



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MÉDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

ALTERACIONES EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL Y SU EVOLUCIÓN  
EN LOS PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 ATENDIDOS EN EL  
SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE  
2020.

**PRESENTA:**

DRA. MARÍA FERNANDA HERRERA REYNOSO

**TUTORES DE TESIS:**

DRA. BLANCA GLORÍA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ

DR. GILBERTO GÓMEZ GARZA

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA

**ASESOR METODOLÓGICO:**

M. C. CHIHARU MURATA YAMAGUCHI



CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ALTERACIONES EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL Y SU EVOLUCIÓN  
EN LOS PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 ATENDIDOS EN EL  
SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO 2010 A DICIEMBRE  
2020.



---

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



---

DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ  
TUTOR DE TESIS

## ÍNDICE

Abreviaturas	3
Introducción	4
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	22
Pregunta de investigación	22
Justificación	23
Objetivos	24
Hipótesis	24
Material y métodos	25
Plan de análisis estadístico	27
Resultados	28
Discusión	39
Conclusiones	42
Bibliografía	43

## ABREVIATURAS

NF1	Neurofibromatosis tipo 1
NF2	Neurofibromatosis tipo 2
SNC	Sistema Nervioso Central
EUA	Estados Unidos de América
TMVNP	Tumores malignos de la vaina del nervio periférico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CI	Coficiente intelectual
TDAH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
GABA	Ácido gamma aminobutírico
TMVNP	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
GAP	Proteínas activadoras de GTPasa
GRD	Dominio relacionado con GAP
EEG	Electroencefalograma
RM	Resonancia magnética
VDVP	Válvula de derivación ventrículo peritoneal
FLAIR	Recuperación de inversión atenuada de fluido
IBI	Imágenes brillantes inespecífica
ADC	Coficiente de Difusión Aparente

## INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o antes conocida como Enfermedad de von Recklinghausen tiene un patrón de herencia autosómico dominante causado por mutaciones en el gen NF1, ubicado en el cromosoma 17q11, que traduce la proteína neurofibromina, cuya función final es la supresión de la proliferación celular (1).

Esta patología se caracteriza clínicamente por la presencia de manchas café con leche, efélides en la región axilar e inguinal, nódulos de Lisch (hamartomas del iris), glioma del nervio óptico, neurofibromas cutáneos y plexiforme, alteraciones esqueléticas y mayor riesgo de desarrollo de tumores. También se puede presentar déficit cognitivo, dificultad en el aprendizaje, trastornos del comportamiento, alteración en el patrón de sueño, epilepsia, macrocefalia y alteraciones características en la neuroimagen.

## MARCO TEÓRICO

### Generalidades

Las neurofibromatosis son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas con herencia autosómica dominante, que incluyen la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), denominada previamente enfermedad de Von Recklinghausen y la Neurofibromatosis tipo 2 (NF2), antes conocida como neurofibromatosis acústica bilateral (1). Ambas patologías tienen implicación multisistémica, afectando principalmente la piel, el sistema nervioso central (SNC), los ojos, sistema musculoesquelético y endocrinológico. Ambas patologías comparten la presencia de tumores derivados de la vaina del nervio periférico como parte de su fenotipo clínico.

La NF1 es una de las patologías más frecuentes del grupo de facomatosis o síndromes neurocutáneos, afectando entre 2500 a 3000 personas en todo el mundo (2). La incidencia estimada es de 1 a 5 por cada 10,000 habitantes. La enfermedad presenta un curso progresivo, con manifestaciones clínicas específicas, sin embargo, la tasa de complicaciones varía ampliamente.

### Antecedentes históricos

La NF1 probablemente se manifestó desde la antigüedad ya que el arte y la literatura del siglo III a.C. documentan descripciones y representaciones de individuos con manifestaciones de esta patología. En 1849, Robert W. Smith, cirujano irlandés, describió a pacientes con neuromas, sin embargo, fue hasta 1882 cuando el patólogo alemán Friedrich von Recklinghausen (3) publicó la primera monografía en la cual describió el fundamento patológico de los neurofibromas y las manifestaciones clínicas de la enfermedad que posteriormente recibiría su nombre como epónimo.

Los hamartomas del iris o nódulos de Lisch, fueron descritos por el oftalmólogo austriaco Karl Lisch en 1937. Más tarde, Frank Crowe y colaboradores, fueron los primeros en reconocer a la NF1 como una enfermedad hereditaria, que afecta al 50% de las familias con estas manifestaciones. En 1964, el Dr. Crowe describió las pecas o efélides en los pliegues cutáneos como signo característico de esta patología.

Si bien las primeras descripciones enfatizaron su etiología genética y características fenotípicas, fue en el año de 1987 en Estados Unidos de América (EUA), cuando se desarrollaron los criterios diagnósticos por el Consenso de los Institutos Nacionales de Salud, lo que permitió unificar el conocimiento y sentar las bases para los análisis genéticos de las familias con NF1, que dio como resultado el descubrimiento del gen NF1 en el año de 1990 (1, 3).

## **Epidemiología**

La prevalencia a nivel mundial de NF1 es de aproximadamente 1 caso por cada 3000 recién nacidos vivos. Ésta tasa varía según los países, teniendo un rango que oscila entre 1 caso por cada 960 personas en Israel, hasta 1 caso por cada 7812 personas en Rusia (4). Esta diferencia puede deberse a factores que influyen en las mutaciones genéticas, como la edad de los padres y etnicidad. Independientemente de la población, el 50% de los casos de NF1 es hereditario y el 50% es secundario a una mutación de novo.

La esperanza de vida de las personas con NF1 se estima entre 8 a 15 años, con mayor número de muertes en pacientes <40 años, en comparación con la población general. La causa más frecuente de muerte prematura es secundaria a tumores malignos.

## **Etiología / Fisiopatología**

### Genética

Es una patología con herencia autosómica dominante, los sujetos afectados tienen un genotipo heterocigoto y la descendencia de éstos tiene 50% de riesgo de heredar. La mutación en el gen NF1 en heterocigotos causa haploinsuficiencia, es decir, que la única copia funcional no produce suficiente neurofibromina para asegurar un desarrollo y crecimiento celular normal por lo que se presentara la enfermedad. Este gen se localiza en el cromosoma 17q11.2, el cual tiene un peso genómico de 282,751 pares de bases y 60 exones. La transcripción de NF1 ocurre en dirección centrómero-telómero y genera un ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de 11 a 13 Kb, dando como resultado su producto proteico, la neurofibromina, proteína de 280 kDa (5, 6).

Los pacientes con esta mutación pueden presentar variabilidad en las manifestaciones clínicas, incluso en individuos de la misma familia. Además de la NF1 generalizada, que es el fenotipo más común, la presentación clínica puede ser en forma de mosaico o segmentaria (NF en mosaico tipo 1), surgiendo de una mutación somática durante el desarrollo fetal. En cualquiera de estas dos situaciones, se da como resultado la pérdida de la función de la neurofibromina del alelo mutado (5).

Las pruebas moleculares han identificado que la diversidad de mutaciones patogénicas en el gen NF1 está relacionada con el gran tamaño del gen (60 exones), actualmente se han detectado más de 3,000 mutaciones diferentes.

La correlación genotipo-fenotipo es difícil, sin embargo, se han identificado las siguientes relaciones (6):

<i>Relación genotipo-fenotipo</i>	<i>Alteración genética</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>
<i>Fenotipo severo, peor pronóstico</i>	Microdeleciones del gen NF1	Abundantes neurofibromas, dismorfias faciales, retraso del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, mayor riesgo de TMVNP.
	Mutación sin sentido de los codones 844 a 848	Glioma óptico, neurofibromas plexiformes superficiales, neurofibromas espinales, alteraciones esqueléticas, mayor riesgo de neoplasias.
<i>Fenotipo leve, mejor pronóstico</i>	Deleción de un aminoácido en la posición 2971	Manchas café con leche, efélides axilares.
	Mutaciones sin sentido en el codón Arg 1809	Retraso del neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, estenosis de la arteria pulmonar.
	Deleción 3pb del exón 17	Manchas café con leche, alteraciones cognitivas, ausencia de neurofibromas plexiformes cutáneos.

