

ORIGINAL

Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica



A. Duat Rodríguez^{a,*}, G.Á. Martos Moreno^{b,c,d}, Y. Martín Santo-Domingo^e,
A. Hernández Martín^f, J.M. Espejo-Saavedra Roca^g, M.L. Ruiz-Falcó Rojas^a
y J. Argente^{b,c,d}

^a Sección de Neurología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, España

^c Departamento de Pediatría, Universidad autónoma de Madrid

^d CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

^e Servicio de Genética Molecular, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^f Sección de Dermatología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^g Servicio de Psicología Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 4 de agosto de 2014; aceptado el 13 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 23 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Neurofibromatosis tipo 1;
Gen *NF1*;
Glioma óptico;
Neurofibromas;
Ras/MAPK

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es la enfermedad neurocutánea más frecuente, pero el número de trabajos en que se recogen los datos clínicos y genéticos de un número amplio de niños es escaso.

Material y métodos: Se recogen los datos clínicos, epidemiológicos, radiológicos y genéticos disponibles de 239 niños con NF1, atendidos en la consulta monográfica de NF1 entre enero del 2011 y diciembre del 2013.

Resultados: Doscientos treinta y nueve pacientes tenían un diagnóstico clínico y/o genético de NF1. La edad media al diagnóstico fue de $2,65 \pm 2,85$ años. Cumplían los siguientes criterios diagnósticos: 99,6% manchas café con leche; 93,7% efélides axilares e inguinales; 7,1% lesión ósea característica; 38,1% neurofibromas, un 23% presentaron neurofibromas plexiformes; 31,4% glioma de vía óptica; 43,1% nódulos de Lisch, y un 28% tenían un familiar de primer grado afecto de NF1. En 86 pacientes se realizó el estudio genético de *NF1*. Se describen las mutaciones encontradas en 72 pacientes. Además, se detallan otros datos clínicos, que, ya por su frecuencia, ya por su gravedad, han sido asociados a NF1.

Conclusiones: La dificultad del diagnóstico clínico de la NF1 en edades precoces sigue siendo patente. A pesar de que se discute la necesidad o no de estudios complementarios en pacientes asintomáticos, la resonancia magnética craneal en niños con NF1 puede ser de gran ayuda en el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: annaduat@gmail.com (A. Duat Rodríguez).

KEYWORDS

Neurofibromatosis type 1;
NF1 gene;
 Optic glioma;
 Neurofibromas;
 Ras/MAPK

diagnóstico clínico dada la alta incidencia del glioma de vía óptica que observamos en nuestra serie.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type 1 in children**Abstract**

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common neurocutaneous disease, nevertheless the number of publications providing clinical and genetic data from a significant number of children is limited.

Material and methods: The available clinical, epidemiological, radiological and genetic data from 239 children with NF1, who attended at a specialist NF1 clinic between January 2011 and December 2013 were recorded.

Results: All the 239 patients had a clinical and/or genetic diagnosis of NF1. The mean age at diagnosis was 2.65 ± 2.85 years. In our series 99.6% met the diagnostic criteria of *café au lait* spots, 93.7% those of axillary and inguinal freckling, 7.1% showed typical bone lesion, 38.1% neurofibromas, 23% plexiform neurofibromas, 31.4% optic pathway glioma, Lisch nodules were present in 43.1%, and 28% patients had a first degree relative affected with NF1. The *NF1* genetic study was performed in 86 patients, and a description of the gene mutations found in 72 of them is presented. Furthermore, other clinical data previously associated with NF1, either because of their frequency or their severity, are detailed.

Conclusions: The difficulty for clinical diagnosis of NF1 early ages is still evident. Although, the need for further studies in asymptomatic patients is discussed, cranial MRI in children with NF1 may be helpful in the clinical diagnosis, given the high frequency of optic glioma observed in this cohort.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de von Recklinghausen es un trastorno genético con afectación predominante de la piel y el sistema nervioso, caracterizado por la presencia de manchas café con leche (MCCL), efélides axilares e inguinales, nódulos de Lisch en el iris, neurofibromas cutáneos y mayor riesgo de desarrollo tumoral. Esta enfermedad tiene una gran variabilidad clínica, incluso dentro de la misma familia y la morbimortalidad está asociada a sus complicaciones multisistémicas^{1,2}. A pesar de ser la enfermedad neurocutánea más frecuente, el número de trabajos en que se recogen los datos clínicos y genéticos de un número amplio de niños con NF1 es escaso. La mayoría de las revisiones extraen los datos de los mismos estudios, principalmente de los trabajos realizados por Huson en el sudeste de Gales en 1988 y en 1989, pero estos trabajos incluyen un escaso porcentaje de población infantil³⁻⁵. El estudio más amplio centrado en población infantil que hemos encontrado en la literatura es el trabajo de Boulanger y Larbrisseau⁶, realizado en 2005. Los progresos en el conocimiento de su base genética han sido relevantes. Sin embargo, los estudios genéticos poseen escasos datos clínicos y los estudios fenotípicos, la mayoría antiguos, no incluyen datos genéticos. Nuestro objetivo es realizar una descripción exhaustiva del fenotipo en una amplia muestra de pacientes en edad

pediátrica con NF1, aportando los estudios moleculares disponibles en los mismos.

Material y métodos

El presente trabajo consiste en un estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo. Se recogen los datos clínicos, epidemiológicos, radiológicos y genéticos disponibles de todos los pacientes de 0 a 18 años atendidos en la consulta monográfica de Neurofibromatosis entre enero del 2011 y diciembre del 2013 con los criterios clínicos diagnósticos de NF1 establecidos por el Instituto Nacional de Salud de EE. UU.⁷ (tabla 1) o con la confirmación genética de NF1. Para el diagnóstico de la NF Noonan (NFNS) deben cumplir además los criterios clínicos de síndrome de Noonan propuestos por van der Burt⁸ (tabla 2).

