



ORIGINAL

Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia



S.B. Sánchez Marco^{a, 鼓}, J. López Pisón^a, C. Calvo Escribano^b, I. González Viejo^c,
M.D. Miramar Gallart^d y P. Samper Villagrasa^e

^a Unidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Unidad de Oncohematología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Oftalmología, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Servicio de Genética Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina de Zaragoza, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 14 de marzo de 2019; aceptado el 20 de mayo de 2019

Accesible en línea el 17 julio 2019

PALABRAS CLAVE

Neurofibromatosis 1;
Manifestaciones
neurológicas;
Resonancia nuclear
magnética;
Trastorno por déficit
de atención e
hiperactividad;
Cefalea;
Glioma nervio óptico

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un desorden progresivo multisistémico de herencia autosómica dominante que presenta numerosas manifestaciones neurológicas.

Métodos: Revisión de historias clínicas de pacientes afectados de NF1 controlados en una Unidad de Neuropediatría de mayo de 1990 a 31 de diciembre de 2018 y sus manifestaciones neurológicas asociadas.

Resultados: Se revisaron 128 pacientes afectados de NF1. Edad media al diagnóstico de NF1, 4,43 años $\pm$ 3,38 SDS (rango 6 meses-14,5 años) con discreto predominio femenino (53,1%). Se asocia macrocefalia ($PC > 2SDS$) en el 37,5% de los casos. TDAH en el 28,9% de los casos (37), subtipo combinado 20, inatento 15 casos y predominantemente hiperactivo 2 casos. Otras manifestaciones incluyen; cefalea (18,7%), déficit cognitivo (7,8%), afectación motora (6,2%) y epilepsia (4,68%). Se realizó RM cerebral a 85 pacientes, mostrando 60 (70,5%) hiperseñales en T2 en ganglios basales y/o cerebelo, junto con otras alteraciones como Chiari I (4 casos) y quistes aracnoideos (3 casos). Se identificaron gliomas de nervio óptico en 22 casos (25,8%). Otros hallazgos diagnosticados por RM incluyen neurofibromas plexiformes (9,3%) y otros gliomas localizados en sistema nervioso central (3,1%).

^鼓 Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sbsanchez@salud.aragon.es (S.B. Sánchez Marco).

KEYWORDS

Neurofibromatosis 1;
Neurological
manifestations;
Magnetic resonance
imaging;
Attention-
deficit/hyperactivity
disorder;
Headache;
Optic nerve glioma

Conclusiones: Las manifestaciones neurológicas encontradas concuerdan con lo recogido en la literatura. El seguimiento de estos pacientes se pierde en la edad adulta, siendo necesario establecer adecuadas estrategias de transferencia y posterior seguimiento de pacientes a los servicios de adultos.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience**Abstract**

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a progressive multisystem disorder following an autosomal dominant inheritance pattern that presents with multiple neurological manifestations.

Methods: We reviewed medical histories of patients with NF1 followed up at our hospital's paediatric neurology department from May 1990 to 31 December 2018. We collected data on neurological symptoms.

Results: A total of 128 patients with NF1 were identified. Mean age (SD) at NF1 diagnosis was 4.43 (3.38) years (range, 0.5-14.5 years). There was a slight female predominance (53.1%). Macrocephaly (head circumference over 2 SDs above average for age) was present in 37.5% of cases. Attention-deficit/hyperactivity disorder was recorded in 28.9% of patients (37): combined type in 20 patients, predominantly inattentive in 15, and predominantly impulsive/hyperactive in 2. Other manifestations included headache (18.6%), cognitive impairment (7.8%), motor deficit (6.2%), and epilepsy (4.68%). Brain MRI was performed in 85 patients, revealing T2-weighted hyperintensities in the basal ganglia and/or cerebellum in 60 patients (70.5%), Chiari malformation type 1 in 4 cases, and arachnoid cysts in 3. Optic nerve gliomas were identified by MRI in 22 patients (25.8%). Other MRI findings included plexiform neurofibromas (9.3%) and central nervous system gliomas (3.1%).

