



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2020-2021

**SEGUIMIENTO CLÍNICO DE NEUROFIBROMATOSIS
TIPO 1 EN EDAD PEDIÁTRICA**

Autor: MARTA RIVERA GONZÁLEZ

Tutor: RAMÓN CANCHO CANDELA

Profesor Asociado del Departamento de Pediatría. Universidad de Valladolid

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. OBJETIVOS.....	10
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	10
5. RESULTADOS.....	11
6. DISCUSIÓN.....	15
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18
9. ANEXOS Y PÓSTER.....	21

1- RESUMEN

Introducción: La Neurofibromatosis 1 (NF1) es una enfermedad multisistémica. Los síntomas son variados, existiendo una historia natural en la que algunas complicaciones asociadas son más frecuentes en edades concretas. El diagnóstico se basa en el cumplimiento de criterios clínicos de consenso.

Objetivos: Estudio del grupo de pacientes afectados de NF1 en pediatría del Hospital Universitario Río Hortega (HURH), determinando edad, criterios diagnósticos, y patologías asociadas, comparando los datos hallados con la literatura.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes afectados de NF1 pediátricos seguidos en HURH los últimos 11 años. Se recogieron datos clínicos en diagnóstico, 5 y 10 años de edad, y último control.

Resultados: Se hallaron 20 pacientes afectados de NF1; 45% de ellos mostraban antecedentes familiares de primer grado. La mediana de duración del seguimiento fue 84 meses. El 70% de los pacientes se diagnosticaron antes de los 5 años de edad. En el 100%, las manchas café con leche fue uno de los al menos dos criterios exigidos para el diagnóstico; los dos siguientes en frecuencia fueron Antecedentes familiares y efélides. El 15% de pacientes mostraba glioma óptico, pero en el 70% de pacientes se hallaron alteraciones en imagen cerebral sin significado patológico atribuible. Entre otros trastornos, 35% de los pacientes mostraban TDAH, 45% problemática escolar, y 55% escoliosis.

Conclusiones: La NF1 es una enfermedad multisistémica, con aproximadamente la mitad de casos heredados. Las manchas café con leche son la manifestación más precoz y constante. La utilidad de realización de imagen cerebral periódica es controvertida.

ABSTRACT:

Introduction: Neurofibromatosis 1 (NF1) is a multisystemic disease. Symptoms are varied, with a natural history in which some associated complications are more frequent at specific ages. Diagnosis is based on meeting clinical consensus criteria.

Objectives: Study of the group of patients with NF1 in pediatric department at the Río Hortega University Hospital (HURH), determining age, diagnostic criteria, and associated pathologies, comparing the data found with the literature.

Patients and methods: Retrospective descriptive study of pediatric NF1 patients followed at HURH over the last 11 years. Clinical data were collected at diagnosis, 5 and 10 years of age, and last control.

Results: We found 20 patients with NF1; 45% of them had a first-degree family history. The median duration of follow-up was 84 months. Seventy per cent of patients were diagnosed before the age of 5 years. In 100%, café-au-lait macules was one of at least two criteria required for diagnosis; the next two in frequency were family history and ephelides. Optic glioma was present in 15% of patients, but in 70% of patients, brain imaging alterations without attributable pathological significance were found. Among other disorders, 35% of patients showed ADHD, 45% different school problems, and 55% scoliosis.

Conclusions: NF1 is a multisystem disease, with approximately half of cases inherited. Café-au-lait macules are the earliest and most constant manifestation. The usefulness of periodic brain imaging is controversial.

2. INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), o Enfermedad de Von Recklinghausen, es una patología neurocutánea de carácter hereditario con patrón autosómico dominante y penetrancia completa que se debe a mutaciones inactivadoras del gen supresor de tumores NF1, localizado en el brazo largo del cromosoma 17(17q11.2). Se han descrito una gran cantidad de posibles mutaciones, siendo aproximadamente la mitad de casos debidos a mutaciones de novo. Se estima la prevalencia de NF1 en aproximadamente 1 caso por cada 3000 individuos. (1,2)

El gen NF1 codifica para la proteína neurofibromina, la cual está implicada en la vía de inactivación de la familia de genes RAS, relacionados con procesos de inestabilidad cromosómica y proliferación celular. Las alteraciones genéticas en este locus, implican una producción disminuida de esta proteína, lo que favorece la formación de tumores y la clínica característica de esta enfermedad. Existe importante variabilidad individual en la expresión clínica de la enfermedad, con posibilidad incluso de mutación en solo algunas líneas celulares, con mosaicismos somáticos, produciéndose NF1 segmentaria (a menudo hemicorporal) o completa en la que todas las células presentan el gen mutado. El diagnóstico diferencial suele realizarse con otras enfermedades en las que las manchas café con leche (MCL) son un signo clínico

relevante, como otras rasopatías (Neurofibromatosis tipo 2, Síndrome de Noonan, etc) (1;3)

