aa)
REVISION A	ELABORADO POR:	Raquel Pérez Delgado, Alberto García Oguiza, Raquel Cabrerizo de Diago, José Luis Peña, Javier López Pisón. Junio 2007
	APROBADO POR:	Comisión de Tecnología Octubre 2007
	FECHA PROXIMA REVISION: Julio 2011	

REGISTRO DE REVISIONES			
REVISION	FECHA	ACTUALIZADO POR:	PROXIMA REVISION (mm/aa)
1ª	5-7-09	Raquel Pérez Delgado, Miguel Lafuente Hidalgo, Lorena Monge Galindo, Raquel Cabrerizo de Diago, José Luis Peña, Javier López Pisón.	Julio 2011
2ª	22-8-10	Carlota Calvo Escribano, Javier López Pisón.	Agosto 2012
3ª	Mayo-2012	Carlota Clavo, Concepción Ferrer, Javier López Pisón	Mayo 2014
4º	Septiembre 2014	Mercedes Cemeli, José Luis Peña, Carlota Calvo Escribano, Concepción Ferrer, Silvia Izquierdo, Javier López Pisón.	Septiembre 2016
5º	Noviembre 2019	Silvia Sánchez Marco, Carlota Calvo Escribano, Inmaculada González Viejo, María Dolores Miramar Guillart, Javier López Pisón	Noviembre 2021

Pº Isabel la Católica, 1-3
50009 ZARAGOZA
Tel.: 976 765500

ID. PROTOCOLO	HUMS-
---------------	-------

INDICE

♦ Introducción	3
♦ Neurofibromatosis tipo I	3-5
♦ Neurofibromatosis Segmentaria	6
♦ Síndrome de Legius	7-8
♦ Actitud en la consulta de Neuropediatría	9-10
♦ Bibliografía	11-12
♦ Indicadores de evaluación	13
♦ Hojas de información para padres y pediatras	14-18
♦ Anexo 1. Documento de consenso	19

ID. PROTOCOLO	HUMS-
---------------	-------

INTRODUCCIÓN:

Las manchas café con leche (MCCL) pueden ser una manifestación aislada en 10-28% de los casos según la literatura, una entidad familiar o bien un signo inicial de una enfermedad sistémica de gravedad variable.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es la entidad más relevante. Sin embargo existen otros síndromes que hay que tener en cuenta dada su asociación con MCCL: S. Legius, S. Noonan, S. LEOPARD, McCune-Albright...

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La NF1 es un desorden progresivo multisistémico de herencia autosómica dominante, con una elevada tasa (50%) de mutaciones espontáneas. Se estima una prevalencia de 1/3000 individuos. Es causada por mutaciones en el gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2. El producto del gen NF1, llamado neurofibromina, se expresa de forma ubicua, por lo que las complicaciones pueden afectar a prácticamente cualquier parte del organismo en cualquier momento de la vida, lo que aconseja un control médico por diversos especialistas. Actualmente se identifican mutaciones en más del 95% de los casos. La mayoría de las mutaciones de la NF1 son únicas para cada familia.

La NF1 afecta fundamentalmente piel y sistema nervioso, aunque las complicaciones son multisistémicas. Existe una gran variabilidad clínica y escasa correlación genotipo-fenotipo salvo en 3 casos: delección completa del gen NF1 que se asocia a presentar neurofibromas cutáneos y mayor riesgo de malignización junto con asociación de dismorfia facial y discapacidad intelectual, delección de 3 pares de bases en exón 17 (c.2970-2972 delAAT) asociada a afectación cutánea exclusiva y mutaciones de tipo missense que afectan al codón Arg 1809 del exón 29 (Exón 38 en nomenclatura clásica) que no asocia neurofibromas plexiformes ni gliomas de vías ópticas.

El diagnóstico se establece por los criterios clínicos de la National Institute of Health Consensus Development Conference en 1988 (NIH criterios). El diagnóstico de NF1 se establece por la presencia de dos o más.

- Seis ó más máculas café con leche de más de 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en pacientes postpuberales.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme. Los neurofibromas cutáneos se caracterizan por ser pequeños nódulos

4

MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA NEUROPEDIATRÍA. Revisión D. Noviembre-19

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

dérmicos de consistencia blanda, de entre unos milímetros a varios centímetros de tamaño, suelen desarrollarse a partir de la pubertad y están presentes en número variable desde unos cuantos hasta varios cientos. Es muy característica la consistencia más blanda que la dermis que les rodea lo que produce la invaginación a la presión dando la sensación de presionar un ojal de botón. Los neurofibromas pueden localizarse a nivel subcutáneo siendo de mayores tamaños y menos delimitados. El estudio histológico de estos tumores muestra la presencia de tumoraciones no capsuladas constituidas por haces de células fusiformes de núcleos ondulados y citoplasma escaso y pálido con presencia de escasas fibras nerviosas y presencia de numerosos mastocitos. Los neurofibromas plexiformes suelen ser tumoraciones de mayor tamaño, pueden ser difusas o nodulares, presentes en el nacimiento (los difusos) o en los primeros 4-5 años de vida. Se caracterizan por estar localizados en un trayecto nervioso y manifestarse clínicamente como una tumoración en forma de bolsa que a la palpación presenta un tacto cordonal. Suele estar cubierto de una piel con hiperpigmentación e hipertrichosis y puede acompañarse de hipertrofia de tejidos y hueso subyacente. La elefantiasis neurofibromatosa es una neurofibromatosis difusa de los nervios del tronco asociada a los tejidos subcutáneos

- Efélides axilares o inguinales.
- Glioma óptico hasta en el 15-25% de pacientes con neurofibromatosis tipo I. El período de mayor riesgo de desarrollo de estas tumoraciones es en los primeros 6 años de vida (media de aparición a los 4 años). Casi siempre están localizados en la porción anterior. Su desarrollo puede ser sintomático (proptosis, pérdida de agudeza visual) o asintomáticos (el 50% se detectan en exámenes radiológicos de rutina). Cuando están localizados en el quiasma, pueden afectar al hipotálamo pudiendo asociar el desarrollo de pubertad precoz, este hallazgo en un niño con neurofibromatosis ha de alertar al desarrollo de un glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris)
- Lesiones óseas típicas: displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos, con o sin pseudoartrosis.
- Familiar de primer grado afecto.

5

MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA NEUROPIEDIATRÍA. Revisión D. Noviembre-19

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

La existencia de más de 6 manchas café con leche plantea la posibilidad de NF1. Su penetrancia es edad dependiente y completa en el adulto siendo el orden habitual de aparición: manchas café con leche, pecas inguinales y axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas.

Es fácil diagnosticar a niños en el primer año de vida siempre y cuando tengan un progenitor afecto, ya que sólo precisan un criterio clínico añadido, que suelen ser las MCCL. Pero solamente el 50% de los niños con NF1 y sin historia familiar de NF1 cumplen los criterios diagnósticos al año de vida.

Los NIH criterios aumentan con la edad, permitiendo diagnosticar el 100% de las NF1 a los 20 años y el 97% a los 8 años, pero no se puede establecer el diagnóstico en algunos casos durante la infancia, por lo que se debe solicitar estudio genético para confirmación diagnóstica.

En general, se aconseja un control clínico y no el uso rutinario de neuroimagen.

La discapacidad intelectual se da en el 4-8% de los casos, y trastornos específicos del aprendizaje en el 30-60%, con deficiencias visuoespaciales, de funciones ejecutivas, de atención y del lenguaje. El TDAH se da en el 30-50% de los casos.

La epilepsia se da en entre un 3 y un 9% de los casos.

Otras complicaciones son: baja estatura, escoliosis (deformidad de columna vertebral), macrocefalia (cabeza grande), tumores cerebrales, tumores en la columna vertebral, tumores fuera del sistema nervioso, estreñimiento, pubertad precoz, hipertensión arterial entre otros.

Cada complicación debe ser valorada por los especialistas expertos en dicha problemática.

La mayoría de los afectados de NF1 evidencian sólo manifestaciones leves; alrededor del 40% tienen problemas médicos relacionados con el trastorno, y las complicaciones graves, con significativa morbilidad y mortalidad, se dan en el 5-20% de los casos. En cualquier caso estas complicaciones no son prevenibles y son imprevisibles.

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

NEUROFIBROMATOSIS SEGMENTARIA O EN MOSAICO

La forma segmentaria de la neurofibromatosis se considera actualmente una variante de la NF1, se da con una prevalencia de 1/40.000 individuos y afecta predominantemente a las mujeres en una relación de 2:1. Edad de inicio es típicamente bimodal con picos entre los 10-30 años y 50 años. No se han reportado casos en el nacimiento. Los neurofibromas y MCCL ocupan más comúnmente los dermatomas a nivel toraco-abdominal (55%) y son unilaterales (95%), ocurriendo más frecuentemente en el lado derecho que en el izquierdo. Las lesiones no suelen rebasar la línea media, con poca frecuencia existen otras manifestaciones como nódulos de Lisch y glioma de vías ópticas típicas de la NF1 y la incidencia de complicaciones es menor. No suelen identificarse antecedentes familiares.

La transmisión genética de la neurofibromatosis segmentaria se cree se debe a la hipótesis de mutación genética postcigótica en el gen NF1 al inicio del desarrollo embrionario, en una célula de la cresta neural primitiva. En esto se basa el mosaicismo genético en el cual se pierde la neurofibromina en los fibroblastos (dando lugar a MCCL con distribución de las líneas cutáneas de Blaschko) y las células de Schwann (dando lugar a neurofibromas con distribución de dermatomas).

La Neurofibromatosis segmentaria es un ejemplo de mosaicismo genético, producida por una mutación postcigótica del gen NF1, localizada próxima al brazo largo del cromosoma 17. Esta mutación se puede producir a nivel somático y gonadal. Se cree que este mosaicismo gonadal es responsable de la presencia de NF1 en pacientes hijos de afectos con neurofibromatosis segmentaria. Dado el mosaicismo no se identifica por lo habitual mutación en estos pacientes

Se ha considerado que los neurofibromas tienen buen pronóstico, con bajo riesgo de desarrollar una tumoración maligna en vaina nerviosa periférica.

Manejo: solicitar genética NF1 y seguimiento aunque es excepcional la afectación sistémica (gliomas ópticos, nódulos Lisch, malignización de los neurofibromas...)

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

SINDROME DE LEGIUS

El síndrome de Legius AD (OMIM 611431) también llamado síndrome tipo NF1 like es debido a mutaciones en el gen SPRED1 situado en el cromosoma 15q13.2. Dichas mutaciones dan una pérdida de función de dicho gen, que se traduce en una sobreexpresión de la cascada de la señal de transducción RAS-MAPK.

Es un síndrome RAS (guanosine triphosphate-bound)-MAPK (mitogen-activated protein kinase) por lo que podrían tener incrementada la capacidad de malignización debido a la alteración en la señal de transducción en el crecimiento y diferenciación celular que se da en estos síndromes.

Las características principales del síndrome de Legius son:

- Similar a NF1 con manchas café con leche (98%) con/sin pecas (30%) pero sin complicaciones de tumores.
- Macrocefalia con PC>p97 (42%).
- Dificultades de aprendizaje y problemas de comportamiento tipo TDAH, pero con un fenotipo cognitivo menos severo que NF1.
- Talla baja.
- Lipomas-angioliipomas subcutáneos en adultos (frecuentemente observados en la población general).
- Menos frecuente: rasgos faciales Noonan-like, manchas acrómicas, pectus excavatum, UBOs, sordera, cefalea, convulsiones, polidactilia, escoliosis.
- La mayoría de los casos son familiares.

El diagnóstico del síndrome de Legius debe plantearse ante la presencia de MCCL y precisa de la confirmación genética de la mutación en el gen SPRED 1. La clínica cutánea de MCCL es la forma más frecuente; siendo muy sugestivo en pacientes jóvenes con MCCL con o sin efélides y que no cumplen otro criterio diagnóstico de NF1. En la tabla I se muestran las características clínicas diferenciales entre esta entidad y NF1, siendo los procesos malignos poco probables en el síndrome de Legius. Sin embargo, existen poco estudios que confirmen este hecho a largo plazo; ya que al estar el gen SPRED1 implicado en las vías RAS, podría haber mayor tendencia a alteraciones de la angiogénesis y sus complicaciones asociadas de malformaciones vasculares, problemas cardiacos e HTA.

8

MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA NEUROPEDIATRÍA. Revisión D. Noviembre-19

ID. PROTOCOLO	HUMS-
---------------	-------

SIGNOS CLINICOS	NF1	SPRED1
Manchas café con leche	+	+
Pecas en axilas, ingles, cuello	+	+
Nódulos de Lisch	+	
Neurofibromas	+	
Displasia ósea tibia	+	
Pseudoartrosis	+	
Macrocefalia (p>97)	+	+
Dificultades de aprendizaje	+	+
Tumores de la vaina de nervios periféricos	+	
Gliomas ópticos	+	

Tabla 1. Cuadro de los hallazgos clínicos diferenciales entre neurofibromatosis (NF1) y síndrome de Legius (SPRED1).

