

# Neurofibromatosis tipo 1

Sara Hernández Muela<sup>(1)</sup>, María Navío Anaya<sup>(2)</sup>, Alberto de la Osa Langreo<sup>(1)</sup>, Pablo Gargallo<sup>(3)</sup>, Francisco Menor<sup>(4)</sup>, A. Zúñiga<sup>(5)</sup>, María Teresa de Santos Moreno<sup>(6)</sup>

<sup>(1)</sup> Sección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

<sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

<sup>(3)</sup> Sección de Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

<sup>(4)</sup> Sección de Neuroradiología Infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

<sup>(5)</sup> Servicio de Genética. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

<sup>(6)</sup> Unidad de Neuropediatría. Instituto del Niño y Adolescente. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Hernández Muela S, Navío Anaya M, De la Osa Langreo A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A, *et al.* Neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:341-352.



## 1. INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad determinada genéticamente, transmitida en el 50% de los casos con patrón de herencia AD y alta incidencia de casos de novo incluyendo variantes patogénicas del gen, con penetrancia completa y cuya prevalencia estimada es de 1 caso cada 2.500-3.500 individuos. De afectación multisistémica pero predominantemente neurológica, su abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser multidisciplinar. El diagnóstico, que suele hacerse en la infancia, siendo el signo guía las manchas café con leche (MCL), se apoya en los criterios clásicos de *National Institutes of Health* (NIH), que se detallan en la **Tabla 1**.

La variabilidad fenotípica y genotípica, junto con el descubrimiento de diversas formas de

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos clásicos NIH: se deben cumplir 2 o más de los siguientes criterios clínicos.

• 6 o más MCL, $\geq 5$ mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes pospúberes
• 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme
• Presencia de efélides en axilas o ingles
• Glioma de NO
• 2 o más nódulos de Lisch
• Lesión ósea definida: displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella
• Un familiar de primer grado afecto en función de los criterios descritos

transmisión de NF1 y la existencia de pseudogenes moduladores de la expresión, que relacionan NF1 con las rasopatías, hacen necesaria la realización de estudios genéticos y posibilitan la investigación de nuevas estrategias terapéuticas.

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de los diferentes signos y síntomas de la enfermedad en la evolución seguirá un patrón cronológico que debemos conocer para optimizar el seguimiento (**Tabla 2**).

### 2.1. Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son la manifestación más característica y precoz para la sospecha diagnóstica.

- **Manchas de color café con leche (MCL):** presentes al nacimiento, aumentan hasta la adolescencia. Muestran bordes regulares, superficie lisa y sin pelo, suelen aclararse con la edad y no malignizan. Son el primer signo de NF1 y el motivo más frecuente de derivación al especialista. Hasta el 10% de la población general puede presentar de 2 a 4 MCL, y no son diagnósticas como criterio aislado. Es necesario hacer diagnóstico diferencial de las manchas de otros síndromes neurocutáneos como McCune-Albright, síndrome de deficiencia de reparación de desajuste constitutivo (CMMRD, por sus siglas en inglés) y rasopatías, como los síndromes de Noonan, LEOPARD y Legius, mediante estudio genético.
- **Efélides** (pecas axilares e inguinales): son pequeñas MCL que se asientan en los pliegues. Aparecen después de las MCL, a partir de los 3 años de edad, y están presentes en el 90% de los pacientes en la edad adulta.
- **Xantogranuloma juvenil:** pápulas o nódulos de color rosado o rojizo que evolucionan a anaranjado, de hasta 2 cm de diámetro, que aparecen en cabeza, cuello y tronco.

**Tabla 2.** Cronología de aparición de patología tumoral.

	Edad
<b>SNP</b> Neurofibromas periféricos Neurofibromas plexiformes	7 años en adelante De 0 a 18 años
<b>SNP</b> GNO Otros tumores SNC Neurofibromas espinales	Infancia pico de aparición 2-6 años Toda la vida Toda la vida
<b>Malignos</b> MPNST Randomiosarcoma embrionario Tumores gastrointestinales Feocromocitoma Carcinoides duodenal Glomus y tumores del lecho ungueal	Toda la vida 5 primeros años de vida Toda la vida De los 10 años en adelante De los 10 años en adelante Vida adulta

Esquema que muestra las edades de presentación preferente de las lesiones tumorales en NF1. Elaboración propia.

