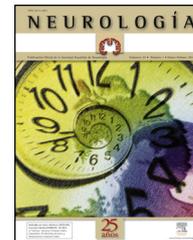




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Prevalencia de trastornos del sueño en pacientes con neurofibromatosis tipo 1



A.I. Maraña Pérez^{a,*}, A. Duat Rodríguez^a, V. Soto Insuga^b, J. Domínguez Carral^a,
V. Puertas Martín^a y L. González Gutiérrez Solana^a

^a Servicio Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio Neuropediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 17 de diciembre de 2013; aceptado el 28 de abril de 2014

Accesible en línea el 26 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Hiperhidrosis;
Neurofibromatosis;
Somnolencia;
Sueño;
Sueño-vigilia;
Trastorno por déficit
de atención e
hiperactividad

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) asocia frecuentemente alteraciones neurológicas no relacionadas con neurofibromas, entre las que se encuentran los trastornos del sueño.

Objetivos: Revisión de la prevalencia de trastornos de sueño en pacientes con NF1 y compararla con los datos descritos en la literatura, así como analizar la relación con el trastorno cognitivo y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en estos pacientes.

Material y métodos: Estudio comparativo, retrospectivo, mediante la revisión de los datos recogidos entre enero de 2010 y enero de 2012 de pacientes diagnosticados de NF1 en un hospital de tercer nivel.

Resultados: Se incluyeron 95 pacientes con NF1 pediátricos que respondieron correctamente a la Escala de alteraciones del sueño en la infancia de Bruni, encontrando una prevalencia de trastorno global del sueño del 6,3%, inferior al de la población pediátrica general. Aquellos pacientes con NF1 y TDAH presentaron mayor prevalencia de trastorno de inicio-mantenimiento del sueño (18 vs 6,3%), de transición sueño-vigilia (12,5 vs 6,3%) y somnolencia diurna (12,5 vs 7,9%) sin alcanzar significación estadística, sí encontrándose diferencia estadísticamente significativa en la subescala de hiperhidrosis nocturna (21,9 vs 6,3%; $p < 0,05$). Los pacientes con NF1 y cociente intelectual < 85 presentaron mayor prevalencia de somnolencia diurna (20 vs 6,7%) y mayor hiperhidrosis nocturna (11 vs 0%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maranaai@hotmail.com (A.I. Maraña Pérez).

KEYWORDS

Hyperhidrosis;
Neurofibromatosis;
Sleepiness;
Sleep;
Sleep-wake;
Attention deficit
hyperactivity disorder

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con NF1 no hemos encontrado aumento de la prevalencia de trastornos de sueño con respecto a la población pediátrica general, aunque algunos de estos trastornos son más frecuentes en caso de alteraciones cognitivas o TDAH.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prevalence of sleep disorders in patients with neurofibromatosis type 1

Abstract

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is frequently associated with neurological disorders unrelated to neurofibromas, including sleep disorders.

Objectives: This article reviews the prevalence of sleep disorders in patients with NF1, compares rates to data reported in the literature, and analyses the relationship between cognitive disorder and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in these patients.

Material and methods: Comparative retrospective study reviewing data collected between January 2010 and January 2012 from patients diagnosed with NF1 in a tertiary hospital.

Results: We included 95 paediatric patients with NF1 who completed the Bruni Sleep Disturbance Scale in Children. The overall prevalence of sleep disorders was 6.3%, which was lower than in the general paediatric population. Patients with NF1 and ADHD had a higher prevalence of sleep onset and maintenance disorders (18% vs 6.3%), sleep-wake transition disorders (12.5% vs 6.3%), and daytime sleepiness (12.5% vs 7.9%); differences were not statistically significant. A statistically significant difference was found in the subdomain of nocturnal hyperhidrosis (21.9% vs 6.3%, $P < 0.05$). Patients with NF1 and $IQ < 85$ showed higher prevalence rates of daytime sleepiness (20% vs 6.7%) and of sleep hyperhidrosis (11% vs 0%).