### Función de la neurofibromina

La neurofibromina se expresa en varias células, incluidas las neuronas, células gliales, células endoteliales y células de la médula suprarrenal. A nivel neuronal participa en el desarrollo cortical, la formación de la sinapsis y la actividad sináptica.

Esta proteína está formada por 3 dominios, el más estudiado es el dominio GRD (dominio relacionado con GAP) el cual se ubica en la región central de la neurofibromina y está determinado por los exones 20 a 27, muestra una estructura homóloga y funcional con la familia de proteínas activadoras de GTPasa (GAP). Este dominio interactúa con la proteína RAS-GTP y promueve la conversión de RAS-GTP a su forma inactiva RAS-GDP regulando negativamente la vía de señalización P-RAS.

A la neurofibromina se le considera un supresor tumoral, pues la reducción de su producción o la completa pérdida de ésta, conlleva la activación de la proteína RAS, que a su vez regula una cascada de vías de señalización posteriores, entre ellas, las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), fosfoinositol 3-quinzas (P13K), proteína

quinasa B (PKB) y proteína quinasa diana de Rapamicina (mTOR). La activación de estas vías conduce a la supervivencia y proliferación celular (5, 6).

La pérdida de la función de esta proteína produce una amplia variedad de signos y síntomas, entre los cuales la aparición de tumores benignos y malignos en tejidos derivados de la cresta neural, manchas café con leche y alteraciones esqueléticas son los más comunes.

## **Manifestaciones clínicas sistémicas**

### Lesiones cutáneas

La manifestación clínica más común de la NF1 son las lesiones hiperpigmentadas, de las cuales las manchas café con leche son las más estudiadas y características. Éstas consisten en un acúmulo denso de melanocitos inactivados, los cuales responden a factores de crecimiento como el factor de crecimiento de hepatocitos y al ligando KIT, también conocido como factor de células madre, que activan la señalización del receptor de tirosina quinasa y el crecimiento celular (7).

La presencia de efélides también es característica de esta patología, llamado signo de Crowe, específicamente se localizan en los pliegues cutáneos y están presentes en el 90% de los pacientes después de los 7 años. Las pecas o efélides son más pequeñas que las manchas café con leche y típicamente involucran áreas de rugosidad cutánea, particularmente la región axilar e inguinal, también pueden encontrarse en otras áreas intertriginosas como el cuello o la región inframamaria (8).

### Alteraciones esqueléticas

Los defectos óseos observados en pacientes con NF1, se deben a la pérdida de ambas copias del gen NF1, causando alteración en la regulación de los osteoclastos y las células formadoras de hueso (osteoblastos) (9), además, la alteración en la función de la neurofibromina sobre los osteoblastos provoca mayor proliferación celular y promueve la migración de los osteoclastos lo que conduce a una alteración en la producción y destrucción ósea.

Las alteraciones asociadas se presentan mayormente en la infancia e incluyen escoliosis, osteopenia u osteoporosis, displasia tibial, pseudoartrosis y displasia del ala del esfenoides. La escoliosis afecta del 21 a 49% de los pacientes con NF1, la displasia tibial se produce en el 5% de los afectados y es la causa más común de displasia de huesos largos.

### Alteraciones oftalmológicas

- *Segmento anterior*: la alteración más común que involucra el segmento anterior ocular son los nódulos de Lisch, manifestación patognomónica de esta patología. Histológicamente

se trata de hamartomas melanocíticos del iris, contienen colecciones irregulares de células fusiformes, localizados mayormente en la mitad inferior del iris. Se presentan mayormente en casos familiares en el 93% comparado con el 54% de las mutaciones de novo. Estos nódulos no alteran la visión ni causan ningún problema médico, pero se consideran de gran utilidad diagnóstica.

La presencia de nódulos de Lisch se correlaciona con la edad y no con la progresión y gravedad de la enfermedad, en pacientes <3 años la prevalencia de esta alteración es del 5%, de 3 a 4 años del 42%, de 5 a 6 años del 55% y en adolescentes y mayores de 21 años se presentan en el 100%.

- *Glaucoma*: los pacientes con NF1 tienen mayor riesgo de desarrollar glaucoma, sin embargo, es un hallazgo infrecuente presente en el 1 a 2 % de los afectados y en 1 de cada 300 pacientes pediátricos. El aumento en la presión intraocular se debe a la combinación de anomalías del ángulo, alteraciones pigmentarias, cierre del ángulo secundario a sinequias o a infiltración neurofibromatosa del flujo de salida del humor acuoso.
- *Retina y úvea*: rara vez la NF1 afecta la retina, sin embargo, se han descrito varias manifestaciones, entre ellas, los hamartomas astrocíticos, hemangiomas capilares y hamartomas de la retina y el epitelio pigmentario. En caso de presentarlas, estas ponen en peligro la visión ya que pueden producir desprendimiento de retina, glaucoma neovascular y hemorragia del vítreo (10).

#### Alteraciones endocrinológicas

Es frecuente que los pacientes con esta enfermedad presenten afección sistémica, los trastornos endocrinológicos son comunes y no se asocian con la gravedad de la enfermedad. La pubertad precoz ocurre en 3%, pubertad tardía en 20 a 30% y talla baja en 30% de los pacientes con diagnóstico de NF1. Los adolescentes deben de ser evaluados para la detección de alteraciones en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, así como aceleración anormal del crecimiento, que podría estar relacionado con la presencia de glioma óptico con involucro del quiasma óptico y secundariamente de la glándula hipófisis.

#### Alteraciones cardiovasculares

La hipertensión arterial sistémica es un hallazgo común en los niños con NF1, presente en 16 a 19% de los pacientes, siendo más frecuente a mayor edad. La principal causa es hipertensión esencial, sin embargo, también puede deberse a enfermedad renovascular (como estenosis de la arteria renal), paragangliomas, feocromocitoma y coartación aórtica, por lo tanto, se debe evaluar la presión arterial en cada cita de seguimiento o al menos una vez al año.

## Manifestaciones neurológicas

### Neurofibromas

Éstos se pueden presentar como tumores dérmicos (cutáneos o subcutáneos), de la raíz del nervio espinal (paraespinales), plexiformes difusos, plexiformes nodulares o como neuropatía neurofibromatosa (8).

- *Neurofibromas dérmicos*: generalmente se desarrollan al final de la adolescencia y ocasionalmente pueden formarse en niños más pequeños. Las manifestaciones clínicas de éstos son prurito, dolor, sensibilidad, sangrado y problemas cosméticos.
- *Neurofibromas subdérmicos y espinales*: pueden causar dolor y déficit neurológico como disminución o pérdida sensorial y motora. La localización cervical puede causar compresión de la médula espinal debido a que la raíz del segundo nervio cervical es vulnerable a traumatismos repetitivos posterior a su emergencia por el agujero neural y durante su recorrido por la cara superior de la segunda vértebra cervical.
- *Neurofibromas plexiformes*: son congénitos y muchos de estos benignos, se encuentran presentes en >50% de los pacientes con NF1. El crecimiento es rápido sobre todo en niños y adolescentes, alcanzando gran volumen lo que causa mayor morbilidad según su localización. Clínicamente pueden producir dolor, déficit neurológico, deformación anatómica, dificultad para respirar o deglutir, sangrado y riesgo de transformación maligna.
- *Neuropatía neurofibromatosa*: es una neuropatía adquirida axonal sensitiva y motora que causa dolor, debilidad, atrofia muscular y parestesias. El diagnóstico se realiza con velocidades de conducción nerviosa y generalmente la afectación es leve, sin embargo, estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo ya que se asocia a la presencia de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVNP).

### Glioma de nervio óptico

Estos tumores cerebrales están compuestos de varios tipos de células, incluyendo astrocitos, oligodendrocitos, neuronas, microglía y células progenitoras. De manera similar a los neurofibromas plexiformes, los gliomas presentan un crecimiento celular acelerado, específicamente de la microglía, que facilita la formación y crecimiento de éste. Además, la microglía produce neurotoxinas que provocan daño a los axones del nervio óptico, lo que culmina en la pérdida de las células ganglionares de la retina y por ende deterioro de la agudeza visual.