Hay autores que consideran más rentable analizar primero la genética SPRED1 en aquellos niños que solamente presentan el criterio de MCCL con o sin efélides y que presentan un progenitor afecto de sólo MCCL. Otros autores defienden realizar genética de S. Legius en el caso que NF1 sea negativa (entre 3-25% encontraremos SPRED1 +). El gen de NF1 tiene mayor probabilidad de mosaicismo que SPRED1, por lo tanto los casos familiares de MCCL hacen más probable S. Legius, en cambio, los casos esporádicos de MCCL, NF1.

En consenso con el servicio de genética, realizaremos genética de SPRED1 a aquellos pacientes con genética de NF1 negativa

En cuanto al seguimiento de S. Legius todavía no existen estudios a largo plazo que confirmen esa baja frecuencia de tumores sólidos, alteraciones leucémicas y de la angiogénesis. Por lo tanto el seguimiento en estos pacientes debe ser en principio el mismo que NF1 excepto el oftalmológico, aun cuando tal vez pudiera ser menos estricto dada su baja frecuencia estimada de malignización, y centrado fundamentalmente en problemas psicomotores, TDAH y de hipertensión arterial.

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

ACTITUD EN LA CONSULTA ANTE MANCHAS CAFÉ CON LECHE

(Más de 6 > 0,5 cm)

- Estudio genético (con una sensibilidad 95%). En caso que NF1 sea negativo, se hará genética SPRED 1 para descartar S. Legius).
- Seguimiento clínico anual. En menores de 2 años el control lo hacemos más de cerca, en función especialmente del desarrollo psicomotor.
- Control oftalmológico anual si la genética es positiva. A partir de los 8 hasta los 18 años, bianual. (De acuerdo con Oftalmología). No necesario control oftalmológico en adultos.
- Control dermatológico anual.
- Vigilancia de problemas de aprendizaje que puedan precisar apoyo psicopedagógico y/o tratamiento específico como en el TDAH

Los siguientes controles deben realizarse por su pediatra de Primaria:

- Vigilancia de trastornos endocrinológicos: baja talla y pubertad precoz. En su caso deben derivarse a Endocrinología.
- Control de Tensión Arterial
- Ante cualquier otra complicación no neurológica, derivación a los especialistas correspondientes.

Los exámenes complementarios los realizamos en función de la clínica. **En caso de neuroimagen que debe ser RM craneal y/o medular.**

En los casos de glioma óptico hacemos, de acuerdo con Oncopediatría, un seguimiento de RM y valoración oftalmológica. Dada la variabilidad en la evolución de los gliomas, los controles oftalmológicos dependerán de los síntomas y de la edad de presentación. Los PEV no tienen indicación en el seguimiento de los gliomas de nervio óptico. Sólo, en caso de crecimiento significativo o afectación de la función visual, se remite para control en Oncopediatría, que valorará el tratamiento quimioterápico. Un cambio en el patrón de captación no es indicativo de tratamiento.

Ante tumores cerebrales asintomáticos realizamos control de RM cada 6-12 meses. Sólo si crecimiento significativo o síntomas pasan a Oncopediatría.

Creemos que beneficiamos a nuestros pacientes y familias, si les explicamos que, mientras no manifiesten problemas, que no vamos a buscar, son niños normales y pueden serlo toda la vida; no les explicamos la neurofibromatosis como una

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

enfermedad, sino como una tendencia a presentar manchas y bultos en cualquier parte del cuerpo, que en general no se deben tocar si no dan síntomas.

Las hojas de información sobre NF1 y Legius se entregarán con el diagnóstico cerrado, generalmente con estudio genético positivo.

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

BIBLIOGRAFÍA

- López Pisón J, Cuadrado-Martín C, Boldova-Aguar MC, Muñoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL. NEUROFIBROMATOSIS EN NIÑOS. NUESTRA EXPERIENCIA. Rev Neurol 2003; 37: 820-825.
- Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol. 2007; 61:189-98.
- International Consortium on Low Grade Glioma- ICLGG of the International Society of Pediatric Oncology SIOP. Cooperative multicenter Study for Children and Adolescents with Low Grade Glioma SIOP - LGG 2004. Patients with Neurofibromatosis NF I
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, Somers R, Messiaen L, De Schepper S, Fryns JP, Cools J, Marynen P, Thomas G, Yoshimura A, Legius E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. Nat Genet 2007; 39: 1120-1126.
- Pasmant E, Ballerini P, Lapillonne H, Perot C, Vidaud D, Leverger G, Landman-Parker J. SPRED1 disorder and predisposition to leukemia in children. Blood 2009; 114: 1131.
- Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Denayer E, Spencer E, Arn P, Babovic-Vuksanovic D, Bay C, Bobele G, Cohen BH, Escobar L, Eunpu D, Grebe T, Greenstein R, Hachen R, Irons M, Kronn D, Lemire E, Leppig K, Lim C, McDonald M, Narayanan V, Pearn A, Pedersen R, Powell B, Shapiro LR, Skidmore D, Tegay D, Thiese H, Zackai EH, Vijzelaar R, Taniguchi K, Ayada T, Okamoto F, Yoshimura A, Parret A, Korf B, Legius E. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. JAMA 2009; 302: 2111-2118.
- Denayer E, Descheemaeker MJ, Stewart DR, Keymolen K, Plasschaert E, Ruppert S, Snow J, Thurm AE, Joseph LA, Fryns JP, and Legius E. Observations on Intelligence and Behavior in 15 Patients with Legius Syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011 May 15; 157(2): 123-128.
- Murrain TM, Stevenson DA, Watts-Justice S, Viskochil DH, Carey JC, Mao R, Jackson B. A cost saving approach to SPRED1 mutational analysis in individuals

12

MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA NEUROPEDIATRÍA. Revisión D. Noviembre-19

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

at risk for neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part A* 2013; 161: 467-472.

- Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, Wimmer K, Upadhyaya M, Legius E, Messiaen L. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Human mutation* 2012; 33: 1538-1546
- Hager CM, Cohen PR, Tschen JA. Segmental neurofibromatosis: case reports and review. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (5PT2): 864-9.
- Carneiro FRO, Miranda MFR, Neurofibromatose segmentar. *An bras dermatol* 1997; 72(3): 269-71. 1997; 72(3): 269-71.
- Cemeli-Cano M, Peña-Segura JL, Fernando-Martínez R, Izquierdo-Álvarez S, Monge-Galindo L, López-Pisón J. Un nuevo síndrome neurocutáneo: síndrome de Legius. A propósito de un caso. *Rev Neurol* 2014; 59 (5): 209-212.
- Pinna V, Lanari V, Daniele P, Consoli F, Agolini E, Margiotti K et al. Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(8):1068-71.
- Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:30-41
- Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.*2013;54(10):1810-14
- Champion JA, Rose KJ, Payne JM, Burns J, North KN. Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56:468-74.
- García-Romero MT, Parkin P, Lara-Corrales I. Mosaic Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(1):9-17.
- Lara-Corrales I, Moazzami M, García-Romero MT, Pope E, Parkin P, Shugar A. Mosaic Neurofibromatosis Type 1 in Children: A Single-Institution Experience. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(5):379-82.

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

- EVALUACIÓN PROTOCOLO MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA NEUROPEDIATRÍA: INDICADORES

CRITERIO	EXCEPCIONES	ACLARACIONES	ESTANDAR
Número, tamaño y distribución MCCL	Ninguna		100%
Constancia de existencia o no de efélides axilares e inguinales	Ninguna		100%
Constancia de aparición de neurofibromas cutáneos o neurofibromas plexiformes.	Ninguna		100%
Constancia de Perímetro cefálico medido en cada visita.	Ninguna		80% de las visitas
Constancia control Oftalmológico anual	A partir 10 años se puede hacer bianual.		100%
Constancia de valoración aprendizaje y atención, y planteamiento en su caso de tratamiento con metilfenidato.	< 4 años		100%
Constancia entrega Hoja de recomendaciones si criterios NF1 o mutación genética identificada			90%

ID. PROTOCOLO	HUMS-
----------------------	--------------

ANEXO I. DOCUMENTO DE CONSENSO ⁽¹⁾

El protocolo con el título MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA ha sido consensuado por los siguientes servicios/unidades que participan en su aplicación:

SERVICIO / UNIDAD	NOMBRE Y APELLIDOS
Unidad de Neuropediatría	Javier López Pisón
Unidad de Oncopediatría	Carlota Calvo
Unidad de Genética	Dolores Miramar Guillart
Unidad de Oftalmología	Inmaculada González Viejo
Unidad de Dermatología	Blanca Zubiri

Responsable del protocolo: JOSE LUIS PEÑA SEGURA

Fecha: 11/11/2019

11.2. ANEXO 2: Hojas de información para padres y pediatras de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius.

Neurofibromatosis 1.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un desorden genético que puede afectar a muchas partes del organismo. El 50% de los hijos de una persona afectada heredan el desorden; además hay un 50%, de mutaciones espontáneas, que se producen sin que lo padezca ni el padre ni la madre. Actualmente se identifican mutaciones genéticas en más del 95% de los casos.

El diagnóstico clínico se establece por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

- Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en pacientes postpuberales.
- Familiar de primer grado afecto.
- Pecas axilares o inguinales.
- Glioma óptico: tumores de la vía óptica (hasta en el 15% de pacientes). El mayor riesgo es en los primeros 6 años. Pueden ser sintomáticos (protusión ocular o pérdida de agudeza visual) o asintomáticos.
- Lesiones óseas típicas, que pueden dar deformidades en piernas o columna.
- Dos o más nódulos de Lisch: pápulas amarillentas o parduzcas en iris, de escasos mm. Son asintomáticos.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme. Los neurofibromas son pequeños nódulos en piel, blandos, de tamaño y número variable, suelen desarrollarse a partir de la pubertad. Los neurofibromas plexiformes son tumoraciones de mayor tamaño localizados en un trayecto nervioso.

El habitual orden de aparición: MCCL, pecas inguinales/axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas. Las MCCL están habitualmente presentes el primer año, y a los 5 años más del 95% de los niños las tienen. La existencia de más de 6 manchas café con leche plantea la posibilidad de NF1. Los criterios aumentan con la edad, permitiendo diagnosticar el 100% de las NF1 a los 20 años y el 97% a los 8 años, pero no se puede establecer el diagnóstico en algunos casos durante la infancia.

La discapacidad intelectual se da en el 4-8% y trastornos del aprendizaje, lenguaje y de atención en el 30-60%. La epilepsia se da entre un 3-8%. Otras complicaciones: baja

estatura, escoliosis (deformidad de columna), macrocefalia (cabeza grande), tumores cerebrales, en la columna vertebral o fuera del sistema nervioso, estreñimiento, pubertad precoz, hipertensión arterial y picores.

La mayoría son sólo manifestaciones leves; alrededor del 40% tienen problemas médicos relacionados con el trastorno, y las complicaciones graves se dan en el 5-20% de los casos. Estas complicaciones no son prevenibles y son imprevisibles.

ACTITUD EN LA CONSULTA ANTE MANCHAS CAFÉ CON LECHE (Más de 6 > 0,5 cm)

- Estudio genético NF1 (con una sensibilidad del 95%). Siempre asesoramiento genético.
- Consulta a oftalmología y a dermatología.

Si se confirma el diagnóstico de neurofibromatosis 1:

- Seguimiento clínico anual. En menores de 2 años el control lo hacemos más de cerca, especialmente del desarrollo psicomotor.
- Control oftalmológico anual. A partir de los 8 hasta los 18 años, bianual. No necesario control oftalmológico en adultos.
- Control dermatológico anual.
- Vigilancia de problemas de aprendizaje: apoyo psicopedagógico y/o tratamiento específico como en el TDAH (Déficit de atención con o sin hiperactividad)

Los exámenes complementarios los realizamos en función de la clínica. **En caso de neuroimagen se debe hacer RM craneal y/o medular.**

En los casos de glioma óptico hacemos un seguimiento de RM y valoración oftalmológica, inicialmente cada 3-6 meses (se recomienda cada 3 meses el primer año), y tras estabilizado, será anual y bianual. Sólo si crecimiento significativo o afectación de la función visual, se remite a Oncopediatría para valorar tratamiento quimioterápico.

En tumores cerebrales asintomáticos realizamos control de RM cada 6-12 meses. Sólo si crecimiento significativo o síntomas pasan a Oncopediatría.

Los siguientes controles deben realizarse por su pediatra de Primaria:

- Vigilancia de trastornos endocrinológicos: baja talla y pubertad precoz. En su caso deben derivarse a Endocrinología.

-
- Control de Tensión Arterial.
 - Cualquier otra complicación no neurológica, derivación a los especialistas.