Resultados

Se analizaron los datos de 332 pacientes, cumpliendo criterios de inclusión 239 niños procedentes de 225 familias; 14 niños tenían algún hermano o primo incluido en la muestra. En 67 pacientes la madre o el padre tenían una NF1 diagnosticada. Su edad media era $8,50 \pm 4,43$ años (de 3 meses a 17 años) y la distribución por sexos paritaria. La edad

Tabla 1 Criterios clínicos diagnósticos de NF1

Criterios diagnósticos de NF1: si cumplen al menos 2 de los siguientes

Al menos 6 manchas café con leche de diámetro > 5 mm en prepúberes y > 15 mm en púberes
 Presencia de moteado axilar y/o inguinal (efélides)
 Al menos 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme
 Glioma de vía óptica
 Lesión ósea sugerente de NF1: displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis
 Dos o más nódulos de Lisch
 Un familiar de primer grado con NF1 definida

Modificado de NIH consensus development conference 1988⁷.

media al diagnóstico fue de $2,65 \pm 2,85$ años. El 91,8% fue diagnosticado antes de los 8 años. Un 2% cumplía 6 criterios clínicos diagnósticos, un 11% cumplía 5 criterios, un 34% cumplía 4 criterios, un 30% cumplía 3 criterios, un 22% cumplía 2 criterios. Dos pacientes (1%) cumplen un único criterio. Se trata de un niño de 5 años que cumple el criterio de MCCL y tiene diagnóstico genético de NF1, y otro niño con 9 años con antecedentes familiares (padre con NF1) y diagnóstico genético, que aunque presentaba MCCL no en número suficiente para cumplir el criterio de MCCL.

La edad media de cada subgrupo aumentaba conforme al número de criterios. Los criterios diagnósticos más

Tabla 2 Diagnóstico de síndrome de Noonan. Criterios (propuestos por van der Burgt): si cumplen una facies típica y un criterio mayor o 2 menores, o bien una facies sugestiva con 2 criterios mayores o 3 menores

Criterios Diagnósticos	Mayores	Menores
Facies	Típica	Sugestiva
Cardíacos	Estenosis valvular pulmonar Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva Electrocardiograma típico	Otros defectos cardíacos
Talla	Percentil < 3	Percentil < 10
Pared del tórax	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
Historia Familiar	Familiar de primer grado con Síndrome de Noonan	Familiar de primer grado con diagnóstico sugerente de Síndrome de Noonan
Otros:	Presencia de las 3 anomalías	Presencia de alguna de las 3 anomalías
	- Retraso mental	
	- Criptorquidia	
	- Displasia linfática	

Modificado de van der Burgt⁸.

frecuentemente observados fueron los cutáneos (MCCL y efélides axilares y/o inguinales) (fig. 1). En la tabla 3 se detallan además otros datos clínicos, que, ya por su frecuencia, ya por su gravedad, han sido asociados a NF1 y su frecuencia de aparición en esta serie. La edad de diagnóstico del glioma de vía óptica (GVO) está recogida en 70 pacientes con una edad media de $3,80 \pm 2,44$ años. Solo 9 pacientes con GVO presentaron sintomatología grave (12%); los 9 cursaron con pérdida de visión. Hubo un total de 72 neurofibromas plexiformes (NFP), 23 internos y 49 externos, en 55 pacientes (ya que muchos presentaban más de un NFP). Un 30% de los NFP presentaron síntomas, 2 de mediastino con clínica respiratoria y escoliosis, 4 paraespinales o de raíces con dolor y escoliosis, 7 faciales con ptosis, exoftalmos o deformidad facial, y 9 localizados en el tronco o las extremidades produciendo deformidad y 5 de estos últimos además cursaron con dolor e impotencia funcional. En 87 pacientes se dispone de test psicométrico, siendo la media del cociente intelectual de $92,39 \pm 16,65$. La edad de inicio de la marcha se recogió en 151 niños, siendo la edad media 15 ± 3 meses. Los pacientes con cefalea secundaria fueron 3, en uno secundaria a hemorragia por síndrome de moyamoya y en los otros 2 secundaria a hidrocefalia. Cuatro pacientes presentaron afectación orbitotemporal con alteración ósea, de tejidos blandos y visual unilateral. Además, 2 de ellos asociaron GVO, 2 displasia de esfenoides, 3 neurofibroma plexiforme y 3 exoftalmos y ptosis. Se realizó resonancia magnética (RM) craneal a 199 pacientes; el 89,9% mostraba hiperseñales en secuencias T2. Su localización predominante fue en cerebelo, troncoencéfalo, ganglios basales, tálamo e hipocampo.

En 86 pacientes se realizó el estudio genético de NF1. En 11 pacientes se realizó un estudio indirecto por haplotipos. En 75 pacientes se realizó un estudio directo mediante un cribado mutacional de ADNc NF1 con técnicas de ARN (cDNA-DHPLC *denaturing high performance liquid chromatography*) combinadas con técnicas basadas en MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). Este método logra una sensibilidad del 95%⁹. Se encontró una mutación en 72 pacientes (de 67 familias) (tabla 4), siendo la mutación más frecuente tipo *frameshift* (mutación por desplazamiento del marco de lectura) (34,3%), seguido de *nonsense* (sin sentido) (22,3%). El síndrome de microdelección se presentó en 5 pacientes, de los cuales 4 tenían dificultades generalizadas del aprendizaje y trastorno por déficit de atención (TDAH). Además, un paciente asociaba retraso mental moderado y otros 2, inteligencia límite. Tres pacientes tenían neurofibromas subcutáneos y uno presentaba además neurofibromas plexiformes internos. De los 12 pacientes con NFNS, en 9 se realizó estudio molecular que confirmó el diagnóstico de NF. Uno de ellos mediante un estudio indirecto y el resto eran los pacientes 8, 20, 28, 33, 36, 38, 55 y 64 de la tabla 4.

