



**FACULTAD DE MEDICINA  
GRADO EN MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

# **TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN NIÑOS CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (NF1)**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Autora:** Ana Molina García

**Tutora:** Dra. Selma Vázquez Martín.

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Valladolid, Curso Académico 2022-2023

## **ÍNDICE**

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. REVISIÓN.....	6
6. DISCUSIÓN.....	14
7. CONCLUSIONES.....	16
8. BIBLIOGRAFÍA.....	17
9. ANEXOS.....	21
10. PÓSTER.....	22

## 1. RESUMEN/ABSTRACT

**Introducción:** La neurofibromatosis tipo 1 es un trastorno genético multisistémico que confiere un riesgo elevado para los trastornos del neurodesarrollo (TND). En este estudio va a evaluarse la existencia de asociación entre ellas y cual es más prevalente.

**Material y métodos:** Revisión bibliográfica de artículos encontrados en distintas páginas de búsqueda.

**Discusión:** Se observa un aumento de la prevalencia de los TND a estudio (TEA, TDAH, DI y TA) en niños NF1. En el TEA presenta un fenotipo característico con mayor afectación no verbal, relación interpersonal y adaptación al cambio de rutinas. El TDAH es la más prevalente, no pudiendo ser capaces de determinar el fenotipo característico (inatento o combinado). Suelen presentar un CI en límite normal – bajo. En el TA, es más frecuente la alteración en ítems específicos como la lectura, deletreo y matemáticas, siendo una característica fundamental la afectación visoespacial.

**Conclusiones:** Se observa una prevalencia aumentada de los TND en NF1, siendo el TDAH la más frecuentemente asociada. Aun así, es un tema en continuo estudio, demostrando su importancia para el cribado e intervenciones precoces.

**Palabras clave:** NF1, autismo, TDAH, discapacidad intelectual, aprendizaje, niños.

**Introduction:** Neurofibromatosis type 1 is a multisystemic genetic disorder which increases the risk of presenting developmental disorders. In this study we are going to evaluate the association of those pathologies, and which one is more prevalent.

**Methods and methodology:** Systematic review of articles found in different webpages.

**Discussion:** There is an increment in the prevalence of TND in this study (ASD, ADHD, ID, learning disability) in NF1 children. ASD presented more in nonverbal impairment, interpersonal relations, and insistence on sameness. ADHD is the most common one, but the phenotype is not determined (combined or inattentive). They usually present borderline IQ. Learning disorder is often presented with impairments in items such as lecture, spelling, and math, but the hallmark of NF1 is the visuospatial disorder.

**Conclusion:** We observed an increased prevalence of TND in NF1 children, being ADHD the most common. Nevertheless, there is need for continuous study, demonstrating the importance of screening and early treatment.

**Key words:** NF1, autism, ADHD, intellectual disability, learning, children.

## 2. INTRODUCCIÓN

La **neurofibromatosis tipo 1** (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad neurocutánea multisistémica de carácter hereditario autosómico dominante con una prevalencia aproximada de 1 por cada 3000 individuos.

El gen causante de la enfermedad está localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2) y codifica una proteína supresora de tumores, la neurofibromina, que actúa inactivando la cascada Ras/MAPK y PI3K/mTOR. Las mutaciones en este gen producen una reducción o ausencia de la neurofibromina que inducirá las manifestaciones clínicas que presenta esta patología [1,2]. Hasta un 50% de los pacientes presentan mutaciones de novo, es decir, carecen de antecedentes familiares de la enfermedad.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, neurofibromas cutáneos o plexiformes, nódulos de Lisch y predisposición a tumores (glioma óptico).

Se debe sospechar la existencia de NF1 en aquellos pacientes que presenten dos o más de las siguientes manifestaciones [3] (*Anexo 1* [4]):

- Seis o más manchas café con leche (mayores de 5mm en pacientes prepuberales y mayores de 15mm en pospuberales).
- Efélides en las axilas o en los pliegues inguinales
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
- Glioma óptico
- Dos o más nódulos de Lisch o dos o más anomalías coroideas
- Lesiones óseas tales como displasia esfenoidal, incurvación tibial o pseudoartrosis
- Progenitores que cumplen criterios clínicos de NF1
- Estudio genético positivo

Para el diagnóstico de la enfermedad, podemos diferenciar entre [5]:

- Pacientes cuyos progenitores cumplen criterios clínicos de NF1 o bien cuentan con un diagnóstico genético compatible, los cuales deberán tener una o más manifestaciones típicas de la NF1, anteriormente nombradas
- Pacientes que no presentan antecedentes familiares, en los que será necesaria la presencia de al menos dos de estas manifestaciones.

Dado que se trata de una enfermedad multisistémica puede presentar otras manifestaciones que, aunque no se incluyen entre los criterios diagnósticos clásicos de la enfermedad ya referidos, pueden orientar al diagnóstico, como tumores en diferentes

localizaciones (nervios periféricos, cerebrales, mama, leucemia), epilepsia, escoliosis y/o deformidades óseas y problemas en el aprendizaje y trastornos del neurodesarrollo [3].

Dentro de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes en la NF1 se encuentran la discapacidad intelectual (DI), el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y los trastornos del aprendizaje (TA), en los que nos centraremos a lo largo de este trabajo.

Los trastornos del neurodesarrollo comprenden un grupo heterogéneo de afecciones crónicas que se manifiestan en periodos tempranos de la niñez y que, en conjunto, limitan o retrasan la adquisición de habilidades cognitivas, motoras, verbales y/o sociales del individuo. Se originan por déficits en la maduración anatómica y/o funcional del sistema nervioso central del niño, lo que genera dificultades en áreas específicas o de manera global, afectando al desarrollo y competencia personal, social, académica y funcional del niño [6].

Para la categorización de los mismos se va a utilizar el manual diagnóstico DSM-V, que los clasifica en DI y TA, TEA, TDAH y otros trastornos de la comunicación.

La **discapacidad intelectual** se define por la limitación del funcionamiento global y adaptativo de la persona secundaria a una deficiencia cognitiva y del comportamiento, presentando dificultades en el razonamiento, planificación, resolución de problemas y desempeño académico, entre otros, presentes desde la niñez o adolescencia y que afecta a su vida diaria. Engloba términos como trastorno del desarrollo intelectual y retraso global del neurodesarrollo [7]. Suele medirse mediante el cociente intelectual (CI), siendo la media poblacional de 100 con una desviación estándar de 15 puntos. Un valor inferior a 70 unido a la limitación funcional concordante de las actividades de la vida diaria, se considera una discapacidad intelectual [8].

Los **trastornos de aprendizaje** son producidos por dificultades patentes en el desarrollo de ciertas habilidades académicas tales como la lectura, escritura o matemática en niños con una capacidad y funcionamiento cognitivo en rango normal, las cuales deberían de haber adquirido durante los primeros años de escolarización [9].

El **trastorno del espectro autista** presenta deficiencias en la comunicación e interacción social asociadas a patrones repetitivos y estereotipados de comportamiento, así como restricción en los intereses y actividades del individuo [10].