La NF1 es una enfermedad multisistémica, con síntomas predominantes en sistema nervioso central y periférico, y en piel. Tiene un curso progresivo, con aparición de manifestaciones clínicas heterogéneas, que no siempre están presentes en todos los pacientes. Además estas manifestaciones presentan una historia natural característica, con debut de lesiones específicas típicamente en algunos periodos etarios. El diagnóstico clínico radica en el cumplimiento de criterios clínicos (Tabla 1). Dada la variabilidad de expresión clínica y las pobres correlaciones genotipo-fenotipo, el diagnóstico mediante estudio genético muestra escasa utilidad. El cumplimiento de criterios es variable; en pacientes con variantes de novo, la mayoría cumple criterios a lo largo de la infancia, con más de 2-4 años (MCL y otro). Sin embargo en pacientes con variantes heredadas, con cumplimiento directo del criterio familiar, suelen poder ser diagnosticados en primer año de vida con la aparición de MCL en primeros meses (1;2)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1
Seis o más manchas café con leche mayores a 5mm de diámetro en individuos de edad prepuberal o mayores a 15mm de diámetro en individuos de edad postpuberal
Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
Efélides axilares o inguinales
Glioma óptico
Dos o más Nódulos de Lisch
Lesiones óseas características como displasia del ala esfenoidal o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis
Antecedentes familiares de primer grado de NF1

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Neurofibromatosis tipo 1. (Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH). 1987 (modificación en 1997). El paciente debe cumplir al menos dos de estos criterios para ser diagnosticado (4)

Se revisan a continuación las **manifestaciones principales de la enfermedad.**

- **Manchas café con leche:** Suelen ser la primera manifestación, apareciendo tras el nacimiento hasta los dos-tres años de vida, estabilizándose en número y tamaño durante la infancia. Se trata de lesiones hiperpigmentadas, habitualmente de borde definido, no demasiado irregular (Figura 1). Pueden estar presentes en la población general, pero cuanto más precoz sea su aparición y mayor su número, más probable es su relación con NF1.

- **Efélides:** también denominado Signo de Crowe, se trata de múltiples efélides, de predominio en regiones axilares e inguinales, pequeñas e hiperpigmentadas. Suelen ser posteriores a las MCL.

- **Nódulos de Lisch:** Proliferaciones hamartomatosas del iris de color marrónáceo que no afectan a la visión. Suelen aparecer a partir de los 3-6 años, siendo casi constante su aparición en todos los pacientes NF1 a partir de la adolescencia.

- **Neurofibromas cutáneos:** Se trata de tumores benignos que se originan a partir de las células de Schwann de los nervios periféricos. Suelen aparecer al final de la infancia. Forman tumoraciones elevadas, blandas, pediculadas y móviles de predominio en el tronco inicialmente, para luego extenderse hacia extremidades, cuello y cara (Figura 1). Aumentan en número y tamaño con la edad y pueden producir prurito intenso. La cantidad de neurofibromas cutáneos no es predictor de gravedad de la enfermedad.



Figura 1: Imagen de manchas café con leche y neurofibromas cutáneos en paciente afecto de Neurofibromatosis tipo 1.

- **Neurofibromas plexiformes:** Tumores que se extienden a lo largo de varios fascículos nerviosos tanto superficiales como profundos, suelen aparecer desde el nacimiento y presentan rápido crecimiento durante la infancia. Aunque son histológicamente

benignos, pueden comprimir e invadir estructuras adyacentes, así como malignizar. (1;2)

- Glioma óptico: Se trata del tumor de Sistema Nervioso Central más frecuente en NF1, apareciendo en el 15-20%. Suele aparecer en niños menores de 7 años y es raro que aparezca en adultos o adolescentes, siendo más agresivo en menores de 2 años y mayores de 8. Se trata de astrocitomas de bajo grado que pueden aparecer a lo largo de toda la vía óptica. Aproximadamente la mitad son asintomáticos, pero en el resto pueden existir diversas manifestaciones neurooftálmicas (agudeza visual disminuida, estrabismo, alteraciones pupilares, proptosis, hidrocefalia y alteración de visión de colores (1;5). Las lesiones postquiasmáticas suelen ser más agresivas que las prequiasmáticas. Son también posibles alteraciones en la pubertad (precoz y retrasada) y el déficit o exceso de hormona de crecimiento como manifestaciones hipotalámicas de tumores quiasmáticos adyacentes. (1;5;6).

- Riesgo tumoral: Los pacientes NF1 tienen mayor riesgo para aparición de otros tumores, como sarcomas, tumores gastrointestinales, leucemia mielomonocítica juvenil, cáncer de mama, feocromocitomas, etc.

- Alteraciones óseas: Existen diversas alteraciones posibles como pseudoartrosis, escoliosis (Figura 2), cifosis cervical, osteoporosis y displasias óseas (en particular tibial y del ala del esfenoides). (1;2;7)

- Alteraciones antropométricas: Los pacientes con NF1 muestran macrocefalia de forma característica. Asimismo, son de promedio más bajos respecto población de referencia. Esta diferencia se acrecienta en relación con estirón puberal que suele ser menor del esperado.(1;8;9)

- Alteraciones del neurodesarrollo: Los pacientes NF1 presentan con mayor frecuencia que población general problemática cognitiva general y específica, así como problemas de aprendizaje, de funcionamiento ejecutivo, de percepción visuoespacial, y problemas en el ámbito social. También aparecen con mayor frecuencia que en el resto de la población otras alteraciones neuropsiquiátricas como la ansiedad o depresión. La mayoría de pacientes no muestran discapacidad intelectual ni capacidad límite, pero tienen aproximadamente -1DS menos de puntuación en psicometría intelectual que la media. Además existen mayores tasas de Trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) y de Autismo.

- Otras patologías neurológicas: La mayor parte de pacientes con NF1 muestran alteraciones imagenológicas en resonancia en forma de zonas focales de alteración de

señal (hiperintensidad en T2) de sustancia blanca (SB). Estas zonas son típicas en SB cerebelosa, de tronco y peritalámicas (Figura 3). Existen dudas de su relación con problemática de neurodesarrollo, en cuanto a que su mayor número hace más probable estos trastornos (1;10). Respecto la epilepsia, aunque no es una comorbilidad habitual en NF1, ésta aparece en torno a 4-13% de estos pacientes (1;11). La estenosis del acueducto de Silvio, o secuelas derivadas a compresión medular por neurofibromas, o radioterapia craneal son también posibles.