Conclusions: The neurological manifestations identified in our sample are consistent with those reported in the literature. Effective transfer strategies from paediatric neurology departments and subsequent clinical follow-up by adult neurology departments are needed to prevent loss to follow-up in adulthood.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un desorden progresivo multisistémico de herencia autosómica dominante, con una elevada tasa (50%) de mutaciones espontáneas. Se estima una prevalencia de 1/2500-3000 individuos¹.

Es causada por mutaciones en el gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2. El producto del gen NF1, llamado neurofibromina, se expresa de forma ubicua, por lo que las complicaciones pueden afectar a prácticamente cualquier parte del organismo en cualquier momento de la vida, especialmente aparición y crecimiento de tumores nerviosos junto con otras anomalías como alteraciones cutáneas y óseas. En el pasado el diagnóstico se establecía en base a criterios clínicos. Actualmente se identifican mutaciones en más del 95% de los casos. Existe una gran variabilidad clínica y escasa correlación genotipo-fenotipo¹.

Las complicaciones neurológicas constituyen uno de los hallazgos más frecuentes². Los problemas de aprendizaje

y del lenguaje junto con trastornos de inatención, hiperactividad y/o impulsividad se dan en el 30-60% de los casos³. Otras complicaciones neurológicas incluyen epilepsia, generalmente secundaria a lesión estructural, cefalea de carácter migrañoso, gliomas cerebrales, malformaciones intracraneales, aneurismas y síndrome de Moya-Moya entre otros².

La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para la identificación de alteraciones como gliomas de nervio óptico, tumores cerebrales, y malformaciones⁴. Un elevado porcentaje de los pacientes presentan aumentos de señal en secuencias ponderadas en T2, a nivel de tractos ópticos, cerebelo, troncoencéfalo, tálamo, globo pálido y cápsula interna, hallazgos conocidos como «imágenes brillantes inespecíficas» (IBI o su pseudónimo en inglés UBO), de significado clínico incierto y que tienden a desaparecer con la edad⁴.

Se revisan los pacientes afectos de NF1 controlados desde mayo de 1990 en la sección de Neuropediatría y sus manifestaciones neurológicas asociadas.

Métodos

En la sección de Neuropediatría de nuestro centro se trabaja con protocolos clínicos, hojas de información y una base de datos con los niños valorados desde mayo de 1990⁵. Desde agosto de 2012 se entrega la hoja informativa sobre «Neurofibromatosis 1». En ella se explica en qué consiste esta entidad así como las pruebas diagnósticas y controles periódicos que deben seguir estos pacientes, de acuerdo con nuestro protocolo establecido siguiendo las guías de práctica clínica. Entre el seguimiento a realizar se encuentra valoración clínica anual o semestral en menores de 2 años, examen oftalmológico anual hasta los 8 años y bienal hasta los 18 años, examen dermatológico anual, exploración física exhaustiva en busca de alteraciones óseas, control de tensión arterial anual especialmente en adolescentes y vigilancia de problemas de aprendizaje entre otros^{6,7}. (Anexo 1).

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes afectados de NF1 que figuran en la base de datos de la Unidad de Neuropediatría desde mayo de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2018, y sus manifestaciones neurológicas identificadas.

Este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón con el número de expediente P116/092.

Resultados

En la base de datos de Neuropediatría desde mayo de 1990 al 31 de diciembre de 2018 constaban 136 pacientes afectados de NF1, de un total de 21789 pacientes incluidos. Se revisaron las historias clínicas de 128 pacientes afectados de NF1, ya que en 8 casos, no se pudieron conseguir las historias clínicas por no estar presentes en los archivos clínicos del hospital dado el largo tiempo de ausencia de seguimiento. De ellos 97 pacientes presentaban diagnóstico genético de NF1 y 31 casos diagnóstico por criterios clínicos, por ser casos antiguos en los que no se realizó genética o las técnicas utilizadas no identificaban todas las mutaciones.