Creemos que beneficiamos a nuestros pacientes y familias, si les explicamos que, mientras no manifiesten problemas, que no vamos a buscar, son niños normales y pueden serlo toda la vida; explicamos la neurofibromatosis como una tendencia a presentar manchas y “bultos” en cualquier parte del cuerpo, que en general no se deben tocar si no dan síntomas.

Síndrome de Legius

Las manchas café con leche pueden ser una manifestación aislada, una entidad familiar o bien un signo inicial de una enfermedad sistémica de gravedad variable como la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome de Legius.

El síndrome de Legius es un desorden genético: el 50% de los hijos de una persona afectada heredan el desorden; además hay mutaciones espontáneas (aunque la mayoría de los casos son familiares), que se producen sin que lo padezca ni el padre ni la madre. Es debido a mutaciones en el gen SPRED1 situado en el cromosoma 15q13.2.

El diagnóstico del síndrome de Legius debe plantearse ante la presencia de manchas café con leche y precisa de la confirmación genética de la mutación.

Las características principales del síndrome de Legius son:

- Manchas café con leche (98%) con/sin pecas (30%).
- Macrocefalia con PC>p97 (42%).
- Dificultades de aprendizaje y problemas de comportamiento tipo TDAH (atención deficiente con o sin hiperactividad).
- Talla baja.
- Lipomas y angioliomas subcutáneos en adultos (frecuentemente observados en la población general).
- Menos frecuente: rasgos faciales peculiares, manchas acrómicas, pectus excavatum, sordera, dolores de cabeza, convulsiones, polidactilia, escoliosis.

ACTITUD EN LA CONSULTA ANTE MANCHAS CAFÉ CON LECHE (Más de 6 > 0,5 cm)

- Estudio genético NF1 (con una sensibilidad 95%), si es negativo se hará genética SPRED 1 para descartar síndrome de Legius. Siempre asesoramiento genético.
- Consulta a oftalmología y a dermatología.

Si se confirma el diagnóstico de **síndrome de Legius**:

- Seguimiento clínico anual. En menores de 2 años el control lo hacemos más de cerca, especialmente del desarrollo psicomotor.
- Vigilancia de problemas de aprendizaje: apoyo psicopedagógico y/o tratamiento específico como en el TDAH
- Control dermatológico anual.

Los siguientes controles deben realizarse por su pediatra de Primaria:

-
- Vigilancia de trastornos endocrinológicos: baja talla. En su caso deben derivarse a Endocrinología.
 - Control de Tensión Arterial
 - Cualquier otra complicación no neurológica, derivación a los especialistas.

11.3. ANEXO 3: Documento de consentimiento informado para la realización de estudios genéticos.

 <p style="font-size: small;">P^{te} Isabel la Católica, 1-3 50009 ZARAGOZA</p> <p style="text-align: center;">Sección de Genética Médica. Servicio de Bioquímica Clínica</p>	Apellidos..... Nombre..... Sexo..... Fecha de nacimiento..... N° Historia..... Afiliación..... Domicilio..... Población..... Teléfono.....
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS GENÉTICOS	
<p>Médico/facultativo informante: Fecha: ... / ... /</p> <p>DECLARO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Que acepto voluntariamente que se me extraiga una muestra biológica (sangre y/o tejidos y/u otros líquidos biológicos) para la obtención de ADN/ARN, el cual será almacenado de forma confidencial y codificada. No me ocasionara mas molestias que las propias de cualquier extracción de sangre. Sólo será utilizado para el diagnóstico y/o estudio de portador de 2. Que me han explicado la necesidad, intención y propósitos de la extracción de ADN/ARN para este diagnóstico y/o estudio. 3. He podido formular todas las preguntas que he creído convenientes para comprender estos estudios y me han aclarado todas las dudas planteadas. 4. Es posible que de dicho estudio no se derive ningún resultado concluyente acerca de la enfermedad debido a su complejidad genética. 5. El hecho de no encontrarse mutaciones en el gen/es estudiados NO excluye que yo pueda ser portador o afecto de la enfermedad. 6. Dichos estudios pueden prolongarse durante meses, hasta obtener el resultado y que en ocasiones puede requerirse mas muestra del paciente y muestra de familiares directos para completar el estudio. 7. Que he sido informado de que los resultados obtenidos serán también confidenciales y no serán transmitidos a terceros. En ocasiones puede requerirse muestra de familiares directos. 8. En cualquier momento puedo rehusar a proseguir con este estudio, sin que dicha renuncia suponga ningún perjuicio en el seguimiento o tratamiento que se realice de mi enfermedad. 9. Que autorizo a que la muestra se derive a otros laboratorios designados por el Hospital Universitario Miguel Servet para ayudar en el proceso diagnóstico, siempre de acuerdo con las regulaciones legales y normas recogidas en este consentimiento informado. <p>(marcar con una "X" la opción deseada) Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Y en tales condiciones,</p> <p>ACEPTO a que se me realice la extracción de muestra.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Firma del paciente</p> <p style="text-align: center;">.....</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Firma del Médico/facultativo</p> <p style="text-align: center;">.....</p> </div> </div>	
03.141	

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./Dña.....DNI.y
en calidad de, soy consciente de que el paciente cuyos datos
figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asumo
la responsabilidad de la decisión.

He sido suficientemente informado del estudio genético que se le va a realizar y doy expresamente
mi consentimiento para dicho estudio, que podré retirar en el momento que lo desee.

Firma del tutor o representante legal

.....

NO AUTORIZACIÓN / ANULACIÓN

Por la presente **NO AUTORIZO / ANULO** cualquier consentimiento plasmado en el presente
impreso, que queda sin efecto a partir de este momento. Me han sido explicadas, entiendo y asumo
las repercusiones que sobre la evolución del proceso ello pudiera derivar.

En Zaragoza, a de de

Firma del paciente o representante legal,

.....

ENCUESTA A PADRES/TUTORES DE NIÑOS VALORADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

SU OPINIÓN ES IMPORTANTE

- Desde el Hospital consideramos su participación muy importante.
- Para preservar la confidencialidad se realizará el estudio de forma anónima.
- No existen respuestas correctas e incorrectas.
- Marcar con una X la respuesta que usted considere más cercana a lo que piensa.
- Al final encontrará una hoja donde añadir sus sugerencias y/o propuestas de mejora.
- Nos hallamos a su disposición para aclarar sus dudas en:
 - o Teléfono: 976 768794
 - o E-mail: sbsanchez@salud.aragon.es

1. *Fecha de nacimiento de su hijo: __/__/____*

2. *Fecha de la sospecha o diagnóstico de NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 de su hijo:*

Mes/año (aproximado):

.....

3. *Fecha de entrega aproximada de la Hoja de Información sobre “NEUROFIBROMATOSIS 1 en niños. Información para padres y pediatras”*

Mes/año

(aproximado):.....

4. *¿Conserva la hoja de información?*

<i>SI</i>	<i>NO</i>
-----------	-----------

Indique el grado de satisfacción acerca de la *HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1* sobre los aspectos que se exponen a continuación siguiendo esta escala.

1 Muy insatisfecho	2 Insatisfecho	3 Ni insatisfecho ni satisfecho	4 Satisfecho	5 Muy satisfecho
---	---------------------------------	--	-------------------------------	---

5. Sobre la Información recibida acerca del “*NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1*”, considera que gracias a la hoja de información le han quedado claros los conceptos acerca del problema o patología de su hijo/a:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. Sobre la utilidad de la Hoja de Información recibida acerca de “*NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1*” en la consulta de Neuropediatría del Hospital Miguel Servet:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. Sobre la claridad y fácil entendimiento de la Hoja de Información recibida acerca de “*NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1*” en la consulta de Neuropediatría del Hospital Miguel Servet:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Le explica claramente la hoja de información el seguimiento que va a llevar/está llevado su hijo?

SI	NO
----	----

9. ¿Considera que falta en la hoja algún tipo de información que pudiera ser relevante conocer?

<i>SI</i>	<i>NO</i>
-----------	-----------

- *En caso afirmativo ¿Cuál?*

.....

.....

10. *¿Ha compartido con los responsables del niño la hoja de información? Marque con una cruz en caso afirmativo:*

- Pediatra de atención primaria*
- Profesores*
- Familiares*
- Centros de apoyo*
- Otros:*

11. *Valore de manera global (verbal y/o escrita) la información recibida acerca del problema o patología de su hijo/a en la consulta de Neuropediatría:*

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
----------	----------	----------	----------	----------

12. *De las siguientes Hojas de Información que se detallan a continuación, señale las que haya recibido en la consulta de Neuropediatría del Hospital Infantil. En caso afirmativo, valórelas por favor:*

<i>1</i> <i>Muy insatisfecho</i>	<i>2</i> <i>Insatisfecho</i>	<i>3</i> <i>Ni insatisfecho ni satisfecho</i>	<i>4</i> <i>Satisfecho</i>	<i>5</i> <i>Muy satisfecho</i>
---	---	--	---	---

ATENCIÓN DEFICIENTE

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
----------	----------	----------	----------	----------

RETRASO PSICOMOTOR/ TRASTORNO DEL DESARROLLO

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

EPILEPSIA

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

OTROS

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Sugerencias/Comentarios:

.....

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

Si lo cree conveniente puede añadir lo mejor y lo peor que ha encontrado acerca de la Hoja de Información recibida acerca de la “ Neurofibromatosis en niños” en la consulta de Neuropediatría del Hospital Miguel Servet.

Lo mejor ha sido.....

.....

Lo peor ha sido.....

.....

Quedamos a su disposición para cualquier aclaración, sugerencia o consulta en:

Dirección: Unidad de Neuropediatría

Hospital Infantil Miguel Servet

Paseo Isabel La Católica nº 1-3

ZARAGOZA 50006

Telefono: 976 768794 e-mail: sbsanchez@salud.aragon.es

ENCUESTA A PADRES/TUTORES DE NIÑOS VALORADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE LEGIUS

SU OPINIÓN ES IMPORTANTE

- Desde el Hospital consideramos su participación muy importante.
- Para preservar la confidencialidad se realizará el estudio de forma anónima.
- No existen respuestas correctas e incorrectas.
- Marcar con una X la respuesta que usted considere más cercana a lo que piensa.
- Al final encontrará una hoja donde añadir sus sugerencias y/o propuestas de mejora.
- Nos hallamos a su disposición para aclarar sus dudas en:
 - o Teléfono: 976 768794
 - o E-mail: sbsanchez@salud.aragon.es

1. *Fecha de nacimiento de su hijo: __/__/____*

2. *Fecha de la sospecha o diagnóstico de SÍNDROME DE LEGIUS de su hijo:*

Mes/año (aproximado):

.....

3. *Fecha de entrega aproximada de la Hoja de Información sobre “SÍNDROME DE LEGIUS” en niños. Información para padres y pediatras”*

Mes/año

(aproximado):.....

4. *¿Conserva la hoja de información?*

<i>SI</i>	<i>NO</i>
-----------	-----------

Indique el grado de satisfacción acerca de la HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE SÍNDROME DE LEGIUS sobre los aspectos que se exponen a continuación siguiendo esta escala.

1 Muy insatisfecho	2 Insatisfecho	3 Ni insatisfecho ni satisfecho	4 Satisfecho	5 Muy satisfecho
---	---------------------------------	--	-------------------------------	---

5. Sobre la Hoja de Información recibida acerca del “SÍNDROME DE LEGIUS”, considera que gracias a la hoja de información le han quedado claros los conceptos acerca del problema o patología de su hijo/a:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. Sobre la claridad y fácil entendimiento de la Hoja de Información recibida acerca del “SÍNDROME DE LEGIUS” en la consulta de Neuropediatría del Hospital Miguel Servet:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. Sobre la estructura y el orden de los distintos apartados de la Hoja de Información recibida del “SÍNDROME DE LEGIUS” en la consulta de Neuropediatría del Hospital Miguel Servet:

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Le explica claramente la hoja de información el seguimiento que va a llevar/está llevado su hijo?

SI	NO
----	----

9. ¿Considera que falta en la hoja algún tipo de información que pudiera ser relevante conocer?

SI	NO
----	----

- *En caso afirmativo ¿cuál?*

.....

10. *¿Ha compartido con los responsables del niño la hoja de información? Marque con una cruz en caso afirmativo:*

- Pediatra de atención primaria*
- Profesores*
- Familiares*
- Centros de apoyo*
- Otros:*

11. *Valore de manera global (verbal y/o escrita) la información recibida acerca del problema o patología de su hijo/a en la consulta de Neuropediatría:*

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

12. *De las siguientes Hojas de Información que se detallan a continuación, señale las que haya recibido en la consulta de Neuropediatría del Hospital Infantil. En caso afirmativo, valórelas por favor:*

1 Muy insatisfecho	2 Insatisfecho	3 Ni insatisfecho ni satisfecho	4 Satisfecho	5 Muy satisfecho
---	---------------------------------	--	-------------------------------	---

HOJA DE INFORMACIÓN DE LAS UNIDADES METABOLISMO Y NEUROPEDIATRÍA

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

NEUROFIBROMATOSIS 1

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

ATENCIÓN DEFICIENTE

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

RETRASO PSICOMOTOR/ TRASTORNO DEL DESARROLLO

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Sugerencias/Comentarios:

.....