Discusión

Los resultados del presente trabajo son coherentes con los encontrados por otros autores^{3,6,10,11} en cuanto a la frecuencia de cada uno de los criterios clínicos (tabla 5). Una diferencia del presente estudio es que encontramos una prevalencia mucho mayor del criterio de GVO, que

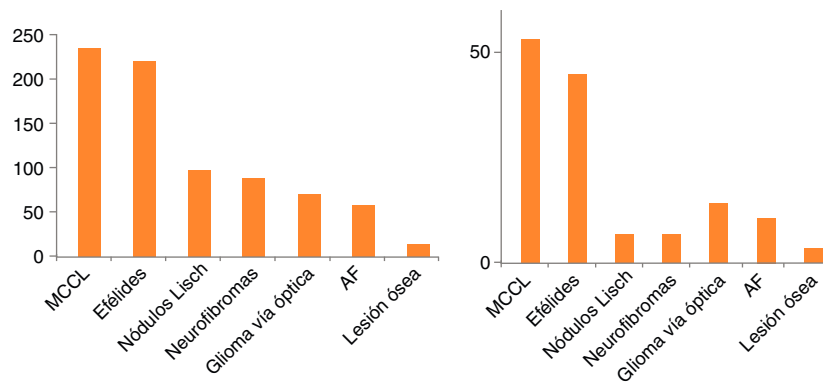


Figura 1 A la izquierda, distribución de los criterios clínicos de los 239 pacientes. A la derecha, distribución de los criterios clínicos en niños \leq a 6 años.

AF: antecedentes familiares; MCCL: manchas café con leche.

probablemente es debida al mayor número de RM craneales realizada en nuestro centro, donde se suele realizar esta prueba en aquellos pacientes asintomáticos mayores de 2 años de edad con criterios cutáneos de NF. Actualmente, no existe consenso respecto a las exploraciones complementarias a realizar en el diagnóstico y seguimiento de los niños asintomáticos con NF1, particularmente en lo referente a la indicación de la RM craneal. Pero dado que el diagnóstico precoz de las complicaciones es importante y la exploración neurológica y oftalmológica está limitada por la colaboración del paciente y esta, a su vez, determinada por la edad y presencia o no de retraso mental, hay autores que defienden la realización de la misma aun en ausencia de síntomas¹²⁻¹⁴, mientras otros la consideran indicada solo cuando los exámenes oculares no se pueden obtener de forma fiable¹⁵. Además, en numerosas ocasiones, la RM craneal resulta muy útil como herramienta de diagnóstico de la enfermedad⁶ (p. ej., un niño con MCCL asintomático en el que se encuentre un glioma óptico en la RM craneal). Por otro lado, las hiperseñales en las secuencias T2, tan frecuentes en la RM craneal, aunque no son diagnósticas ni patognomónicas, pueden apoyar la sospecha clínica de la NF1 en los niños pequeños, si estas se pueden definir con precisión y se presentan en zonas típicas, como el cerebelo, el tronco cerebral y los ganglios basales¹⁶. La RM craneal también permite el diagnóstico de complicaciones relacionadas con esta enfermedad. Principalmente, resulta de utilidad para el diagnóstico y el seguimiento de los GVO o de otra localización, pero también para otras complicaciones no tan frecuentes, como la hidrocefalia o la vasculopatía. Es justamente en las revisiones de NF1 realizadas por alguna patología neurológica en concreto (p. ej., en vasculopatía cerebral o epilepsia) donde algunos autores de manera directa o indirecta proponen detectar casos de patología neurológica aún silente^{13,14,17,18}. Cuando analizamos solo los criterios clínicos diagnósticos en los pacientes de nuestra muestra con 6 años o menos (fig. 1), observamos cómo este criterio gana importancia en este grupo de edad dado que muchos niños aún no han desarrollado otros posibles criterios como la presencia de nódulos de Lisch o los neurofibromas cutáneos o subcutáneos. Esta idea se refuerza ante casos como los 2 pacientes que incluimos tras la confirmación genética de la enfermedad sin suficientes criterios

como para establecer el diagnóstico de NF1, demostrando que el diagnóstico basado en criterios exclusivamente clínicos no siempre resulta sencillo durante los primeros años de vida.

Observamos una mayor frecuencia de neurofibromas plexiformes respecto al resto de neurofibromas, lo cual es probablemente debido a que se trata de una serie infantil, similar a lo reflejado en otros trabajos en edad pediátrica⁶. El subgrupo de neurofibromas plexiformes internos para aquellos que no se relacionan directamente con la piel¹⁹ parece particularmente útil en la clínica debido a que su presencia está subestimada al pasar inadvertidos a la exploración física, lo cual limita su conocimiento. La edad media con la que se detecta el GVO es de 3,8 años y resulta inferior a la referida en el trabajo de Boulanger y Larbrisseau⁶, de 5,1 años, lo cual puede estar en relación con la edad en que se realice la RM craneal. Sin embargo, el número de GVO que presentan sintomatología grave no es muy distinto del descrito por otros autores⁶. La presencia de displasias óseas y pseudoartrosis es similar a la que encuentran en otros trabajos^{6,10}, al igual que la preferencia por la localización en la tibia. Pero encontramos una frecuencia menor de displasia esfenoidal y ningún paciente con displasia vertebral. Los 4 pacientes con afectación orbitotemporal (diferenciada en la literatura como un subgrupo particular, NF orbitotemporal²⁰) se presentaron como una entidad propia, agresiva y de etiología multifactorial.