La edad media de los pacientes al diagnóstico de NF1 fue de 4,43 años $\pm$ 3,38 SDS (rango 6 meses-14,5 años), existiendo discreto predominio femenino (53,1%): 60 niños y 68 niñas. El tiempo medio de seguimiento fue de 6,92 años $\pm$ 4,90 SDS (rango 1 mes-20,9 años). La edad media de la última visita es de 10,99 años $\pm$ 5,35 SDS (rango 1 año-36,5 años; uno de los pacientes, no controlado desde los 20 años, acudió a los 36 años porque su hijo de 5 meses presentaba manchas café con leche)⁸.

Actualmente siguen en control 50 pacientes, 34 mujeres (68%) y 16 hombres (32%) con una edad media de 9,27 años $\pm$ 4,16 SDS, y con un rango de edad entre año y medio y 17 años y medio.

Las manifestaciones neurológicas, los hallazgos de RM en los casos realizados y los tratamientos empleados se han recogido en las [tablas 1 y 2](#).

La macrocefalia constituyó el hallazgo más frecuente, y de predominio en varones.

La cefalea se ha asociado con alteraciones estructurales en 11 casos: dos anomalías de Chiari, dos afectos por siringomielia, 1 anomalía de Virchow Robin, cuatro gliomas ópticos y dos gliomas cerebrales.

La discapacidad intelectual se dio en 10 pacientes, generalmente de carácter leve (valorada por la escala Wechsler: WPPSI-III Preescolar y primaria y WISC-IV para niños considerando retraso mental leve entre 70-55, moderado 55-40, y severo 40-25). Cinco de estos pacientes presentaban de forma asociada alguna forma de epilepsia.

Se realizó RM cerebral a 85 pacientes (66,4%). Entre los hallazgos encontrados predominaron las hiperintensidades en secuencia T2, gliomas de nervio óptico y alteraciones estructurales intracraneales. Otros hallazgos identificados por resonancia magnética son los neurofibromas plexiformes y la presencia de gliomas en otras localizaciones ([tabla 2](#)).

Los gliomas ópticos predominaron en el sexo femenino (68,2%), identificados por RM como hallazgo casual en 13 casos y tras indicación por oftalmología por hallazgos en la exploración como edema de papila, 4 casos y atrofia papilar, 5 casos. Cuatro casos presentaron síntomas previos a la exploración oftalmológica, tres de ellos asociando proptosis ocular junto con pérdida de agudeza visual y una paciente déficit visual aislado. Se trataron 9 casos, quimioterapia en 6 casos, con combinación de carboplatino y vincristina. En un paciente se realizó enucleación del ojo izquierdo en 2015 debido a importante extensión tumoral con afectación papilar a pesar de tratamiento con quimioterapia. Una paciente fue sometida a exéresis tumoral retrobulbar con secuela de amaurosis de ojo derecho a los 4 años de edad (1994) y otra paciente fue sometida a corticoterapia inicial seguida de radioterapia en el año 2009 con regresión parcial de tumoración. El resto de los pacientes no han precisado tratamiento, sin presentar cambios en la evolución del glioma óptico.

Un paciente no controlado desde la edad pediátrica con glioma óptico derecho y glioma de cápsula interna izquierda, acudió a la edad de 36,5 años a la consulta tras derivación de su hijo de 5 meses con manchas café con leche. Se objetivó en una RM solicitada por su médico de Atención Primaria en 2012 (tras 13 años sin control), una regresión total de glioma óptico derecho y una disminución de tamaño de glioma de cápsula interna izquierda⁸.

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

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

Los neurofibromas plexiformes fueron más frecuentes en mujeres (83,3%), siendo la aparición de un bultoma en el área afecta la forma más frecuente de manifestación.