- Alteraciones cardiovasculares: Existe mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial (HTA) en esta entidad; suele tratarse de hipertensión esencial, aunque en torno a un 2% de todos los diagnósticos de HTA en NF1 se deben a estenosis de arteria renal. El feocromocitoma también puede manifestarse con alteraciones en funciones cardiovasculares (1;2).

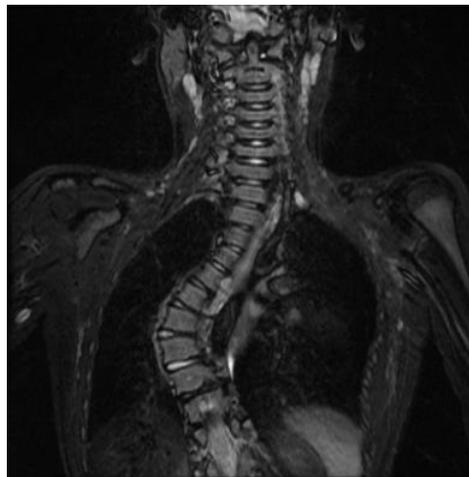


Figura 2: Imagen RMN coronal (T2) de escoliosis grave en paciente afecto de Neurofibromatosis tipo 1 (perteneciente a Caso 6).

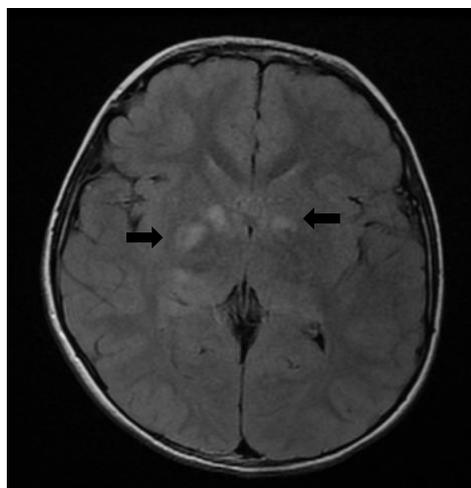


Figura 3: Imagen RMN axial (T2 Flair) de Hiperintensidades de sustancia blanca en ganglios basales y peritalámicas bilaterales (flechas) (Pertenece a Caso 1).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de esta enfermedad, presentan una cronopatología característica, de tal modo que existe un debut de algunas manifestaciones específicas en ciertos tramos de edad. Este fenómeno también produce un diferente cumplimiento de criterios según edades consideradas.

Protocolos de seguimiento

Dado el carácter relativamente predecible de algunos de los problemas de la NF1, existen diversas propuestas de protocolos de seguimiento y guía anticipatoria (12,13). El objetivo principal es el diagnóstico y manejo precoz de algunas de las comorbilidades. Este seguimiento debe ser multidisciplinar, dada la diversidad sintomática, pero es recomendable la figura de un especialista administrador del seguimiento, que suele ser el pediatra de Atención Primaria, o el especialista hospitalario en Neuropediatría y/o genética. No existe una guía única, existiendo algunos aspectos controvertidos, en particular los relacionados con la sistematización de estudios radiológicos programados versus la realización con síntomas.

De forma general, existe cierto consenso en que debe revisarse al menos anualmente a estos pacientes, con exploración física completa que incluya revisión cutánea, toma de la tensión arterial, evaluación de la progresión de crecimiento, con medidas antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico) y comparación con estándares (12;13;14). Debe realizarse evaluación oftalmológica anual en los menores de 10 años y cada dos años posteriormente (5;14). En caso de sospecha de problemática de neurodesarrollo debe intentarse realizar evaluación específica neuropsicológica en función de la disponibilidad del centro.

Tratamiento

No existe tratamiento curativo, pero sí existe manejo sintomático y de algunas complicaciones. El acercamiento quirúrgico es necesario en algunos de los tumores y de las complicaciones óseas y de los neurofibromas plexiformes; en estos últimos existe eficacia de Selumetinib, en caso de lesiones de difícil acceso o elevado riesgo. Los gliomas de vía óptica muestran cierta controversia respecto tratamiento, pero en general suele preferirse acercamiento oncológico médico y radioterápico al quirúrgico (5;14;15). En niños que presentan TDAH el acercamiento terapéutico no varía al de resto de pacientes con misma problemática de desarrollo, con eficacia aceptable de

estimulantes (10;14). Están en curso investigaciones sobre la posibilidad de tratamiento mediante terapia génica (16).

3- OBJETIVOS

- Descripción clínica de los pacientes afectos de Neurofibromatosis tipo 1 seguidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH), recogiendo datos clínicos, demográficos y antropométricos.
- Comparativa del grupo de pacientes seguidos con los datos publicados en la literatura para esta enfermedad.

4- PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes afectos de Neurofibromatosis tipo 1 seguidos en consulta externa de pediatría (Neurología Pediátrica) del HURH. Se identificó a los pacientes mediante la búsqueda en la base de datos de pacientes que elabora dicha consulta desde su puesta en funcionamiento el 9-junio-2009. Se seleccionaron todos los pacientes visitados al menos una vez con diagnóstico expreso de NF1 por cumplimiento de criterios clínicos. El número de pacientes según estos criterios de inclusión fue de 20 pacientes.