Un factor asociado con la disminución de la agudeza visual es el sexo, las mujeres con gliomas del nervio óptico tienen 5 a 10 veces más probabilidad de perder totalmente la

visión comparado con el sexo masculino (5). Esto probablemente asociado a las hormonas sexuales, sin embargo, continua en estudio esta asociación.

El sustrato fisiopatológico para el desarrollo de este tumor es la activación de la vía de señalización mTOR (Target of Rapamycin, o diana de la rapamicina) a través de la proteína AKT, posteriormente causa la activación de RAS, la cual se encuentra sobre activada por la alteración del gen NF1, perpetuando la replicación celular (11).

### Glioma de tronco encefálico

Es el segundo tumor más frecuente después del glioma de nervio óptico presente en pacientes con NF1. Se definen como lesiones que crecen en mesencéfalo, puente o bulbo raquídeo, también incluye los tumores que se originan de tálamo e hipotálamo o las lesiones de cerebelo, pedúnculos cerebelosos o médula espinal cervical. Se extensión se considera focal cuando ocupa <50% del diámetro del tallo cerebral o difusa cuando la lesión está mal delimitada con una extensión >50% del diámetro del tallo cerebral (5).

La edad de presentación es variable en pacientes pediátricos, siendo más común en adolescentes y adultos jóvenes. Representa el 20% de todos los tumores cerebrales, siendo el astrocitoma pilocítico el más frecuente generalmente con evolución desfavorable. Las manifestaciones clínicas incluyen cefalea, náuseas, vómito, neuropatía craneal, alteraciones en la coordinación y ataxia. Estos tumores suelen causar hidrocefalia obstructiva, requiriendo la colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP) por lo que se requiere vigilancia estrecha y tratamiento por equipo multidisciplinario.

### Malformaciones vasculares

La NF1 se ha asociado con trastornos vasculares del SNC tanto en adultos como población pediátrica. Múltiples estudios han demostrado la asociación con malformaciones vasculares que incluyen zonas de ectasia, enfermedad de Moyamoya, aneurismas, segmentos arteriales hipoplásicos y estenosis.

El mecanismo fisiopatológico subyacente se asocia con pérdida de neurofibromina en las células endoteliales, causando mayor proliferación celular que da como resultado disfunción de las células del músculo liso vascular. Además, se ha planteado la hipótesis de que la vasculopatía en NF1 es el resultado de la proliferación de la capa íntima del vaso sanguíneo por disfunción de macrófagos, esto secundario a sobre activación de la vía RAS, aumentando la proliferación, migración y adhesión de macrófagos.

Histológicamente los vasos presentan engrosamiento de la íntima, nódulos y proliferación del musculo liso, hiperplasia fibromuscular, hiperplasia de células de Schwann y proliferación celular en las paredes de los vasos, mayormente observado en vasos de pequeño calibre de la médula espinal, vasos leptomeníngeos y plexos coroideos (12).

## Trastornos del aprendizaje y comportamiento

Hasta un 60 a 70% de los niños con NF1 tienen un coeficiente intelectual (CI) normal, sin embargo, 50 a 80% presenta problemas del aprendizaje, 40% tiene necesidades educativas especiales, 40 a 50% padece Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y un 60% cursa con alteraciones en las funciones ejecutivas (13).

La neurofibromina funciona como regulador de redes inhibitorias prefrontales y estriadas mediadas por ácido gamma aminobutírico (GABA), la alteración en esta proteína causa alteración en la sinaptogénesis, la función sináptica, disminución de la potenciación sináptica a largo plazo y una alteración de la plasticidad sináptica. La disfunción de las vías corticoestriadas condiciona alteración de la memoria operativa y de la atención sostenida.

Los pacientes afectados por NF1 presentan alteraciones neuropsicológicas en diversos dominios cognitivos como en la función ejecutiva, atención, memoria y visuoespacial. Estas anomalías afectan negativamente los procesos de lectura, escritura y condicionan una mayor susceptibilidad de estos niños al fracaso escolar (14, 15).

El trastorno global de aprendizaje representa un 30 a 40% de las alteraciones en el aprendizaje en la NF1. En este trastorno se objetiva una disminución del CI total, con rango de inteligencia límite. Existe una alteración en la ejecución de los dominios cognitivos, con una repercusión negativa sobre los logros académicos. Por otra parte, el trastorno específico de aprendizaje representa un 10 a 20%, siendo más frecuente en el sexo masculino. Estos pacientes tienen un CI total normal y disfunción importante de los mecanismos de aprendizaje por alteración en la atención sostenida, funciones ejecutivas y, sobre todo, de la maduración de las habilidades visuoespaciales. Estos niños muestran alteración en la lectura, escritura y cálculo. Hasta un 50% desarrollan TDAH.

El TDAH de manera aislada representa el 10 a 20% de los trastornos del aprendizaje en NF1. No existe en estos pacientes alteraciones del aprendizaje ni se objetiva repercusión negativa en el CI total. Cognitivamente se observan alteraciones bien definidas en la atención sostenida, memoria de trabajo, planificación de tareas y coordinación motriz. Respecto al subtipo de TDAH, 35 a 40% presentan predominio inatento, 15 a 20% hiperactivo-impulsivo y 45 a 50% TDAH de tipo mixto (13).

## Epilepsia

La epilepsia está presente en cerca de 4 a 7% de los pacientes con NF1, sin embargo, la prevalencia es más alta para las crisis epilépticas únicas presentes en 9.5 a 10% (16). La edad de inicio predomina en los pacientes preescolares y escolares, con una edad media de 3.8 años, no obstante, puede presentarse a cualquier edad.

El mecanismo exacto del desarrollo de epilepsia en NF1 no está del todo claro. Stafstrom y col. (17) propusieron como mecanismo fisiopatológico la alteración entre la excitación/inhibición cortical ya que la neurofibromina juega un papel importante en la actividad sináptica, así como la sobre activación de la vía mTOR y la disfunción de los canales iónicos. Los tumores del SNC o malformaciones corticales con frecuencia se asocian al desarrollo de epilepsia en estos pacientes.

En niños menores de 18 años, el 79% de las crisis epilépticas son de inicio focal, identificándose actividad epileptiforme focal en el electroencefalograma (EEG) hasta en 75% de éstos. Con menor frecuencia, pueden aparecer cuadros bien definidos como epilepsia de ausencia, síndrome de West, entre otros. Por lo general la respuesta al tratamiento antiepiléptico con monoterapia se logra en 50 a 70% de los pacientes con epilepsia, aunque existen casos refractarios generalmente asociados a lesiones estructurales en donde se reporta el control con 2 a 3 fármacos antiepilépticos (16, 18).

### **Cronología de las manifestaciones clínicas**

El momento en que se desarrollan las manifestaciones clínicas y la gravedad de éstas puede variar entre cada individuo, sin embargo, se ha establecido un promedio de edad de aparición de signos y síntomas más frecuentes en esta enfermedad, como se muestra en la figura 1.

Las alteraciones esqueléticas como displasia de huesos largos, pseudoartrosis y escoliosis, son las manifestaciones más comunes y de aparición temprana en el 30% de los niños lactantes o preescolares, posteriormente los déficits cognitivos y el TDAH están presentes en la edad escolar hasta en el 80% de los pacientes.

El glioma de la vía óptica está presente en el 15 a 20% de los pacientes en edad escolar, siendo sintomático únicamente en 7 a 10% de éstos; el glioma de tronco encefálico se desarrolla en el 5% de los pacientes adolescentes, aumentando su frecuencia a mayor edad y los TMVNP se presentan en 8 a 16% de los afectados y son más frecuentes en la tercera década de la vida (5).