Conclusions: The prevalence of sleep disorders in our cohort of patients with NF1 was no higher than in the general paediatric population, although some of these disorders are more common in cases with cognitive disorders or ADHD.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), denominada también enfermedad de Von Recklinghausen, es una enfermedad genética, progresiva y multisistémica, con afectación predominante de la piel y del sistema nervioso central. La NF1 tiene una incidencia aproximada de 1/2.500-3.500 recién nacidos vivos¹, y se considera una de las enfermedades genéticas autosómicas dominantes más frecuentes. Tiene una penetrancia del 100%, pero su fenotipo clínico es variable e impredecible¹. El 50% de estos pacientes presentan formas leves de la enfermedad y un tercio desarrollan complicaciones graves relacionadas con afectación directa de diversos órganos por neurofibromas plexiformes y con un riesgo aumentado de malignización². Además la NF1 se asocia frecuentemente con alteraciones neurológicas y vasculares no relacionadas con neurofibromas y cuya etiología no está del todo aclarada. Entre los trastornos neurológicos descritos en la NF1 se incluyen trastornos del aprendizaje, trastornos en el patrón de sueño, epilepsia, macrocefalia y alteraciones en la neuroimagen².

El sueño es muy importante en nuestras vidas, ya que ocupa una tercera parte de la misma. Los trastornos del sueño en la infancia son frecuentes, aunque pueden pasar inadvertidos.

Dada la escasez de estudios sobre NF1 y alteraciones del sueño en los que no se objetiva aumento de la incidencia de

los mismos en estos pacientes, decidimos realizar un estudio cuyo objetivo ha sido realizar una revisión de la prevalencia de trastornos del sueño en una cohorte de pacientes afectados de NF1 y compararla con los datos descritos en la literatura. También hemos analizado la coexistencia de dichos trastornos con el retraso mental y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en estos pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio comparativo, retrospectivo, transversal, mediante la revisión de los datos recogidos entre enero de 2010 y enero de 2012 de pacientes diagnosticados de NF1 de la consulta de neuropediatría de un hospital de tercer nivel. La recogida de datos se realizó mediante una entrevista clínica estandarizada, valoración psicométrica y entrega de cuestionarios de sueño a los padres de estos pacientes.

La valoración de los trastornos del sueño se realizó mediante la Escala de trastornos del sueño en la infancia de Bruni (*Sleep Disturbance Scale for Children* [SDSC])³, que consta de 27 ítems valorados según una escala tipo Likert y está diseñada para detectar trastornos del sueño divididos en 6 categorías: inicio y mantenimiento del sueño, problemas respiratorios durante el sueño, desórdenes del

despertar, alteraciones en la transición sueño-vigilia, excesiva somnolencia diurna e hiperhidrosis nocturna. Esta escala evalúa los últimos 6 meses y está validada en niños de 6 a 15 años, aunque estudios posteriores apoyan la utilización de esta escala como herramienta de evaluación incluso en la edad preescolar⁴. Sitúa el punto de corte para el trastorno global del sueño en 39 puntos, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 74%, y además establece rangos de normalidad para las subescalas de trastornos específicos del sueño.

En la base de datos de NF1 se recogieron un total de 215 pacientes, de los cuales 102 tenían realizada la Escala de alteraciones del sueño en la infancia de Bruni. Dos pacientes fueron excluidos por ser en la actualidad mayores de 18 años y otros 5 por haber respondido al cuestionario de forma incorrecta o incompleta. Finalmente se incluyeron en el estudio 95 pacientes en los cuales se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, cociente intelectual, presencia y subtipo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), presencia de otros trastornos neurocognitivos, otras enfermedades asociadas y puntuación la Escala de trastornos del sueño en la infancia de Bruni, tanto para el trastorno del sueño global como para las subescalas de trastornos específicos, así como si dicha puntuación supone o no la presencia de un trastorno del sueño.

El diagnóstico de neurofibromatosis se realizó en todos los casos a partir de los criterios clínicos consensuados por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos⁵.

El diagnóstico de TDAH se realizó mediante los criterios clínicos del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition* (DSM-IV).

La valoración neuropsicológica y el análisis del cociente intelectual se realizó en parte de los pacientes de forma protocolizada. Los pacientes en los que no se analizó el cociente intelectual son todos ellos niños con buen rendimiento escolar y, por tanto, sin datos de sospecha de inteligencia por debajo de lo normal.

Dentro del grupo de NF1 se compararon los datos globales de prevalencia de trastorno del sueño con los datos existentes en la literatura sobre prevalencia de trastorno del sueño en la edad pediátrica y, además, se compararon entre sí los grupos de niños con NF1 con y sin TDAH y, por otra parte, los grupos de pacientes con NF1 con inteligencia normal con los de inteligencia límite o retraso mental.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 95 pacientes con NF1 menores de 18 años cuyos datos estaban recogidos en la base de datos y que respondieron correctamente a la Escala de alteraciones del sueño en la infancia de Bruni.

Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 3 años y 10 meses y los 17 años y 10 meses. El 53,5% eran varones y el 46,5% mujeres. En cuanto a la inteligencia el 79% tenía un cociente de inteligencia normal, el 14% una inteligencia límite, un paciente retraso mental leve y otro paciente retraso mental moderado. Entre los 43 pacientes en los que se realizaron escalas de valoración de cociente intelectual la puntuación media fue de 92,58, con valores comprendidos entre 51 y 128. El 34% de los pacientes fueron

diagnosticado de TDAH, de ellos el 34,4% de TDAH subtipo inatento, el 50% de TDAH combinado y el resto TDAH no especificado. Además, el 15,8% de los pacientes presentaba un trastorno de aprendizaje no especificado, 2 pacientes trastorno del cálculo, 5 trastorno del lenguaje, 2 retraso psicomotor, uno trastorno de aprendizaje no verbal y otro trastorno de conducta.

En cuanto al trastorno del sueño la puntuación media en el total de pacientes fue de 17 puntos, con un intervalo entre 2 y 83. Seis pacientes obtuvieron una puntuación superior a 39 puntos en la Escala de alteraciones del sueño en la infancia de Bruni, compatible con trastorno global del sueño. Esta cifra supone una prevalencia del 6,3%, menor que en la población pediátrica general (15-37%)⁶ y concordante con lo descrito previamente en niños con NF1. Atendiendo a los trastornos específicos del sueño 10 pacientes (10,5%) cumplían criterios de problemas de inicio y mantenimiento del sueño, 3 (3,2%) problemas respiratorios durante el sueño, 6 (6,3%) un trastorno del arousal, 8 (8,4%) de alteraciones de la transición sueño-vigilia, 9 (9,5%) excesiva somnolencia diurna y 11 (11,6%) hiperhidrosis. Estas cifras de prevalencia son similares a las descritas en la población general⁶ (tabla 1).

En el análisis comparativo de trastornos del sueño en niños con NF1 con y sin TDAH no se encontraron diferencias en la prevalencia de trastorno global del sueño, con un 6,3% en ambos grupos; en cambio sí se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de hiperhidrosis nocturna, con un 21,9% en niños con NF1 y TDAH frente a un 6,3% en aquellos sin TDAH, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). También se encontraron diferencias de prevalencia en problemas para el inicio y mantenimiento del sueño, con un 18% en niños con TDAH frente a un 6,3% en niños sin TDAH, en alteraciones de la transición sueño-vigilia, con un 12,5 vs un 6,3%, y en excesiva somnolencia diurna, con un 12,5 vs un 7,9%; sin embargo, estas diferencias no mostraron significación estadística.

Por último, al comparar el grupo de pacientes con NF1 e inteligencia límite o retraso mental con el de pacientes con inteligencia normal, la prevalencia de trastorno global del sueño fue de un 6,7% en el primer grupo vs un 5,1%. Dentro de los trastornos específicos solo se encontraron diferencias respecto a la excesiva somnolencia diurna, con una prevalencia del 20% en pacientes con NF1 e inteligencia límite o retraso mental vs un 6,7% en aquellos con inteligencia normal, así como respecto a la hiperhidrosis nocturna, en que la prevalencia en el grupo de pacientes con inteligencia normal fue mayor, con un 11 vs un 0% en pacientes con inteligencia límite o retraso mental. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Discusión

El sueño ocupa una tercera parte de nuestras vidas, alternándose con estado de vigilia en forma cíclica, formando parte del ritmo circadiano de 24h en lo que respecta al ciclo sueño-vigilia. La cantidad de sueño necesaria para el reposo varía según la edad; así, va de 16 a 18 h en lactantes y recién nacidos a un promedio de 12-15 h en escolares y preescolares².