Si lo cree conveniente puede añadir lo mejor y lo peor que ha encontrado acerca de la Hoja de Información recibida acerca del “ Síndrome de Legius en niños” en la consulta de Neuropediatría del Hospital Miguel Servet.

Lo mejor ha sido.....

.....

Lo peor ha sido.....

.....

MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

Quedamos a su disposición para cualquier aclaración, sugerencia o consulta en:

Dirección: Unidad de Neuropediatría

Hospital Infantil Miguel Servet

Paseo Isabel la Católica nº 1-3

ZARAGOZA 50009

Teléfono: 976 768794e-mail: sbsanchez@salud.aragon.es

11.5. ANEXO 5: Hoja de presentación de las encuestas de satisfacción enviadas por correo convencional para padres con hijos afectos de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius

Estimados pacientes y familias,

Nos dirigimos a ustedes con el objetivo de informarles acerca de un estudio que vamos a realizar sobre los pacientes afectos de neurofibromatosis tipo 1.

El objetivo de este estudio es determinar la calidad asistencial percibida por los pacientes y sus familias mediante la cumplimentación de una encuesta acerca de la información verbal y escrita recibida en la consulta de Neuropediatría, con el objeto de mejorar el seguimiento y la asistencia en estos pacientes.

En los documentos anexos, les adjuntamos el consentimiento informado y la encuesta de calidad.

Si deciden participar en el estudio, tras haber leído y firmado el consentimiento informado y rellenar la encuesta se debe enviar en el sobre que se adjunta al Hospital Infantil Miguel Servet, Unidad de Neuropediatría (Dra. Sánchez Marco) o enviarlo como archivo adjunto a la dirección de correo sbsanchez@salud.aragon.es.

Muchas gracias por su atención,

Reciban un cordial saludo,

Dra. Silvia Beatriz Sánchez Marco

Unidad de Neuropediatría.

Hospital Infantil Miguel Servet

Teléfono: 976768794.

11.6. ANEXO 6: Consentimiento informado para la realización de encuestas de satisfacción para padres con hijos afectados de neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de Legius

Proyecto de Investigación titulado: Evaluación de los niños con neurofibromatosis o sospecha de neurofibromatosis del servicio de pediatría del Hospital Miguel Servet.

Investigadores principales: Dra. Silvia Beatriz Sánchez Marco.

Dr. Francisco Javier López Pisón.

Sección de Neuropediatría Hospital Universitario Infantil Miguel Servet

Nos dirigimos a usted/es para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Aragón de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted/es reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo/a participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Este Documento de Consentimiento Informado presenta dos partes:

- Información (proporciona información acerca del estudio)
- Formulario de Consentimiento (para obtener su consentimiento en el caso de que usted estuviera de acuerdo en que su hijo/a pudiera participar en el mismo).

Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado.

HOJA DE INFORMACIÓN

Objetivo y participantes del estudio

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto y las percepciones de los padres/tutores acerca de la información recibida por parte de los profesionales sanitarios a lo largo del seguimiento de su hijo/a en consultas externas.

Procedimientos

Se le darán unas encuestas de satisfacción que se le entregarán de manera presencial en la consulta o por correo electrónico y deberán adjuntarla rellena de la misma manera en la siguiente visita. En el caso de que no sea posible contactar con usted/ustedes por estas vías se contactará de manera telefónica.

Participación voluntaria

La decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria. Es su decisión el que participar o no.

Puede decidir participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la atención médica. Si usted decide revocar su consentimiento, no se recogerán nuevos datos, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

Confidencialidad

Se garantizará la total confidencialidad de los datos, en particular la identidad de los participantes, que no será comunicada a terceros. El uso de los datos será única y exclusivamente para los fines establecidos en el protocolo. Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre. Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgarán datos identificativos.

Fdo. Padre/madre/tutor:

Fdo. Dr/Dra.:

Deben firmar padre y/o madre

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo..... con
DNI.....en calidad de (padre/madre/tutor) acepto participar en esta
investigación y he sido informado de todos los procedimientos que se van a realizar y
soy consciente de que no seré compensado económicamente.

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con los investigadores principales implicados en el estudio.
- He aceptado voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento sin que afecte de ninguna forma a la atención médica de mi hijo/a.

En Zaragoza a de de 20

Fdo. Padre/madre/tutor:

Fdo. Dr/Dra.:

Deben firmar padre y/o madre

11.7. ANEXO 7: Consentimiento informado para la realización de las encuestas de satisfacción para niños mayores de 12 años afectos de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius.

Proyecto de Investigación titulado: Evaluación de los niños con neurofibromatosis o sospecha de neurofibromatosis del servicio de pediatría del Hospital Miguel Servet.

Investigadores principales: Dra. Silvia Beatriz Sánchez Marco.

Dr. Francisco Javier López Pisón.

Sección Neuropediatría Hospital Universitario Miguel Servet

Nos dirigimos a ti para informarte sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es que recibas la información correcta y suficiente para que puedas decidir si quieres participar en este estudio.

Para ello queremos que leas esta hoja informativa con atención y nosotros te aclararemos todas las preguntas que quieras realizar acerca del mismo.

Este Documento de Consentimiento Informado presenta dos partes:

- Información (proporciona información acerca del estudio)
- Formulario de Consentimiento (para obtener tu consentimiento en el caso de que quisieras participar en el mismo).

Se te dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado.

HOJA DE INFORMACIÓN

Objetivo y participantes del estudio

El objetivo de este estudio es valorar si crees que recibes la suficiente y adecuada información acerca de tu enfermedad por parte de los profesionales sanitarios a lo largo de tu seguimiento en consultas externas.

Procedimientos

Se te darán unas encuestas de satisfacción que se te entregarán cuando acudas a la consulta y que puedes rellenar en el hospital o enviarla por correo electrónico. Si prefieres también podemos ponernos en contacto contigo por teléfono.

Participación voluntaria

La decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria, eres tú quien decides si quieres participar o no y si lo deseas puedes abandonar el estudio en cualquier momento.

Para ello sólo tienes que ponerte en contacto con algunos de los investigadores del estudio.

Confidencialidad

Se garantiza la total confidencialidad de los datos, no se comunicará a nadie algunos de tus datos como nombre, apellidos ni otras características que puedan identificarte.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de tu historia clínica y nadie más podrá consultar tu historial médico.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y revistas científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca con tus datos personales.

Fdo. Paciente:

Fdo. Padre/Madre

Fdo. Dr/Dra.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS

Yo..... con
DNI..... acepto participar en esta investigación y he sido informado de
todos los procedimientos que se van a realizar .

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con los investigadores principales implicados en el estudio.
- He aceptado voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento .

En Zaragoza a de de 20

Fdo. Paciente:

Fdo. Dr/Dra.:

11.8. ANEXO 8: Documento de aceptación del comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón: CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI16/092

08 de junio de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 08/06/2016, Acta Nº 11/2016 ha evaluado la propuesta del Trabajo de Tesis Doctoral:

Título: Evaluación del control de los niños con neurofibromatosis o sospecha de neurofibromatosis del servicio de pediatría del hospital MIGUEL SERVET.

Alumna: Silvia Beatriz Sánchez Marco
Directora: Dr. Francisco Javier López Pisón
Co-Director: Dra. Mª Pilar Samper Villagrasa

Centro de realización: HU Miguel Servet

Versión protocolo: mayo/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la libre decisión de las personas que participan y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 8 de junio de 2016



María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



11.9. Anexo 9: Hoja de información de la unidad de neuropediatría y metabolismo

NEUROPEDIATRÍA y METABOLISMO. HOSPITAL INFANTIL

Las Unidades de neuropediatría y metabolismo del Hospital Universitario Miguel Servet están constituidas por los doctores Pilar Abenia, Inmaculada García, Amparo López Lafuente, Javier López Pisón, Lorena Monge y José Luis Peña.

La Dra Abenia atiende a los niños ingresados en neonatal con problemas neurológicos y se encarga de su posterior seguimiento en consulta. La Dra García atiende a los niños ingresados en Pediatría A (lactantes) y la Dra Monge a los ingresados en Pediatría B (mayores de 3 años); ambas doctoras atienden la consulta de Metabolismo los martes y jueves, y se encargan de la gestión de las muestras biológicas (sangre, orina y otras) de los niños en estudio y control, que se envían a diferentes laboratorios. La Dra Monge y el Dr Peña atienden la consulta de toxina botulínica los jueves. Los doctores López Lafuente, López Pisón y Peña atienden las consultas de neuropediatría de lunes a jueves. Todos participamos de la asistencia de los niños con problemas neurológicos ingresados en otras plantas del Hospital y de Urgencias.

Con nosotros colaboran otros pediatras que amplían su formación en metabolismo y neuropediatría y residentes de pediatría y neurología u otras especialidades. Además, como hospital universitario, solemos tener estudiantes de medicina.

Cada vez que acudan a la consulta y en los ingresos pueden ser atendidos por cualquiera de los profesionales del Equipo.

Trabajamos en Equipo también con neurocirujanos, neurofisiólogos, neurorradiólogos, genetistas y muchos otros pediatras y especialistas pediátricos y otros médicos del Hospital Miguel Servet.

Colaboramos también con los profesionales de Educación y de Atención Temprana. Para realizar bien nuestro trabajo necesitamos tiempo para comentar los pacientes entre nosotros.

En muchos de los problemas que manejamos seguimos protocolos de actuación que actualizamos periódicamente, y en muchos casos entregamos una hoja de información, con la que buscamos mejorar la comprensión del problema y el seguimiento del mismo.

Dedicamos mucho tiempo a hacer informes, revisar protocolos y hojas de información y comentar casos entre nosotros, con los diferentes especialistas del hospital con los que trabajamos y compartimos niños y con colegas de España y fuera de España, tratando de dar la mejor información y la mejor asistencia.

Recibimos muchas llamadas telefónicas, en particular de padres de niños con epilepsia, pero también de pediatras y profesionales de Educación y Atención Temprana.

Cada año controlamos más de 3500 niños en consultas, con unas 1200 primeras visitas, y más de 350 niños ingresados.

Muchos de los niños que manejamos tienen enfermedades muy graves y complejas. Muchas son enfermedades raras caracterizadas por ser muy poco frecuentes, la mayoría hereditarias, con posibilidades de asesoramiento genético y diagnóstico prenatal, grandes complejidades diagnósticas y a veces de las opciones terapéuticas, y la mayoría no tienen posibilidades actuales de tratamiento curativo. Muchos de nuestros niños tienen epilepsia refractaria, con crisis epilépticas que no responden al tratamiento.

Muchos problemas neurológicos son discapacitantes y de gran impacto personal, familiar y social, y pueden asociar discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, parálisis cerebral infantil, y graves problemas de alimentación o respiratorios.

En algunos casos les pediremos fotos o vídeos de los niños, que nos ayudan a estudiar el problema y con frecuencia son útiles para comentar entre nosotros o con otros colegas. Para ello les pediremos que firmen un consentimiento informado.

Todos los niños tienen a su pediatra de Atención Primaria, que siempre debe conocer su problema, y que en muchos casos es básicamente el encargado de su control y tratamiento. En la sala de espera se juntan niños y familiares de 3 consultas simultáneas pero de funcionamiento independiente.

Tenemos mucha demanda asistencial y nos gustaría tener más espacio físico, más tiempo y más personal para realizar en mejores condiciones nuestro trabajo. Los médicos y las auxiliares clínicas procuramos mejorar al máximo los tiempos de espera y asistencia así como las condiciones de espera. Los horarios de citación son orientativos dado que las visitas tienen duraciones muy diferentes que no son previsibles.

Pedimos comprensión y respeto a los trabajadores, y al resto de niños y familiares, muchos con graves problemas muy difíciles de asumir.

Nos esforzamos mucho por hacer bien nuestro trabajo, en beneficio de los niños y sus familiares.

Neuropediatría y Metabolismo. Hospital Miguel Servet, junio de 2014
Teléfono 976768794; llamadas preferentemente de 9h15 a 10h de lunes a jueves

11.10. Anexo 10. Publicaciones.



ORIGINAL

Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia

S.B. Sánchez Marco^{a,*}, J. López Pisón^a, C. Calvo Escribano^b, I. González Viejo^c,
M.D. Miramar Gallart^d y P. Samper Villagrasa^e

^a Unidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Unidad de Oncohematología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Oftalmología, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Servicio de Genética Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina de Zaragoza, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 14 de marzo de 2019; aceptado el 20 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Neurofibromatosis 1;
Manifestaciones
neurológicas;
Resonancia nuclear
magnética;
Trastorno por déficit
de atención e
hiperactividad;
Cefalea;
Glioma nervio óptico

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un desorden progresivo multisistémico de herencia autosómica dominante que presenta numerosas manifestaciones neurológicas.