Tabla 1 Manifestaciones neurológicas en pacientes con NF1

	N.º casos	Edad media diagnóstico	Sexo	Tipo	Tratamiento
Macrocefalia	48 (37,5%)		Niños 30 (62,5%) Niñas 18 (37,5%)	38 >2SDS 10 > 3 SDS	No
TDAH	37 (28,9%) 45,7% mayores de 6 años actualidad	8,7 años $\pm$ 2,88 SDS (rango 4-15,1 años)	Niños 19 (51,4%) Niñas 18 (48,6%)	Combinado 20 Inatento 15 Hiperactivo 2	33 casos Metilfenidato
Cefalea	24 (18,75%)	8,31 años $\pm$ 2,41 SDS (rango 3,1 – 13 años)	Niños 11 (45,8%) Niñas 13 (54,2%)		AINE 16 AINE + Profilaxis 3 No
Déficit cognitivo*	10 (7,8%)	4,65 años $\pm$ 2,77 SDS (rango 1 – 10 años)	Niños 6 (60%) Niñas 4 (40%)	Leve 6 Intermedio 3 Severo 1	
Déficit motor	8 (6,25%)	3,6 años $\pm$ 2,52 SDS (rango 7 meses – 9 años)	Niños 6 (75%) Niñas 2 (25%)	Torpeza motora: 5 Tetraparesia1**Temblor esencial 2	5 casos Atención Temprana
Epilepsia	6 (4,68%)	3,88 años $\pm$ 1,15 SDS (Rango 1 año – 5,2 años)	Niños 3 (50%) Niñas 3 (50%)	Ausencia 1 Rolándica 1 Otras 4	Valproato 4 Levetiracetam 1 Politerapia 1

* Déficit cognitivo valorado por la escala Wechsler: WPPSI-III Preescolar y primaria y WISC-IV para niños considerando retraso mental leve entre 70-55, moderado 55-40, y severo 40-25.

** Tetraparesia espástica en paciente con encefalopatía epiléptica de inicio a los 6 meses de edad con antecedente de prematuridad 35 + 3 semanas de edad gestacional y asociación de NF1.

Tabla 2 Alteraciones estructurales en RM

	N.º casos	Edad media diagnóstico	Localización	Sexo	Tratamiento
Hiperintensidad T2	60 (70,5% RM) (46,8% NF1)		Ganglios basales 22 Núcleo dentado 8 cerebelo 27 Tálamo 3	Niños 29 (48,4%) Niñas 31 (51,6%)	No
Gliomas de nervio óptico	22 (25,8% RM) (17,18% NF1)	7,35 años $\pm$ 4,11SDS (Rango 2-15años)	Unilaterales 10 Unilateral y quiasma 6 Bilateral 4 Quiasma solo 2	Niños 7 (31,8%) Niñas 15 (68,2%)	Quimio 6 (carboplatino + vincristina) Enucleación 1 Resección 1 Radioterapia 1 No
Otras alteraciones estructurales intracraneales	14 (16,47 RM) (10,93% NF1)	7,64 años $\pm$ 3,96SDS (Rango 9 meses—15 años)	Anomalía Chiari 4 Quistes aracnoideos 3 Virchow Robin 2 Hidrocefalia 2 Cavernomatosis 1 Siringomielia 2	Niños 9 (64,3%) Niñas 5 (35,7%)	No
Neurofibromas Plexiformes	12 (9,3% NF1)	8,65 años $\pm$ 4,26SDS (Rango 3—15,4 años)	Paraespinal 4 EES 2 EEL 3 Tronco 1 Retroauricular 1 Cervical 1	Niños 2 (16,7%) Niñas 10 (83,3%)	Cirugía 5 (1 éxito) Cirugía + Quimio 1 Quimio 1 No 5
Otros gliomas	4 (3,1% NF1)	6,42 años $\pm$ 5,41SDS (Rango 2-8 años)	Hemisferio cerebral 2 Medular 1 Troncoencéfalo 1	Niños 2(50%) Niñas 2 (50%)	Cirugía 1 Trametinib tras cirugía 1 (Medular) Quimioterapia 1

Tres pacientes, presentaron clínica de dolor acompañada de otras manifestaciones como cifosis dorsal en un caso, por presencia de neurofibroma plexiforme dorsal y 2 casos claudicación y limitación de la marcha por presencia de neurofibromas plexiformes paraespinales lumbares. Un caso fue éxitus a la edad de 12 años debido al crecimiento exponencial de un neurofibroma plexiforme localizado en mediastino, recidivante a pesar de varias resecciones quirúrgicas.