El **trastorno por déficit de atención con hiperactividad** se caracteriza a su vez por síntomas de inatención e impulsividad, asociados o no a hiperactividad, interfiriendo en

el desarrollo normal del paciente afectando a las áreas cognitivas (disfunción ejecutiva), académicas, del comportamiento, emocionales y sociales del niño [11].

### 3. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es determinar la existencia o ausencia de la asociación (valorando su prevalencia) entre la NF1 con los distintos trastornos del neurodesarrollo expuestos (DI, TA, TEA, TDAH), así como cuál de ellos es el más frecuente.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una Revisión Bibliográfica de publicaciones dedicadas a los Trastornos del Neurodesarrollo en pacientes con NF1.

Se efectúa una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas en bases de datos, como PubMed, Biblioteca Cochrane, OVID, Google Scholar. Para la búsqueda se utilizan los idiomas inglés y español, siendo los criterios de búsqueda:

- Publicación realizada en los últimos 9 años (2015-2023).
- Incluyen niños o adolescentes hasta los 18 años.
- Publicaciones que contengan como diagnóstico principal la NF1.
- Trastorno del neurodesarrollo a estudio (TEA, TDAH, TA y DI), utilizando diferentes términos de búsqueda según el TND a estudio.
  - ❖ Inglés: “NF1”, “autism”, “ADHD”, “language disability”, “intellectual disability”, “learning disability”, “neurodevelopmental disorder”, “neurological manifestations”, “behaviour”.
  - ❖ Español: “NF1”, “autismo”, “TDAH”, “trastorno del lenguaje”, “discapacidad intelectual”, “trastorno del aprendizaje”, “trastornos del neurodesarrollo”, “alteraciones conductuales”.

Tras la búsqueda se excluyen aquellas que no cumplen los criterios de inclusión y aquellos que contienen información repetida, así como los cuales con información no relevante para el estudio y conocimiento de los trastornos de neurodesarrollo ligados a la NF1.

## 5. REVISIÓN

A la hora de estudiar la relación de los distintos trastornos del neurodesarrollo con la NF1, se hará de manera individual, analizándolos de manera más exhaustiva mediante la citada revisión bibliográfica (*Anexo 2*).

### 5.1 TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo con una prevalencia en la población pediátrica general del 0.8-1%.

Según diversas publicaciones [12,13], la prevalencia de autismo en pacientes con NF1 clínicamente sintomático asciende a un 13-29%. Atendiendo a las series que incluyen a los pacientes con escasas manifestaciones clínicas de NF1 o “subclínicos” (27-31% de pacientes con NF1), la prevalencia asciende al 30-56%. Estos valores son obtenidos a partir de pruebas de cribado de TEA en pacientes con NF1. De forma contraria, se realizaron estudios de prevalencia de NF1 en pacientes con TEA, situándose ésta entorno a un 25%.

Eijk et al. (2018) [12] muestran que la prevalencia de autismo es de un 10.9%, en contraposición con el estudio de Torres Nupal et al. 2017 [14] que la estima en un 14% sin que parezca relacionado con la gravedad de las manifestaciones sistémicas de la NF1. En cuanto a la preferencia por sexos, se ha observado un mayor número de varones afectados con respecto a las mujeres que en el autismo idiopático -no relacionado con NF1- (Chisholm et al. 2022 [15]).

En diversos artículos (Lubbers et al. 2022; Torres Nupal et al. 2017; Chisholm et al. 2022; Guan et al. 2023) se han estimado diferencias en las características principales del autismo en los pacientes con NF1 y sin la enfermedad. En primer lugar, se hallaron deficiencias mayores en comunicación no verbal y reconocimiento de expresiones faciales así como relaciones interpersonales, en pacientes con NF1 y TEA con respecto a aquellos con TEA sin NF1. No se observaron diferencias en el déficit de reciprocidad emocional, social ni en el contacto visual. En segundo lugar, en cuanto a los movimientos estereotipados, se observó que no había diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo sí se constata mayor dificultad en la adaptación ante cambios en rutinas habituales y presencia de intereses restringidos en más de la mitad de la cohorte, mediante cuestionario efectuado a los padres. [13,14,16,17]

Entre los test de cribado de TEA [12,15,16] realizados en distintos estudios de pacientes NF1 se utilizan el SRS (*social responsiveness scale*), ADOS-G (*autism Diagnostic observation Schedule – generic*), ADOS-2 (*autism Diagnostic observation Schedule – second edition*) y ADI-R (*autism Diagnostic interview revised*).

### SRS

Test de screening de síntomas basado en 65 ítems contestados por los padres según su interpretación sobre la cognición social, comunicación, innovación y conductas típicas del autismo. Se evalúa según T-Score, el cual si es >60 se considera leve/moderado, mientras si es >76 es grave.

El 8.7% de los pacientes (Eijk et al. 2018 [12]; Kehrer – Sawatzki et al. 2020 [18]) fueron caracterizados como clínicamente graves, mientras que un 16.5% leve/moderado, lo que lleva a una prevalencia global según ese test del 25.2%.

### ADOS-G y ADOS-2

Estudios observacionales realizados por psicólogos expertos. Evalúan la comunicación, la interacción social y las conductas repetitivas y estereotipadas.

Un 10.2% de los pacientes (Eijk et al. 2018 [12]) presentaron una clasificación de autismo, mientras que un 8.6% presentaban criterios del mismo. Sin embargo, según otros estudios (Chisholm et al. 2022 [16]), el 63% de los pacientes a estudio presentaron comportamientos moderados o graves de autismo

### ADI-R

Es una entrevista parental cuya función es identificar cualidades típicas del autismo basándose en tres dominios funcionales: reciprocidad social, comunicación y comportamientos repetitivos y estereotipados.

Según estudios (Chisholm et al. 2022 [16]), el 34% de los pacientes presentaron alteraciones tanto en los dominios sociales, como comunicativos y en conductas estereotipadas y repetitivas.

Chisholm et al. (2022) [15] explora diferencias en estos dominios entre varones y mujeres y encuentra un mayor déficit comunicativo en los primeros, lo cual puede ser explicado por la incapacidad de utilizar el lenguaje no verbal como método compensatorio para la regulación de la interacción social. Se constata una mayor intensidad de conductas estereotipadas y repetitivas y menor capacidad comunicativa en pacientes con NF1 y TEA sin relación con el género.

La asociación del autismo en pacientes NF1 con otras alteraciones del neurodesarrollo no está del todo aclarada. En algunos estudios se observa una ligera asociación con síntomas compatibles con TDAH aplicando los test ADI-R y ADOS-2 (subítems de atención, impulsividad), que se denota más claramente si se considera la información recogida mediante la escala SRS-2 (probablemente relacionada con su menor especificidad) [16].

Aquellos pacientes NF1 sin criterios de TEA que presentaron un retraso en el desarrollo del lenguaje tuvieron mayor déficit en área de comunicación social, lo que incrementaba la puntuación en las escalas de autismo, principalmente en varones [15].

## **5.2 TDAH**

La prevalencia de este trastorno en la edad pediátrica es alrededor del 5-10%, basada en la presencia de síntomas de hiperactividad/impulsividad e inatención (escalas clínicas).