**SNP:** sistema nervioso periférico; **GNO:** glioma de nervio óptico; **MPNST:** tumor maligno de la vaina del nervio periférico.

- **Nevus anémico:** Área pálida de 3 a 6 cm, con bordes irregulares, que aparece en el tronco que se evidencia por el halo periférico de vasodilatación consecuencia del calor o estrés.
- **Hiperpigmentación melánica difusa:** se hace evidente con la edad en áreas de roce cutáneo continuado con agentes externos y puede englobar y camuflar las MCL.
- **Prurito cutáneo:** es habitual que los pacientes con NF1 refieran prurito cutáneo que empeora con las duchas con agua excesivamente caliente o fría. Puede mejorar con antihistamínicos y gabapentina.
- **Neurofibromas cutáneos:** los más frecuentes, localizados en el tronco, son blandos, carnosos, sésiles o pedunculados, de hasta 2 cm como máximo, y se movilizan fácilmente por no estar adheridos a planos profundos. Aparecen antes de la adolescencia y aumentan en tamaño y número con la edad. Son benignos, tienen importancia estética si son muy numerosos y pueden producir prurito.
- **Neurofibromas subcutáneos:** son nódulos gomosos y firmes a lo largo del trayecto de un nervio periférico, de localización más profunda que los anteriores, que no se movilizan con la piel suprayacente; son menos circunscritos y dolorosos a la presión. Pueden producir déficit relacionado con el nervio comprometido. Aparecen en el 80% de los casos, al inicio de la adolescencia o en adultos jóvenes, y no suelen malignizar. La detección de neurofibromas subcutáneos es un signo de alarma porque en ese momento se triplica el riesgo de presentar neurofibromas plexiformes.
- **Neurofibromas plexiformes:** se detectan en la mitad de los pacientes adultos con NF1 mediante resonancia magnética (RM) de cuerpo entero, aunque solo el 20% necesitarán intervención en la infancia. Su velocidad de crecimiento es inversamente proporcional a la edad. Diferenciamos dos subtipos de neurofibromas plexiformes:

## 2.2. Manifestaciones oftalmológicas

**Nódulos de Lisch:** son hamartomas melanocíticos iridianos de 1-2 mm de diámetro que aparecen a partir de los 3 años de edad y aumentan progresivamente en número, llegando a estar presentes en el 90% de los casos. Cronológicamente preceden a la aparición de neurofibromas cutáneos y glioma de nervio óptico (GNO), por lo que es útil considerarlos como marcadores de inicio de etapa tumoral.

## 2.3. Manifestaciones neurológicas del sistema nervioso periférico

Los neurofibromas son tumores benignos, que se generan en la vaina de los nervios y se clasifican en cutáneos, subcutáneos y plexiformes. A diferencia de la NF2, en la que se desarrollan schwannomas que desplazan las fibras del nervio, los neurofibromas engloban las fibras nerviosas, dando lugar a síntomas neurológicos o déficit tras su extirpación.

- **Nodulares profundos:** aparecen a lo largo de raíces nerviosas y trayectos proximales de grandes nervios. No involucran o invaden otros tejidos y, según su localización, pueden crear compromiso neurológico, por lo que cuando afectan a las

raíces nerviosas cervicales pueden llegar a producir una compresión medular sintomática.

- **Plexiforme difuso:** se consideran lesiones congénitas presentes al nacimiento, aunque no son evidentes hasta pasado el año de vida; rara vez aparecen cumplidos los 10 años. Su superficie muestra hiperpigmentación y vello, a veces son subyacentes a lesiones cutáneas como “placa de piel de naranja” y tienen un comportamiento invasivo local de los tejidos circundantes, pudiendo alcanzar gran tamaño, lo que hace muy difícil su exéresis completa. Malignizan espontáneamente o como consecuencia de un traumatismo repetido o cirugía previa hasta en un 10% de los casos, en forma de tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST, por sus siglas en inglés). Estos adolescentes deben ser vigilados e instruidos en la detección de aceleración del crecimiento de una lesión y en la presencia de dolor como signos marcadores de malignización. Se ha descrito como necesaria la presencia de alteración de genes relacionados con el gen *NF1*, como mediadores de la progresión a MPNST (*TP53*, *CDKN2A*, *SUZ12*).