Métodos: Revisión de historias clínicas de pacientes afectados de NF1 controlados en una Unidad de Neuropediatría de mayo de 1990 a 31 de diciembre de 2018 y sus manifestaciones neurológicas asociadas.

Resultados: Se revisaron 128 pacientes afectados de NF1. Edad media al diagnóstico de NF1, 4,43 años \pm 3,38 SDS (rango 6 meses-14,5 años) con discreto predominio femenino (53,1%). Se asocia macrocefalia (PC > 2SDS) en el 37,5% de los casos. TDAH en el 28,9% de los casos (37), subtipo combinado 20, Inatento 15 casos y predominantemente hiperactivo 2 casos. Otras manifestaciones incluyen; cefalea (18,7%), déficit cognitivo (7,8%), afectación motora (6,2%) y epilepsia (4,68%). Se realizó RM cerebral a 85 pacientes, mostrando 60 (70,5%) hiperseñales en T2 en ganglios basales y/o cerebelo, junto con otras alteraciones como Chiari I (4 casos) y quistes aracnoideos (3 casos). Se identificaron gliomas de nervio óptico en 22 casos (25,8%). Otros hallazgos diagnosticados por RM incluyen neurofibromas plexiformes (9,3%) y otros gliomas localizados en sistema nervioso central (3,1%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sbsanchez@salud.aragon.es (S.B. Sánchez Marco).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Sánchez Marco SB, et al. Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia. Neurología. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003>

KEYWORDS

Neurofibromatosis 1;
 Neurological
 manifestations;
 Magnetic resonance
 imaging;
 Attention-
 deficit/hyperactivity
 disorder;
 Headache;
 Optic nerve glioma

Conclusiones: Las manifestaciones neurológicas encontradas concuerdan con lo recogido en la literatura. El seguimiento de estos pacientes se pierde en la edad adulta, siendo necesario establecer adecuadas estrategias de transferencia y posterior seguimiento de pacientes a los servicios de adultos.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience
Abstract

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a progressive multisystem disorder following an autosomal dominant inheritance pattern that presents with multiple neurological manifestations.

Methods: We reviewed medical histories of patients with NF1 followed up at our hospital's paediatric neurology department from May 1990 to 31 December 2018. We collected data on neurological symptoms.

Results: A total of 128 patients with NF1 were identified. Mean age (SD) at NF1 diagnosis was 4.43 (3.38) years (range, 0.5-14.5 years). There was a slight female predominance (53.1%). Macrocephaly (head circumference over 2 SDs above average for age) was present in 37.5% of cases. Attention-deficit/hyperactivity disorder was recorded in 28.9% of patients (37): combined type in 20 patients, predominantly inattentive in 15, and predominantly impulsive/hyperactive in 2. Other manifestations included headache (18.6%), cognitive impairment (7.8%), motor deficit (6.2%), and epilepsy (4.68%). Brain MRI was performed in 85 patients, revealing T2-weighted hyperintensities in the basal ganglia and/or cerebellum in 60 patients (70.5%), Chiari malformation type 1 in 4 cases, and arachnoid cysts in 3. Optic nerve gliomas were identified by MRI in 22 patients (25.8%). Other MRI findings included plexiform neurofibromas (9.3%) and central nervous system gliomas (3.1%).

Conclusions: The neurological manifestations identified in our sample are consistent with those reported in the literature. Effective transfer strategies from paediatric neurology departments and subsequent clinical follow-up by adult neurology departments are needed to prevent loss to follow-up in adulthood.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un desorden progresivo multisistémico de herencia autosómica dominante, con una elevada tasa (50%) de mutaciones espontáneas. Se estima una prevalencia de 1/2500-3000 individuos¹.

Es causada por mutaciones en el gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2. El producto del gen NF1, llamado neurofibromina, se expresa de forma ubicua, por lo que las complicaciones pueden afectar a prácticamente cualquier parte del organismo en cualquier momento de la vida, especialmente aparición y crecimiento de tumores nerviosos junto con otras anomalías como alteraciones cutáneas y óseas. En el pasado el diagnóstico se establecía en base a criterios clínicos. Actualmente se identifican mutaciones en más del 95% de los casos. Existe una gran variabilidad clínica y escasa correlación genotipo-fenotipo¹.

Las complicaciones neurológicas constituyen uno de los hallazgos más frecuentes². Los problemas de aprendizaje

y del lenguaje junto con trastornos de inatención, hiperactividad y/o impulsividad se dan en el 30-60% de los casos³. Otras complicaciones neurológicas incluyen epilepsia, generalmente secundaria a lesión estructural, cefalea de carácter migrañoso, gliomas cerebrales, malformaciones intracraneales, aneurismas y síndrome de Moya-Moya entre otros².

La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para la identificación de alteraciones como gliomas de nervio óptico, tumores cerebrales, y malformaciones⁴. Un elevado porcentaje de los pacientes presentan aumentos de señal en secuencias ponderadas en T2, a nivel de tractos ópticos, cerebelo, troncoencéfalo, tálamo, globo pálido y cápsula interna, hallazgos conocidos como «imágenes brillantes inespecíficas» (IBI o su pseudónimo en inglés UBO), de significado clínico incierto y que tienden a desaparecer con la edad⁴.

Se revisan los pacientes afectados de NF1 controlados desde mayo de 1990 en la sección de Neuropediatría y sus manifestaciones neurológicas asociadas.

Cómo citar este artículo: Sánchez Marco SB, et al. Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia. Neurología. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003>

Métodos

En la sección de Neuropediatría de nuestro centro se trabaja con protocolos clínicos, hojas de información y una base de datos con los niños valorados desde mayo de 1990⁵. Desde agosto de 2012 se entrega la hoja informativa sobre «Neurofibromatosis 1». En ella se explica en qué consiste esta entidad así como las pruebas diagnósticas y controles periódicos que deben seguir estos pacientes, de acuerdo con nuestro protocolo establecido siguiendo las guías de práctica clínica. Entre el seguimiento a realizar se encuentra valoración clínica anual o semestral en menores de 2 años, examen oftalmológico anual hasta los 8 años y bial hasta los 18 años, examen dermatológico anual, exploración física exhaustiva en busca de alteraciones óseas, control de tensión arterial anual especialmente en adolescentes y vigilancia de problemas de aprendizaje entre otros^{6,7}. (Anexo 1).

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes afectados de NF1 que figuran en la base de datos de la Unidad de Neuropediatría desde mayo de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2018, y sus manifestaciones neurológicas identificadas.

Este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón con el número de expediente P116/092.

Resultados

En la base de datos de Neuropediatría desde mayo de 1990 al 31 de diciembre de 2018 constaban 136 pacientes afectados de NF1, de un total de 21789 pacientes incluidos. Se revisaron las historias clínicas de 128 pacientes afectados de NF1, ya que en 8 casos, no se pudieron conseguir las historias clínicas por no estar presentes en los archivos clínicos del hospital dado el largo tiempo de ausencia de seguimiento. De ellos 97 pacientes presentaban diagnóstico genético de NF1 y 31 casos diagnóstico por criterios clínicos, por ser casos antiguos en los que no se realizó genética o las técnicas utilizadas no identificaban todas las mutaciones.

La edad media de los pacientes al diagnóstico de NF1 fue de 4,43 años \pm 3,38 SDs (rango 6 meses-14,5 años), existiendo discreto predominio femenino (53,1%): 60 niños y 68 niñas. El tiempo medio de seguimiento fue de 6,92 años \pm 4,90 SDs (rango 1 mes-20,9 años). La edad media de la última visita es de 10,99 años \pm 5,35 SDs (rango 1 año-36,5 años; uno de los pacientes, no controlado desde los 20 años, acudió a los 36 años porque su hijo de 5 meses presentaba manchas café con leche)⁸.

Actualmente siguen en control 50 pacientes, 34 mujeres (68%) y 16 hombres (32%) con una edad media de 9,27 años \pm 4,16 SDs, y con un rango de edad entre año y medio y 17 años y medio.

Las manifestaciones neurológicas, los hallazgos de RM en los casos realizados y los tratamientos empleados se han recogido en las tablas 1 y 2.

La macrocefalia constituyó el hallazgo más frecuente, y de predominio en varones.

La cefalea se ha asociado con alteraciones estructurales en 11 casos: dos anomalías de Chiari, dos afectos por siringomielia, 1 anomalía de Virchow Robin, cuatro gliomas ópticos y dos gliomas cerebrales.

La discapacidad intelectual se dio en 10 pacientes, generalmente de carácter leve (valorada por la escala Wechsler: WPPSI-III Preescolar y primaria y WISC-IV para niños considerando retraso mental leve entre 70-55, moderado 55-40, y severo 40-25). Cinco de estos pacientes presentaban de forma asociada alguna forma de epilepsia.

Se realizó RM cerebral a 85 pacientes (66,4%). Entre los hallazgos encontrados predominaron las hiperintensidades en secuencia T2, gliomas de nervio óptico y alteraciones estructurales intracraneales. Otros hallazgos identificados por resonancia magnética son los neurofibromas plexiformes y la presencia de gliomas en otras localizaciones (tabla 2).

Los gliomas ópticos predominaron en el sexo femenino (68,2%), identificados por RM como hallazgo casual en 13 casos y tras indicación por oftalmología por hallazgos en la exploración como edema de papila, 4 casos y atrofia papilar, 5 casos. Cuatro casos presentaron síntomas previos a la exploración oftalmológica, tres de ellos asociando proptosis ocular junto con pérdida de agudeza visual y una paciente déficit visual aislado. Se trataron 9 casos, quimioterapia en 6 casos, con combinación de carboplatino y vincristina. En un paciente se realizó enucleación del ojo izquierdo en 2015 debido a importante extensión tumoral con afectación papilar a pesar de tratamiento con quimioterapia. Una paciente fue sometida a exéresis tumoral retrobulbar con secuela de amaurosis de ojo derecho a los 4 años de edad (1994) y otra paciente fue sometida a corticoterapia inicial seguida de radioterapia en el año 2009 con regresión parcial de tumoración. El resto de los pacientes no han precisado tratamiento, sin presentar cambios en la evolución del glioma óptico.

Un paciente no controlado desde la edad pediátrica con glioma óptico derecho y glioma de cápsula interna izquierda, acudió a la edad de 36,5 años a la consulta tras derivación de su hijo de 5 meses con manchas café con leche. Se objetivó en una RM solicitada por su médico de Atención Primaria en 2012 (tras 13 años sin control), una regresión total de glioma óptico derecho y una disminución de tamaño de glioma de cápsula interna izquierda⁸.

Otras alteraciones estructurales supusieron en la mayor parte de las ocasiones hallazgos incidentales, en su mayoría asintomáticos. Se objetivó dilatación ventricular en 2 pacientes varones, ambos asintomáticos. En el primer caso la hidrocefalia se cree motivada por la presencia de una lesión hiperintensa en T2 a nivel parasagital izquierdo, que no llegaba sin embargo, a producir obstrucción ni desplazamiento de línea media, y en el segundo caso a la presencia de múltiples hiperintensidades que provocaban discreta estenosis de acueducto de Silvio. Ninguno de los dos precisó tratamiento de hidrocefalia tras dos años y medio y trece años de seguimiento respectivamente.

El caso de cavernomatosis asociada, se debe a la mutación responsable de cavernomatosis múltiple familiar p.E166X (c.496G>T) en el exón 8 del gen PDCD10 (CCM3), heredada del padre. La mutación responsable de NF1 había sido heredada de la madre.

Los neurofibromas plexiformes fueron más frecuentes en mujeres (83,3%), siendo la aparición de un bultoma en el área afecta la forma más frecuente de manifestación.