Diversas publicaciones demostraron que puede llegar a estar presente en un 30-50% de los pacientes afectados de NF1. Sánchez Marco et al. (2019) [19] observaron una prevalencia del 48.8% de TDAH, lo que concuerda con bibliografía pasada. Un 58.33% de los pacientes cumplieron criterios de TDAH según DSM-IV en el estudio realizado por Vaucheret Paz et al. (2019) [20]. Potvin et al. (2015) [21] demostró una prevalencia del 45% en los pacientes de la muestra. En una publicación reciente (Sánchez Marco et al. 2022 [22]) registra un 30% de casos de TDAH en niños con neurofibromatosis, siendo de éstos, el 45.7% en edad escolar, lo cual también se observó en la publicación de Glad et al. (2021) [23].

A la hora de caracterizar el fenotipo más frecuente de la NF1, diversos estudios evaluaron la sintomatología predominante entre hiperactividad/impulsividad, inatención o fenotipo combinado. Diversas publicaciones objetivan que el fenotipo más frecuentemente descrito era el “subtipo inatento” (Vogel et al. 2017; Potvin et al. 2015), pero en contraposición con la mayoría de estudios, la cohorte estudiada por Sánchez Marco et al. (2019 y 2022) muestra mayor prevalencia del “fenotipo combinado” (hasta casi un 50%), así como en un estudio japonés (Hirabaru y Matsuo 2018), en el cual un 29.9% de los pacientes presentaron un fenotipo combinado, en comparación con el 6.8% que presentaron el inatento [19,21,22,24,25]. Este aumento del fenotipo inatento puede ser debido a que los pacientes con NF1 suelen presentar ítems de inatención sin cumplir criterios completos de TDAH (Potvin et al. 2015; Heimgärtner et al. 2019 [21,26]).

En el estudio de diferentes asociaciones del TDAH con otras patologías del neurodesarrollo, se observó que aquellos pacientes que tenían tanto NF1y TDAH presentaban un cociente intelectual menor que aquellos niños que no presentaban TDAH. Esto no significa necesariamente que estos niños presenten discapacidad cognitiva. Esto puede deberse a la mayor afectación en la atención sostenida, lo que representa un factor determinante en el desarrollo intelectual.

Muestran además déficits en la memoria de trabajo, lo que afecta al correcto desarrollo intelectual de los niños, especialmente en edades entre los 4-16 años, edades en las que se produce el mayor desarrollo, pudiendo tener consecuencias negativas a largo plazo en la inteligencia, matemáticas y lectoescritura. Por ello, se está considerando al TDAH como un factor de riesgo para deficiencia en el desarrollo intelectual. [18,21,26,27]. El estudio de Sánchez Marco et al. (2022) estableció que un 7.8% de los pacientes presentaban un descenso del cociente intelectual, siendo leve en la mayoría de los casos (CI normal –bajo o límite) [22].

Diversas publicaciones se han centrado en el tratamiento de los niños con TDAH y NF1. En estudios pasados, se observó que había una mejoría en los pacientes tratados con metilfenidato (<1mg/kg/día), evaluada con la escala de Conners (escala cumplimentada por los padres) en comparación con aquellos tratados con placebo; así como en otra publicación se observó una mejoría de la memoria de trabajo y las alteraciones visoespaciales en aquellos pacientes tratados con metilfenidato y apoyo psicopedagógico. (Sánchez Marco et al. 2019) [19].

Se ha observado que el tratamiento con estimulantes, como el metilfenidato, mejora la sintomatología de este trastorno del neurodesarrollo, así como los trastornos del aprendizaje, funciones cognitivas, académicas y sociales, así como alteraciones de la conducta (ansiedad y depresión). Tras 4 semanas de tratamiento psicoestimulante, los padres expresaban una mejoría clínica evidente en los pacientes que se mantenía tras 12 meses de tratamiento (Sánchez Marco et al. 2019; Pride et al. 2018; Vogel et al. 2017 [19,24,28]). Sánchez Marco et al. (2022) registra respuesta eficaz al tratamiento farmacológico o combinado en un 89.1% de los pacientes [22].

El estudio japonés de Hirabaru y Matsuo 2018 [25], indica una prevalencia del 40.2% de TDAH; hasta un 3.4% de los casos fueron clasificados como subtipo hiperactivo/impulsivo, 6.8% inatento y 29.9% combinado, como se ha expuesto anteriormente. Además, hubo diferencia ente varones y mujeres, con una proporción 1.6:1, ratio menor que en la población general, 2:1-9:1, lo que puede ser explicado porque las mujeres suelen presentar más características inatentas que los varones.

Además, estudió la asociación con otras patologías (autismo y dificultades intelectuales). Se observó que un 14.4% de los niños presentaban las tres alteraciones de forma comórbida, mientras que un 18.9% solamente compartían autismo y TDAH; y un 22.5% TDAH y déficits intelectuales; como se ha nombrado anteriormente, la asociación entre la discapacidad intelectual y el TDAH es mayor que la del DI y TEA en pacientes con NF1. Por lo tanto el TDAH se considera un posible factor de riesgo para DI en este grupo de pacientes.

### **5.3 DISCAPACIDAD INTELECTUAL (DI)**

La valoración psicométrica de DI se realiza a través de la medición del cociente intelectual a través de diversas escalas (las más frecuentemente utilizadas son las escalas Weschler). Cuando este cociente resulta menor de 70 es considerado sugestivo de DI, cuya prevalencia en la población pediátrica general es del 3%. Si consideramos a aquellos niños sin DI pero con necesidades o apoyos educativos específicos la prevalencia se sitúa en el 1% [29].

En la NF1, la DI es una de las complicaciones neurológicas más frecuentes, siendo ésta la primera en ser estudiada; pero hay que tener en cuenta que la DI (CI<70) es infrecuente con mayor diagnóstico de CI límite (AI – Farsi et al. 2022; Vogel et al. 2017 [24,30]). El porcentaje de DI en NF1 suele situarse entre el 4-9% de los pacientes, siendo así entre 2-3 veces más frecuente que en la población general (Smith et al. 2020; Yao et al. 2019; Parmeggiani et al. 2018; Vaucheret Paz et al. 2019; Hernández del Castillo et al. 2017; Sánchez Marco et al. 2022 [20,22,27,31–33]).

En el estudio de Hirabaru y Matsuo (2018) se aprecia que un 13.2% de los pacientes tenían DI, en comparación con estudios previos donde la prevalencia era cercana a un 6.2%. Este aumento se cree debido al método de estudio, el cual se basa en un cuestionario efectuado a los padres, con menor especificidad [25].

Se observó que presentaban un CI dentro de los rangos de normalidad, pero los valores se encontraban en el límite bajo, es decir, desplazados ligeramente a la izquierda, con una diferencia de 1 DS con la población normal compatibles con cociente intelectual límite (Smith et al. 2020; Hernández del Castillo et al. 2017; Parmeggiani et al. 2018; Sheerin y Ferner 2020; Vogel et al. 2017; Van der Vaart et al. 2016 [24,27,32–35]).