A continuación se realizó una base de datos en la que se incluyeron diferentes variables demográficas (sexo, edad) y clínicas (criterios diagnósticos y diferentes comorbilidades asociadas) de interés en el seguimiento de estos pacientes. También se incluyeron variables antropométricas (talla, peso, perímetro cefálico e Índice de Masa Corporal (IMC), y sus Z-Score para población de referencia (17;18) estableciendo 4 edades diferentes de análisis o recogida de datos: en el momento del diagnóstico, a los 5 y 10 años de edad y en el último control realizado al paciente.

El diseño del estudio, la recopilación bibliográfica, identificación y selección de pacientes, y recogida de datos fue realizada entre los meses de Diciembre de 2020 y Marzo 2021. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HURH (Anexo I). La recogida de datos se realizó por el alumno autor del estudio a partir de la revisión de historias clínicas pertenecientes a los pacientes seleccionados bajo la supervisión de su tutor, con el fin de salvaguardar la confidencialidad de los pacientes.

5- RESULTADOS:

Se incluyen en el estudio 20 pacientes afectados de Neurofibromatosis tipo 1, de los cuales, 6 fueron mujeres (30%) y 14 varones (70%). La edad en su último control en consulta osciló entre 2 años 1mes y 15 años 11meses.

- **Duración de seguimiento:** Osciló entre los 10 meses y los 134 meses (11años 2meses), siendo la mediana de la duración del seguimiento de estos pacientes en la Unidad de Neurología pediátrica de 84 meses (7 años). 12 pacientes pasaron control clínico a los cinco años de edad; 11 pasaron control a los 10 años. Solo 7 pacientes pasaron control tanto a los 5 como a los 10 años.

- **Edad de diagnóstico:** El rango osciló entre los 2 meses y los 13 años 13 meses de edad. El 70%(14/20) de los pacientes se diagnosticaron a los 5 años de edad o antes, el 25% (5/20) entre los 5 y 10 años, y el 5% (1/20) en edades posteriores a los 10 años.

- **Criterios diagnósticos:** Los criterios clínicos diagnósticos que cumplen los pacientes en cada edad de corte estudiada se presentan en la Tabla 2:

	DIAGNÓSTICO n: 20	5 años edad n: 12	10 años edad n: 11
Manchas café con leche	20 (100%)	12 (100%)	11 (100%)
Efélides	13 (65%)	9 (75%)	8 (72%)
Antecedentes Familiares	9 (45%)	6 (50%)	4 (37%)
Nódulos Lysch	8 (40%)	5 (42%)	7 (64%)
Glioma óptico	1 (20%)	3 (25%)	1 (9%)
Neufibroma plexiforme	0	1 (8%)	3 (27%)
Displasia ósea	0	0	0

Tabla 2: Frecuencia de aparición de criterios clínicos según momento del control clínico

En la figura 4 se expone el número de pacientes según criterios de enfermedad en el momento del diagnóstico.

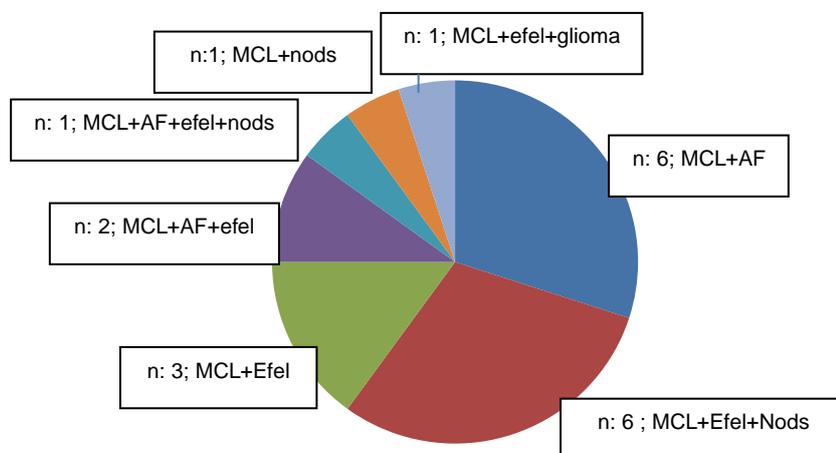


Figura 4: distribución de pacientes según criterios cumplidos al diagnóstico (MCL: manchas café con leche; Efel: efélides; Nods: nódulos; AF: antecedentes familiares)

-Alteraciones de Sistema nervioso central y desarrollo: El 85% de los pacientes (17 de 20) disponen de al menos una imagen cerebral por Resonancia. De esos 17, solo en 3 esta era normal y no mostraba alteraciones. En todos los pacientes con alteraciones en imagen de SNC existían HSB en diferentes localizaciones típicas (tronco, cerebelo, peritalámicas, etc). En 3 de los 17 pacientes con imagen se detectó glioma óptico a diferentes niveles de la vía (17,6% de los pacientes con imagen). Ninguno de los pacientes con glioma mostró alteraciones visuales, hipertensión intracraneal o proptosis, aunque dos de ellos presentaban pubertad precoz que podría estar relacionada con glioma quiasmático. El resto de pacientes no mostraba síntomas neurológicos que pudieran específicamente atribuirse a las alteraciones detectadas en imagen cerebral.

Solo uno de los 20 pacientes mostró epilepsia (focal), con buen control con oxcarbazepina.