#### 2.4. Manifestaciones neurológicas del sistema nervioso central

- **Glioma de vías ópticas GNO:** histológicamente son gliomas de muy bajo grado (astrocitomas pilocíticos) que se presentan en el 4-25% de los pacientes, según las series, y que aparecen generalmente antes de los 6 años, y excepcionalmente después de los 20 años. Aparecen en el trayecto del nervio óptico, quiasma o cintillas ópticas. Pueden manifestarse con disminución de la agudeza visual y de la visión periférica, así como con alteración en la discriminación de colores; más raramente, exoftalmos o alteraciones hipofisarias, aunque la mayoría son asintomáticos y estables y no precisan tratamiento. En los niños pequeños es difícil de detectar y el uso de la tomografía de coherencia de nervio óptico (OCT, por sus siglas en inglés), no invasiva, proporciona datos objetivos para el diagnóstico precoz. Se han relacionado fisiopatológicamente con el GNO, por una parte, procesos inmunológicos locales (papel de la microglía como inmunosupresor a través de la liberación de factores de crecimiento tumoral [TGFbeta] y vascular [VEGF] y la infiltración linfocitaria tumoral), y por otra, la expresión de ligandos de muerte celular programada (PD-L1). Se ofrecen así nuevas perspectivas como diana terapéutica.
- **Lesiones hiperintensas cerebrales:** también conocidas como FASI (*focal areas of signal intensity*), son alteraciones de señal detectadas en RMN cerebral en sustancia blanca cerebral, cerebelo, troncoencéfalo y ganglios basales, hasta el 85% en tálamo, sin traducción clínica. Con un pico de incidencia entre los 2 y los 10 años, muestran tendencia a regresar (hasta en un 50%) por fenómenos de reparación mielínica en la segunda década. Radiológicamente muestran hiperintensidad en secuencias T2 y estabilidad en controles evolutivos, y no captan gadolinio, diferenciándose fácilmente de los gliomas. No son lesiones de comportamiento maligno ni premaligno y no presentan comportamiento expansivo.

- **Otros hallazgos en neuroimagen:** en las resonancias de control en los pacientes con NF1 podemos encontrarnos con otros hallazgos que, aunque característicos, no siempre tienen valor patológico, como **elongación del NO** por ectasia de las vainas mielínicas, **estenosis del acueducto de Silvio** (1%), **engrosamiento de cuerpo calloso** y **megalencefalia**. Con menos frecuencia, aparecen **otros tumores** (4-5%) como astrocitomas, tumores hipotalámicos y tumores de la glándula pineal. A nivel medular se ha descrito la asociación de **siringomielia** a escoliosis.

## 2.5. Tumores neurológicos

Los más representativos son el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), los gliomas de bajo grado de fosa posterior y los gliomas de alto grado.

- **Tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST):** son tumores con alto grado de malignidad pero de escasa frecuencia (1/1 000 000 de la población general), y el 20-50% corresponde a pacientes NF1. La mayoría surgen a partir de un neurofibroma plexiforme preexistente. Aparecen a partir de la adolescencia, con un pico de incidencia en la tercera-cuarta década de vida, en extremidades y tronco, como una lesión de crecimiento rápido, dolorosa o con progresión de déficit neurológico.
- **Gliomas de bajo grado de fosa posterior:** son tumores de crecimiento lento, que solo progresan en un tercio de los casos. Se recomienda actitud conservadora con control radiológico para monitorizar síntomas de expansión.

- **Gliomas de alto grado:** Suponen menos del 1%, pero sabemos que son más frecuentes cuando existe GNO previo. A diferencia de los gliomas de bajo grado, que no asocian otras mutaciones, estos presentan mutaciones en *ATRX*, *TP53* y *CDKN2*. Además, exhiben marcadores inmunológicos que median los procesos de malignización (citoquinas, interferón y señal de reclutamiento macrofágico), que ofrecen un *target* para terapias inmunomoduladoras.