Cómo citar este artículo: Sánchez Marco SB, et al. Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia. Neurología. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003>

Tabla 1 Manifestaciones neurológicas en pacientes con NF1

	N.º casos	Edad media diagnóstico	Sexo	Tipo	Tratamiento
Macrocefalia	48 (37,5%)		Niños 30 (62,5%) Niñas 18 (37,5%)	38 >2SDS 10 > 3 SDS	No
TDAH	37 (28,9%) 45,7% mayores de 6 años actualidad	8,7 años ± 2,88 SDS (rango 4-15,1 años)	Niños 19 (51,4%) Niñas 18 (48,6%)	Combinado 20 Inatento 15 Hiperactivo 2	33 casos Metilfenidato
Cefalea	24 (18,75%)	8,31 años ± 2,41 SDS (rango 3,1 – 13 años)	Niños 11 (45,8%) Niñas 13 (54,2%)		AINE 16 AINE + Profilaxis 3 No
Déficit cognitivo*	10 (7,8%)	4,65 años ± 2,77 SDS (rango 1 – 10 años)	Niños 6 (60%) Niñas 4 (40%)	Leve 6 Intermedio 3 Severo 1	No
Déficit motor	8 (6,25%)	3,6 años ± 2,52 SDS (rango 7 meses – 9 años)	Niños 6 (75%) Niñas 2 (25%)	Torpeza motora: 5 Tetraparesia [†] Temblor esencial 2	5 casos Atención Temprana
Epilepsia	6 (4,68%)	3,88 años ± 1,15 SDS (Rango 1 año – 5,2 años)	Niños 3 (50%) Niñas 3 (50%)	Ausencia 1 Rolándica 1 Otras 4	Valproato 4 Levetiracetam 1 Politerapia 1

* Déficit cognitivo valorado por la escala Wechsler: WPPSI-III Preescolar y primaria y WISC-IV para niños considerando retraso mental leve entre 70-55, moderado 55-40, y severo 40-25.
[†] Tetraparesia espástica en paciente con encefalopatía epiléptica de inicio a los 6 meses de edad con antecedente de prematuridad 35+3 semanas de edad gestacional y asociación de NF1.

Tabla 2 Alteraciones estructurales en RM

	N.º casos	Edad media diagnóstico	Localización	Sexo	Tratamiento
Hiperintensidad T2	60 (70,5% RM) (46,8% NF1)		Ganglios basales 22 Núcleo dentado 8 cerebelo 27 Tálamo 3	Niños 29 (48,4%) Niñas 31 (51,6%)	No
Gliomas de nervio óptico	22 (25,8% RM) (17,18% NF1)	7,35 años \pm 4,11SDS (Rango 2-15años)	Unilaterales 10 Unilateral y quiasma 6 Bilateral 4 Quiasma solo 2	Niños 7 (31,8%) Niñas 15 (68,2%)	Quimio 6 (carboplatino + vincristina) Enucleación 1 Resección 1 Radioterapia 1 No
Otras alteraciones estructurales intracraneales	14 (16,47 RM) (10,93% NF1)	7,64 años \pm 3,96SDS (Rango 9 meses-15 años)	Anomalía Chiari 4 Quistes aracnoideos 3 Virchow Robin 2 Hidrocefalia 2 Cavernomatosis 1 Siringomielia 2	Niños 9 (64,3%) Niñas 5 (35,7%)	No
Neurofibromas Plexiformes	12 (9,3% NF1)	8,65 años \pm 4,26SDS (Rango 3-15,4 años)	Paraespinal 4 EESS 2 EELI 3 Tronco 1 Retroauricular 1 Cervical 1	Niños 2 (16,7%) Niñas 10 (83,3%)	Cirugía 5 (1 éxitus) Cirugía + Quimio 1 Quimio 1 No 5
Otros gliomas	4 (3,1% NF1)	6,42 años \pm 5,41SDS (Rango 2-8 años)	Hemisferio cerebral 2 Medular 1 Troncoencéfalo 1	Niños 2(50%) Niñas 2 (50%)	Cirugía 1 Trametinib tras cirugía 1 (Medular) Quimioterapia 1

Tres pacientes, presentaron clínica de dolor acompañada de otras manifestaciones como cifosis dorsal en un caso, por presencia de neurofibroma plexiforme dorsal y 2 casos claudicación y limitación de la marcha por presencia de neurofibromas plexiformes paraespinales lumbares. Un caso fue éxitus a la edad de 12 años debido al crecimiento exponencial de un neurofibroma plexiforme localizado en mediastino, recidivante a pesar de varias resecciones quirúrgicas.

La presencia de otros gliomas a nivel cerebral o de otras localizaciones fue un hallazgo incidental al realizar la RM. Dos casos por su localización y tamaño, aunque asintomáticos, fueron tratados con resección quirúrgica de glioma troncoencefálico y tratamiento de lesión medular con Trametinib (inhibidor de la proteína MEK) como uso compasivo, debido a la imposibilidad de realizar una resección quirúrgica completa tras resección parcial del mismo. En el caso de los gliomas cerebrales localizados en hemisferios, un caso de localización hipotálamica se trató con quimioterapia por clínica de síndrome diencefálico, mientras que en el otro caso se mantuvo una actitud expectante al no objetivarse crecimiento tras 9 años de seguimiento.

Discusión

La macrocefalia, considerando un perímetro craneal superior a 2 desviaciones estándar, constituye el hallazgo más frecuente en nuestra muestra: 37,5%, aunque queda algo lejos del 50-75% de casos que describen algunos autores⁹⁻¹¹. Algunos la consideran debida a la expansión de algunas estructuras cerebrales, principalmente hemisferios, que daría lugar a megaencefalia¹². Este crecimiento parecería influir y estar relacionado con los trastornos de aprendizaje, déficit de atención¹³ y crecimiento de tumores de vías ópticas¹⁴.

El diagnóstico de TDAH se ha establecido en aproximadamente el 30% de nuestros casos, y afecta al 45,7% de los niños en edad escolar controlados en la actualidad; cifras que han ido en aumento en los últimos años. En la literatura se dan cifras de entre 38 y 58,33% de los pacientes NF1^{3,15}. El diagnóstico de TDAH en nuestros casos se estableció a una edad media de 8,7 años \pm 2,88 SDS, con un rango de edades de 4 a 15 años similar a los referido en la literatura: media 10,7 \pm 2,2 SDS años y rango de 4 a 15 años¹⁶. El subtipo clínico combinado (déficit de atención e hiperactividad) es el más frecuente (alrededor del 50%)¹⁷, tal y como se da en nuestra muestra, aunque algunos autores discrepan, considerando una mayor prevalencia del subtipo inatento¹⁸. El tratamiento con metilfenidato se ha postulado como eficaz en pacientes NF1; en nuestra muestra 33 (89,1%) pacientes fueron tratados^{18,19}.

La cefalea es relativamente frecuente en estos pacientes, aunque nuestros resultados (18,75%), difieren con lo aportado por algunas series que refieren hasta el 50-60% de los pacientes respecto a grupo control²⁰. Es importante en estos pacientes descartar la presencia de alguna complicación como causa de la cefalea, en nuestra muestra presentes en 11 casos²⁰.

La discapacidad intelectual se da con mayor prevalencia en los niños NF1 comparados con la población general;

aproximadamente un 6-7% presentan un coeficiente intelectual inferior a 70²¹. Estos valores son similares a lo obtenido en nuestro estudio (7,8%) donde predomina la discapacidad intelectual leve. Algunos autores han relacionado la discapacidad intelectual con la presencia de epilepsia en pacientes NF1²²; la mitad de los pacientes con discapacidad intelectual (5 casos) de la muestra presentaban asociada alguna forma de epilepsia.

Las crisis convulsivas afectan alrededor del 6,5-9,5%²¹ de pacientes NF1, algo superior a lo obtenido en nuestros datos (epilepsia 4,68%). De inicio en la infancia como en nuestro caso (edad media diagnóstico 3,88 años \pm 1,15 SDS) y adolescencia aunque pueden aparecer a cualquier edad²³. Predominan las crisis focales, aunque pueden aparecer cuadros bien definidos como epilepsia-ausencias, síndrome de West entre otros²⁴. Por lo general la respuesta al tratamiento antiepiléptico es adecuada, aunque existen casos refractarios y que pueden precisar cirugía^{22,25}; en nuestro caso solo un paciente precisó la combinación de varios fármacos.

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de las alteraciones estructurales intracraneales. Existe controversia acerca de su indicación, algunos autores, consideran que debe realizarse al momento del diagnóstico ya que puede aportar datos al mismo, mientras que otros, consideran que debe realizarse cuando existan signos sugestivos de anomalías intracraneales²⁶. Actualmente las diferentes guías de práctica clínica establecen que la RM no se recomienda de forma rutinaria y debe realizarse cuando exista sintomatología sugestiva de complicaciones o por la identificación de una delección completa del gen NF1 que se asocia con frecuencia a anomalías cerebrales estructurales⁴. En nuestro caso se realiza cuando existen manifestaciones clínicas sugestivas de alguna lesión intracraneal y/o medular.

Uno de los hallazgos principales en los niños NF1 son las hiperintensidades en secuencias T2 en la RM cerebral, principalmente a nivel de los ganglios basales y cerebelo, que se encuentran en el 70,5% de las RM realizadas en nuestra muestra, lo que concuerda con las series con valores que oscilan 50% y el 90%⁴. Responden a áreas de vacuolización intramielínica²⁷, más frecuentes en edades precoces y con un significado clínico incierto⁴. Algunos estudios, los relacionan con la aparición de trastornos de aprendizaje y deterioro cognitivo²⁸ sin existir datos concluyentes²⁹.

Los gliomas de nervio óptico son los tumores más frecuentes del sistema nervioso central en pacientes NF1, con una prevalencia del 15-25%³⁰ comparable a los datos recogidos (17,18%). Generalmente son asintomáticos clínicamente, más frecuentes en menores de 6 años (7,35 \pm 4,11 SDS de edad media al diagnóstico en nuestro caso), pudiendo tener a partir de los 6-7 años de edad un lento crecimiento e incluso presentar regresión espontánea^{4,31}. La actitud es expectante con controles periódicos en casos asintomáticos. En casos sintomáticos puede ser precisa la quimioterapia, generalmente tratamiento de primera elección, con la combinación de fármacos como carboplatino/cisplatino, vincristina o un inhibidor de la proteína MEK. La radioterapia debe evitarse, quedando limitada su utilización tras agotar segunda y tercera línea de tratamiento con quimioterapia o inhibidores de MEK.

La cirugía se reserva para aquellos casos con gran sintomatología como proptosis, afectación estética importante y pérdida visual^{30,32}.

Cómo citar este artículo: Sánchez Marco SB, et al. Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia. *Neurología*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003>

Aquellos pacientes con glioma de vías ópticas presentan mayor probabilidad (20%) de presentar gliomas de bajo grado, generalmente astrocitomas pilocíticos o pilomixoides en otras localizaciones del sistema nervioso central³⁰. Representan un 2-3% de los pacientes NF1, cifras semejantes a las objetivadas en nuestro trabajo (3,1%).

Otras alteraciones estructurales intracraneales están presentes en aproximadamente un 5% de los pacientes NF1^{33,34}, aunque en nuestra muestra este porcentaje es ligeramente superior (10,9%).

La anomalía de Chiari tipo I, ha sido encontrada en el 5% de la población NF1³⁴, generalmente de carácter asintomático, aunque en algunas ocasiones puede ir asociada a otras manifestaciones como cefalea y dolor cervical³⁵.

Los quistes aracnoideos pueden aparecer en pacientes NF1 aunque su prevalencia es difícil de determinar; generalmente asintomáticos, pueden producir síntomas de hipertensión endocraneal, crisis convulsivas y alteraciones visuales por compresión en caso de rotura o crecimiento^{36,37}.

Si bien la presencia de cavernomas no se ha relacionado con la NF1 algunos autores han intentado establecer una relación entre estas entidades en los últimos años^{34,38}. En nuestro caso la asociación claramente es casual, por una mutación heredada del padre (cavernomatosis) y la otra de la madre (NF1).

La hidrocefalia es poco frecuente (1,5%) pero similar a los datos obtenidos por otros autores que estiman una incidencia entre el 1 y 5%³⁹. Generalmente se debe a estenosis del acueducto de Silvio por tumores como es uno de nuestros casos, o patología de base de cráneo⁴⁰.

Los neurofibromas plexiformes, aparecen con frecuencia mayor (20%) de la encontrada en nuestro estudio (9,3%). Pueden pasar desapercibidos y ser asintomáticos, fundamentalmente en la edad pediátrica, ya que su crecimiento es mayor a partir de la adolescencia, lo que puede retrasar el diagnóstico²; en nuestro caso la edad media aproximada es de 8 años y medio al diagnóstico. En el caso de ser sintomáticos, pueden ser incapacitantes y requerir tratamiento con cirugía⁴¹, como es el caso de 6 de nuestros pacientes y/o nuevas terapias como es el caso de Selumetinib, un inhibidor selectivo de la quinasa MEK 1 y 2 que parece inducir la regresión tumoral y que ha evidenciado en ensayo clínico la disminución de tamaño de los neurofibromas plexiformes en pacientes NF1⁴².

El seguimiento de nuestros pacientes se pierde por no haber una consulta específica de adultos con NF1. Debería asegurarse el control de por vida de la patología crónica, especialmente en enfermedades hereditarias y raras. Es necesario establecer adecuadas estrategias de transferencia y posterior seguimiento de pacientes a los servicios de adultos. Es de una enorme responsabilidad la adecuada información y vigilancia de los riesgos asociados, así como del asesoramiento genético y opciones de diagnóstico prenatal. El seguimiento a largo plazo y la adecuada comunicación entre especialistas de niños y de adultos son herramientas de primer orden para el mejor manejo de nuestros pacientes que así se pueden beneficiar de los continuos avances técnicos, científicos y sociales, y para el conocimiento de la evolución natural de las enfermedades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nrl.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003).