La presencia de otros gliomas a nivel cerebral o de otras localizaciones fue un hallazgo incidental al realizar la RM. Dos casos por su localización y tamaño, aunque asintomáticos, fueron tratados con resección quirúrgica de glioma troncocefálico y tratamiento de lesión medular con Trametinib (inhibidor de la proteína MEK) como uso compasivo, debido a la imposibilidad de realizar una resección quirúrgica completa tras resección parcial del mismo. En el caso de los gliomas cerebrales localizados en hemisferios, un caso de localización hipotálamica se trató con quimioterapia por clínica de síndrome diencefálico, mientras que en el otro caso se mantuvo una actitud expectante al no objetivarse crecimiento tras 9 años de seguimiento.

Discusión

La macrocefalia, considerando un perímetro craneal superior a 2 desviaciones estándar, constituye el hallazgo más frecuente en nuestra muestra: 37,5%, aunque queda algo lejos del 50-75% de casos que describen algunos autores⁹⁻¹¹. Algunos la consideran debida a la expansión de algunas estructuras cerebrales, principalmente hemisferios, que daría lugar a megaencefalia¹². Este crecimiento parecería influir y estar relacionado con los trastornos de aprendizaje, déficit de atención¹³ y crecimiento de tumores de vías ópticas¹⁴.

El diagnóstico de TDAH se ha establecido en aproximadamente el 30% de nuestros casos, y afecta al 45,7% de los niños en edad escolar controlados en la actualidad; cifras que han ido en aumento en los últimos años. En la literatura se dan cifras de entre 38 y 58,33% de los pacientes NF1^{3,15}. El diagnóstico de TDAH en nuestros casos se estableció a una edad media de 8,7 años $\pm$ 2,88 SDS, con un rango de edades de 4 a 15 años similar a los referido en la literatura: media 10,7 $\pm$ 2,2 SDS años y rango de 4 a 15 años¹⁶. El subtipo clínico combinado (déficit de atención e hiperactividad) es el más frecuente (alrededor del 50%)¹⁷, tal y como se da en nuestra muestra, aunque algunos autores discrepan, considerando una mayor prevalencia del subtipo inatento¹⁸. El tratamiento con metilfenidato se ha postulado como eficaz en pacientes NF1; en nuestra muestra 33 (89,1%) pacientes fueron tratados^{18,19}.

La cefalea es relativamente frecuente en estos pacientes, aunque nuestros resultados (18,75%), difieren con lo aportado por algunas series que refieren hasta el 50-60% de los pacientes respecto a grupo control²⁰. Es importante en estos pacientes descartar la presencia de alguna complicación como causa de la cefalea, en nuestra muestra presentes en 11 casos²⁰.

La discapacidad intelectual se da con mayor prevalencia en los niños NF1 comparados con la población general;

aproximadamente un 6-7% presentan un coeficiente intelectual inferior a 70²¹. Estos valores son similares a lo obtenido en nuestro estudio (7,8%) donde predomina la discapacidad intelectual leve. Algunos autores han relacionado la discapacidad intelectual con la presencia de epilepsia en pacientes NF1²²; la mitad de los pacientes con discapacidad intelectual (5 casos) de la muestra presentaban asociada alguna forma de epilepsia.

Las crisis convulsivas afectan alrededor del 6,5-9,5%²¹ de pacientes NF1, algo superior a lo obtenido en nuestros datos (epilepsia 4,68%). De inicio en la infancia como en nuestro caso (edad media diagnóstico 3,88 años $\pm$ 1,15 SDS) y adolescencia aunque pueden aparecer a cualquier edad²³. Predominan las crisis focales, aunque pueden aparecer cuadros bien definidos como epilepsia-ausencias, síndrome de West entre otros²⁴. Por lo general la respuesta al tratamiento antiepiléptico es adecuada, aunque existen casos refractarios y que pueden precisar cirugía^{22,25}; en nuestro caso solo un paciente precisó la combinación de varios fármacos.

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de las alteraciones estructurales intracraneales. Existe controversia acerca de su indicación, algunos autores, consideran que debe realizarse al momento del diagnóstico ya que puede aportar datos al mismo, mientras que otros, consideran que debe realizarse cuando existan signos sugestivos de anomalías intracraneales²⁶. Actualmente las diferentes guías de práctica clínica establecen que la RM no se recomienda de forma rutinaria y debe realizarse cuando exista sintomatología sugestiva de complicaciones o por la identificación de una delección completa del gen NF1 que se asocia con frecuencia a anomalías cerebrales estructurales⁴. En nuestro caso se realiza cuando existen manifestaciones clínicas sugestivas de alguna lesión intracraneal y/o medular.