Ante un niño con criterios de NF1, sin mutación detectada en el gen *NF1* y glioma de alto grado, debemos buscar los genes relacionados con los CMMRD (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*).

## 2.6. Patología tumoral extraneurológica

- **Tumores de estirpe hematopoyética:** existe mayor riesgo de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil, linfoma no-Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda.
- **Rabdomiosarcoma embrionario:** de incidencia variable (< 1% vs. 1,4-6%), se presentan en niños < 5 años, sobre todo en el tracto urogenital y en la región orbitaria, con pronóstico de supervivencia similar a la población no afecta de NF1.
- **Otros tumores:** siendo una enfermedad de predisposición tumoral, los pacientes con NF1 muestran una frecuencia mayor (2-3 veces) de presentación de tumores propios del adulto (mama, ovario, pulmón, colon, esófago...), en edades más precoces, y otros más raros como **somatostatinoma**, **feocromocitoma**, el de estroma gastrointestinal (**GIST**, por sus siglas en inglés) o el **tumor glómico subungueal**.

## 2.7. Otras manifestaciones neurológicas

La variabilidad fenotípica de la NF1 condiciona un amplio espectro de impacto sobre el neurodesarrollo, desde la normalidad de capacidades cognitivas hasta un rango diferente de discapacidad intelectual, dificultades de aprendizaje, retraso del lenguaje y **trastorno por déficit de atención e hiperactividad** (TDAH). En etapas precoces son frecuentes las **dificultades en el desarrollo psicomotor y la hipotonía** como motivo inicial de consulta, junto con las MCL. Menos frecuente (4%) es la **epilepsia**, que puede ser primaria o en relación con la patología tumoral o cerebrovascular de base.

## 2.8. Manifestaciones esqueléticas

Los hallazgos más frecuentes son: **macrocefalia**, talla baja (que requerirá control endocrinológico), osteopenia (en relación con niveles bajos de vitamina D cuya suplementación habrá que valorar), **displasias óseas** (con especial tropismo por huesos largos, vértebras y esfenoides [en probable relación con NF plexiforme periorbitario]), **seudoartrosis** (4%, con afectación de tibia y antebrazo) y **escoliosis** (hasta el 25% de los pacientes, con predominio en mujeres y localización cervical; debe descartarseiringomielia o neurofibroma plexiforme subyacente, especialmente si se trata de una levoescoliosis).

Pueden presentar alteraciones de la parrilla costal (*pectus excavatum/carinatum*), solapándose fenotípicamente con otras rasopatías como síndrome de Noonan o de Silver-Russell.

## 2.9. Manifestaciones cardiovasculares

Tanto las cardiopatías congénitas como el desarrollo de hipertensión arterial suponen la segunda causa de muerte en pacientes con

NF1, tras la patología tumoral. Se recomienda el despistaje de cardiopatías congénitas al diagnóstico y el control de frecuencia cardiaca y tensión arterial anualmente.

**Displasias vasculares:** se producen por una proliferación de la íntima que produce estenosis/oclusión arterial. A nivel cerebral suele producirse en las arterias carótidas internas, porciones proximales de las cerebrales medias y anteriores. Pueden observarse fenómenos moyamoya con aumento de las arterias lenticuloestriadas como colaterales. También puede existir afectación vascular en las arterias renales. La NF1 en niños es la segunda causa de estenosis de arteria renal tras la displasia fibromuscular, por lo que se sugiere control de hipertensión arterial en estos pacientes.