Los nevus anémicos y el xantogranuloma juvenil recientemente están cobrando importancia clínica por su presencia en niños menores de 2 años, pues a esa edad los pacientes con NF de novo suelen cumplir un único criterio clínico, retrasándose así diagnóstico^{11,21}. Ferrari et al.²² proponen como criterio menor el nevus anémico y el xantogranuloma, cuya asociación con NF1 es evidente y están descritos en edades precoces. Al ser un trabajo retrospectivo, suponemos que su frecuencia debe ser superior a la que referimos, dado que el nevus anémico debe buscarse a propósito durante la exploración frotando la zona afectada y el xantogranuloma juvenil tiende a desaparecer. Todos los pacientes tenían realizado control de presión arterial. A pesar de ello, no encontramos hipertensión arterial en la frecuencia descrita por otros autores seguramente con pacientes de más edad²³. Otras enfermedades descritas en la NF1 de forma no

Tabla 3 Síntomas y signos clínicos de los 239 niños con NF1

Síntomas y signos asociados	n	%	Características
Criterio de manchas café con leche	238	99,6	
Criterio de efélides	224	93,7	
Criterio de neurofibromas	91	38,1	
Neurofibroma plexiforme	55	23	(Un total de 70 NFP en 55 pacientes) Localización: 9 facies, 2 mucosas, 5 extremidades inferiores, 8 tronco, 18 paraespinal y/o raíces, 13 NFP cutáneos superficiales
NFP interno	23	9,6	
Criterio de nódulos de Lisch	103	43,1	
Criterio de glioma vía óptica	75	31,4	Localización principal: 30 unilateral, 14 bilateral, 23 quiasma, 8 quiasma y cintillas ópticas
Criterio de lesión ósea (Displasia)	17	7,1	Localización: 11 en tibia, 9 en fémur, uno en cúbito y radio, 3 en esfenoides
Sseudoartrosis	9	3,7	Localización: 8 en tibia, uno en cúbito y radio
Criterio de antecedentes familiares de NF1	67	28	Familiar afectado: 36 la madre, 29 el padre
Xantogranulomas	15	6,3	
Nevus anémico	61	25,5	
Hipertensión arterial	5	2	Etiología: una enfermedad de Kawasaki, una arteriopatía vasculorrenal, una secundaria a metilfenidato, 2 desconocida (autolimitada)
Cardiopatía	5	2	Tipo: 3 estenosis de la válvula pulmonar una insuficiencia de la válvula mitral, una comunicación interauricular
Síndrome de moyamoya	4	1,6	Clínica: 3 asintomáticos uno sintomático (hemorragia)
Dificultades de aprendizaje	104	43,5	61 chicos + 43 chicas
Retraso mental	7	2,9	Tipo: 6 leve + uno moderado
Trastorno de espectro autista	1	0,41	
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	55	23	Tipo: 22 inatento, 32 combinado Uno hiperactivo/impulsivo
Malformaciones del sistema nervioso central	10	4,1	Etiología: 4 vasculopatías (moyamoya), un mielomeningocele, un disrafismo espinal 2 estenosis del acueducto de Silvio con hidrocefalia, una hidrocefalia aislada, un Arnold Chiari tipo 1
Retraso motor (hipotonía y torpeza)	27	11,2	
Diparesia espástica	2	0,83	Etiología: un mielomeningocele, un tumor medular
Crisis	11	4,6	
Epilepsia	9	3,7	Tipos: 5 epilepsia focal, 2 epilepsia generalizada, una epilepsia ausencia, un síndrome de West

Tabla 3 (continuación)

Síntomas y signos asociados	n	%	Características
Cefalea	41	17,1	Tipos: 29 tensional, 2 migraña, 7 inespecífica, 3 secundaria
Hiperseñales en secuencias T2 de la RM craneal	179	74,8	Localización: 150 supra e infratentorial, 20 infratentorial, 9 supratentorial
Tumor glial de bajo grado	95	39,7	Localización: 75 glioma vía óptica, 7 supratentoriales, 8 tronco cerebral, 5 medulares
Tumores malignos	4	1,6	Tipo: 1 neuroblastoma suprarrenal, 3 rhabdomiomas
Escoliosis	25	10,4	Etiología: 6 de secundarias a NFP interno Tipo: 13 leve 4 moderada 8 severa
Disimetría de extremidades inferiores	8	3,3	Etiología: 3 secundarias a NFP
Pubertad Precoz	12	5	Etiología: 7 secundarias a un glioma de vía óptica
Macrocefalia	40	17	
Talla baja (percentil < 10)	46	19	
Talla baja (percentil < 3)	24	10	
Neurofibromatosis Noonan	12	5	
Neurofibromatosis orbitotemporal	4	1,6	

n: número de pacientes; NFP: neurofibroma plexiforme.

incidental tampoco las hemos observado en nuestra casuística, seguramente por ser población infantil; es el caso del tumor glomus o de la esclerosis múltiple⁵.