Bibliografía

- Sahin M. Neurofibromatosis type 1. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Shor NF, Behrman RE, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 3002–4. Vol. 2. 202 ed.
- Pascual-Castroviejo I. Introducción e Historia. Epidemiología: Prevalencia. En: Pascual-Castroviejo I, editor. *Neurofibromatosis*. Madrid: Fundación ONCE; 2001. p. 14–7.
- Ishenber JC, Tessler A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2013;28:45–9. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073812439435>.
- Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, North KN. Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2006;36:1048–56. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-006-0267-2>.
- Monge-Galindo L, López-Pisón J, Samper-Villagrasa P, Peña-Segura JL. Evolución de la demanda asistencial neurológica en un hospital español de tercer nivel a lo largo de 20 años. *Neurología*. 2014;29:36–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.11.005>.
- 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.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81–8. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>.
- Sánchez Marco SB, López Pisón F, Fernando Martínez R, Fuertes Rodrigo C. Importancia del seguimiento de la evolución natural de las enfermedades raras. A propósito de un caso de neurofibromatosis 1. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115:e346–8.
- Karvonen M, Saari A, Hannila ML, Lönnqvist T, Dunkel L, Sankilampi U. Elevated head circumference-to-height ratio is an early and frequent feature in children with neurofibromatosis type 1. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:97–102. <https://doi.org/10.1159/000347119>.
- Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP, Pasmans NM, de Goede-Bolder A, Niermeijer MF, 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;35:624–7. [PMC1051384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1051384/).
- Morris SM, Monroe CL, Gutmann DH. Macrocephaly is not a predictor of optic pathway glioma development or treatment in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2016;31:1540–5. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073816664659>.
- Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type

Cómo citar este artículo: Sánchez Marco SB, et al. Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia. *Neurología*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003>

- 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:810–7 [consultado 15 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/22/5/810/tab-references>.
13. Huijbregts SC, Loitfelder M, Rombouts SA, Swaab H, Verbist BM, Arkink EB, et al. Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *J Neurodev Disord.* 2015;7:32. <http://dx.doi.org/10.1186/s11689-015-9128-3>.
 14. Schindera C, Wingeier K, Goeggel Simonetti B, Diepold M, Nauer CB, Fleischhauer J, et al. Macrocephaly in neurofibromatosis type 1: a sign post for optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:2107–11. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-011-1554-2>.
 15. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:939–55. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9>.
 16. Mautner VF, Kluge L, Thakker SD, Leark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:164–70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2002.tb00780.x>.
 17. Marañón-Pérez A, Duat-Rodríguez A, Soto-Insuga V, Domínguez-Carral J, Puertas-Martín V, González-Gutiérrez Solana L. Prevalence of sleep disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurología.* 2015;30:561–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.015>.
 18. Lion-François L, Gueyffier F, Mercier C, Gérard D, Herbillon V, Kemlin I, et al. The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet J Rare Dis.* [Internet]. 2014 [consultado 4 Jun 2018];9:142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25205361>.
 19. Strand MT, Hawk L, Bubnik M, Shiels K, Pelham W, Waxmonsky J. Improving working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the separate and combined effects of incentives and stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol.* 2012;40:1193–207. <http://dx.doi.org/10.1007/s10802-012-9627-6>.
 20. Afridi SK, Leschziner GD, Ferner RE. Prevalence and clinical presentation of headache in a National Neurofibromatosis 1 Service and impact on quality of life. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:2282–5. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.37186>.
 21. Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:111–25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x>.
 22. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani M, Di Bartolo R, Morgese G, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2003;18:338–42. <http://dx.doi.org/10.1177/08830738030180050501>.
 23. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013;54:1810–4. <https://doi.org/10.1111/epl.12348>.
 24. Ferner RE, Jackson MJ. The neurofibromatoses. En: Shorvon SD, Guerrini R, Andermann F, editores. *The Causes of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 183–8.
 25. Barba C, Jacques T, Kahane P, Polster T, Isnard J, Leijten FS, et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis Type 1. *Epilepsy Res.* 2013;105:384–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.021>.
 26. Friedmann JM. Neurofibromatosis 1. En Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. *Gene Reviews*. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018 [actualizado 17 May 2018; consultado 3 Nov 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
 27. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology.* 1995;195:721–4. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.195.3.7754001>.
 28. Piscitelli O, Digilio MC, Capolino R, Longo D, Di Ciommo V. Neurofibromatosis type 1 and cerebellar T2-hyperintensities: the relationship to cognitive functioning. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:49–51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04139.x>.
 29. Roy A, Barbarot S, Charbonnier V, Gayet-Delacroix M, Stalder JF, Roulin JL, et al. Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology.* 2015;29:473–84. <https://doi.org/10.1037/neu0000151>.
 30. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:30–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.008>.
 31. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viano J, García-Segura JM, Botella MP. Neurofibromatosis tipo 1 y gliomas de vías ópticas. Una serie de 80 pacientes. *Rev Neurol.* 2008;46:530–6 [consultado 14 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2008021>.
 32. Liu GT, Katowitz JA, Rorke-Adams LB, Fisher MJ. Optic pathway gliomas: neoplasms, not hamartomas. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:646–50. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1652>.
 33. Acosta MT, Walsh KS, Kardel PG, Kutteruf RE, Bhatt RR, Bouton TC, et al. Cognitive profiles of neurofibromatosis type 1 patients with minor brain malformations. *Pediatr Neurol.* 2012;46:231–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.001>.
 34. DiMario FJ, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol.* 1998;55:500–5. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.4.500>.
 35. Pozzetti M, Belsuzarri TA, Belsuzarri NC, Seixas NB, Araujo JF. Neurofibromatosis type 1 and Chiari type 1 malformation: A case report and literature review of a rare association. *Surg Neurol Int.* 2016;7:5469–72. <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.185778>.
 36. Martínez-Lage JF, Poza M, Rodríguez Costa T. Bilateral temporal arachnoid cysts in neurofibromatosis. *J Child Neurol.* 1993;8:383–5. <http://dx.doi.org/10.1177/088307389300800417>.
 37. Wegener M, Prause JU, Thygesen J, Milea D. Arachnoid cyst causing an optic neuropathy in neurofibromatosis 1. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:497–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01431.x>.
 38. Rerat K, Parker F, Nasser G, Vidaud D, Riant F, Tournier-Lasserre E, et al. Occurrence of multiple cerebral cavernous malformations in a patient with neurofibromatosis type 1. *J Neurol Sci.* 2015;350:98–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.023>.
 39. Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugières P, Degos JD, Revuz J, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain.* 1999;122:473–81. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/122.3.473>.
 40. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viano J, Carceller-Benito F. [Aqueductal stenosis in the neuro-

Cómo citar este artículo: Sánchez Marco SB, et al. Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia. *Neurología.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003>

Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual

Silvia B. Sánchez-Marco, Javier López-Pisón, Itziar Serrano-Viñuales, Leire Troyas-Fernández de Garayalde, Miguel Lafuente-Hidalgo, Lorena Monge-Galindo

Introducción. Los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) tienen una gran predisposición a desarrollar déficit de atención. El objetivo del estudio es determinar los pacientes controlados en nuestra sección de neuropediatría con NF1 y diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), valorando la adhesión y respuesta al tratamiento.

Pacientes y métodos. Se identifica a los pacientes afectados de NF1 que siguen controlados entre el 31 de diciembre de 2015 y el 31 de junio de 2017, y de ellos, los que presentan diagnóstico de TDAH, revisando datos clínicos y de tratamiento.

Resultados. Se ha controlado a 56 pacientes afectados de NF1, con una edad media de $9,83 \pm 4,17$ años. De ellos, 23 (41%) presentan diagnóstico clínico de TDAH, con una edad media de $7,53 \pm 2,46$ años en el momento del diagnóstico. El 48,8% de los niños en edad escolar está afecto de TDAH. Todos los pacientes menos uno recibieron tratamiento con estimulantes, con un tiempo medio de tratamiento de $3,85 \pm 3,04$ años. Continúan con el tratamiento 19 pacientes de los 22 tratados (86%). Once casos refieren una clara mejoría, y ocho, una mejoría moderada.

Conclusiones. El TDAH es muy prevalente en niños con NF1. Se destaca la importancia de la identificación y el tratamiento del TDAH en niños afectados de NF1. Nuestra revisión muestra una buena adhesión al tratamiento con estimulantes, con mantenida buena respuesta en la mayor parte de los casos.

Palabras clave. Déficit de atención. Lidexanfetamina. Metilfenidato. Neurofibromatosis 1. Psicoestimulantes. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

Servicio de Pediatría. Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Serret. Zaragoza, España.

Correspondencia:
Dr. Silvia Beatriz Sánchez-Marco. Servicio de Pediatría. Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Serret. P.º Isabel la Católica, 1-3. E-50009 Zaragoza.

E-mail:
sbsanchez@salud.aragon.es

Aceptado tras revisión externa:
13.09.18.

Cómo citar este artículo:
Sánchez-Marco SB, López-Pisón J, Serrano-Viñuales I, Troyas-Fernández de Garayalde L, Lafuente-Hidalgo M, Monge-Galindo L. Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual. Rev Neurol 2019; 68: 7-10.

© 2019 Revista de Neurología

Introducción

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es una enfermedad con una prevalencia de uno por 2.700-3.000 [1] nacidos vivos, caracterizada por el crecimiento de tumores nerviosos y otras anomalías, como alteraciones cutáneas y deformidades óseas, entre otras [2]. Es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante, cuyo gen responsable (NF1) se localiza en la región pericentromérica del cromosoma 17 (17q11.2). La mitad de los casos son esporádicos originados por mutaciones *de novo* [3].

Actualmente se identifica la mutación patogénica en un 99% de los casos, lo que permite establecer el diagnóstico antes de que se cumplan dos o más de los criterios clínicos [4]:

- Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en pacientes pospuberales.
- Familiar de primer grado afecto.
- Eférides axilares o inguinales.
- Glioma óptico.
- Displasias óseas típicas.
- Dos o más nódulos de Lisch.

- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme [3,5].

Dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran los trastornos del aprendizaje, el lenguaje, la atención y la disfunción ejecutiva [6,7]. La discapacidad intelectual se da aproximadamente en el 4-8%, y trastornos del aprendizaje, el lenguaje y el pensamiento lógico, en el 30-60% [8,9]. El 30-50% de los pacientes presentan inatención, hiperactividad o impulsividad [6,7].

En la sección de neuropediatría trabajamos con una base de datos con los niños valorados desde mayo de 1990 [10,11], protocolos y hojas de información, en las que se explica a los padres, entre otras cosas, el seguimiento que se va a realizar, y en muchas de ellas, incluida la de la NF1, se señala que debemos vigilar los problemas de atención. Estas hojas obligan a los padres y a los profesionales a vigilar la inatención, que pasa más desapercibida que la hiperactividad y la impulsividad. En los últimos años ha aumentado la identificación y el tratamiento de los casos de trastorno por déficit de atención, con o sin hiperactividad.

Tabla. Tratamientos inicial y actual de los pacientes (número de casos).

	Inicial	Actual
Metilfenidato de liberación inmediata solo	8	0
Metilfenidato de liberación intermedia solo	6	4
Metilfenidato de liberación inmediata + intermedia	4	1
Metilfenidato de liberación prolongada	4	8
Metilfenidato de liberación prolongada + otros	0	0
Otras combinaciones	0	0
Lisdexanfetamina	0	6
Lisdexanfetamina + liberación inmediata	0	0

Se revisan los pacientes en control actual en nuestra sección de neuropediatría con NF1 y diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

Pacientes y métodos

A partir de la base de datos de neuropediatría [10, 11], se identificaron los pacientes afectados de NF1 en control entre el 31 de diciembre de 2015 y el 31 de junio de 2017, y de ellos, los que presentaban el diagnóstico de TDAH, revisando sus datos clínicos y de tratamiento.

En el tratamiento del TDAH utilizamos de primera elección el metilfenidato, y la formulación varía en función de la edad del niño. En los niños que no tragan (en general, menores de 8 años) se utilizan combinaciones de formulaciones de liberación intermedia y de liberación inmediata. En los niños que tragan, se usan formulaciones de liberación prolongada.

Resultados

Durante el período de estudio del 1 de enero de 2016 al 31 de junio de 2017, se controló en la consulta de neuropediatría, como primeras visitas o como revisiones, a 56 pacientes afectados de NF1, diagnosticados por genética o criterios clínicos, con una edad media de $9,83 \pm 4,17$ años. De ellos, 23 pacientes (41%) presentaban diagnóstico clínico de TDAH, con edad media en el diagnóstico de TDAH

de $7,53 \pm 2,46$ años. De estos 23 pacientes, 15 casos fueron diagnósticos de TDAH en los últimos tres años (65,2%). Once pacientes presentaban el subtipo combinado (déficit de atención + hiperactividad); nueve, el subtipo inatento, todas ellas mujeres, y tres casos, predominio hiperactivo.