A la hora de estudiar el nivel intelectual, suelen emplearse test que evalúan la capacidad cognitiva global, lo cual puede ser contraproducente, pues hay áreas de la inteligencia que pueden estar afectadas de forma selectiva y diferencial (Potvin et al. 2015 [21]). Por

ello, para realizar un estudio más exhaustivo se evalúa el *Full – Scale IQ* (FSIQ), *Verbal IQ* (VIQ) y *Performance IQ* (PIQ).

### FSIQ

Es una puntuación derivada del *Weschler Intelligence Scales* (WISC) para evaluar la función cognitiva global de un paciente. Van der Vaart et al. (2016) refleja en pacientes NF1 una disminución de 1.1 DS en comparación con la media poblacional. Lehtonen et al. (2015) presentó un CI medio en los pacientes con NF1 de 91, en comparación con el grupo control que era de 99, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Al – Farsi et al. (2022) comparó pacientes NF1 con sus hermanos sanos, donde vio que la media del CI se situaba en 98.9, en comparación con 106.1 en sus hermanos sanos. [30,35,36].

### VIQ

Test derivado del WISC que evalúa el vocabulario y la capacidad de aprendizaje verbal. Con respecto a esta escala hay resultados dispares dependiendo de la publicación. En ciertos artículos no se demostró una diferencia significativa entre los pacientes con NF1 y el grupo control (Lehtonen et al. 2015; Vaucheret Paz et al. 2019; Potvin et al. 2015), sin dejar de evidenciar valores menores en estos ítems en los pacientes NF1 (95 en el grupo de NF1 vs 97 en el grupo control), como se observa en la publicación por Lehtonen et al. (2015) [20,21,36].

Al – Farsi et al (2022) registra diferencias significativas en su estudio, presentando una media de 93.75 en la NF1 y de 95.32 en el grupo control. Estos resultados son acordes a aquellos observados por Roy et al (2010 citado en Al – Farsi et al 2022), que presentaron una media de 92.94 en comparación con el grupo control, que obtuvo una puntuación de 104.67; así como en el estudio realizado por Plasschaert et al (2016), donde la diferencia es mayor (91.93 vs 114.12), lo cual puede ser explicado por alteraciones en el procesamiento del vocabulario, tanto receptivo como expresivo, la repetición y dificultad en la generación de las palabras [30,37].

### PIQ

Estudia la velocidad de procesamiento, capacidad espacial, atención e integración visomotora. Vaucheret Paz et al (2019) no observaron diferencias significativas. En cambio, múltiples estudios hallaron deficiencias en estas áreas (Lehtonen et al. 2015; Potvin et al. 2015; Hernández del Castillo et al. 2017; Van der Vaart et al. 2016); por ejemplo Al – Farsi et al. (2022) que presentaban una media de 91.2 los pacientes en

comparación con 103.23 el grupo control, acorde con el estudio de Lorenzo J. et al (2018 citado en Al – Farsi 2022) donde se indica un 87.79 en NF1 en comparación con 103.91, explicado por la incapacidad para el procesamiento de la información visoespacial [21,30,33,35,36] frecuente en los pacientes NF1.

## **5.4 TRASTORNO DEL APRENDIZAJE (TA)**

La prevalencia de TA en la población pediátrica general se encuentra entre el 3-6%.

En pacientes con NF1, la presencia de trastorno del aprendizaje es frecuente, aumentando a una prevalencia aproximada de 20-60% (Smith et al. 2020; Torres Nupan et al. 2017; Angelova – Toshkina et al. 2023) [14,27,38]. Corsello et al. (2018) estudio la frecuencia dependiendo de la edad, encontrando que un 53% de los pacientes entre 0-4 años presentaban dificultades en el aprendizaje académico, y un 38% de pacientes entre los 5-10 años exhibieron dificultades en el aprendizaje y escolar [39].

Independientemente de la presencia de un trastorno del aprendizaje, los niños con NF1 suelen precisar más ayuda escolar, hasta en un 75% de los pacientes, como es expuesto en las publicaciones de Vogel et al. (2017) y Angelova – Toshkina et al (2023) [24,38]. Exhiben peores resultados académicos, repiten cursos escolares (53% de los pacientes), presentando así una mayor edad en el momento de la graduación, sin progresar en ocasiones en su nivel educativo (Doser et al. 2022; Johansson et al. 2021; Doser et al. 2019) [40–42].

Los trastornos específicos del aprendizaje (TA) son aquellos en los que se observa una discrepancia ente el cociente intelectual y los resultados académicos obtenidos, los cuales son observados en un 20% de los pacientes (Bogadi et al. 2021; Vogel et al. 2017; Orraca – Castillo et al. 2014 citado en Doser et al. 2019) [24,40,43]. Ciertos ítems como lectura, deletreo y matemáticas están frecuentemente asociadas a NF1, incrementando su ocurrencia hasta en el 50-60% de los pacientes (Bogadi et al. 2021; Johansson et al. 2021; Orraca – Castillo et al. 2014 citado en Doser et al. 2019; Vernet et al. 2022) [40,42–44].

El fenotipo de los trastornos específicos de la lectoescritura (TLE) en niños NF1 no presenta diferencias con aquellos que no presentan la enfermedad, aunque aprecian diferencias en aspectos como afectación fonológica, velocidad de nominación y comprensión lectora; aquellos pacientes que presentan ambas afecciones (NF1+TLE) tienen mayor déficit en el dominio visoespacial, no estando relacionado con el CI ni con TDAH (Cutting y Levine 2011 citado en Doser et al. 2022) [41].

Arnold et al. (2018) [45] realizó un estudio en niños NF1 prelectores, para observar cuales eran los predictores de riesgo para el desarrollo de un trastorno de la lectura. Atendiendo al reconocimiento fonológico, la memoria fonológica y la capacidad de nominación, los niños con NF1 presentaban alteraciones en los 3 ítems, además de dificultad en la asociación fonema – grafema. Observó que 1/3 de los pacientes tenían valores por debajo de la media en el reconocimiento fonológico, y que el 23% presentaban dificultades significativas en la memoria fonológica. La nominación se encontraba afectada en 1/4 de los pacientes NF1. Este estudio permitió dictar que el reconocimiento y memoria fonológicas eran predictores de riesgo, presentando así un 5.6 más de riesgo para desarrollar alteraciones en la lectura, siendo así útiles como método de cribado. La dificultad para asociar “sonido – letra” fue considerada como el mayor predictor para la afectación en el deletreo en los niños pequeños, afectando de esta manera al aprendizaje del abecedario.

En cuanto a la afectación en la lectura, hasta un 67% de los pacientes NF1 en edad escolar presentan afectación en la lectura de una sola palabra, siendo además muy frecuente la presencia de dificultad en la comprensión lectora.

Vernet et al. (2022) vio que el 41% de sus pacientes presentaban peor capacidad de fluencia y precisión lectoras lo que proporcionaba un mayor riesgo para la aparición de TLE [44]. Un 70% de los pacientes de su estudio presentaban dificultades en el DEM – test (consiste nombrar filas y columnas de números, nominación y atención), evidenciando así mayores déficits en el procesamiento visual. Además de ello, solían cometer más errores de omisión posiblemente delimitados por inmadurez o imprecisión en el control de los movimientos oculares o dificultades en la atención visual. Un 31% presentaron ambas alteraciones, siendo así más frecuente la alteración de la lectura en aquellos pacientes con afectación en el procesamiento visual [44].