En cuanto a las alteraciones cognitivas, es conocido que los pacientes con NF que presentan retraso mental son una minoría²⁴. Nosotros encontramos un 2,9% de pacientes con retraso mental y hasta un 8,7% si incluimos inteligencia límite. En contraposición a diversos autores²⁵ que han referido una alta prevalencia de trastorno del espectro autista en los niños con NF1, nosotros únicamente hallamos a un niño con el diagnóstico de trastorno de espectro autista. En la actualidad, se sabe que las publicaciones a este respecto son contradictorias y probablemente en mayor relación con el fenotipo cognitivo (retraso ejecutivo, alteraciones no verbales...) que con el social²⁶.

Durante la infancia, suelen observarse signos neurológicos menores y discapacidad motriz con peor rendimiento en las tareas de evaluación de la motricidad fina, la coordinación motora, la destreza manual y el equilibrio²⁷. No obstante, los estudios sobre el retraso motor en niños con NF1 son escasos, probablemente porque no se trata de un retraso severo, sino de la presencia de signos neurológicos menores, con una mayor dificultad para realizar una valoración objetiva. En nuestros pacientes, se refería un retraso motor en un 11%, pero al ser un estudio retrospectivo y tratarse en la mayoría de signos menores neurológicos puede no estar referido en las historias. La hipotonía, por otra parte, puede contribuir a la alteración motora, causando un retraso en la deambulación²⁷. En la población general, la marcha liberada suele producirse entre los 13 y 15 meses de edad²⁸. En el grupo con NF1, aunque dentro de la normalidad,

la media está en el límite. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio en que se refiera la edad de inicio de la marcha en un amplio grupo de niños con NF1.

Las malformaciones del sistema nervioso central, aunque son raras, no se consideran incidentales en esta patología. Nosotros, a pesar de que la mayoría de nuestros pacientes tenían realizada una RM craneal, no hemos observado una mayor incidencia de la comunicada previamente, a diferencia de lo que nos ha ocurrido con el GVO. Asimismo, todas las malformaciones que asociaban ya han sido descritas previamente en la NF1^{5,18,29}.

Consideramos importante destacar la presencia de cefalea secundaria a patología intracraneal en los niños con NF1 dada la frecuencia, la severidad de los casos y su implicación pronóstica y terapéutica. Observamos una frecuencia de epilepsia del 3,7% en nuestros pacientes, mayor que en la población general. Sin embargo, la frecuencia sigue siendo baja respecto de otros trastornos neurocutáneos¹⁴. En concordancia con la literatura, es más frecuente la epilepsia focal y que asocien déficit cognitivo³⁰. En cuanto a la presencia de pubertad precoz (n=12), más de la mitad de los pacientes (7) presentaban un GVO que afectaba a la zona del quiasma, sin diferencias entre sexos, en contraposición a lo expuesto en la población general, en que la pubertad precoz por etiología orgánica tumoral es superior en el sexo masculino³¹. La talla baja (percentil < 10) y la macrocefalia (percentil > 95%) se presentaron con frecuencia similar, del 17 y el 19%, respectivamente. En ningún paciente se refería una etiología identificable, lo cual reafirma que probablemente se trate de una característica primaria³². En lo que se refiere a los tumores histológicamente malignos, es