## 3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y CLAVES DIAGNÓSTICAS

- **Sistemática diagnóstica en la consulta:** la base del manejo de los pacientes es el control de las manifestaciones clínicas mediante la historia clínica y la exploración exhaustiva, según la edad del paciente y teniendo en cuenta la cronopatología de la enfermedad. El diagnóstico de las complicaciones graves asociadas a NF1 viene determinado por la presencia de síntomas y no por la realización de exploraciones complementarias de rutina. Todos los niños con enfermedad no complicada deben ser evaluados al menos de forma anual, registrando de forma sistemática los ítems detallados en la **Tabla 3**.
- **Diagnóstico por neuroimagen:** Siempre que aparezca clínica visual o sintomatología neurológica aguda como aumento del

**Tabla 3.** Ítems que explorar en la visita clínica al paciente con NF1.

• Inspección exhaustiva de la piel: descripción de lesiones en número y distribución ya sean MCL, efélides o neurofibromas
• Exploración física:
– Desarrollo auxológico: peso, talla, perímetro craneal (PC)
– Desarrollo puberal
– Tensión arterial
– Agudeza visual y fondo de ojo (FO)
– Examen cardiovascular
– Exploración de columna vertebral
– Examen específico de otros órganos si aparecen síntomas
• Exploración neurológica central y periférica
• Exploración de otros aspectos del neurodesarrollo
– Desarrollo del lenguaje
– Desarrollo académico
– Desarrollo psicosocial

perímetro craneal, cefalea o focalidad neurológica, se debe realizar un RM craneal y de órbitas. También está indicada la RM de cuerpo en el caso de sospecha de MPNST. Sin embargo, no hay consenso sobre cuál es la idoneidad o periodicidad de realizar RM craneal en casos asintomáticos. Algunos autores recomiendan realizar un primer estudio a partir de los 18- 24 meses, para descartar GNO cuando el niño no puede colaborar adecuadamente en la exploración oftalmológica. Sin embargo, otros autores y guías no recomiendan la neuroimagen de manera sistemática.

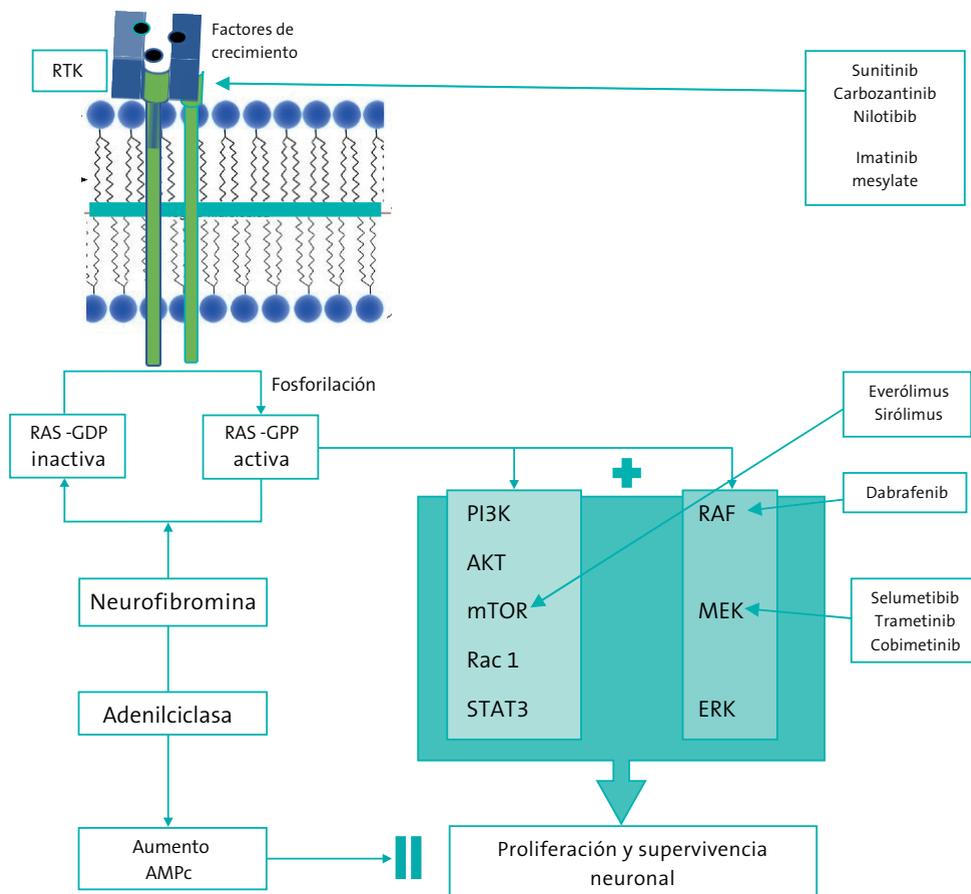
- **Diagnóstico genético:** El gen *NF1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, fue descrito en 1990 y comprende 62 exones que codifican la proteína neurofibromina, de amplia expresión en neuronas, células de Schwann, oligodendrocitos, hígado, colon,