7 de 20 pacientes (35%) mostraban Trastorno por déficit de Atención-hiperactividad formalmente diagnosticados según criterios de consenso. Uno de esos pacientes mostraba también Autismo. No pudo evaluarse capacidad intelectual de forma sistemática dado que ésta solo había sido medida de forma objetiva en un número reducido de pacientes y con métodos heterogéneos. 9 pacientes (45%) refirieron de

manera expresa problemas escolares, entendiendo como tal rendimiento académico pobre, necesidad de apoyo sustancial psicopedagógico o adaptación curricular.

- **Escoliosis:** 11 de los 20 pacientes (55%) muestran algún grado de escoliosis; tres de ellos es severa, habiendo precisado cirugía dos y estando pendiente el tercero de ella.

- **Antropometría:** Se desglosa en la tabla 3 los promedios para tres parámetros antropométricos en los controles a los 5 y 10 años de edad para los pacientes que pasaron control a esa edad. No se ha considerado análisis del Z-score al diagnóstico o en último control dado lo heterogéneo de las edades de ambas situaciones.

	5 años (n:12)	10 años (n:11)
talla	-0,49 (1,47)	0,38 (1,27)
Índice masa corporal	0 (0,9)	-0,4 (1,1)
Perímetro cefálico	0,4 (1,3)	0,6 (1,3)

Expresado como promedio del Z-score de referencia (Desviación estándar)

Tabla 3: antropometría para controles a los 5 y 10 años según valores de Z-score para población de referencia (17;18).

Paciente	sexo	Edad al diagnóstico	Criterios al diagnóstico	Alteraciones imagen cerebral	Problemas escolares	Trastorno desarrollo	Escoliosis	Z-score Per.Cefalico*	Z-score Talla*	otras comorbilidades
Caso 1	mujer	14 m	MCL+Efel+AF	Glioma óptico / HSB	No	No	Leve	0,1	-1,2	PPr
Caso 2	varón	5a1m	MCL+Efel+ Nods	HSB	Sí	TDAH	No	-0,9	-1,6	
Caso 3	varón	4a2m	MCL+Efel	No alteraciones	No	No	No	0,6	1,3	
Caso 4	varón	2a1m	MCL+AF	Glioma óptico / HSB	Sí	TDAH / TEA	Grave	1,5	-0,4	PPr
Caso 5	mujer	6a7m	MCL+AF	HSB	Sí	No	Leve	-2,1	-1,4	epilepsia
Caso 6	varón	3a6m	MCL+Efel+AF+Nods	HSB	Sí	TDAH	Grave (Cirugía)	-0,9	-1,2	
Caso 7	varón	3m	MCL+AF	RMN no realizada	No	No	No	1,2	-2,3	
Caso 8	varón	13a3m	MCL+Efel+ Nods	No alteraciones	Sí	No	Leve	-0,8	0,3	
Caso 9	varón	1a10m	MCL+AF	No alteraciones	No	No	No	0,5	-2,1	
Caso 10	varón	4m	MCL+Efel+AF	RMN no realizada	No aplicable	No	No	0,6	0	
Caso 11	varón	9a7m	MCL+Nods	RMN no realizada	No	TDAH	No	-1,4	-0,2	
Caso 12	mujer	10m	MCL+AF	HSB	Sí	TDAH	Leve	0,9	-0,4	Dism AV
Caso 13	mujer	2m	MCL+Efel	HSB	No	No	No	0,6	-0,6	
Caso 14	varón	3a1m	MCL+Efel+ Nods	HSB	No	No	No	-1,4	-2,2	
Caso 15	varón	6a7m	MCL+Efel+glioma	Glioma óptico / HSB	Sí	TDAH	Mod.(corsé)	0,9	0,8	
Caso 16	mujer	2a5m	MCL+Efel	HSB	No	No	Mod.	-0,2	-0,8	
Caso 17	mujer	3a8m	MCL+AF	HSB	Sí	TDAH	Leve	0,4	-1,4	
Caso 18	varón	4a3m	MCL+Efel+ Nods	HSB	Sí	No	Grave (Cirugía)	1,9	1,2	HTA
Caso 19	varón	3a3m	MCL+Efel+ Nods	HSB	No	No	No	0,1	-1,4	
Caso 20	varón	8a	MCL+Efel+ Nods	HSB	No	No	Leve	1,1	-0,3	

Tabla 4: Listado de pacientes registrados con resumen de información clínica (* Z-score referido a último control clínico del paciente) (MCL: manchas café con leche; Efel: efélides; Nods: nódulos; AF: antecedentes familiares; HSB: hiperintensidades de Sustancia Blanca; TDAH: trastorno por déficit de atención-hiperactividad; TEA: Trastorno Espectro Autista; Mod: moderada; PPr: pubertad precoz; Dism AV: Disminución de Agudeza Visual; HTA: hipertensión arterial)

6. DISCUSIÓN

La NF1 es una enfermedad multisistémica con una historia natural definida que configura un espectro sintomático diverso pero a la vez característico en la forma de aparición de sus síntomas principales. Se trata por otra parte de una enfermedad de elevada variabilidad clínica, por lo que existen pacientes con importante afectación en su calidad de vida, y otros en los que el grado de discapacidad, limitación y alteración de la imagen corporal es escaso. Se ha desarrollado un estudio en el que se ha descrito la sintomatología principal de los pacientes afectos seguidos en Pediatría del HURH, mostrando de forma somera el espectro sintomático de la enfermedad en edad pediátrica.

Como se indicó previamente, aproximadamente la mitad de los casos son debidos a mutaciones de novo. Los antecedentes familiares en parientes de primer grado concurren por tanto en la mitad de pacientes. En nuestro estudio presentan antecedentes familiares de NF1 el 45% (9/20) de los pacientes, por lo que se ajusta a los datos aportados en la literatura (1;2).