Tabla 4 Análisis de las mutaciones encontradas en el gen *NF1*

Caso	Exón	Mutación	mARN	Proteína	Clase	NT	Literatura
1	E36	c.6657_6658dupTA	r.6657_6658dupua	p.Asn2220Ilefs*25	FS	I	Nueva
2	E23-1	c.3925_3928dupATCA	r.3925_3928dupauca	p.Thr1310Asnfs*5	FS	I	Nueva
3	I28	c.5205 + 5G > A	r.5152_5205del	p.Phe1719_Val1736del	SP	S	Descrita
4,5,6	E46	c.7996_7997delAG	r.7996_7997delag	p.Ser2666Cysfs*5	FS	D	Nueva
7	E30	c.5613A > C	r.5613a > c	p.Leu1871Phe	MS	S	Nueva
8	I02	c.205-1G > C	r.205_206delag	p.Arg69Asnfs*7	SP	S	Nueva
9	E12a	c.1748A > G	r.1722_1748del	p.[Lys583Arg,Ser574_Lys583delinsArg]	SP/MS	S	Nueva
10	E34	c.6513T > A	r.6513u > a	p.Tyr2171*	NS	S	Descrita
11	E04a	c.304_307delATGA	r.304_307delauga	p.Met102Aspfs*2	FS	D	Nueva
12	I02	c.204 + 1G > A	r.100_204del	p.Val34_Met68del	SP	S	Descrita
13	E23-1	c.3938_3941delATTG	r.3938_3941delauug	p.Asp1313Glyfs*13	FS	D	Nueva
14	I33	c.6364 + 1delG	r.6085_6364del	p.Val2029Lysfs*7	SP	D	Nueva
15	E22	c.3835delA	r.3835dela	p.Ser1279Alafs*6	FS	D	Nueva
16	E39	c.7096_7101delAACTTT	r.7096_7101delaa	p.Asn2366_Phe2367del	FS	D	Descrita
17	E10c	c.1540C > T	r.1540c > u	p.Gln514*	NS	S	Nueva
18	E23-2	c.4084C > T	r.4084c > u	p.Arg1362*	NS	S	Descrita
19		Deleción tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita
20		Deleción atípica	r.0	p.0	DC	R	Nueva
21	E11	c.1649T > C	r.1649u > c	p.Leu550Pro	MS	S	Nueva
22	E22	c.3826C > T	r.3826c > u	p.Arg1276*	NS	S	Descrita
23	E23-2	c.4071_4101del31	r.4071_4101del31	p.Pro1358Tyrfs*17	FS	D	Nueva
24	E19b	c.3251delC	r.3251delc	p.Pro1068Leufs*12	FS	D	Nueva
25	E13	c.2033_2034insC	r.2033_2034insc	p.Ile679Aspfs*21	FS	I	Descrita
26	E27a	c.4572C > G	r.4572c > g	p.Tyr1524*	NS	S	Nueva
27	I35	c.6642-2A > G	r.6642_6757	p.Phe2215Hisfs*7	SP	S	Nueva
28,29	E29	c.5425 C > G	r.5425 c > g	p.Arg1809Gly	MS	S	Nueva
30	E42	c.7411C > T	r.7411c > u	p.Gln2471*	NS	S	Descrita
31,32	E12a_E27b	c.1722-?.4772 + ?del	r.[1642_4772del, 1722_4772del]	p.[Ala548Valfs*9, Ser574Argfs*1229]	MD	R	Nueva
33,34	E29	c.5425C > T	r.5425c > u	p.Arg1809Cys	MS	S	Descrita
35	E14	c.2314insA	r.2314insA	p.Gly772Argfs*4	FS	I	Nueva
36	E18	c.3047G > A	r.3047g > a	p.Cys1016Tyr	MS	S	Nueva
37	E05	c.699delA	r.699dela	p.Lys233Asnfs*47	FS	D	Nueva
38	E05	c.667T > C	r.667u > c	p.Trp223Arg	MS	S	Descrita
39	I31	c.5943 + 1G > A	r.5901_5943del	p.Met1967Ilefs*10	SP	S	Descrita
40	I01	c.60 + 2T > G	r.0?	p.0?	SP	S	Nueva
41	E28	c.5050delA	r.5050dela	p.Arg1684Glyfs*5	FS	D	Nueva
42	E20	c.3456_3457insAA	r.3456_3457insaa	p.Leu1153Asnfs*6	FS	I	Nueva
43	E29	c.5242C > T	r.5242c > u	p.Arg1748*	NS	S	Descrita
44	I21	c.3709-1G > A	r.3709delg	p.Asp1237Metfs*3	SP	S	Nueva
45	E21	c.3553A > T	r.3553a > u	p.Lys1185*	NS	S	Nueva
46	E27a	c.4537C > T	r.4537c > u	p.Arg1513*	NS	S	Descrita
47	I23-1	c.3974 + 260T > G	r.[3974_3975ins3974 + 1_3974 + 259, 3974_3975ins3974 + 180_3974 + 259, 3974_3975ins3974 + 1_3974 + 259	p.[Leu1326Serfs*21, Leu1326Tyrfs*28, Leu1326Phefs*22]	SP	S	Nueva
48	E21	c.[3572C > A; =]	r.3572c > a	p.Thr1191Lys	MS	S	Nueva
49	E28	c.5104C > T	r.5104c > u	p.Gln1702*	NS	S	Nueva
50	E01	c.55G > T	r.55g > u	p.Glu19*	NS	S	Descrita
51	E20	c.3457_3460delCTCA	r.3457_3460delcuca	p.Leu1153Metfs*4	FS	D	Descrita
52	E17	c.2970_2971delAA	r.2970_2971delaa	p.Met991Aspfs*29	FS	D	Descrita
53		Deleción tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita
54	E19b	c.3309_3312delTCTT	r.3309_3312delucuu	p.Phe1103Leufs*8	FS	D	Nueva
55	E32	c.6056C > T	r.6056c > u	p.Ser2019Phe	MS	S	Nueva

Tabla 4 (continuación)

Caso	Exón	Mutación	mARN	Proteína	Clase	NT	Literatura
56	E29	c.5343dupC	r.5343dupc	p.Ile1782Hisfs*16	FS	i	Nueva
57	E12a	c.1845G > T	r.1642_1845del	p.Ala548_Lys615del	SP	S	Descrita
58	E37	c.6763delG	r.[6763delg, 6758_6858del]	p.[Glu2255Argfs*4, Ala2253_Lys2286del]	SP	D	Nueva
59	E22	c.3826C > T	r.3826c > u	p.Arg1276*	NS	S	Descrita
60	E16	c.2657dup	r.2657dup	p.Asn886Lysfs*20	FS	i	Nueva
61	I02	c.205-1G > C	r.206_207del	p.Arg69Asnfs*7	SP	S	Nueva
62	E27a	c.4469T > C	r.?	p.Leu1490Pro	MS	S	Nueva
63	E24	c.4265C > A	r.4265c > a	p.Ser1422*	NS	S	Descrita
64	E10c	c.1540C > T	r.1540c > u	p.Gln514*	NS	S	Nueva
65		Delección tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita
66	E21	c.3548T > G	r.3548u > g	p.Leu1183Arg	MS	S	Nueva
67	E9	c.1246C > T	r.1246c > u	p.Arg416*	NS	S	Descrita
68	E24	c.4226dupA	r.4226dupa	p.Pro1410Alafs*4	FS	i	Nueva
69	E19b	c.3309_3312delTCTT	r3309_3312delucuu	p.Phe1103Leufs*8	FS	D	Nueva
70	E45	c.7902delT	r.7902delu	p.Pro2634Profs*24	FS	D	Nueva
71	E18	c.3042delA	r.3042dela	p.Lys1014Asnfs*5	FS	D	Nueva
72		Delección tipo I	r.0	p.0	DC	R	Descrita

D: delección; DC: delección completa del gen; FS: *frameshift* (cambio en la pauta de lectura); i: inserción; MD: delección multiexón; MS: *missense* (cambio de aminoácido); NS: *nonsense* (mutación puntual que produce un codón de parada); NT: cambio nucleotídico; R: reordenamiento; S: sustitución; SP: *splicing* (mutación que afecta al correcto procesamiento del mARN).