Tabla 1 Porcentaje de prevalencia de trastornos del sueño en las distintas poblaciones

	Población normal	Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromatosis tipo 1		Neurofibromatosis tipo 1	
			TDAH	No TDAH	CI límite o retraso mental	Inteligencia normal
Trastorno global del sueño	10-25	6,3	6,3	6,3	6,7	5,1
Trastorno de inicio y mantenimiento	10-20	10,5	18,8	6,3	13,3	8,9
Problemas respiratorios	1-3	3,2	3,1	3,2	0	3,8
Desorden del arousal	4,2	6,3	6,3	6,3	6,7	6,3
Alteraciones transición sueño-vigilia		8,4	12,5	6,3	6,7	7,6
Excesiva somnolencia diurna	10	9,5	12,5	7,9	20	6,3
Hiperhidrosis nocturna		11,6	21,9*	6,3*	0	11

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Los trastornos del sueño son muy frecuentes en la infancia y en la mayoría de los casos están infradiagnosticados. Las consecuencias no se dan únicamente en el propio niño, sino que son causa frecuente de gran ansiedad y problemas anímicos en padres y cuidadores.

Las alteraciones del sueño pueden dividirse en: dificultades para conciliar el sueño (disomnias), dificultades con despertares después de haberse dormido (parasomnias) y somnolencia excesiva diurna. Los problemas para conciliar el sueño y los despertares nocturnos suelen ser concomitantes. También existen otro tipo de trastornos menores del sueño como son las alteraciones del inicio y/o mantenimiento del sueño, problemas respiratorios asociados, desórdenes de arousal, alteraciones del tránsito de la vigilia al sueño, la somnolencia excesiva y la hiperhidrosis del sueño; todas ellas recogidas en la Escala de trastornos del sueño en la infancia de Bruni.

La epidemiología de los trastornos del sueño en la edad pediátrica ha sido investigada en numerosos trabajos por diversos autores con variados resultados en cuanto a prevalencia global: se encuentran series en las que la prevalencia oscila entre el 10%⁷, y otras en las que llega hasta el 25%⁸ e incluso el 60,4%⁹. Todas estas variaciones se deben al tipo de cuestionario utilizado y las edades de los niños.

Respecto a la prevalencia de los trastornos del sueño según su clasificación también hay disparidad en cuanto a los resultados. En algunas series se ha encontrado que las más frecuentes son parasomnias en la primera infancia y trastorno de fase de sueño retrasada en adolescentes¹⁰; en otras predominan los terrores nocturnos y el sonambulismo¹¹.

La relación entre los trastornos del sueño y los trastornos neurológicos en la infancia es compleja y puede enfocarse desde diferentes puntos de vista. Los trastornos del sueño primario pueden causar una sintomatología similar a la del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y conductas disruptivas. Por otra parte, los trastornos del sueño son más frecuentes y pueden exacerbar los síntomas de trastornos del neurodesarrollo como trastorno del espectro autista, trastornos cognitivos, TDAH. Las diferentes alteraciones del sistema nervioso central pueden provocar trastorno en la

estructura del sueño de los niños, especialmente en el establecimiento de un adecuado ciclo sueño-vigilia. Asimismo, los tratamientos farmacológicos utilizados en estos pacientes pueden exacerbar y/o generar alteraciones del sueño¹².

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la presencia de trastornos del sueño en una cohorte de pacientes con NF1 encontrando una prevalencia de trastorno global del sueño (6,3%) inferior al de la población pediátrica general, hallazgo que concuerda con la baja prevalencia encontrada por Johnson et al. en 2005¹³ en un grupo de 64 pacientes pediátricos con esta enfermedad y por Leschziner et al. en 114 pacientes adultos con NF1¹⁴. Sin embargo, estos datos son contrarios a los expuestos por el grupo de Amy et al. en un artículo publicado recientemente, en el que analizan los trastornos del sueño en 129 pacientes afectados de NF1 y 89 niños no afectados por esta enfermedad, encontrando una mayor prevalencia de trastornos del sueño entre el grupo de pacientes con NF1¹⁵.

Atendiendo a subescalas encontramos datos muy similares a los descritos en la literatura: la hiperhidrosis (11%), alteraciones en la conciliación (10%), excesiva somnolencia diurna (9%), alteraciones en la transición sueño-vigilia (8%), arousal (6%) y problemas respiratorios durante el sueño (3%). En la comparación realizada no se vieron diferencias significativas en cuanto a la edad o el sexo.