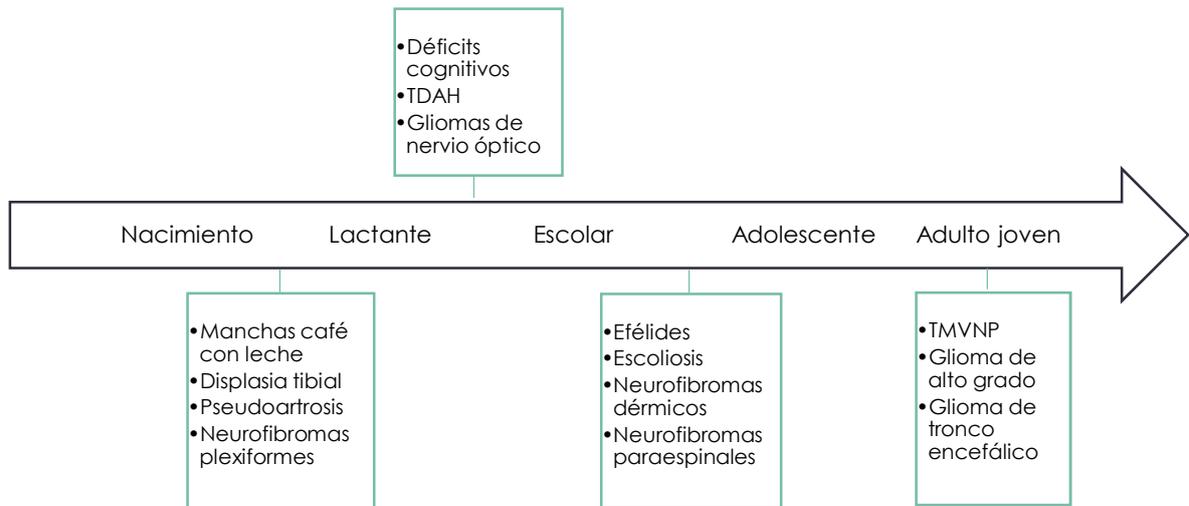


Figura 1. Manifestaciones clínicas de NF1, presentación cronológica.

### Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico certero de esta enfermedad, en 1987 se desarrollaron los criterios diagnósticos mediante el Consenso de los Institutos Nacionales de Salud, el cual establece lo siguiente:

Se realiza el diagnóstico de NF1 si la persona presenta dos o más de las siguientes características:

1. Seis o más manchas café con leche de >5 mm de diámetro antes de la pubertad o >1.5 mm de diámetro después de la pubertad.
2. Pecas en pliegues cutáneos axilares o inguinales.
3. Dos o más neurofibromas dérmicos o un neurofibroma plexiforme.
4. Dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch).
5. Un glioma del nervio óptico.
6. Displasia de huesos largos que involucre el ala del esfenoides o adelgazamiento de la corteza de huesos largos con o sin pseudoartrosis.
7. Un familiar de primer grado afectado por neurofibromatosis tipo 1.

Por lo general, el diagnóstico es clínico y se realiza con la exploración física y los antecedentes familiares, sin embargo, suele ser difícil en pacientes menores de 6 años o con manchas café con leche como única manifestación clínica, estos pacientes requieren pruebas complementarias como el estudio genético para confirmar el diagnóstico.

## **Estudios complementarios**

### Estudio genético

Se han identificado más de 2800 variantes patogénicas del gen NF1 y aproximadamente en 31 de éstas se ha estudiado su correlación genotipo-fenotipo (8). De manera histórica el estudio genético para NF1 se realiza cuando se tienen dudas del diagnóstico, para pacientes de corta edad o con pocas manifestaciones clínicas, sin embargo, en la actualidad ayuda a comprender el tipo de mutación patogénica, la correlación fenotípica y permite intervenciones tempranas, así como un seguimiento adecuado.

Las indicaciones para la realización de estudio genético son las siguientes (19):

- Diagnóstico de variantes de NF1 o niños pequeños que aún no cumplen con los criterios diagnósticos clínicos.
- Confirmación de NF1 en mosaico (necesario tomar muestra sanguínea y tejido afectado).
- Establecer correlación entre genotipo-fenotipo.
- Diagnóstico diferencial entre NF1 y otros síndromes con alteración de RAS: Síndrome de Legius, Síndrome de Noonan.
- Pruebas genéticas prenatales en caso de que los padres lo deseen.
- Diagnóstico clínico poco claro.

### Resonancia magnética cerebral

El diagnóstico de NF1 se realiza con los criterios clínicos antes descritos, sin embargo, la realización de Resonancia magnética (RM) cerebral es importante para la identificación de tumores intracraneales, ya que aumentan la morbimortalidad de estos pacientes (20).

Las indicaciones para la realización de RM cerebral al momento del diagnóstico de NF1 son las siguientes:

- Crisis epilépticas de inicio reciente.
- Cefalea que aumenta en frecuencia y/o severidad.
- Disminución de la agudeza visual o alteración campimetría.
- Pubertad precoz o tardía.
- Encefalopatía o deterioro neurológico.

De manera específica, el seguimiento de la enfermedad mediante RM cerebral va a depender de la afectación, a continuación, se presentan las indicaciones de neuroimagen por edad:

<i>Rango de edad</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Indicación de RM cerebral</i>
<i>Recién nacidos a 1 año</i>	Neurofibroma plexiforme	Al momento del diagnóstico
<i>Pacientes de 2 a 5 años</i>	Talla baja	Complementar con cortes a hipófisis
	Macrocefalia	Al momento del diagnóstico
	Displasia esfenoidal, áreas focales hiperintensas	Anual
	Glioma óptico, tumores cerebrales	A los 3, 9, 12 meses del diagnóstico, posteriormente anual
<i>Pacientes de 6 a 12 años</i>	Escoliosis	Al momento del diagnóstico, complementar con RM de columna
<i>Pacientes de 11 a 16 años</i>	TMVNP, tumores cerebrales	A los 3, 9, 12 meses del diagnóstico, posteriormente anual

La RM cerebral inicial debe contener las secuencias ponderadas en T1 y T2 en cortes axiales, así como una secuencia de Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido (FLAIR). El nervio y quiasma óptico se deben de visualizar con cortes de 3 mm en orientación coronal y axial, de igual manera, es importante la administración de gadolinio para visualizar el realce de lesiones intracraneales.

Las lesiones cerebrales más frecuentes en los pacientes con NF1 identificadas en la RM son las Imágenes Brillantes Inespecíficas (IBI), también llamadas áreas focales hiperintensas, presentes en 43 a 93%. Estas lesiones focales histológicamente son hamartomas compuestos por infiltrado glial, microcalcificaciones, gliosis perivascular y zonas de vacuolización de mielina (21), la cual explica el incremento de señal en la secuencia de Coeficiente de Difusión Aparente (ADC por sus siglas en inglés). Algunos estudios las relacionan con la aparición de trastornos de aprendizaje y deterioro cognitivo sin existir datos concluyentes al respecto.

La distribución de las IBI en orden de frecuencia es cerebelo, tronco encefálico, tálamo y ganglios de la base, específicamente núcleo lenticular, el tamaño varía de 15 a 25 mm y pueden ser aisladas o confluentes, en ocasiones se asocian a aumento en el volumen del

tálamo (22). Están presentes en pacientes menores de 4 años, desarrollándose rápidamente hasta alcanzar un volumen y número máximo entre los 4 y 12 años, posteriormente tienden a disminuir y desaparecer en la adolescencia, es común que no se observen en pacientes mayores de 21 años.

Las lesiones hiperintensas en secuencia T2 FLAIR en núcleo caudado, cuerpo caloso y sustancia blanca supratentorial no son una localización común por lo que se consideran lesiones atípicas, si además son de gran tamaño, con efecto de masa, realce posterior a la aplicación de medio de contraste y crecen rápidamente después de los 12 años de edad se deben considerar lesiones con un proceso tumoral subyacente (20, 21).

Las hiperintensidades del hipocampo se consideran una entidad diferente a las IBI. Se describen como bilaterales, difusas y simétricas, presentes en el 80% de los pacientes con NF1, evidentes en secuencia T2 FLAIR. No están relacionadas con la edad y actualmente se desconoce su evolución en tiempo.

Los gliomas de la vía óptica son los tumores intracraneales más comunes observados en RM cerebral, presentan una zona central hipointensa en T2 con un componente hiperintenso en su circunferencia, en secuencia T1 se muestran isointensos y tras la administración de gadolinio se observa realce de la lesión que puede ocupar cualquier porción del nervio óptico.

En orden de frecuencia le siguen los neurofibromas plexiformes, éstos crecen a lo largo del nervio de origen, la primer rama del nervio trigémino es la región más afectada tanto intracraneal como su porción a nivel del ganglio espinal localizado en C1-C2. Se observan isointensos en secuencia T1 e hiperintensos en T2, así como importante realce con gadolinio (20). Se asocia con displasia esfenoidal y existe el riesgo de transformación a neurofibrosarcoma por lo que se recomienda seguimiento anual.