Uno de los hallazgos principales en los niños NF1 son las hiperintensidades en secuencias T2 en la RM cerebral, principalmente a nivel de los ganglios basales y cerebelo, que se encuentran en el 70,5% de las RM realizadas en nuestra muestra, lo que concuerda con las series con valores que oscilan 50% y el 90%⁴. Responden a áreas de vacuolización intramielínica²⁷, más frecuentes en edades precoces y con un significado clínico incierto⁴. Algunos estudios, los relacionan con la aparición de trastornos de aprendizaje y deterioro cognitivo²⁸ sin existir datos concluyentes²⁹.

Los gliomas de nervio óptico son los tumores más frecuentes del sistema nervioso central en pacientes NF1, con una prevalencia del 15-25%³⁰ comparable a los datos recogidos (17,18%). Generalmente son asintomáticos clínicamente, más frecuentes en menores de 6 años (7,35 $\pm$ 4,11 SDS de edad media al diagnóstico en nuestro caso), pudiendo tener a partir de los 6-7 años de edad un lento crecimiento e incluso presentar regresión espontánea^{8,31}. La actitud es expectante con controles periódicos en casos asintomáticos. En casos sintomáticos puede ser precisa la quimioterapia, generalmente tratamiento de primera elección, con la combinación de fármacos como carboplatino/cisplatino, vincristina o un inhibidor de la proteína MEK. La radioterapia debe evitarse, quedando limitada su utilización tras agotar segunda y tercera línea de tratamiento con quimioterapia o inhibidores de MEK.

La cirugía se reserva para aquellos casos con gran sintomatología como proptosis, afectación estética importante y pérdida visual^{30,32}.

Aquellos pacientes con glioma de vías ópticas presentan mayor probabilidad (20%) de presentar gliomas de bajo grado, generalmente astrocitomas pilocíticos o pilomixoides en otras localizaciones del sistema nervioso central³⁰. Representan un 2-3% de los pacientes NF1, cifras semejantes a las objetivadas en nuestro trabajo (3,1%).

Otras alteraciones estructurales intracraneales están presentes en aproximadamente un 5% de los pacientes NF1^{33,34}, aunque en nuestra muestra este porcentaje es ligeramente superior (10,9%).

La anomalía de Chiari tipo I, ha sido encontrada en el 5% de la población NF1³⁴, generalmente de carácter asintomático, aunque en algunas ocasiones puede ir asociada a otras manifestaciones como cefalea y dolor cervical³⁵.

Los quistes aracnoideos pueden aparecer en pacientes NF1 aunque su prevalencia es difícil de determinar; generalmente asintomáticos, pueden producir síntomas de hipertensión endocraneal, crisis convulsivas y alteraciones visuales por compresión en caso de rotura o crecimiento^{36,37}.

Si bien la presencia de cavernomas no se ha relacionado con la NF1 algunos autores han intentado establecer una relación entre estas entidades en los últimos años^{34,38}. En nuestro caso la asociación claramente es casual, por una mutación heredada del padre (cavernomatosis) y la otra de la madre (NF1).

La hidrocefalia es poco frecuente (1,5%) pero similar a los datos obtenidos por otros autores que estiman una incidencia entre el 1 y 5%³⁹. Generalmente se debe a estenosis del acueducto de Silvio por tumores como es uno de nuestros casos, o patología de base de cráneo⁴⁰.

Los neurofibromas plexiformes, aparecen con frecuencia mayor (20%) de la encontrada en nuestro estudio (9,3%). Pueden pasar desapercibidos y ser asintomáticos, fundamentalmente en la edad pediátrica, ya que su crecimiento es mayor a partir de la adolescencia, lo que puede retrasar el diagnóstico²; en nuestro caso la edad media aproximada es de 8 años y medio al diagnóstico. En el caso de ser sintomáticos, pueden ser incapacitantes y requerir tratamiento con cirugía⁴¹, como es el caso de 6 de nuestros pacientes y/o nuevas terapias como es el caso de Selumetinib, un inhibidor selectivo de la quinasa MEK 1 y 2 que parece inducir la regresión tumoral y que ha evidenciado en ensayo clínico la disminución de tamaño de los neurofibromas plexiformes en pacientes NF1⁴².