En relación con el diagnóstico de NF1 según criterios clínicos de consenso, la mayor parte de individuos cumplen criterios suficientes (al menos 2) para el diagnóstico de la enfermedad en edades prepuberales según la literatura. En nuestro estudio el 95% (19/20) de los individuos fueron diagnosticados en edades inferiores a los 10 años, siendo el 70 % (14/20) diagnosticados antes de los 5 años y el 25% (5/20) entre los 5 y 10 años. Un único paciente se diagnosticó durante la pubertad (13años 13 meses). Debe tenerse en cuenta que el parámetro de edad de diagnóstico está posiblemente influido por numerosos factores; es probable que los pacientes con antecedentes familiares consulten antes, dado su conocimiento de la entidad, y además la condición de antecedente familiar hace cumplir ya un primer criterio. También es posible que la edad de diagnóstico esté influida por la calidad del seguimiento extrahospitalario y la sospecha de NF1 en ámbito no experto.

Las manchas color café con leche son la manifestación clínica más precoz y frecuente según la bibliografía (1;2). Efectivamente, en nuestro estudio, es el único criterio presente en todos los casos al diagnóstico. Sin duda, este signo clínico es el de principal sospecha de NF1. Las efélides axilares también son frecuentes, pero no constantes, apareciendo en el 65% de los individuos al diagnóstico, con aparición de nuevos casos con la edad.

Los Nódulos de Lisch tienen también un carácter de aparición más tardana, y son más frecuentes en edades más cercanas a la adolescencia, siendo en el caso de nuestro estudio detectados en el 40% de individuos en el momento diagnóstico; a los 10 años de edad el 63,6% muestran este signo.

Los neurofibromas plexiformes deformantes son lesiones con un severo potencial de enfermedad y discapacidad. Combinan capacidad de deformación con alteraciones corporales marcadas en territorios sensibles (cara, cuello), potencial de compresión sobre estructuras vasculares y nerviosas, y capacidad de malignización. Se trata de una entidad poco usual en primeros años de vida que suele aparecer al final de la infancia. Efectivamente, en nuestro estudio, en el momento diagnóstico, ninguno de los pacientes presentaba este tipo de lesiones, sin embargo, en la edad de último control, el 35% (7/20) de los pacientes mostraban al menos uno.

De manera inversa, el Glioma óptico es más bien precoz, y aparece en aproximadamente en uno de cada 5 pacientes NF1 en primera década de la vida (1;5). En nuestro estudio, está presente en el 15% (3/20) de los pacientes de la muestra, habiéndose diagnosticado los tres casos antes de los 5 años de edad. La pubertad precoz es una manifestación clínica característica de estos tumores (1;5;6), apareciendo en dos de los tres pacientes afectados.

Respecto las pruebas de imagen, se comprueba como ya se ha descrito en la literatura (1;2), que la aparición de alteraciones en la imagen por Resonancia cerebral son frecuentes, pero con dudosa rentabilidad diagnóstica. Más de la mitad de los pacientes con NF1 presentan alteraciones de neuroimagen (1;2). En nuestro estudio el 82% de los pacientes presentaban hallazgos en RMN. Sin embargo solo los dos pacientes afectados de pubertad precoz con glioma óptico mostraban sintomatología quizás relacionada con estas lesiones. Estos datos justifican las dudas en la sistematización de las pruebas de imagen cerebral en el seguimiento de NF1.

Cerca de la mitad de los pacientes de nuestro estudio refirieron problemas escolares en cuanto a rendimiento y necesidad de soporte. Un tercio de todos los pacientes se encuentra afectado de TDAH. Estos datos avalan el riesgo que supone la NF1 para problemática conductual y psicopedagógica. El propósito del estudio no era el de objetivar el grado de problemática cognitiva, pero es probable que como grupo este perfil de problemas revele un patrón de menor capacidad intelectual global respecto promedio poblacional, tal como se ha descrito en la literatura (1;10).

La escoliosis se ha revelado también como una comorbilidad con un importante potencial de complicación. 55% sufren de algún grado de desviación del raquis, y el 15% o han precisado cirugía para su estabilización o están pendientes de ello. La escoliosis es una complicación con un elevado potencial de discapacidad, por su espectro sintomático (deformativo, dolor, déficits neurológicos...).

Dentro de los datos antropométricos recogidos, se han analizado solo en los momentos de control a los 5 y 10 años, ya que la edad de diagnóstico y la de último control son edades heterogéneas que no tienen relación con la historia natural sino con el momento de inicio del seguimiento en nuestro centro. Se describe en la literatura que la talla final suele estar por debajo de promedio para grupo poblacional de referencia (1;8;9). En nuestro estudio, no se ha constatado tal fenómeno, manteniendo una talla en el grupo de control a los diez años por encima de promedio. Se ha descrito también macrocefalia evolutiva en NF1, algo que solo parcialmente se constató en nuestra serie, ya que en el control de los 10 años, el z-score era de +0,6DS respecto población. No se han encontrado alteraciones en Índice de masa corporal en controles de 5 ni 10 años.

En la consulta de pediatría (Neurología pediátrica) se realiza seguimiento a todos los pacientes afectados de NF1 en edad pediátrica. No se realiza una guía sistemática y fija de seguimiento, pero se intenta realizar al menos revisión anual a todos los pacientes, en los que se incluya evaluación antropométrica, puberal, neurológica, cutánea, y de espalda, así como presión arterial. Dentro de la anamnesis siempre se evalúa situación escolar, nivel de desarrollo y conducta. No existe una política de exploraciones radiológicas fija, solicitando imagen cerebral y/o medular según síntomas y diagnósticos previos.