Otras alteraciones estructurales intracraneales están presentes en aproximadamente 5% de los pacientes con NF1, entre ellas malformación de Chiari tipo I, quistes aracnoideos e hidrocefalia secundaria a estenosis del acueducto de Silvio por tumores.

## **Diagnóstico diferencial**

La NF1 puede superponerse clínicamente con otras facomatosis que presentan alteraciones cutáneas y/o manchas café con leche (8), a continuación, se enlistan los diagnósticos diferenciales más frecuentes:

- *Síndrome de Legius*: herencia autosómica dominante; clínicamente con manchas café con leche y efélides axilares, así como macrocefalia y trastornos del aprendizaje. Se diferencia de NF1 por la ausencia de alteraciones oculares y ausencia de neurofibromas.

- *Deficiencia general en la reparación de errores de emparejamiento* (CMMRD por sus siglas en inglés): herencia autosómica recesiva; se caracteriza por presentar manchas café con leche y menos frecuente efélides y nódulos de Lisch. Se asocia a neoplasias sanguíneas y gliomas con mayor riesgo de malignidad que NF1.
- *Síndrome de McCune-Albright*: causado por mutaciones somáticas en el gen GNAS; característicamente se define por la triada clínica de displasia fibrosa de los huesos, manchas café con leche y pubertad precoz.
- *Síndrome de Noonan*: herencia autosómica dominante; es frecuente la presencia de manchas café con leche, neoplasias sanguíneas y tumores embrionarios, así como alteraciones visuales (estrabismo, errores de refracción, ambliopía, nistagmo y cataratas).
- *Síndrome de Silver-Russell*: herencia autosómica dominante; presencia de manchas café con leche, en menor cantidad y sin efélides, característicamente clinodactilia del quinto dedo, hipospadias y asimetría de segmentos corporales. Tienen el antecedente de retraso en el crecimiento intrauterino.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento en pacientes con NF1 es el manejo sintomático de las manifestaciones clínicas y la detección precoz de complicaciones potencialmente tratables (5). Se abordará el tratamiento según el sistema afectado.

### Lesiones cutáneas

- *Nevo anémico*: dentro de las manifestaciones cutáneas, este tipo de nevo es el único que puede producir sintomatología, específicamente prurito, se recomienda como tratamiento cremas emolientes y antihistamínicos vía oral, en adolescentes el uso de gabapentina puede resultar útil (23).

### Alteraciones esqueléticas

- *Escoliosis*: en pacientes con NF1 la escoliosis se clasifica en no distrófica y distrófica, esta última, requiere manejo quirúrgico para fusionar los cuerpos vertebrales anormales y está indicado en pacientes jóvenes en la que la escoliosis tiene ángulos poco prominentes. En cuando a la escoliosis no distrófica el tratamiento es expectante o con aparatos ortopédicos para prevenir la progresión.
- *Osteopenia, osteoporosis*: los pacientes con esta enfermedad tienen mayor incidencia de presentar osteopenia, es decir, reducción en la densidad mineral ósea, considerándose precursor de osteoporosis. Tanto en niños como adultos incrementa el riesgo de fracturas por lo que se recomienda suplementación con vitamina D.

- *Displasia tibial*: la displasia condiciona al arqueamiento del hueso produciendo deformidad evidente, aumentando el riesgo de fractura. Se recomienda el uso de aparatos ortopédicos. Cuando ocurre fractura el tratamiento consta de estabilización del hueso mediante la combinación de injerto óseo, varillas intramedulares o fijación externa de Ilizarov.

### Neurofibromas

- *Dérmicos*: es más frecuente su desarrollo en la adolescencia, causan dolor, hipersensibilidad, sangrado, prurito y problemas estéticos. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica abierta, ablación con láser o mediante electrodesecación, así como aplicación de emolientes.
- *Paraespinales*: generalmente ubicados en nervios cervicales superiores, pueden causar compresión de la médula espinal incluso en ausencia de signos y síntomas neurológicos. El tratamiento consta de resección quirúrgica, cuya necesidad debe basarse en función de un déficit neurológico progresivo y el riesgo de un déficit neurológico permanente.
- *Plexiformes*: típicamente son congénitos con crecimiento acelerado en edad escolar y adolescentes. Producen dolor, desfiguración del sitio anatómico donde se localicen, déficit neurológico, dificultad para deglutir, hemorragia potencialmente mortal y riesgo de transformación maligna. El manejo del dolor y la extirpación del tumor son el pilar de tratamiento.

Sirolimus es un macrólido que inhibe la cascada asociada a la proliferación celular (mTOR). Estudiado en pacientes pediátricos con neurofibromas plexiformes inoperables con transformación maligna. La dosis recomendada es 2 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas durante 6 ciclos (24). Actualmente se utiliza para la mejoría del dolor y retrasar el tiempo de progresión del neurofibroma plexiforme.

Actualmente han surgido varias terapias biológicas que inhiben las vías responsables del crecimiento tumoral, entre ellas Selumetinib oral, un inhibidor selectivo de la proteína quinasa activada por mitógenos, aprobada por la FDA en el año 2020 para pacientes pediátricos mayores de 2 años con diagnóstico de NF1, que tengan neurofibromas plexiformes sintomáticos que por su localización se consideren inoperables (25). La dosis recomendada es de 25 mg/m<sup>2</sup> dividido en dos dosis.

- *Neuropatía neurofibromatosa*: es una neuropatía axonal sensorial y motora que puede causar dolor, debilidad, atrofia muscular, parestesias y alteraciones en la sensibilidad, no hay tratamiento establecido, sin embargo, en pacientes pediátricos el uso de gabapentina puede ser de utilidad.

Es importante el seguimiento ya que se asocia con la aparición de TMVNP. El objetivo de tratamiento en estos casos es la escisión completa con márgenes libres de tumor. En algunos casos es necesaria la quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina e ifosfamida para reducir el tamaño del tumor y facilitar la extirpación quirúrgica.

### Tumores cerebrales

Los gliomas en pacientes con NF1 generalmente se clasifican como gliomas de grado I de la OMS (astrocitoma pilocítico) y pueden desarrollarse en cualquier ubicación del SNC, sin embargo, el nervio óptico es la localización más frecuente. El enfoque actual del tratamiento se centra en preservar la función, iniciando manejo temprano desde su identificación. La quimioterapia con carboplatino y vincristina es el pilar del tratamiento inicial, en cambio, la radioterapia en pacientes con NF1 está contraindicada debido al mayor riesgo de desarrollar vasculopatía y neoplasias malignas secundarias.

### **Calidad de vida y pronóstico**

En pacientes pediátricos y adolescentes con NF1 se ha observado mayor afectación en la calidad de vida específicamente en aquellos con manifestaciones musculoesqueléticas y neurofibromas plexiformes de gran tamaño. La preocupación más frecuente del paciente joven es secundaria a la discapacidad funcional que interfiere con sus actividades diarias, así como problemas estéticos resultantes de gran número y volumen de los neurofibromas.

Las alteraciones cognitivas y del comportamiento están asociadas a una menor calidad de vida y aumento en la tasa de depresión, ansiedad y estrés social, así como dificultades para desarrollarse en un círculo social.

El pronóstico de la enfermedad empeora cuando se desarrollan TMVNP que surgen dentro de los neurofibromas plexiformes preexistentes. Los factores de riesgo para su desarrollo es una gran cantidad de neurofibromas subdérmicos, atípicos, tratamiento previo con radioterapia, antecedentes familiares de tumores malignos y microdeleciones del gen NF1.

Se ha visto que la utilización de fármacos para el tratamiento de neurofibromas plexiformes como sirolimus mejora la calidad de vida de los pacientes pediátricos al reducir el dolor, siendo más funcionales en ámbitos escolares y del hogar (8).

El pronóstico esta dado por las comorbilidades y complicaciones desarrolladas. Un seguimiento y vigilancia estrecha de estos pacientes puede detectar las complicaciones fatales de la enfermedad y poder realizar una intervención temprana.