La característica considerada fundamental en los niños con NF1 es la **afectación visoespacial**, siendo frecuentes los déficits en el análisis, aprendizaje y memoria espacial, integración viso – motora y organización perceptiva. Se estudia con el JLO (*Judgment of Line Orientation*), RCFT (*Rey Complex Figure Test*, reproducción de una figura sin significado, no conocida) y CANTAB (*Cambridge Automated Neuropsychological Test Assessment Battery*), observando en dichos test una diferencia significativa en comparación con el grupo de estudio (Angelova – Toshkina et al. 2023; Bogadi et al. 2021; Torres Nupan et al. 2017; Bulgheroni et al. 2019; Vogel et al. 2017) [14,24,38,43,46]. Esta afectación es independiente del TDAH y del CI , pero

muestra correlación en pacientes con NF1 y trastorno de la lectura (Cutting y Levine 2011 citado en Doser et al. 2022) [41].

## DISCUSIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 es un trastorno genético que confiere un riesgo elevado para el padecimiento de trastornos del neurodesarrollo [24].

En cuanto al **TEA** en NF1 la prevalencia es elevada, entorno al 25%, en comparación con el autismo idiopático, con cifras del 0.8-1%. Afecta más a varones aunque si analizamos aquellos varones y mujeres con NF1 de manera individual no se aprecia un incremento del riesgo determinado por el sexo (Chisholm et al. 2022 [16]). Entre las diferencias encontradas en el fenotipo clínico en TEA+NF1 con respecto a los TEA idiopáticos, se demuestra la menor alteración en la reciprocidad social, emocional y contacto visual, con mayor afectación en áreas no verbales, expresiones faciales y relaciones interpersonales, y adaptación al cambio de rutinas. Este fenotipo característico permite un diagnóstico precoz de TEA en los pacientes NF1 y, en consecuencia, priorizar la intervención terapéutica, así como establecer el seguimiento más adecuado en aquellos pacientes subclínicos que no cumplen aún criterios de NF1.

El **TDAH** presenta una prevalencia del 30-50% de los pacientes, siendo más frecuente el diagnóstico en edad escolar. Es más frecuente en varones, pero con un menor ratio que en el TDAH idiopático, debido a que las mujeres en población pediátrica general muestran predominantemente el fenotipo inatento, característica común en los pacientes con NF1, independientemente de la presencia de TDAH. En cuanto al fenotipo característico (subtipos inatento o combinado) de TDAH en NF1 no es posible llegar a conclusiones a partir de los estudios analizados, precisando mayor investigación a este respecto, teniendo en cuenta que la inatención es un hallazgo constante en el paciente con NF1 con o sin TDAH comórbido.

Entre los trastornos de neurodesarrollo asociados a TDAH y NF1 se encuentran la discapacidad intelectual, siendo el TDAH un factor de riesgo independiente, debido a la mayor afectación en áreas cognitivas fundamentales como la atención sostenida y la memoria de trabajo.

El metilfenidato, al igual que el TDAH idiopático, presenta respuesta llamativa en dichos pacientes. No se demuestra mayor asociación con TEA en pacientes con NF1 y TDAH.

La **discapacidad intelectual** muestra una prevalencia del 4-9% en pacientes NF1, detectándose en mayor frecuencia valores de CI en límite normal- bajo (desviación izquierda 70-85) siendo menor la presencia de CI < 70.

El **trastorno del aprendizaje** se encuentra en un 20-60% de los pacientes NF1, prevalencia muy variable atendiendo a los criterios empleados (TA específicos -20%- versus bajas puntuaciones en ítems específicos como alteración en la lectura, deletreo y matemáticas -50-60%-). Hasta un 75% de los pacientes NF1 necesitará ayuda escolar. No se observan diferencias fenotípicas con respecto al TLE idiopático, siendo la característica más definitoria de la NF1 el **trastorno visoespacial**, muy ligado a la patología. Como predictores de TLE se reconocen la alteración en el reconocimiento y memoria fonológica -RR 5.6- y el déficit en la asociación de fonema-grafema como mayor predictor de alteración en el deletreo. Esto demuestra la necesidad de un estudio temprano en estos pacientes, evaluando aquellos que presenten déficits en estas áreas, introduciendo intervenciones tempranas para así disminuir o retrasar la aparición de complicaciones académicas y de aprendizaje global (Arnold et al. 2018 [45]).

El cribado y diagnóstico temprano de los TA en pacientes NF1 mediante el seguimiento estrecho de su desarrollo psicomotor y académico, especialmente en edades comprendidas entre 4-14 años posibilita un tratamiento pedagógico y logopédico adaptados (Yao et al. 2019; Hernández del Castillo et al. 2017; Smith et al. 2020 [27,31,33]) permitiendo un mejor desempeño global futuro.

Vernet et al. (2022) expuso que el TLE está infradiagnosticado en esta población de pacientes, lo que puso en relación con la falta de cribado y análisis de áreas como la capacidad visoespacial, afectada característicamente en NF1.

Una de las limitaciones de los estudios reseñados, es la utilización de un único test para el cribado o diagnóstico de los trastornos de neurodesarrollo en NF1. Se basan principalmente en cuestionarios realizados a los padres para su categorización, siendo más frecuentes los sesgos en este caso. Se recomienda el uso de test tanto de cribado como observacionales para poder tener una visión más exacta de la patología en cuestión, ya que el uso exclusivo de test de cribado conduce a una sobreestimación de los resultados. Añadida a la aplicación de escalas y cuestionarios psicométricos diversos, se recomienda adjuntar la información aportada por la familia, profesionales médicos y sanitarios y profesores y terapeutas, que refleja mejor el funcionamiento del niño con NF1 en los distintos ámbitos y situaciones, consiguiendo así una imagen más global de los síntomas que presenta y de su repercusión real (Morotti et al. 2021; Eijk et al. 2018; Roy et al. 2021)[12,47,48]. En cuanto a la discapacidad intelectual, una

limitación en los distintos estudios es el uso exclusivo de la escala *Full – Scale IQ* (FSIQ), que puede aportar una información sesgada dado que no considera los diferentes dominios cognitivos y sus diferencias, debiendo aplicarse otras escalas anexas, consiguiendo así un fenotipo más detallado de afectación en cada paciente (Potvin et al. 2015 [21]).

Otra limitación encontrada es la presencia de pequeños grupos muestrales, pudiendo no ser representativa de toda la población pediátrica con NF1, recomendándose un alcanzar mayor tamaño muestral en futuros estudios. Además, los pacientes NF1 incluidos en múltiples estudios son aquellos que ya presentan algunos criterios de TND sobreestimando por tanto la prevalencia de los mismos en dichos grupos.

Roy et al. (2021) observó los TND suponían una afectación en la calidad de vida de los pacientes, reseñando la importancia de atención temprana, minimizando su repercusión, en un intento de alcanzar un desarrollo madurativo adecuado [48].