Numerosos estudios indican que el conjunto de fenómenos que componen el TDAH y las alteraciones de la regulación del ciclo vigilia-sueño poseen mecanismos fisiopatológicos comunes, de ahí la importancia de su análisis¹⁶. Al comparar los grupos de pacientes con NF1 con y sin TDAH no se encontraron diferencias en cuanto a trastorno del sueño global, con una prevalencia en ambos grupos del 6,3%. Realizando análisis de las subescalas sí hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la prevalencia de hiperhidrosis nocturna, con un 21,9% en niños con NF1 y TDAH frente a un 6,3% en aquellos sin TDAH. También encontramos una mayor prevalencia de determinados trastornos del sueño (aunque sin significación estadística) en aquellos pacientes con TDAH: alteraciones en el inicio-mantenimiento del sueño (18,8 vs 6,3%),

transición sueño-vigilia (12,5 vs 6,3%) y excesiva somnolencia diurna (12,5 vs 6,3%).

Al analizar los datos con respecto a cociente intelectual solo se encontraron diferencias en la subescala de excesiva somnolencia, con una prevalencia del 20% en pacientes con inteligencia límite o retraso mental vs un 6,7% en los de inteligencia normal. Aunque sin significación estadística, también hemos encontrado dentro de los trastornos específicos un aumento respecto a la hiperhidrosis nocturna, en la que la prevalencia en el grupo de pacientes con inteligencia normal fue mayor, con un 11 vs un 0% en pacientes con inteligencia límite o retraso mental.

Una de las limitaciones de este estudio ha sido la utilización de una encuesta subjetiva (Escala de trastornos del sueño en la infancia de Bruni) que puede alterar los resultados. Para evitar esta subjetividad se podrían haber realizado polisomnografía o actigrafía domiciliaria como métodos más objetivos de análisis del sueño y sus trastornos.

En nuestra cohorte de pacientes con NF1, la de mayor tamaño de todos los artículos anteriormente referidos, no hemos encontrado aumento de la prevalencia de trastornos de sueño con respecto a la población pediátrica general, aunque algunos de estos trastornos son más frecuentes en caso de alteraciones cognitivas o TDAH. Son necesarios análisis sistematizados de los niños con NF1 para una evaluación de la naturaleza exacta y la etiología de las anomalías que estos niños padecen, con el fin de identificar sus necesidades como parte de la atención integral y poder realizar actividades preventivas adecuadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lynch TM, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1. *Neurol Clin.* 2002;20:841–65.
- Fejerman N, Fernández-Álvarez E. *Neurología Pediátrica.* 3.ª ed Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007.
- Bruni O, Octaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The sleep disturbance scale for children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* 1996;5:251–61.
- Romeo Domenico M, Bruni O, Brogna C, Ferri R, Galluccio C, De Clemente V. Application of the sleep disturbance scale for children (SDSC) in preschool age. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:374–82.
- National Institutes of Health Consensus. Development conference statement: Neurofibromatosis. Bethesda, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988;1:172–8.
- Owens JA, Spirito A, McGuinn M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21:27–33.
- Stein MA, Mendelshn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R. Sleep and behavior problems in school-aged children. *Pediatrics.* 2001;107:60–4.
- Mindell JA, Margaret ML, Zendell SM, Brown LW, Fry JM. Pediatricians and sleep disorders: Training and practice. *Pediatrics.* 1994;94:194–200.
- Crenca R, Verdecchia P, Rendondi A, Montebello D, Turri E, Pittella S, et al. Sleep disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1999;3:31–3.
- Carter KA, Hathaway NE, Lettieri CF. Common sleep disorders in children. *Am Fam Physician.* 2014;89:368–77.
- Idiazabal-Aletxa MA, Aliagas-Martínez S. Sueño en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2009;48:513–6.
- Efron D, Lycett K, Sciberras E. Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med.* 2014;15:472–5.
- Johnson H, Wiggs L, Stores G, Huson SM. Disturbance and sleep disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:237–42.
- Leschziner GD, Golding JF, Ferner RE. Sleep disturbance as part of the neurofibromatosis type 1 phenotype in adults. *Am J Med Genet A.* 2013;61A:1319–22.
- Licis AK, Vallorani A, Gao F, Chen C, Lenox J, Yamada KA, et al. Prevalence of sleep disturbances in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2013;28:1400–5.
- Kirov R, Pillar G, Rothenberg A. REM-sleep changes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Methodologic and neurobiologic considerations. *Sleep.* 2004;27:1215.