Nuestro estudio muestra diversas limitaciones. El tamaño muestral es pequeño, de 20 pacientes, por lo que puede no ser representativo de la población total de individuos que padecen esta enfermedad. Esta pequeña muestra además impide que haya seguimientos completos que abarquen toda la historia natural pediátrica desde periodo neonatal a la adolescencia, no siendo exactamente el mismo grupo de pacientes el controlado a los cinco años y el controlado a los diez años. Por otra parte, existe déficit de datos clínicos que pueden ser especialmente relevantes para calibrar el impacto de la enfermedad, como pueden ser Encuestas de Calidad de Vida, y evaluaciones intelectuales y neuropsicológicas de los pacientes.

7. CONCLUSIONES:

- La Neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética con manifestaciones multisistémicas, particularmente en piel, sistema nervioso y hueso, diagnosticada en base al cumplimiento de una serie de criterios clínicos.
- Se ha constatado una tasa de casos de novo (no heredados) en la serie estudiada acorde con los datos de la bibliografía (45%).
- La mayor parte de pacientes diagnosticados lo son en base a la aparición de manchas café con leche en primer año de vida junto a otro criterio, usualmente antecedentes familiares y/o efélides.
- La mayoría de pacientes presentaron alteraciones en la imagen cerebral en Resonancia, pero solo un 15% presentan glioma óptico, que es el tumor cerebral más frecuente en NF1, y con clínica relacionada con pubertad precoz, por lo que no se justifica la realización sistemática y periódica de imagen cerebral en ausencia de síntomas atribuibles a lesiones cerebrales.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Korf, BR, Lobbous P, Metrock LK. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Pathogenesis, clinical features, and diagnosis – UpToDate 2021 [Internet]. [fecha de último acceso 21-2-21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=neurofibromatosis%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=1~144&usage_type=default&display_rank=1
2. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20190660.
3. Longo JF, Weber SM, Turner-Ivey BP, Carroll SL. Recent advances in the diagnosis and pathogenesis of neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated peripheral nervous system neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(5):353–68.

4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172-178.
5. Campen CJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2018;33(1):73–81.
6. Josefson JM, Listernick R, Charrow J, Habiby RL. Growth Hormone Excess in Children with Optic Pathway Tumors Is a Transient Phenomenon. *Horm Res Paediatr* 2016; 86,: 35-38.
7. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, Phan K, Mendoza-Londono R, Blazo M, et al. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab.* 2008;94(1):105–11.
8. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2000;37(12):933–8.
9. 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):303–7.
10. Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(11):1112–6.
11. Gales J, Prayson RA. Hippocampal sclerosis and associated focal cortical dysplasia-related epilepsy in neurofibromatosis type I. *J Clin Neurosci.* 2017;37:15–9.
12. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121(3):633–42.
13. Guillén Navarro E, Martínez MJB, Galán Gómez E. Protocolo de seguimiento de la Neurofibromatosis tipo 1 [Internet]. *Aeped.es.* 2010 [fecha de último acceso 10-5-21]. Available from:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/protocolo_de_seguimiento_de_la_neurofibromatosis_tipo_1.pdf

14. Korf BR, Lobbous M, Metrock LK. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Management and prognosis – UpToDate 2021 [Internet]. [fecha de último acceso 23-2-21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-1-nf1-management-and-prognosis?search=protocolos%20de%20seguimiento%20de%20neurofibromatosis%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H196003494
15. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–42.
16. Cui X-W, Ren J-Y, Gu Y-H, Li Q-F, Wang Z-C. NF1, neurofibromin and gene therapy: Prospects of next-generation therapy. *Curr Gene Ther.* 2020;20(2):100–8.
17. Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castañé J, et al. Longitudinal pubertal growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(8):715–26.
18. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):552–69.



SEGUIMIENTO CLÍNICO DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN EDAD PEDIÁTRICA

Autor: Marta Rivera González; Tutor: Ramón Cancho Candela



INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad multisistémica de carácter hereditario y curso progresivo que en la actualidad no tiene tratamiento curativo.

Presenta manifestaciones clínicas variables entre individuos, que aparecen de forma más frecuente en periodos de edad concretos y en las que se basan los criterios diagnósticos de la enfermedad (Tabla 2).

OBJETIVOS

Descripción clínica de los pacientes afectados de NF1 seguidos en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) y comparación de los hallazgos con datos publicados en la literatura para esta enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

- 20 pacientes cumplidores de dos o más criterios clínicos diagnósticos de NF1.
- Recogida de datos clínicos, demográficos y antropométricos en cuatro edades diferentes: en el momento diagnóstico, a los 5 y 10 años de edad y en el último control.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Neurofibromatosis tipo 1.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Seis o más manchas café con leche mayores a 5mm de diámetro en individuos de edad prepuberal o mayores a 15mm de diámetro en individuos de edad postpuberal.
Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
Efélides axilares o inguinales
Glioma óptico .
Dos o más Nódulos de Lisch
Lesiones óseas características como displasia del ala esfenoidal o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.
Antecedentes familiares de primer grado de NF1.

Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH). 1987 (modificación en 1997). El paciente debe cumplir al menos dos de estos criterios para ser diagnosticado.