Tabla 5 Tabla comparativa entre diferentes cohortes de niños con neurofibromatosis tipo 1

Síntomas y signos asociados	Estudio actual, 2014	Boulanger y Larbrisseau ⁶ 2005	Cnossen et al. ¹⁰ 1998	Huson et al. ³ 1989	Obringer et al. ¹¹ 1989
Número de pacientes	239	279	150	168	160
Manchas café con leche	238 (99,6%)	277 (99,3%)	145 (96,7%)	98,2%	109 (97%)
Efélides	224 (93,7%)	59 (21,1%)	128 (85,3%)	70%	91 (81%)
Neurofibromas	49 (20%)	107(38,4%)	60 (49%)	39,2%	17 (15%)
Neurofibromas Plexiformes	55 (23%)	69 (24%)	40 (26,6%)	43,6%	
Neurofibrosarcomas	0 (0%)	5 (1,8%)	3 (2%)	0%	
Nódulos de Lisch	103 (43,1%)	137 (49,1%)	78 (52%)	83,9%	34 (28%)
Glioma de vía óptica	75 (31,4%)	41 (14,7%)	17 (11,3%)	5,1%	5 (4%)
Retraso mental (+ inteligencia límite)	7 (2,9%) 21 (8,7%)	17 (6,1%)	19 (17,2%)		
Dificultades de aprendizaje TDAH	104 (43%) 55 (23%)	85 (39%) 113 (40,5%)			
Crisis	11 (4,6%)	9 (3,2%)	1 (0,7%)	5,1%	
Displasia Ósea	17 (7,1%)	20 (7,2%)	11 (7,8%)		5 (6%)
Seudoartrosis	9 (3,7%)	10 (3,6%)	3 (2%)	5,1%	
Estenosis acueducto	2 (0,8%)	4 (1,4%)	1 (0,7%)	0%	
Pubertad precoz	12 (5%)	9 (3,2%)	3 (2%)		
Escoliosis	25 (10,5%)	33 (11,8%)	2	5,1%	
Tumor cerebral	15 (6,2%)	4 (1,4%)	4 (2,7%)		
Síndrome de moyamoya	4 (1,6%)	5 (1,8%)			
Hipertensión arterial	5 (2%)	4 (1,4%)			
Macrocefalia (p > 95)	40 (16,7%)	53 (19%)			
Talla baja (p < 10)	46 (19,2%)	50 (17,9%)			
Hiperseñales en RM craneal en secuencias T2	179 (74%)	81 (87,1%)			

p: percentil; RM: resonancia magnética; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

conocido que tienen una incidencia ligeramente mayor que en la población general. Nosotros observamos los tipos descritos de forma más frecuente en niños⁶. Ningún paciente presentó leucemia, incluidos los pacientes con antecedente de xantogranuloma juvenil. Esta asociación ya ha sido previamente cuestionada por otros autores^{19,22,33}. La NF1 afecta a la vía enzimática de las RAS-quinasas, formando parte de los síndromes neurocardiofaciocutáneos o *rasopatías*, junto al síndrome de Noonan, el síndrome de Costello, el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de LEOPARD o el síndrome de Legius, entre otros, pudiendo compartir con estos un grado variable de características clínicas. Asimismo el recientemente descrito «síndrome de Legius», cuyo fenotipo clínico es similar a la NF1, ha planteado de nuevo que los criterios diagnósticos de NF1 deben ser revisados, dado que en la actualidad se consideran diagnóstico de NF1 el cumplir los criterios de MCCL y pecas axilares y o inguinales, y ambas manifestaciones pueden observarse en el síndrome de Legius. Entre el grado variable de características clínicas que comparten las rasopatías, se encuentra el dismorfismo facial³⁴. Los pacientes con rasgos aislados o fenotipo indicativo de rasopatía en nuestra muestra eran numerosos. Pero solo hemos considerado NFNS a aquellos pacientes que cumplían criterios de síndrome de Noonan. En 9 de 12 pacientes se realizó estudio genético de *NF1* confirmando la enfermedad. En conjunto, estos resultados orientan a la presencia de un fenotipo característico en algunos niños con NF1 y que comparten con otras rasopatías, y tal y como refieren de Luca et al., el tipo de NFNS podría tratarse de una variante de NF³⁵. La variante NFNS está causada mayoritariamente por mutaciones en el gen *NF1*. De hecho, se propone la detección de mutaciones en el gen *NF1* en aquellos pacientes con fenotipo Noonan y MCCL³⁵.

En 83 pacientes el estudio genético confirmó la enfermedad. En 3 pacientes el análisis genético directo mutacional resultó negativo. Estos pacientes cumplían 2, 3 y 4 criterios, respectivamente. Se decidió no excluirlos del grupo, dado que cumplen criterios clínicos de NF1 y no superan el porcentaje de falsos negativos que presenta el estudio genético^{9,36}. A pesar de que en otras series se ha referido hasta un 40% de mutaciones recurrentes, en pacientes no relacionados³⁷, nosotros describimos 67 mutaciones (5 deleciones y 62 mutaciones) de 67 familias diferentes. Las mutaciones se distribuyen a lo largo de todo el gen *NF1* y la mayoría son de tipo *frameshift* y *nonsense*, también halladas mayoritariamente por otros autores³⁷⁻³⁹. El síndrome de microdelección se ha sido asociado a un fenotipo concreto^{10,40}; en el caso de nuestros 5 pacientes, lo más llamativo eran las dificultades generalizadas del aprendizaje acompañadas de mayor o menor retraso, y los neurofibromas pero no encontramos malformaciones cerebrales estructurales, hipercrecimientos o malignización.