músculo y leucocitos, y que está implicada en procesos intracelulares reguladores de la actividad de quinasas en la vía RAS-MAPK. La alteración del gen resulta en una sobreactivación de la vía RAS, con la consecuente activación del crecimiento celular, la producción de citoquinas y la vascularización invasiva, procesos que justifican la predisposición al crecimiento tumoral (**Figura 1**).

La NF1 tiene una herencia autosómico dominante y una penetrancia completa para la edad de los 15 años. Hay mucha variabilidad fenotípica interpersonal, e incluso dentro de la misma familia. Se han descrito diferentes tipos de genotipos que no necesariamente se correlacionan con los fenotipos:

- **Delección completa del gen:** 2-7% de los casos, que cursan con manifestaciones fenotípicas más graves y con mayor incidencia de lesiones malignas.
- **Delección de tres pares de bases c. 2970-2972 delAAT:** da lugar a un tipo de neurofibromatosis que presenta “solo” MCL.
- **Sustitución de aminoácido en el codón 1809** (arginina), que cursa con manifestaciones pigmentarias sin neurofibromas y fenotipo *Noonan-like* con estenosis pulmonar y talla baja.
- **Variantes tipo missense o splicing** (*spinal NF*), que cursan con MCL, con o sin neurofibromas cutáneos, neurodesarrollo normal y alta frecuencia de neurofibromas profundos en raíces nerviosas y nervios periféricos.
- **Mutaciones en el gen *SPRED1*,** causante del síndrome de Legius, genética de transmisión

**Figura 1.** Esquema que muestra las principales vías implicadas en la cascada de RAS-MAP quinasas y los locus de acción de las terapias emergentes.



Modificado de Walker JA *et al.*, 2018.

AD, que conlleva la pérdida de función de una proteína de la vía RAS-MAPK similar a la neurofibromina, mostrando por ello cercanía fenotípica a NF1 (MCL, efélides, lipomas), sin predisposición tumoral (no GNO ni otro tipo de tumores).

- Se debe estudiar variante en otros genes relacionados con el síndrome de deficiencia de reparación constitucional (**CMMRD**) si el estudio

previo ha sido negativo o en el caso de existir antecedentes familiares de linfomas, leucemia linfóide aguda, cáncer colorrectal y gliomas de alto grado y supondrán una causa de diagnóstico diferencial con NF1.

- **NF segmentaria:** Es aquella en la que aparecen MCL y efélides y neurofibromas circunscrita a una zona del cuerpo. Se deben a mutaciones somáticas postcigóticas en el

gen NF1. No suele presentar complicaciones extracutáneas. El estudio genético se debe hacer en melanocitos procedentes de biopsia de dos MCL, ante la negatividad en los estudios genéticos en sangre periférica.

La metodología diagnóstica genética recomendada se resume en la **Figura 2**.