## **Perspectivas a futuro del tratamiento de NF1**

Los mecanismos que conducen a diversas complicaciones de la NF1 se conocen cada vez más, lo que conduce al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. Algunos ejemplos son fármacos que se dirigen a la vía de señalización RAS y fármacos que median la proliferación celular anormal para evitar la formación de tumores.

Actualmente se están realizando estudios preclínicos y ensayos clínicos en humanos (23) utilizando medicamentos desarrollados originalmente para el tratamiento de trastornos que involucran señales celulares aberrantes como el cáncer. Esto brinda una esperanza para los niños con NF1 y sus familiares, ya que se podría mejorar significativamente su calidad de vida y pronóstico en los próximos años.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neurofibromatosis tipo 1 es uno de los principales trastornos neurocutáneos, representando un reto diagnóstico debido a su afectación multisistémica y curso progresivo. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, con una tasa hasta 50% de mutaciones espontáneas. Se estima una prevalencia mundial de 1/2500-3000 personas.

Las complicaciones neurológicas constituyen uno de los hallazgos más frecuentes. Los problemas de aprendizaje y del lenguaje junto con el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad se presentan en el 30 a 60% de los casos. Otras complicaciones neurológicas incluyen epilepsia secundaria a lesiones estructurales la cual suele ser de difícil control, cefalea de características migrañosas, gliomas cerebrales, malformaciones intracraneales, aneurismas y síndrome de Moya-Moya, entre otros.

La resonancia magnética cerebral simple y contrastada es la técnica de elección para la identificación de alteraciones intracraneales como gliomas de nervio óptico y tumores cerebrales, así como lesiones características denominadas Imágenes Brillantes Inespecíficas. Un elevado número de pacientes presenta estas alteraciones por lo que es de suma importancia monitorizar su evolución y seguimiento estrecho.

En México, hasta el momento no existe información formal disponible que describa con base científica la incidencia en la población pediátrica y los hallazgos neuro radiológicos. Al estudiar los casos de NF1 en nuestra institución, se pretende identificar las alteraciones cerebrales y su evolución, herramienta que permitirá la identificación oportuna de complicaciones neurológicas y a su vez ofrecer un tratamiento oportuno.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones en la RM cerebral y su evolución en los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 atendidos en el servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero 2010 a diciembre 2020?

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud:** La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética frecuente en la población pediátrica, presente desde el nacimiento con expresividad variable por lo que los signos clínicos suelen aparecer durante la infancia y la pubertad, por lo tanto, el diagnóstico puede retrasarse a edades tempranas. La morbimortalidad está asociada a complicaciones multisistémicas y al riesgo elevado de presentar neoplasias, entre ellas cerebrales, por lo que el estudio de imagen juega un papel importante en su identificación.

El estudio de esta patología a nivel mundial es extenso, en nuestro país se han estudiado los hallazgos clínicos y el perfil epidemiológico, sin embargo, es escasa la evidencia de las alteraciones cerebrales presentes en RM cerebral de estos pacientes, así como la evolución de las lesiones.

**Trascendencia:** La NF1 tiene afección multisistémica, predominantemente cutánea, musculoesqueléticas y del sistema nervioso central. Esta investigación nos ayudará a conocer la prevalencia de las lesiones cerebrales observadas en RM, sus características y evolución. Al ampliar el conocimiento de esta enfermedad, se podrán reconocer de manera temprana las complicaciones neurológicas derivadas de las lesiones estructurales, establecer tiempos precisos para la realización de RM cerebral, permitiendo llevar un seguimiento estrecho y otorgar tratamiento oportuno, mejorando el pronóstico a largo plazo del paciente.

**Factibilidad:** El estudio cuenta con alto grado de factibilidad debido a que se requieren pocos recursos humanos y económicos para llevarse a cabo. El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con archivo clínico, así como expediente electrónico de los pacientes vistos por el servicio de Neurología pediátrica, facilitando la recolección de datos y uso de información.

**Vulnerabilidad:** Esta enfermedad tiene una gran variabilidad clínica, incluso dentro de la misma familia, lo que puede confundir o complicar la detección de los síntomas neurológicos. La investigación podría verse afectada en caso de que no contemos con el registro o la realización de RM cerebral.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

- Evaluar las alteraciones en la Resonancia Magnética cerebral y describir su evolución en el tiempo de los pacientes con Neurofibromatosis Tipo 1 tratados en el servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero 2010 a diciembre 2020.

### Objetivos Específicos

- Describir la frecuencia de Neurofibromatosis tipo 1 en la población pediátrica atendida en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar las lesiones en la Resonancia Magnética cerebral presentes en los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1.
- Describir la evolución de las lesiones cerebrales hiperintensas inespecíficas de los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 en un período de 10 años.

## HIPÓTESIS

No aplica por ser un estudio retrospectivo y descriptivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Observacional, retrospectivo, longitudinal, retrolectivo, descriptivo, no probabilístico.

**Universo:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 del Instituto Nacional de Pediatría.

### Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 comprendido entre enero 2010 a diciembre 2020 atendidos en la consulta externa del servicio de Neurología Pediátrica.
- Expedientes de pacientes que cuenten con dos o más estudio de Resonancia Magnética cerebral realizada en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes de edad entre 1 mes y 18 años.

**Criterios de exclusión:**

- Expediente de pacientes con sospecha de NF1 que no cumpla con los criterios diagnósticos.
- Expediente de pacientes con diagnóstico de NF1 y traumatismo craneoencefálico con lesiones intracraneales como hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia parenquimatosa.
- Expediente de pacientes con diagnóstico de NF1 que hayan recibido radioterapia y/o quimioterapia secundaria a tumores cerebrales.
- Expedientes de pacientes en los que no se haya realizado Resonancia Magnética cerebral.

**Muestra:** Expedientes de niños atendidos en la consulta externa de Neurología Pediátrica con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 en el período comprendido de enero 2010 a diciembre 2020.

**Cálculo de muestra:** Se realizará el cálculo de la muestra por conveniencia, se incluirán todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión establecidos vistos por el servicio de Neurología Pediátrica en el período de enero 2010 a diciembre 2020.

**Muestreo:** Inclusión consecutiva no probabilística.

## VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
Edad	Tiempo en años transcurridos a partir del nacimiento del individuo hasta el momento de la inclusión en el estudio.	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Conjunto de características biológicas y fisiológicas que caracterizan a los individuos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0. Masculino 1. Femenino
Criterios diagnósticos de NF1	Signos y síntomas clínicos necesarios para establecer el diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1.	Cualitativa Nominal Policotómica	1. Manchas café con leche 2. Efélides 3. >2 neurofibromas 4. >2 nódulos Lisch 5. Glioma NO 6. Displasia de huesos largos 7. Familiar afectado
Manifestaciones neurológicas	Conjunto de signos y/o síntomas causados por alteración o disfunción del Sistema Nervioso Central.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Ninguna 1. Cefalea 2. Epilepsia 3. Macrocefalia
Lesiones hiperintensas inespecíficas	Aumento de la señal en secuencias ponderadas en T2.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Ninguna 1. Ganglios de la base 2. Cerebelo 3. Tálamo 4. Tallo cerebral 5. Sustancia blanca
Tiempo de evolución de las lesiones hiperintensas inespecíficas	Tiempo transcurrido en años entre cada estudio de RM cerebral donde se identificaron lesiones.	Cuantitativa Continua	Años
Evolución de las lesiones hiperintensas inespecíficas	Cambio o transformación gradual de las lesiones cerebrales identificadas en la secuencia ponderada en T2.	Cualitativa Nominal Policotómica	1. Sin cambios 2. Aparición 3. Desaparición 4. Aumento 5. Disminución
Evolución a neoplasia de las lesiones hiperintensas inespecíficas	Cambio o transformación gradual de una lesión hiperintensa inespecífica a lesión tumoral.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0. No 1. Sí

Gliomas de nervio óptico	Tumores neuroepiteliales que se originan de células de la glía, predominantemente de astrocitos y oligodendrocitos, localizado en el nervio óptico.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Ninguno 1. Unilateral izquierdo 2. Unilateral derecho 3. Bilateral
Otros gliomas	Tumores neuroepiteliales que se originan en las células de la glía, con otra localización diferente al nervio óptico.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Ninguno 1. Nervio craneal 2. Tálamo 3. Hemisferio cerebral 4. Tronco encefálico
Alteraciones vasculares cerebrales	Lesiones cerebrales constituidas por tejido vascular malformado.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Ninguna 1. Enfermedad de Moyamoya 2. Aneurismas 3. Oclusión vascular 4. Hipoplasia vascular 5. Angioma venoso 6. Cavernomatosis
Otras alteraciones estructurales	Alteración en la morfología del Sistema Nervioso Central.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Ninguna 1. Malformación de Arnold Chiari 2. Quistes aracnoideos 3. Hidrocefalia

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se identificarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 (código CIE-10 Q85.0) del periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2020. Se incluirán los expedientes de pacientes valorados por el servicio de Neurología Pediátrica que cumplan con los criterios diagnóstico de NF1, posteriormente se revisará el sistema electrónico del servicio de imagen y se captaran los expedientes de pacientes que cuenten con más de 2 estudios de Resonancia Magnética cerebral.