Al – Farsi et al (2022) recomienda la intervención temprana en pacientes con CI bajo para disminuir la diferencia funcional entre los niños con NF1 y los que no lo padecen, por lo que se propone la caracterización de la capacidad intelectual del niño NF1 para optimizar el cuidado de cada paciente en las distintas área de funcionamiento (personal, social, académico, emocional, comunicativo...), así como la monitorización de los hitos cognitivos selectivamente, para evitar su disfunción académica [30].

Por ello, es fundamental la intervención temprana en dichos pacientes empleando, no solo tratamientos médicos, sino aportando asesoramiento neuropsicológico, psicoterapia, terapia ocupacional y apoyos escolares, de una manera multidisciplinar.

## CONCLUSIONES

El estudio de la NF1 y su relación con los trastornos del neurodesarrollo (TND) está cobrando importancia en la última década, dada la relación existente entre ellos.

Los TND objeto de estudio mostraban una **prevalencia mayor** en niños con NF1 que evidencia su posible asociación fisiopatológica (genética, funcional y/o anatómica).

El TND más frecuentemente asociado a la NF1 es el **TDAH**, presente en casi un 60% de los pacientes, siendo necesario mencionar que la **afectación visoespacial** es una característica distintiva de la patología, ítem fundamental en la valoración psicométrica de estos pacientes.

Esto muestra la importancia de una continuación en el estudio de estas patologías, pudiendo así realizar un cribado de las mismas e introducir las intervenciones necesarias de una manera precoz, intentando llegar a un adecuado desarrollo madurativo.

Aun así, es un campo en estudio, debido a la discrepancia en resultados de distintas publicaciones, métodos de estudio y estadiaje de los pacientes, recomendando el uso de distintas escalas y test diagnósticos complementarios, tanto de cribado como observacionales, valorando de manera completa y exhaustiva las distintas afectaciones y las características diferenciales de cada cohorte de pacientes integrando además la información de la familia, clínicos y profesores a su cargo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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:e20190660.
2. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci* 2021;22:5850.
3. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 [Internet]. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 2022 oct 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
4. Gómez M, Batista O. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y su diagnóstico molecular como estrategia del diagnóstico diferencial y a edades tempranas. *Revista médica de Chile* 2015;143:1320-30.
5. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Human Genetics* 2022;141:177.
6. Ludyga S, Pühse U, Gerber M, Kamijo K. How children with neurodevelopmental disorders can benefit from the neurocognitive effects of exercise. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021;127:514-9.
7. Mulas F, Rojas M. [Intellectual developmental disability overlapping with autism spectrum disorder and attention deficit-hyperactivity disorder]. *Medicina (B Aires)* 2018;78 Suppl 2:63-8.
8. Lee K, Cascella M, Marwaha R. Intellectual Disability [Internet]. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2023 abr 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547654/>
9. Specific learning disorders in children: Clinical features - UpToDate [Internet]. [citado 2023 abr 10]; Available from: [https://www.uptodate.com.ponton.uva.es/contents/specific-learning-disorders-in-children-clinical-features?search=trastornos%20del%20aprendizaje&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com.ponton.uva.es/contents/specific-learning-disorders-in-children-clinical-features?search=trastornos%20del%20aprendizaje&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1)

10. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Evaluation and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 2023 abr 10];Available from: [https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-evaluation-and-diagnosis?search=autismo&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-evaluation-and-diagnosis?search=autismo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1)
11. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 2023 abr 10];Available from: [https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis?search=adhd&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H1](https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis?search=adhd&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1)
12. Eijk S, Mous SE, Dieleman GC, Dierckx B, Rietman AB, de Nijs PFA, et al. Autism Spectrum Disorder in an Unselected Cohort of Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *J Autism Dev Disord* 2018;48:2278-85.
13. Lubbers K, Stijl EM, Dierckx B, Hagenaar DA, ten Hoopen LW, Legerstee JS, et al. Autism Symptoms in Children and Young Adults With Fragile X Syndrome, Angelman Syndrome, Tuberous Sclerosis Complex, and Neurofibromatosis Type 1: A Cross-Syndrome Comparison. *Front Psychiatry* 2022;13:852208.
14. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, López Cabra CA, Herrera Gomez PM. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Pediatr* 2017;5:227.
15. Chisholm AK, Lami F, Haebich KM, Ure A, Brignell A, Maloof T, et al. Sex- and age-related differences in autistic behaviours in children with neurofibromatosis type 1. *J Autism Dev Disord* [Internet] 2022 [citado 2023 abr 12];Available from: <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05571-6>
16. Chisholm AK, Haebich KM, Pride NA, Walsh KS, Lami F, Ure A, et al. Delineating the autistic phenotype in children with neurofibromatosis type 1. *Mol Autism* 2022;13:3.
17. Guan L, Li J, Zhang Z, Huang A, Ke X. Neurofibromatosis Type I and autism spectrum disorder caused by deletion of the NF1 gene: A case report. *Asian Journal of Psychiatry* 2023;84:103544.
18. Kehrer-Sawatzki H, Kluwe L, Salamon J, Well L, Farschtschi S, Rosenbaum T, et al. Clinical characterization of children and adolescents with NF1 microdeletions. *Childs Nerv Syst* 2020;36:2297-310.
19. Sanchez-Marco SB, Lopez-Pison J, Serrano-Vinuales I, Troyas-Fernandez de Garayalde L, Lafuente-Hidalgo M, Monge-Galindo L. [Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience]. *Rev Neurol* 2019;68:7-10.
20. Vaucheret Paz E, López Ballent A, Puga C, García Basalo MJ, Baliarda F, Ekonen C, et al. Pacientes con neurofibromatosis tipo 1: perfil cognitivo y trastornos en funciones cerebrales superiores en la edad pediátrica. *Neurología* 2019;34:353-9.
21. Potvin D, Hardy KK, Walsh KS. The Relation Between ADHD and Cognitive Profiles of Children with NF1. *J Pediatr Neuropsychol* 2015;1:42-9.
22. 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. *Neurología (English Edition)* 2022;37:325-33.