CONCLUSIONES

- La Neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética con aproximadamente la mitad de casos heredados a partir de un familiar de primer grado (55%) y la otra mitad de casos debidos a mutaciones de novo (45%).
- Las manchas café con leche son la manifestación más precoz y constante, estando presentes en todos los pacientes en el momento diagnóstico.
- La mayoría de pacientes presentaron alteraciones en la imagen cerebral en Resonancia Magnética, pero solo un 15% glioma óptico con clínica relacionada con pubertad precoz, por lo que no se justifica la realización sistemática de imagen cerebral en ausencia de síntomas atribuibles a lesiones cerebrales.

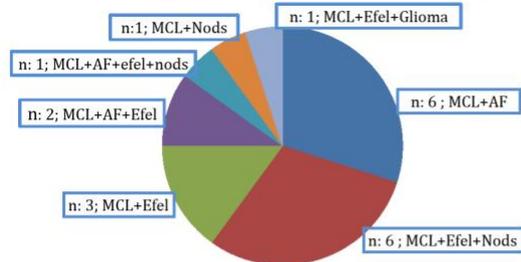
RESULTADOS

Tabla 1. Listado de pacientes registrados con resumen de información clínica.

Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Criterios al diagnóstico	Alteraciones Imagen cerebral	Problemas escolares	Trastorno desarrollo	Escoliosis	Z-score Perímetro Cefálico*	Z-score Talla*	Otros
Caso 1	Mujer	14 m	MCL+Efel+AF	Glioma óptico / HSB	No	No	Leve	0,1	-1,2	PPr
Caso 2	Varón	5a1m	MCL+Efel+ Nods	HSB	Sí	TDAH	No	-0,9	-1,6	
Caso 3	Varón	4a2m	MCL+Efel	No alteraciones	No	No	No	0,6	1,3	
Caso 4	Varón	2a1m	MCL+AF	Glioma óptico / HSB	Sí	TDAH / TEA	Grave	1,5	-0,4	PPr
Caso 5	Mujer	6a7m	MCL+AF	HSB	Sí	No	Leve	-2,1	-1,4	Epilepsia
Caso 6	Varón	3a6m	MCL+Efel+AF+Nods	HSB	Sí	TDAH	Grave (Cirugía)	-0,9	-1,2	
Caso 7	Varón	3m	MCL+AF	RMN no realizada	No	No	No	1,2	-2,3	
Caso 8	Varón	13a3m	MCL+Efel+ Nods	No alteraciones	Sí	No	Leve	-0,8	0,3	
Caso 9	Varón	1a10m	MCL+AF	No alteraciones	No	No	No	0,5	-2,1	
Caso 10	Varón	4m	MCL+Efel+AF	RMN no realizada	No aplicable	No	No	0,6	0	
Caso 11	Varón	9a7m	MCL+Nods	RMN no realizada	No	TDAH	No	-1,4	-0,2	
Caso 12	Mujer	10m	MCL+AF	HSB	Sí	TDAH	Leve	0,9	-0,4	Dismin AV
Caso 13	Mujer	2m	MCL+Efel	HSB	No	No	No	0,6	-0,6	
Caso 14	Varón	3a1m	MCL+Efel+ Nods	HSB	No	No	No	-1,4	-2,2	
Caso 15	Varón	6a7m	MCL+Efel+glioma	Glioma óptico / HSB	Sí	TDAH	Mod.(corsé)	0,9	0,8	
Caso 16	Mujer	2a5m	MCL+Efel	HSB	No	No	Mod.	-0,2	-0,8	
Caso 17	Mujer	3a8m	MCL+AF	HSB	Sí	TDAH	Leve	0,4	-1,4	
Caso 18	Varón	4a3m	MCL+Efel+ Nods	HSB	Sí	No	Grave (Cirugía)	1,9	1,2	HTA
Caso 19	Varón	3a3m	MCL+Efel+ Nods	HSB	No	No	No	0,1	-1,4	
Caso 20	Varón	8a	MCL+Efel+ Nods	HSB	No	No	Leve	1,1	-0,3	

(* Z-score referido a último control clínico del paciente) (MCL: manchas café con leche; Efel: efélides; Nods: nódulos; AF: antecedentes familiares; HSB: hiperintensidades de Sustancia Blanca; TDAH: trastorno por déficit de atención-hiperactividad; TEA: Trastorno Espectro Autista; Mod: moderada; PPr: pubertad precoz; Dismin AV: Disminución de Agudeza Visual; HTA: hipertensión arterial)

Figura 1. Distribución de pacientes según criterios cumplidos al diagnóstico



(MCL: manchas café con leche; Efel: efélides; Nods: nódulos; AF: antecedentes familiares)

Figura 2: Manchas café con leche y neurofibromas cutáneos en paciente afecto de NF1.



Figura 3: Imagen RMN de escoliosis en paciente afecto de NF1 (Caso 6).

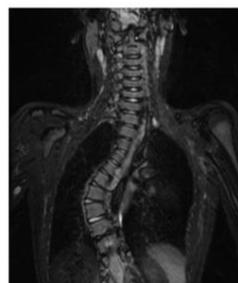
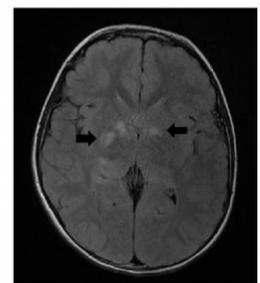


Figura 4: Imagen RMN de Hiperintensidades de sustancia blanca (flechas) en paciente afecto de NF1 (Caso 1).



REFERENCIAS

- Miller DT, Freedman D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics. 2019;143(5):e20190660.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis 1988;1:172-178.