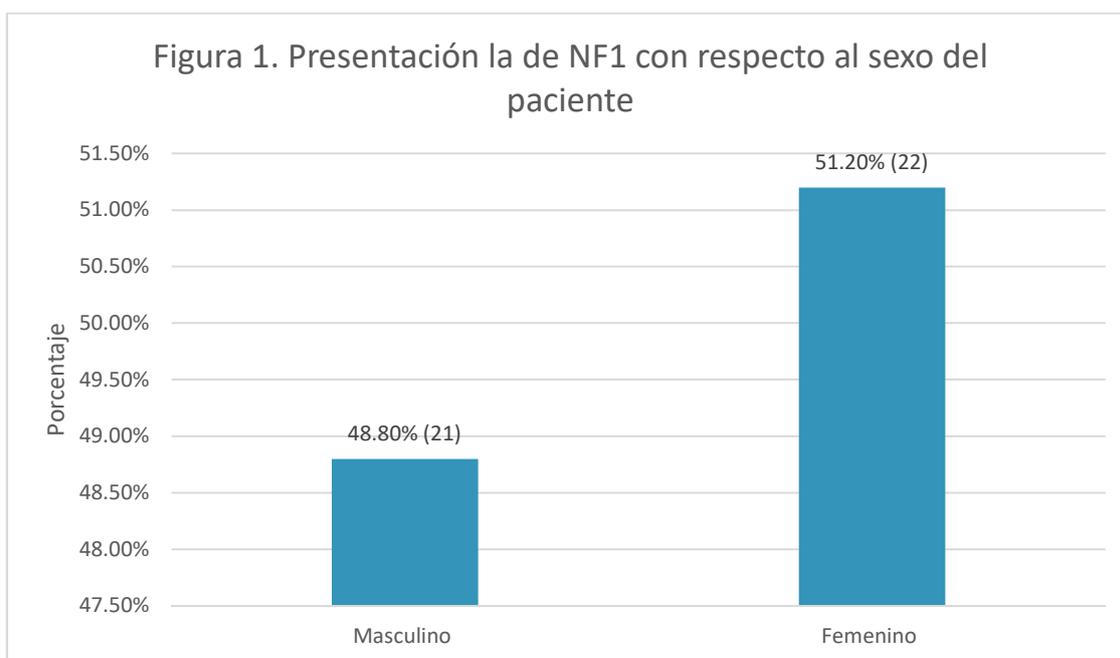
Se evaluarán las lesiones hiperintensas en secuencia T2 y su evolución, es decir, aumento o disminución de tamaño, aparición o desaparición en cada estudio de imagen con que el paciente cuente; con estas variables que fueron seleccionadas, se creará una base de datos en el programa Excel la cual posteriormente se exportará al programa SPSS versión 21; a continuación, al concluir la base de datos se llevará a cabo el análisis según el tipo de variable. Se realizará un análisis de estadística descriptiva y los resultados se presentarán en tablas y gráficos.

## RESULTADOS

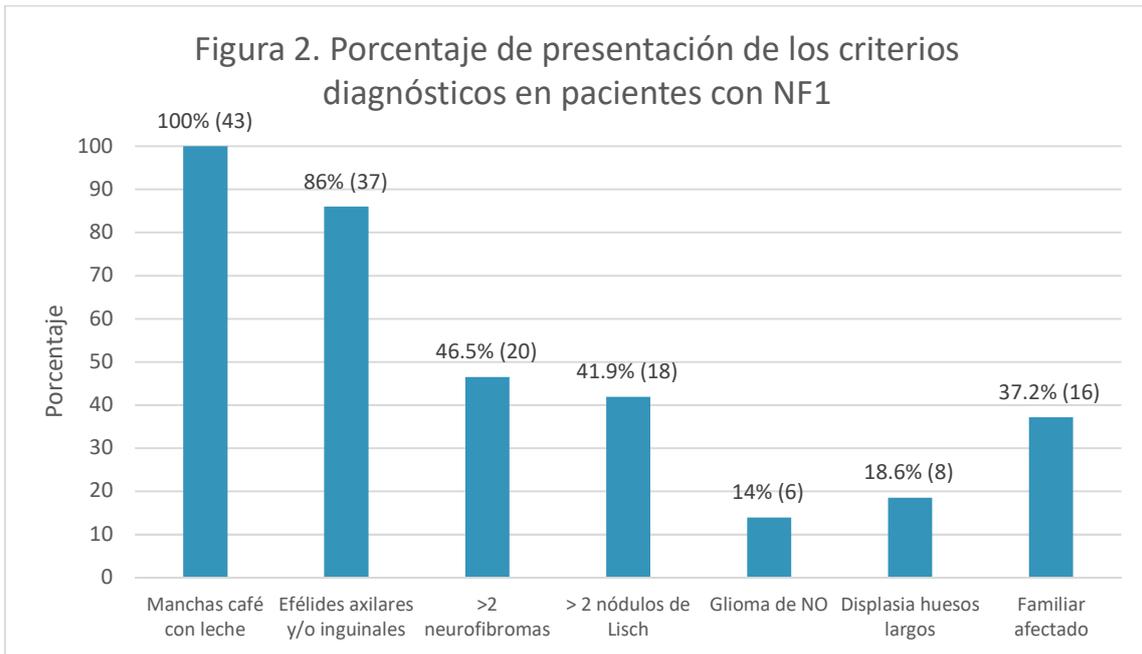
Durante el período estudiado (enero 2010 a diciembre 2020) se incluyeron 43 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. De éstos, el 48.8% fueron del sexo masculino (Tabla 1, Figura 1). La media de edad 11.6 años, la mediana de 11 años, con un mínimo de 5 y máximo de 17 años. Se revisaron un total de 109 estudios de RM.

**Tabla 1. Presentación de la NF1 con respecto al sexo del paciente**

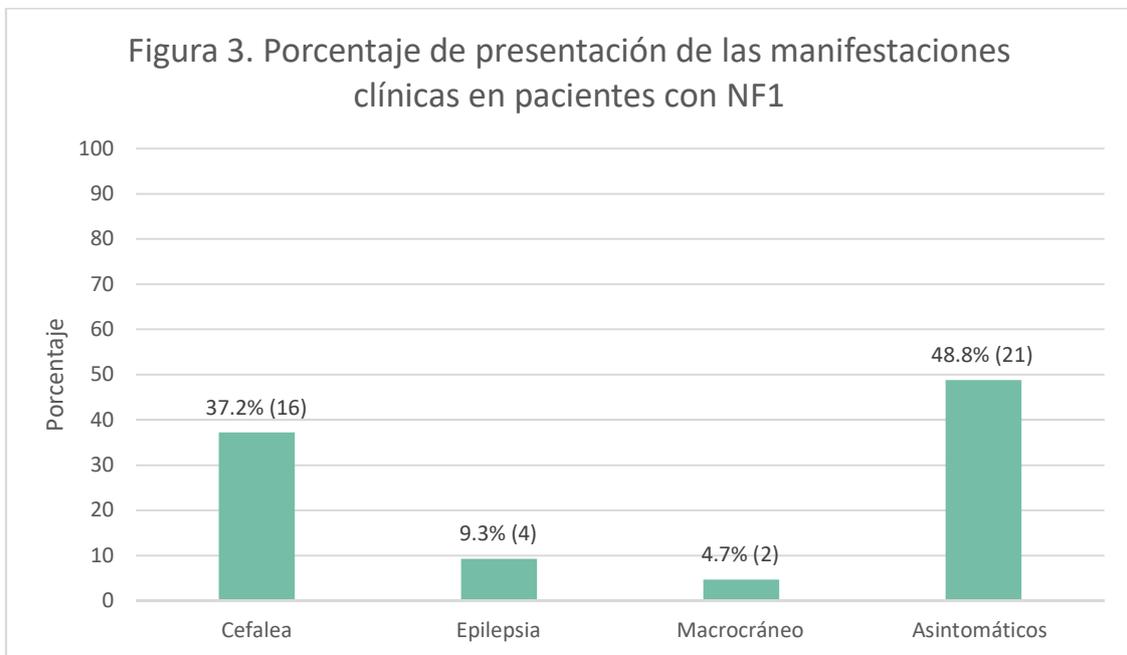
Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Masculino	21	48.8
Femenino	22	51.2
Total	43	100.0