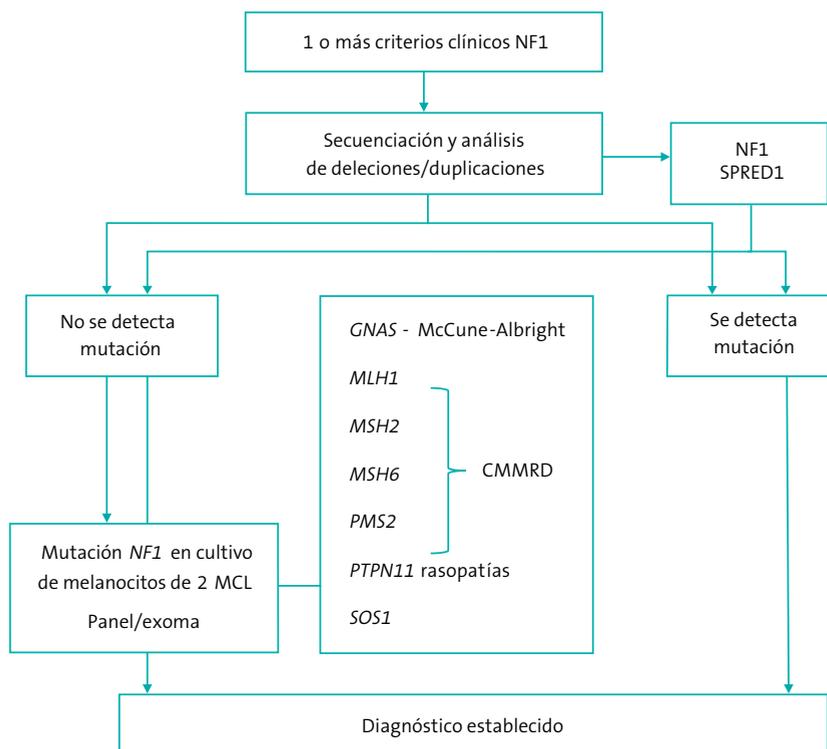
#### 4. SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO EN NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Tras el diagnóstico, se recomienda mantener un control multidisciplinar, al menos anual, en los casos no complicados, que irá adaptándose a

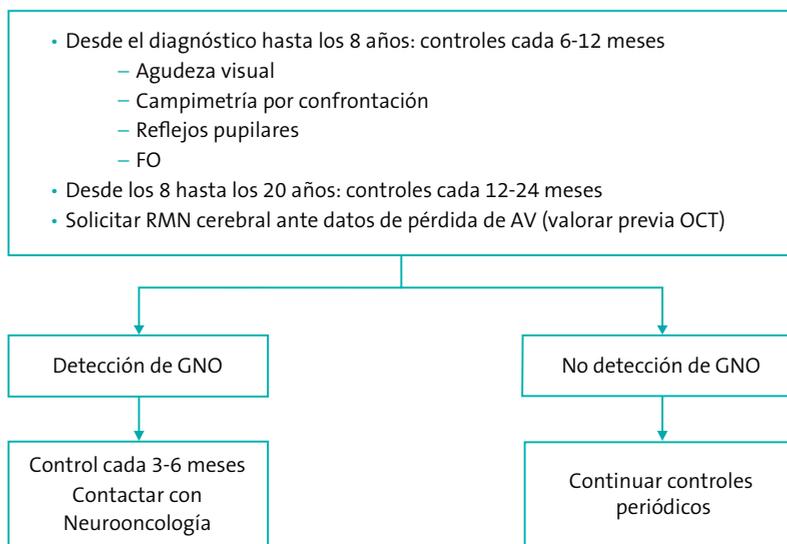
la aparición de signos y síntomas y a su progresión. Un seguimiento protocolizado asegura un mejor pronóstico a largo plazo y una mejor calidad de vida. Además, hay que informar a las familias y los pacientes sobre síntomas por los que deben buscar atención médica (disminución de agudeza visual, aumento del tamaño o dolor en un neurofibroma plexiforme...). En la **Figura 3** se describe el seguimiento oftalmológico y en la **Tabla 3** la cronología de presentación de los principales tumores.

El abordaje terapéutico también es multidisciplinar, coordinando especialidades como Oftalmología, Dermatología, Neurocirugía, Cirugía y Oncología. Como breves reseñas del manejo

**Figura 2.** Algoritmo de diagnóstico genético.



**Figura 3.** Seguimiento oftalmológico en NF1.



Fuente: elaboración propia.