23. Glad DM, Casnar CL, Yund BD, Lee K, Klein-Tasman BP. Parent Reported Social Skills in Children with Neurofibromatosis Type 1: Longitudinal Patterns and Relations with Attention and Cognitive Functioning. *J Dev Behav Pediatr* 2021;42:656-65.
24. Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017;59:1112-6.
25. Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics International* 2018;60:70-5.
26. Heimgärtner M, Granström S, Haas-Lude K, Lark RA, Mautner VF, Lidzba K. Attention Deficit Predicts Intellectual Functioning in Children with Neurofibromatosis Type 1. *International Journal of Pediatrics* 2019;2019:e9493837.
27. Smith TF, Kaczorowski JA, Acosta MT. An executive functioning perspective in neurofibromatosis type 1: from ADHD and autism spectrum disorder to research domains. *Childs Nerv Syst* 2020;36:2321-32.
28. Pride NA, Barton B, Hutchins P, Coghill DR, Korgaonkar MS, Hearps SJC, et al. Effects of methylphenidate on cognition and behaviour in children with neurofibromatosis type 1: a study protocol for a randomised placebo-controlled crossover trial. *BMJ Open* 2018;8:e021800.
29. Discapacidad intelectual - Pediatría [Internet]. Manual MSD versión para profesionales [citado 2023 abr 29]; Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-del-aprendizaje-y-del-desarrollo/discapacidad-intelectual>
30. Al-Farsi FAH, Al-Alyani OBS, Al-Kumzari A, Al-Saadi T. Systemic Review and Meta-analysis of the Intellectual Integrity of Children with Neurofibromatosis Type 1. *World Neurosurgery* 2022;157:69-74.
31. Yao R, Yu T, Xu Y, Yu L, Wang J, Wang X, et al. Clinical Presentation and Novel Pathogenic Variants among 68 Chinese Neurofibromatosis 1 Children. *Genes* 2019;10:847.
32. Parmeggiani A, Boiani F, Capponi S, Duca M, Angotti M, Pignataro V, et al. Neuropsychological profile in Italian children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and their relationships with neuroradiological data: Preliminary results. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018;22:822-30.
33. Hernández del Castillo L, Martínez Bermejo A, Portellano Pérez JA, Tirado Requero P, Garriz Luis A, Velázquez Fragua R. Rendimiento neuropsicológico en la neurofibromatosis tipo 1. *An Pediatr (Barc)* 2017;87:73-7.
34. Sheerin UM, Ferner RE. Neurological Complications in NF1 [Internet]. En: Tadini G, Legius E, Brems H, editores. *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1*. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 2023 abr 28]. página 189-206. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92450-2\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92450-2_13)
35. van der Vaart T, Rietman AB, Plasschaert E, Legius E, Elgersma Y, Moll HA. Behavioral and cognitive outcomes for clinical trials in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2016;86:154-60.
36. Lehtonen A, Garg S, Roberts SA, Trump D, Evans DG, Green J, et al. Cognition in children with neurofibromatosis type 1: data from a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2015;57:645-51.
37. Plasschaert E, Van Eyllen L, Descheemaeker MJ, Noens I, Legius E, Steyaert J. Executive functioning deficits in children with neurofibromatosis type 1: The influence of intellectual

and social functioning. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2016;171:348-62.

38. Angelova-Toshkina D, Decker JA, Traunwieser T, Holzapfel J, Bette S, Huber S, et al. Comprehensive neurological evaluation of a cohort of patients with neurofibromatosis type 1 from a single institution. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;43:52-61.
39. Corsello G, Antona V, Serra G, Zara F, Giambone C, Lagalla L, et al. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr* 2018;44:45.
40. Doser K, Kenborg L, Andersen EW, Bidstrup PE, Kroyer A, Hove H, et al. Educational delay and attainment in persons with neurofibromatosis 1 in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2019;27:857-68.
41. Doser K, Belmonte F, Andersen KK, Østergaard JR, Hove H, Handrup MM, et al. School performance of children with neurofibromatosis 1: a nationwide population-based study. *Eur J Hum Genet* 2022;30:1405-12.
42. Johansson E, Kallionpää RA, Böckerman P, Peltonen J, Peltonen S. A rare disease and education: Neurofibromatosis type 1 decreases educational attainment. *Clinical Genetics* 2021;99:529-39.
43. Bogadi M, Bakija I, Kaštelan S, Kasun B. Transdisciplinary Approach in Type I Neurofibromatosis - Review of Psychiatric Disorders. *Psychiatr Danub* 2021;33:1254-60.
44. Vernet M, Jover M, Bellocchi S, Maziero S, Jucla M, Tallet J, et al. Visual-processing deficits in children with neurofibromatosis type 1: A clinical marker of reading difficulties. *Eur J Paediatr Neurol* 2022;38:25-32.
45. Arnold SS, Payne JM, Lorenzo J, North KN, Barton B. Preliteracy impairments in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2018;60:703-10.
46. Bulgheroni S, Taddei M, Saletti V, Esposito S, Micheli R, Riva D. Visuoperceptual Impairment in Children with NF1: From Early Visual Processing to Procedural Strategies. *Behav Neurol* 2019;2019:7146168.
47. Morotti H, Mastel S, Keller K, Barnard RA, Hall T, O'Roak BJ, et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2021;63:226-32.
48. Roy A, Roulin JL, Gras-Le Guen C, Corbat ML, Barbarot S. Executive functions and quality of life in children with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:420.

## 11. ANEXOS

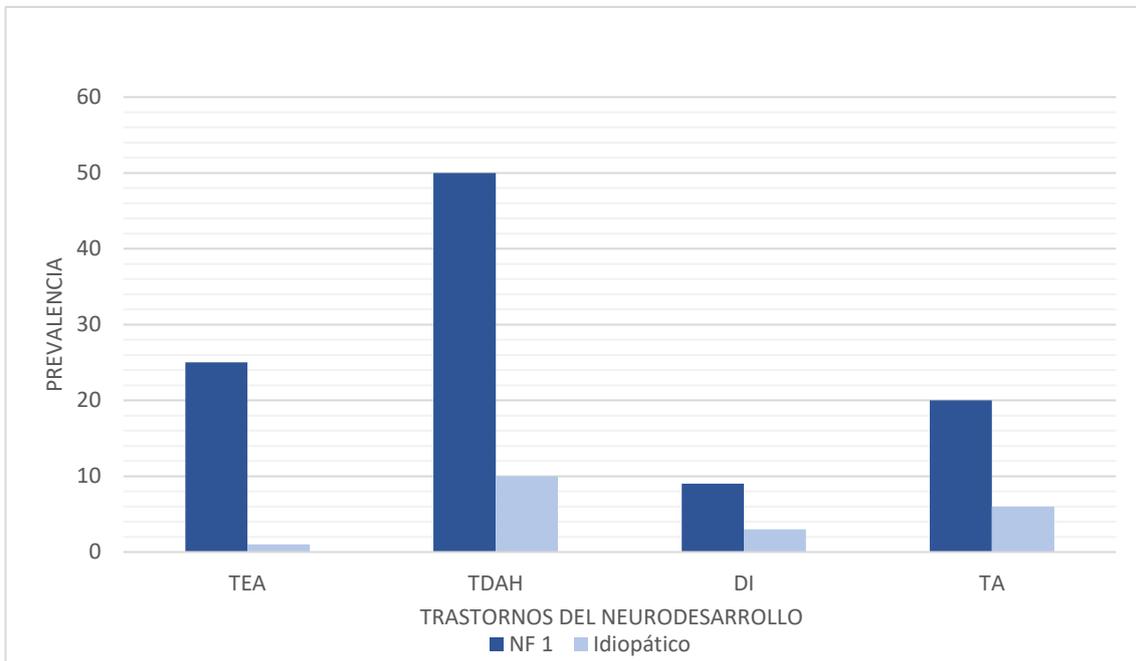
### Anexo 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS NF1
Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en postpuberales
Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
Efélides axilares o inguinales (signo de Crowe)
Glioma del nervio óptico
Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas de iris)
Lesiones óseas típicas (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis)
Antecedentes de NF1 en padres o hermanos

Si 2 o más de estos criterios son encontrados en un individuo, se realiza el diagnóstico de NF1.