El seguimiento de nuestros pacientes se pierde por no haber una consulta específica de adultos con NF1. Debería asegurarse el control de por vida de la patología crónica, especialmente en enfermedades hereditarias y raras. Es necesario establecer adecuadas estrategias de transferencia y posterior seguimiento de pacientes a los servicios de adultos. Es de una enorme responsabilidad la adecuada información y vigilancia de los riesgos asociados, así como del asesoramiento genético y opciones de diagnóstico prenatal. El seguimiento a largo plazo y la adecuada comunicación entre especialistas de niños y de adultos son herramientas de primer orden para el mejor manejo de nuestros pacientes que así se pueden beneficiar de los continuos avances técnicos, científicos y sociales, y para el conocimiento de la evolución natural de las enfermedades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nrl.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.003).

Bibliografía

1. Sahin M. Neurofibromatosis type 1. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Shor NF, Behrman RE, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 3002–4. Vol 2.20^{ed}.
2. Pascual-Castroviejo I. Introducción e Historia. *Epidemiología: Prevalencia*. En: Pascual-Castroviejo I, editor. *Neurofibromatosis*. Madrid: Fundación ONCE; 2001. p. 14–7.
3. Isenberg JC, Templer A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2013;28:45–9. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073812439435>.
4. Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, North KN. Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2006;36:1048–56. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-006-0267-2>.
5. Monge-Galindo L, López-Pisón J, Samper-Villagrasa P, Peña-Segura JL. Evolución de la demanda asistencial neuropsiquiátrica en un hospital español de tercer nivel a lo largo de 20 años. *Neurología*. 2014;29:36–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.11.005>.
6. Guillén-Navarro E, Ballesta-Martínez MJ, Galán-Gómez E. Protocolo de seguimiento de la neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:44–50.
7. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81–8. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>.
8. Sánchez Marco SB, López Pisón F, Fernando Martínez R, Fuertes Rodrigo C. Importancia del seguimiento de la evolución natural de las enfermedades raras. A propósito de un caso de neurofibromatosis 1. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115:e346–8.
9. Karvonen M, Saari A, Hannila ML, Lönnqvist T, Dunkel L, Sankilampi U. Elevated head circumference-to-height ratio is an early and frequent feature in children with neurofibromatosis type 1. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:97–102. <https://doi.org/10.1159/000347119>.
10. Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP, Pasmans NM, de Goede-Bolder A, Niermeijer MF, et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or ¼ 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *J Med Genet*. 1998;35:624–7. [PMC1051384](https://doi.org/10.1093/jmg/35.6.624).
11. Morris SM, Monroe CL, Gutmann DH. Macrocephaly is not a predictor of optic pathway glioma development or treatment in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2016;31:1540–5. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073816664659>.
12. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type