**FO:** fondo de ojo; **AV:** agudeza visual; **OCT:** tomografía de coherencia óptica; **GNO:** glioma de nervio óptico.

de las lesiones más frecuentes en pacientes con NF1, cabe destacar:

- **Glioma de vías ópticas (GNO):** generalmente no se tratan, salvo en los raros casos en los que causan sintomatología relevante como hidrocefalia, proptosis o pubertad precoz. En estos casos puede encontrarse respuesta con quimioterapia (vincristina/ carboplatino). En la actualidad, se encuentran en desarrollo nuevas terapias emergentes con dianas en vía RAS-MAPK e inmunomoduladoras.
- **Neurofibromas:** los neurofibromas cutáneos no suelen requerir tratamiento. Se puede hacer tratamiento sintomático del prurito con antihistamínicos o gabapentina y tratamiento estético en los neurofibromas sésiles o pedunculados mediante exéresis, láser o electrodissección. Los NF

plexiformes suelen tener indicación quirúrgica, aunque a veces es difícil la resección completa y es frecuente la aparición de secuelas por las dificultades técnicas de la propia cirugía al ser tumores profundos y en íntima relación con los tejidos próximos. No es rara la recidiva posquirúrgica, especialmente en pacientes jóvenes, en resecciones incompletas y con localización en la parte superior del cuerpo y craneofacial. Cuando la cirugía no es una opción, otras técnicas pueden ser de utilidad, como quimioterapia o radioterapia. En los últimos años se están aplicando con éxito agentes inhibidores de la vía RAS-MAPK, por control del enzima MEK, mediador de la supervivencia celular y el crecimiento de vascularización, como el selumetinib, con resultados esperanzadores en el control de neurofibromas plexiformes de gran tamaño.

## 5. CONCLUSIONES

- La NF1 es una enfermedad multisistémica de predisposición tumoral en la infancia, de diagnóstico clínico guiado por los criterios clásicos.
- Los estudios genéticos permiten confirmar el diagnóstico y detectar otras mutaciones de genes vecinos moduladores de la vía RAS-MAPK, que cursan con MCL y otras afecciones, con valor pronóstico para riesgo tumoral (*TP53*, *CDKN2A*, *SUZ12*).
- A pesar de que se describen diversos tumores, los más frecuentes son GNO, neurofibromas y MPNST, seguidos de leucemias y feocromocitoma.
- En el seguimiento de los pacientes con NF1 es necesario conocer la cronopatología de las lesiones esperables, para adecuar así la vigilancia y los estudios programados.
- El examen clínico anual es la base del seguimiento de estos niños y debe guiar la realización de exploraciones complementarias.
- Los nuevos avances en el conocimiento de las vías moleculares e inmunológicas implicadas permiten desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, aplicables tanto en patología tumoral como en manifestaciones no tumorales en pacientes con NF1.
- Como enfermedad crónica, debemos contemplar una transición coordinada a la vida adulta, teniendo en cuenta el impacto de las comorbilidades tumorales en la calidad de vida del niño y del adolescente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Avery RA, Hwang EI, Ishikawa H, Acosta MT, Hutcheson KA, Santos D, *et al*. Handheld optical coherence tomography during sedation in young children with optic pathway gliomas. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:265-71.
- Byrne S, Connor S, Lascelles K, Siddiqui A, Hargrave D, Ferner RE. Clinical presentation and prognostic indicators in 100 adults and children with neurofibromatosis 1 associated non-optic pathway brain gliomas. *J Neurooncol*. 2017;133:609-14.
- Cemeli-Cano M, Peña-Segura JL, Fernando-Martínez R, Izquierdo-Álvarez S, Monge-Galindo L, López-Pisón J. Un nuevo síndrome neurocutáneo: síndrome de Legius. A propósito de un caso. *Rev Neurol*. 2014;59:209-12.
- Karajannis MA, Ferner RE. Neurofibromatosis-related tumors: emerging biology and therapies. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:26-33.
- Lobbous M, Bernstock JD, Coffee E, Friedman GK, Metrock LK, Chagoya G, *et al*. An update on neurofibromatosis type 1-associated gliomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12:114.
- Mahdi J, Shah AC, Sato A, Morris SM, McKinstry RC, Listernick R, *et al*. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2017;88:1584-9.
- Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, *et al*. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol*. 2017;67:1-10.
- Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ; Council on Genetics; American College of Medi-

cal Genetics and Genomics; *et al.* Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019;143:e20190660.

- Packer RJ, Iavarone A, Jones DTW, Blakeley JO, Bouffet E, Fisher MJ, *et al.* Implications of new understandings of gliomas in children and adults

with NF1: report of a consensus conference. *Neuro Oncol*. 2020;22:773-84.

- Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22:419-37.