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de la NF1, basados en los criterios NIH.**

### Anexo 2.



**Autora:** Ana Molina García  
**Tutora:** Dra. Selma Vázquez Martín  
 Servicio de Pediatría. HCUV

## INTRODUCCIÓN

La **NF1** es una enfermedad neurocutánea multisistémica de carácter hereditario autosómico dominante, afectando a la codificación de la neurofibromina, induciendo su disminución, y en consecuencia, las manifestaciones clínicas que presenta (véase los criterios diagnósticos en la *Tabla 1*).

Los **trastornos del neurodesarrollo** son afecciones crónicas que se manifiestan en periodos tempranos de la niñez que limitan o retrasan la adquisición de habilidades cognitivas, motoras, verbales y/o sociales. Su caracterización se realizará según el manual diagnóstico DSM – V. Entre ellos se encuentran:

- **TEA - Autismo:** Deficiencias en la comunicación e interacción social, asociadas a patrones repetitivos y estereotipados del comportamiento, así como restricción de intereses.
- **TDAH:** Síntomas de inatención e impulsividad, asociados o no a hiperactividad.
- **Discapacidad intelectual:** Limitación del funcionamiento global y adaptativo, provocando dificultades en el razonamiento, planificación, resolución de problemas y desempeño académico.
- **Trastorno del aprendizaje:** Dificultades en el desarrollo de ciertas habilidades académicas como la lectura, escritura o matemáticas.

## RESULTADOS

Tras la revisión de los artículos encontrados en relación a los trastornos del neurodesarrollo en niños con NF1 y controles sin NF1, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

### Autismo

- Prevalencia media de 25% en niños NF1, en comparación con el 0.8-1% en el autismo idiopático. Afecta principalmente a varones.
- Fenotipo característico: Mayor afectación en la comunicación no verbal y reconocimiento de expresiones faciales, así como relaciones interpersonales, en la adaptación ante cambios de rutina y presencia de intereses restringidos.
- Utilización de test de cribado, como el SRS, ADOS-G y ADOS-2.
- Asociaciones con otros trastornos del neurodesarrollo no claramente estudiada.

### TDAH

- Prevalencia media de 30-50% en niños NF1, en contraposición con el 5-10% de aquellos pacientes sin NF1. Afecta más a varones (1.9:1), con una diferencia menor que en el TDAH idiopático.
- Fenotipo característico: Discapacidad de estudios, predomina el “subtipo inatento” o el “subtipo combinado”. Se cree debido a la mayor presencia en escalas psicométricas de ítems de inatención en pacientes con NF1 sin cumplir criterios completos de TDAH.
- Tratamiento con metilfenidato es igualmente eficaz.

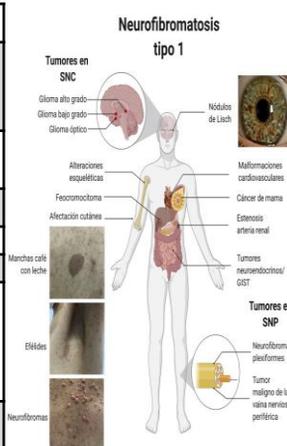
### Discapacidad intelectual

- Prevalencia media de 4-9% en niños con NF1, siendo en pacientes sin NF1 del 3%.
- Cociente intelectual (CI) normal – bajo (límite). El CI<70 es poco frecuente.
- Asociación con el TDAH, considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de discapacidad intelectual o presentar un CI menor.

### Trastorno del aprendizaje

- Prevalencia media de un 20%, en relación con el 3-6% de la población pediátrica general. El porcentaje aumenta al 50-60% si se atiende a ítems específicos como la lectura, deletreo y las habilidades matemáticas.
- Peores resultados académicos, mayor edad de graduación, repiten cursos escolares. Mayor afectación fonológica, velocidad de nominación y comprensión lectora
- Factores de riesgo: Resultados inferiores en el reconocimiento y memoria fonológica son predictores de riesgo para desarrollar alteraciones de la lectura; los fallos en la asociación grafema – fonema son predictores para la afectación del deletreo.
- **Trastorno visoespacial:** Característica fundamental de la NF1. Frecuentes los déficits en el análisis, aprendizaje y memoria espacial, integración viso – motora y organización perceptiva.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS NF1
Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en postpuberales
Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
Efélides axilares o inguinales
Glioma del nervio óptico
Dos o más nódulos de Lisch
Lesiones óseas típicas (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis)
Antecedentes de NF1 en padres o hermanos



**Imagen 1.** Síntomas NF1.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos NIH de NF1 (4).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una Revisión Bibliográfica con búsqueda en las diferentes bases de datos sobre la presencia o no de trastornos del neurodesarrollo (autismo, TDAH, discapacidad intelectual y trastorno del aprendizaje) en niños NF1.

### Criterios de inclusión

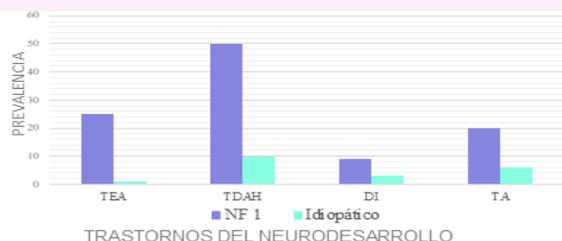
- Publicación realizada en los últimos 9 años (2015-2023).
- Incluyen niños o adolescentes hasta los 18 años.
- Publicaciones que contengan como diagnóstico principal la NF1.
- Trastorno del neurodesarrollo a estudio (TEA, TDAH, TA y DI).

## CONCLUSIONES

- Se observa una asociación entre los trastornos del neurodesarrollo a estudio y la NF1, presentando estos una prevalencia aumentada en niños NF1 de hasta 3-10 veces más con respecto a la población infantil no afectada.
- El trastorno del neurodesarrollo más frecuentemente observado es el TDAH,
- El trastorno visoespacial es característico de los pacientes con NF1.
- El conocimiento de los TND más prevalentes en pacientes NF1 y de sus características diferenciales, ayuda a seleccionar pruebas de cribado y, en consecuencia, a implementar intervenciones terapéuticas precoces para lograr su máxima funcionalidad en la etapa adulta.

## BIBLIOGRAFÍA

- Eijk S, Mous SE, Dieleman GC, Dierckx B, Rietman AB, de Nijis PFA, et al. Autism Spectrum Disorder in an Unselected Cohort of Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *J Autism Dev Disord* 2018;48:2278-85.
- 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. *Neurología (English Edition)* 2022;37:325-33
- Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017;59:1112-6
- Al-Farsi FAH, Al-Alyani OBS, Al-Kumzari A, Al-Saadi T. Systemic Review and Meta-analysis of the Intellectual Integrity of Children with Neurofibromatosis Type 1. *World Neurosurgery* 2022;157:69-74.
- Angelova-Toshkina D, Decker JA, Traunwieser T, Holzapfel J, Bette S, Huber S, et al. Comprehensive neurological evaluation of a cohort of patients with neurofibromatosis type 1 from a single institution. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;43:52-61.
- Doser K, Belmonte F, Andersen KK, Østergaard JR, Hove H, Handrup MM, et al. School performance of children with neurofibromatosis 1: a nationwide population-based study. *Eur J Hum Genet* 2022;30:1405-12.



**Figura 1.** Prevalencia de los trastornos del neurodesarrollo en niños NF1 y sin NF1.