Conclusiones

Las características fenotípicas, radiológicas y genéticas disponibles en 239 pacientes con NF1 en edad pediátrica presentadas conforman una imagen de los principales hallazgos y complicaciones que caracterizan a estos pacientes en una de las cohortes más numerosas en la literatura internacional. Con ellas se evidencia que la dificultad del

diagnóstico clínico en edades precoces sigue siendo patente. El número de pacientes diagnosticados solo por criterios cutáneos, indistinguibles de un síndrome de Legius, es aún mayor en los niños, por ello indicamos que debería considerarse la posibilidad de unir los 2 criterios cutáneos diagnósticos (al menos 6 MCCL de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes y/o presencia de moteado axilar e inguinal) en un único criterio. A pesar de que se discute la necesidad o no de estudios complementarios en pacientes asintomáticos, la RM craneal en niños con NF1 puede ser de gran ayuda en el diagnóstico clínico dada la alta frecuencia del GVO que obtenemos en nuestra serie.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ruggieri M, Upadhyaya M, di Rocco C, Gabriele A, Pascual Castroviejo I. Neurofibromatosis type 1 and related disorders. En: Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C, editors. Neurocutaneous disorders. Phakomatoses and hamartoneoplastic syndromes New-York: Springer; 2008. p. 51–151.
- Pascual-Castroviejo I. Introducción e historia. Epidemiología: prevalencia. En: Pascual-Castroviejo I, editor. Neurofibromatosis Madrid: Fundación ONCE; 2001. p. 13–23.
- Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet.* 1989;26:712–29.
- Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis: A clinical and population study in south east Wales. *Brain.* 1988;111:1355–81.
- Ferner R, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Diagnosis and management. En: Said G, Krarup C, editores. Peripheral nerve disorders. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 939–55.
- Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:225–31.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Neurofibromatosis. Bethesda, July 13e15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988;1:172–8.
- Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;14:2–4.
- Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, Marina Hernández A, Meleán G, Valero AM, et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn.* 2011;13:113–22.
- Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H, et al. A prospective 10 year follow-up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child.* 1998;78:408–12.
- Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child.* 1989;143:717–9.
- Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, et al. Neurofibromatose 1: Recommandations de prise en charge pour le réseau NF. *France Arch Pédiatr.* 2002;9:49–60.
- Cairns AG, North KN. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1165–70.
- Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, Chin SC, Wu T. Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial

- tumors but not to neurofibromatosis bright objects. *Seizure*. 2011;20:606–11.
15. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007;61:189–98.
 16. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of «unidentified bright objects» on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology*. 2000;54:1646–51.
 17. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, Parkin PC, deVeber G, MacGregor D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2009;124:476–83.
 18. Lin N, Baird L, Koss M, Kopecky KE, Gone E, Ullrich NJ, et al. Discovery of asymptomatic moyamoya arteriopathy in pediatric syndromic populations: Radiographic and clinical progression. *Neurosurg Focus*. 2011;31:1–6.
 19. Sbidian E, Hadj-Rabia S, Riccardi VM, Valeyrie-Allanore LL, Barbarot S, Chosidow O, et al. Clinical characteristics predicting internal neurofibromas in 357 children with neurofibromatosis-1: Results from a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:62.
 20. Greenwell TH, Anderson PJ, Madge SK, Selva D, David DJ. Long-term visual outcomes in patients with orbitotemporal neurofibromatosis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42:266–70.
 21. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000;105:608–14.
 22. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol*. 2014;150:42–6.
 23. Viridis R, Balestrazzi P, Zampolli M, Donadio A, Street M, Lorenzetti E. Hypertension in children with neurofibromatosis. *J Hum Hypertens*. 1994;8:395–7.
 24. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65:1037–44.
 25. Walsh KS, Vélez JI, Kardel PG, Imas DM, Muenke M, Packer RJ, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:131–8.
 26. Payne JM. Autism spectrum disorder symptomatology in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:100–1.
 27. Lorenzo J, Barton B, Acosta M, North K. Mental, motor and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2011;158:660–5.
 28. Swaiman KF. Neurologic examination of the older Child. En: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. *Pediatric neurology: Principles & practice*, 4 th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 17–35.
 29. Duat Rodríguez A, Carceller Lechón F, López Pino MA, Rodríguez Fernández C, González-Gutiérrez-Solana L. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children. *Pediatr Neurol*. 2014;50:96–8.
 30. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*. 2013;54:1810–4.
 31. Cassorla F, Ugarte F. Pubertad precoz y adelantada. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, rodriguez Hierro F, editors. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia* Barcelona: Ediciones Doyma; 2000. p. 699–711.
 32. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2000;37:933–8.
 33. Burgdorf WHC, Zelger B. JXG, NF1 and JMML: Alphabet soup or a clinical issue? *Pediatr Dermatol*. 2004;21:174–6.
 34. Hernández-Martín A, Torrelo A. Rasopathies: Developmental disorders that predispose to cancer and skin manifestations. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:402–16.
 35. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1092–101.
 36. Hersh JH. Committee on genetics guidance. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatric Care*. 2010;28:633–42.
 37. Ars E, Kruyer H, Morell M, Pros E, Serra E, Ravella A, et al. Recurrent mutations in the NF1 gene are common among neurofibromatosis type 1 patients. *J Med Genet*. 2003;40:82.
 38. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol*. 2000;151:33–40.
 39. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandebroucke I, van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15:541–55.
 40. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: From genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2010;31:1506–18.