- 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:810–7 [consultado 15 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/22/5/810/tab-references>.
13. Huijbregts SC, Loitfelder M, Rombouts SA, Swaab H, Verbist BM, Arkink EB, et al. Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *J Neurodev Disord.* 2015;7:32, <http://dx.doi.org/10.1186/s11689-015-9128-3>.
14. Schindera C, Wingeier K, Goeggel Simonetti B, Diepold M, Nauer CB, Fleischhauer J, et al. Macrocephaly in neurofibromatosis type 1: a sign post for optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:2107–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-011-1554-2>.
15. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:939–55, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9>.
16. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Learch RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:164–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2002.tb00780.x>.
17. Marañón-Pérez A, Duat-Rodríguez A, Soto-Insuga V, Domínguez-Carral J, Puertas-Martín V, González-Gutiérrez Solana L. Prevalence of sleep disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurología.* 2015;30:561–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.015>.
18. Lion-François L, Gueyffier F, Mercier C, Gérard D, Herbillon V, Kemlin I, et al. The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet J Rare Dis.* [Internet]. 2014 [consultado 4 Jun 2018];9:142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25205361>.
19. Strand MT, Hawk L, Bubnik M, Shiels K, Pelham W, Waxmonsky J. Improving working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the separate and combined effects of incentives and stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol.* 2012;40:1193–207, <http://dx.doi.org/10.1007/s10802-012-9627-6>.
20. Afridi SK, Leshchiner GD, Ferner RE. Prevalence and clinical presentation of headache in a National Neurofibromatosis 1 Service and impact on quality of life. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:2282–5, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.37186>.
21. Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:111–25, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x>.
22. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani M, Di Bartolo R, Morgese G, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2003;18:338–42, <http://dx.doi.org/10.1177/08830738030180050501>.
23. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013;54:1810–4, <https://doi.org/10.1111/epi.12348>.
24. Ferner RE, Jackson MJ. The neurofibromatoses. En: Shorvon SD, Guerrini R, Andermann F, editores. *The Causes of Epilepsy.* Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 183–8.
25. Barba C, Jacques T, Kahane P, Polster T, Isnard J, Leijten FS, et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis Type 1. *Epilepsy Res.* 2013;105:384–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.021>.
26. Friedmann JM. Neurofibromatosis 1. En Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. *Gene Reviews.* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018 [actualizado 17 May 2018; consultado 3 Nov 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>.
27. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology.* 1995;195:721–4, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.195.3.7754001>.
28. Piscitelli O, Digilio MC, Capolino R, Longo D, Di Ciommo V. Neurofibromatosis type 1 and cerebellar T2-hyperintensities: the relationship to cognitive functioning. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:49–51, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04139.x>.
29. Roy A, Barbarot S, Charbonnier V, Gayet-Delacroix M, Stalder JF, Roulin JL, et al. Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology.* 2015;29:473–84, <https://doi.org/10.1037/neu0000151>.
30. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:30–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.008>.
31. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viano J, García-Segura JM, Botella MP. Neurofibromatosis tipo 1 y gliomas de vías ópticas. Una serie de 80 pacientes. *Rev Neurol.* 2008;46:530–6 [consultado 14 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2008021>.
32. Liu GT, Katowitz JA, Rorke-Adams LB, Fisher MJ. Optic pathway gliomas: neoplasms, not hamartomas. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:646–50, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1652>.
33. Acosta MT, Walsh KS, Kardel PG, Kutteruf RE, Bhatt RR, Bouton TC, et al. Cognitive profiles of neurofibromatosis type 1 patients with minor brain malformations. *Pediatr Neurol.* 2012;46:231–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.001>.
34. DiMario FJ, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol.* 1998;55:500–5, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.4.500>.
35. Pozetti M, Belsuzarri TA, Belsuzarri NC, Seixas NB, Araujo JF. Neurofibromatosis type 1 and Chiari type 1 malformation: A case report and literature review of a rare association. *Surg Neurol Int.* 2016;7:S469–72, <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.185778>.
36. Martínez-Lage JF, Poza M, Rodríguez Costa T. Bilateral temporal arachnoid cysts in neurofibromatosis. *J Child Neurol.* 1993;8:383–5, <http://dx.doi.org/10.1177/088307389300800417>.
37. Wegener M, Prause JU, Thygesen J, Milea D. Arachnoid cyst causing an optic neuropathy in neurofibromatosis 1. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:497–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01431.x>.
38. Rerat K, Parker F, Nasser G, Vidaud D, Riant F, Tournier-Lasserre E, et al. Occurrence of multiple cerebral cavernous malformations in a patient with neurofibromatosis type 1. *J Neurol Sci.* 2015;350:98–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.023>.
39. Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugières P, Degos JD, Revuz J, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain.* 1999;122:473–81, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/122.3.473>.
40. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viano J, Carceller-Benito F. [Aqueductal stenosis in the neurofibromatosis type 1. Presentation of 19 infantile patients]. *Rev Neurol.* 2007;45:18–21 [consultado 21 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2008021>.

41. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:75, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-75>.
42. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.*; 375(26): 2550-2560. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1605943>.