Del total de 45 niños con NF1 nacidos antes del 1 de julio de 2011, niños en edad escolar, 22 tenían TDAH (48,8%), con una media de edad en el diagnóstico de $7,66 \pm 2,35$ años (rango: 6-15 años). Un niño fue diagnosticado y tratado a partir de los 4 años.

De los 23 pacientes con TDAH, 21 presentaban la mutación en el gen *NF1*. En uno de los pacientes sólo se realizó un estudio de grandes deleciones o duplicaciones, y en el otro no se identificaron mutaciones ni en secuenciación ni en MLPA.

Salvo un caso que rechazó el tratamiento tras la valoración psicopedagógica realizada en el colegio, todos recibieron tratamiento farmacológico (Tabla).

El tiempo medio de tratamiento fue de $3,85 \pm 3,04$ años (rango de edad: 2 meses a 10,5 años). Seis pacientes recibieron lisdexanfetamina tras la ineficacia del tratamiento previo o la aparición de efectos secundarios. No se utilizaron en el tratamiento fármacos no estimulantes, como atomoxetina y guanfacina.

Continuaron con el tratamiento 19 pacientes de los 22 tratados (86%). Once casos refirieron una clara mejoría (tiempo medio de tratamiento: $3,69 \pm 3,2$ años), y ocho, una mejoría moderada (tiempo medio de tratamiento: $3,91 \pm 2,86$ años). Tres casos abandonaron el tratamiento (tiempo medio de tratamiento: $1,23 \pm 1,39$ años): dos, por ausencia de efecto tras tres meses y tres años y medio, respectivamente, este último tras haber sido previamente efectivo; y otro por presentar decaimiento tras dos meses.

Los efectos secundarios fueron poco significativos: pérdida de apetito junto con insomnio en dos casos, pérdida de apetito aislada en cuatro pacientes, apatía en dos casos y presencia de tics en otros dos pacientes. Cuatro pacientes modificaron su tratamiento a lisdexanfetamina debido a los efectos secundarios.

Discusión

El TDAH es el trastorno del neurodesarrollo más prevalente. Puede darse aislado o asociado a otros trastornos, como el caso de la NF1.

Nuestra prevalencia del 48,8% de niños con NF1 en edad escolar afectados de TDAH es concordante con lo recogido en la bibliografía. La inatención se ha señalado en un 63-67% de los niños con neurofibromatosis, y el TDAH, en el 38-58,33% [1-3]. Nues-

tra hoja informativa de NF1 dice: 'la discapacidad intelectual se da en el 4-8%, y trastornos del aprendizaje, el lenguaje y la atención, en el 30-60%' y 'vigilancia de problemas de aprendizaje: apoyo psicopedagógico y/o tratamiento específico como en el TDAH'. Se ha demostrado que el tratamiento con estimulantes, actuando sobre los neurotransmisores, mejora los trastornos del aprendizaje y las funciones cognitivas, académicas y sociales en niños con NF1 [12-16].

La edad de los pacientes con NF1 en el momento del diagnóstico de TDAH en los diferentes estudios oscila entre un rango de 4 a 15 años, con una edad media en algunos casos de $10,7 \pm 2,2$ años, superior a lo obtenido en nuestro estudio ($7,53 \pm 2,46$ años), con un rango de edades muy amplio similar [15].

La alta prevalencia del TDAH, así como de otros trastornos neurocomportamentales en estos pacientes, no ha podido explicarse bien todavía. Estudios realizados en ratones modificados genéticamente han evidenciado un defecto dopaminérgico presináptico basado, según algunos autores, en la interacción de la neurofibromina y el precursor β -amiloide relacionado con los receptores dopaminérgicos (DRD3) [17]. Otros estudios más recientes asocian este déficit con una fosforilación reducida de DARPP32, expresión de VMAT2/DAT y presencia de menores niveles de la enzima responsable de la síntesis de la dopamina (tirosina hidroxilasa), sin llegar a producirse pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra [18,19].

El TDAH es una disfunción del cerebro ejecutivo que provoca un defecto de organización y control de la atención, los impulsos y las emociones. El cerebro ejecutivo no está limitado al lóbulo frontal, sino que las diferentes regiones de la corteza cerebral están densamente interconectadas, lo que explicaría la alta prevalencia del TDAH en diversas entidades, incluida la NF1 [20].

El subtipo clínico combinado (déficit de atención e hiperactividad) representa aproximadamente el 50% de los casos [7,21], tal como se objetiva en nuestro estudio, aunque existen algunas discrepancias entre autores, quienes consideran una mayor prevalencia del subtipo inatento [12].

El TDAH es el único trastorno del neurodesarrollo que tiene tratamiento farmacológico eficaz de su sintomatología nuclear; debe ser identificado y tratado bajo la premisa de tratar lo tratable. Pese a que muchos profesionales de diversos ámbitos son reticentes al diagnóstico y tratamiento del TDAH, especialmente si no son hiperactivos, impulsivos y conflictivos, en nuestra serie sólo se rechazó el tratamiento sin probarlo en un caso.

El tratamiento con metilfenidato se ha postulado como eficaz en pacientes con NF1 con TDAH. Algunos estudios han evidenciado, mediante tomografía de emisión de positrones, un incremento en los niveles de dopamina estriatal en ratones con NF1 modificados genéticamente y tratados con metilfenidato [19].

Lion-François et al [22] encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala de Conners para padres entre los pacientes con TDAH y NF1 tratados con metilfenidato en dosis bajas (< 1 mg/kg/día) comparados con el grupo placebo, y la edad media al inicio del tratamiento fue de $9,3 \pm 1,8$ años, ligeramente superior a lo objetivado en nuestro estudio. Stran et al [23] evidenciaron una mejora en la memoria de trabajo visuo-espacial de los pacientes estudiados al combinar tratamiento con dosis bajas de metilfenidato junto con apoyo psicopedagógico comparado con el grupo placebo.

La respuesta y la adhesión a largo plazo han sido valoradas por pocos autores. Mautner et al [15] y Lion-François et al [22] objetivaron una adhesión del 91% y 94%, respectivamente, al final de su estudio. En nuestro caso encontramos una adecuada adhesión al tratamiento del 86%, con un tiempo medio de $3,85 \pm 3,04$ años.

En nuestra hoja de información de TDAH se comenta: 'para comprobar su efectividad en caso de duda o tras su uso prolongado, se aconseja retirarlo un período de 10-15 días en el que se pueda apreciar dicho efecto (preferiblemente durante el curso escolar); se aconseja mantener el tratamiento mientras sea efectivo' y 'la decisión de mantener el tratamiento y su ajuste a la mejor respuesta y tolerancia, siempre orientados por los profesionales, corresponde a los padres y a los chicos a medida que se hacen mayores'. En los controles vigilamos la tolerabilidad y comprobamos la eficacia, por lo que entendemos que la adhesión al tratamiento es un buen indicador: un paciente que mantiene el tratamiento es porque le resulta claramente beneficioso.

Con frecuencia es costoso introducir los estimulantes, por algunas corrientes contrarias al TDAH en diversos profesionales de la educación y la sanidad; probablemente por ello no se han instaurado otros tratamientos. Sin embargo, creemos que en los casos que abandonan el tratamiento por cese de eficacia o por efectos secundarios deberíamos replantear, si persiste la clínica, otros tratamientos como atomoxetina y guanfacina.

Defendemos la importancia de la identificación y el tratamiento del TDAH en niños afectados de NF1. Los padres y los niños, a medida que son mayores,

bien informados y acompañados, deben ser claves en la toma de decisiones. Nuestra revisión muestra una mantenida buena respuesta al tratamiento con estimulantes en la mayor parte de los casos.

Bibliografía

1. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 939-55.
2. Sahin M. Neurofibromatosis 1. In Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Shor NF, Behrman RE, eds. *Nelson. Tratado de Pediatría*. 19 ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p 2121-3.
3. Pascual-Castroviejo I. Introducción e Historia. *Epidemiología: prevalencia*. In Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid: Fundación ONCE; 2001. p. 14-7.
4. National Institutes of Health. Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement Online 1987. URL: <http://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm>. [03.08.2017].
5. Heredia-García C. Facomatosis. Estado actual. *Medicina Balear* 2012; 27: 31-44.
6. Gang S, Lehtinen A, Huson SM, Emsley R, Trump D, Evans DG, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55: 139-45.
7. García-Peñas JJ. Trastornos de aprendizaje en la neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 1): S59-63.
8. Payne JM, North KN. Neurofibromatosis type 1. In Goldstein S, Reynolds CR, eds. *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*. New York: Guilford Press; 2011. p. 322-37.
9. Isenberg JC, Templér A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013; 28: 45-9.
10. López-Pisón J, Baldellou-Vázquez A, Rebago-Moisés V, Arana-Navarro T, Gómez-Barrera V, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. I. Presentación del trabajo y resultados generales. *Rev Neurol* 1997; 25: 1535-8.
11. Monge-Galindo L, López-Pisón J, Sampedro-Villagrana P, Peña-Segura JL. Evolución de la demanda asistencial neuropedriátrica en un hospital español de tercer nivel a lo largo de 20 años. *Neurología* 2014; 29: 36-41.
12. Rodríguez-Muñoz ME, Carrasco-Ortiz MA, Marín JL, Martorell JL. Análisis categorial y dimensional del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en población afectada de neurofibromatosis tipo 1 (NF-1): un estudio exploratorio. *Revista Argentina de Clínica Psicológica* 2014; 23: 171-8.
13. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 65: 1037-44.
14. Rietman AB, Oostenbrink R, Bongers S, Gaukema E, Van Abeelen S, Hendriksen JG, et al. Motor problems in children with neurofibromatosis type 1. *J Neurodev Disord* 2017; 19: 9-19.
15. Mautner VF, Klawe L, Thakker SD, Lark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 164-70.
16. Vaucheret-Paz E, López-Ballent A, Puga C, García-Basalo MJ, Ballester F, Ekonen C, et al. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Neurología* 2017; Apr 18. [Epub ahead of print].
17. Donarum EA, Halperin RE, Stephan DA, Narayanan V. Cognitive dysfunction in NF1 knock-out mice may result from altered vesicular trafficking of APP/DRD3 complex. *BMC Neurosci* 2006; 8: 7-22.
18. Brown JA, Emmett RJ, White CR, Yuode CM, Conyers SB, O'Malley KL, et al. Reduced striatal dopamine underlies the attention system dysfunction in neurofibromatosis-1 mutant mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4515-28.
19. Brown JA, Xu J, Diggs-Andrews KA, Wozniak DE, Mach RH, Gutmann DH. PET imaging for attention deficit preclinical drug testing in neurofibromatosis-1 mice. *Exp Neurol* 2011; 232: 333-8.
20. Van den Heuvel MP, Spoens O. An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J Neurosci* 2013; 33: 14489-500.
21. Marañón-Pérez A, Dant-Rodríguez A, Soto-Insuga V, Domínguez-Carral J, Puertas-Martín V, González-Gutiérrez Solana L. Prevalence of sleep disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurología* 2015; 30: 561-5.
22. Lion-François L, Gueyffier F, Mercier C, Gérard D, Herbillon V, Kemlin I, et al. The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 142.
23. Strand MT, Hawk L, Bubeik M, Shiels K, Pelham W, Waxmonsky J. Improving working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the separate and combined effects of incentives and stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol* 2012; 40: 1193-207.

Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience

Introduction. Patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) have a high predisposition to develop attention-deficit disorder. The aim of this study is to determine the prevalence of NF1 patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) diagnosis attending our Child Neurology Department. We assess patient adherence and medical treatment outcomes.

Patients and methods. Identification of patients with NF1 being followed up from December 31 2015 to June 31 2017 with ADHD diagnosis. Clinical and treatment data were collected.

Results. 56 patients with NF1 were enrolled in the study with a mean age of 9.83 ± 4.17 years. 23 patients (41%) were diagnosed with ADHD, mean age at ADHD diagnosis of 7.53 ± 2.46 years. School-age children with ADHD represented 48.8% of cases. All but one of the children received treatment, mean duration of treatment was 3.85 ± 3.04 years. 19 out of 22 patients (86%) continue medical treatment. Positive effects were reported by eleven patients with a moderate response in eight patients.

Conclusions. Prevalence of ADHD in patients with NF1 is high. Early diagnosis and treatment of ADHD in patients with NF1 is highlighted by this study. Our study reveals good patient adherence and medical treatment outcomes in most patients.

Key words. Attention-deficit disorder. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Central nervous system stimulants. Lisdexamphetamine. Methylphenidate. Neurofibromatosis type 1.