Respecto a los criterios diagnósticos de NF1, el 100% de los pacientes tuvieron manchas café con leche, siendo este el criterio diagnóstico más frecuente. El 86% tuvo efélides axilares y/o inguinales, 46.5% la presencia de más de 2 neurofibromas, 41.9% la presencia de más de 2 nódulos de Lisch, el 14% presencia de glioma de nervio óptico, 18.6% displasia de huesos largos y 37.2% contó con antecedente de un familiar afectado (Figura 2).



Dentro de las manifestaciones clínicas, 21 pacientes se reportaron asintomáticos, representando el 48.8% de la muestra, 16 pacientes cursaron con cefalea, correspondiente al 37.2%, 4 pacientes (9.3%) presentaron epilepsia y únicamente 2 pacientes (4.7%) presentaron macrocráneo (Figura 3).



## Hallazgos por resonancia magnética cerebral

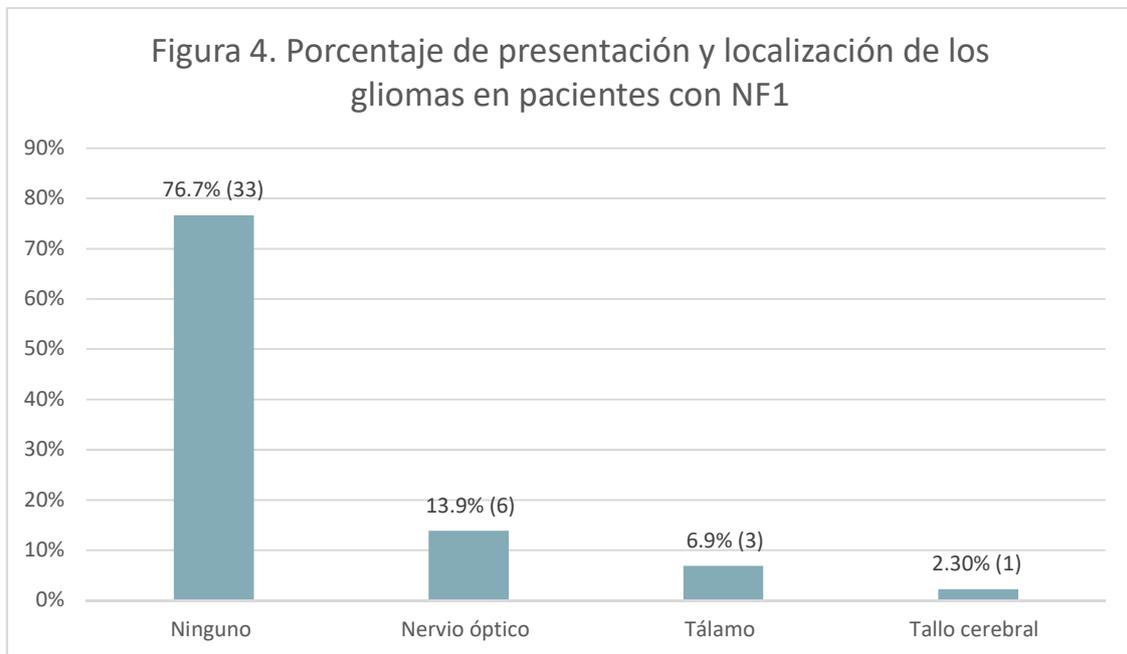
### 1. Gliomas de nervio óptico y otra localización

Dentro de las alteraciones cerebrales presentes en esta patología, se demostró la presencia de glioma del nervio óptico en 13.9%, de los cuales en 2 pacientes (4.7%) fue unilateral derecho, 4.7 % unilateral izquierdo y bilateral en 4.7% de los pacientes (Tabla 2).

Además, se identificó la presencia de gliomas en otra localización diferente a la del nervio óptico en 4 pacientes, representando el 9.3% de la muestra. El más frecuente fue el glioma talámico en el 6.9% y 2.3% localizado en tallo cerebral, que correspondieron a 3 casos y 1 caso respectivamente (Figura 4).

**Tabla 2. Localización del Glioma de nervio óptico en pacientes con NF1**

Glioma de nervio óptico	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	37	86.0
Unilateral izquierdo	2	4.7
Unilateral derecho	2	4.7
Bilateral	2	4.7
Total	43	100.0

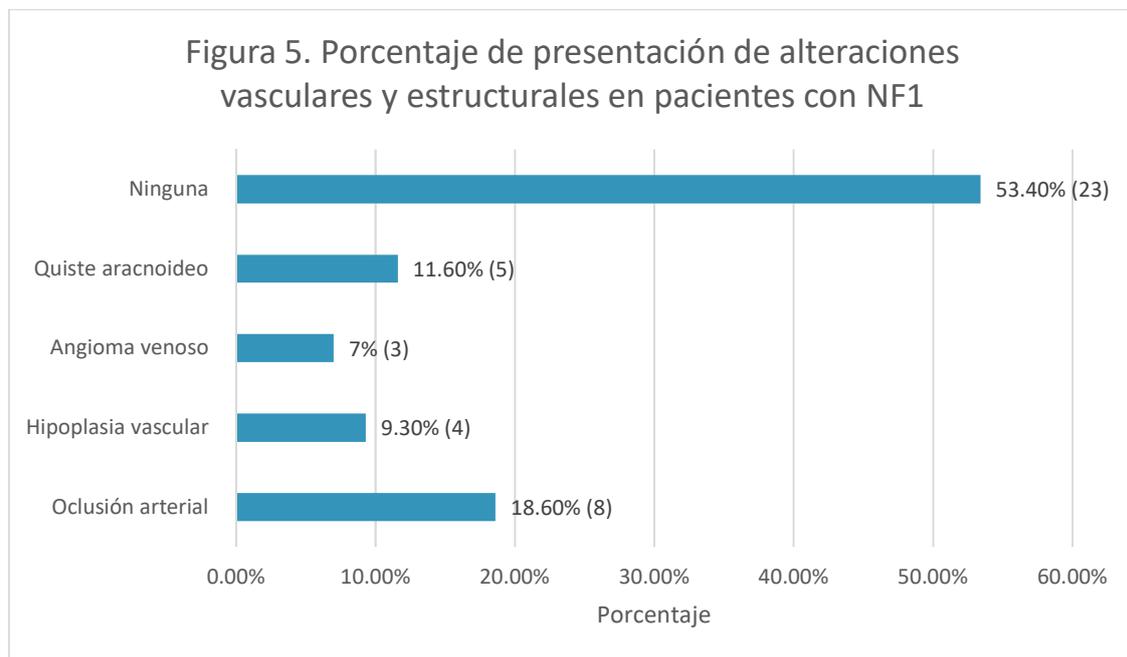


## 2. Lesiones vasculares

Como parte de las alteraciones cerebrales, se identificaron lesiones vasculares en el 34.8% de la muestra, de los cuales el 18.6% correspondió a oclusión vascular de la arteria cerebral media, 9.3% hipoplasia vascular y 7% angioma venoso, en el resto de los pacientes no se documentó ninguna alteración vascular.

## 3. Alteraciones estructurales

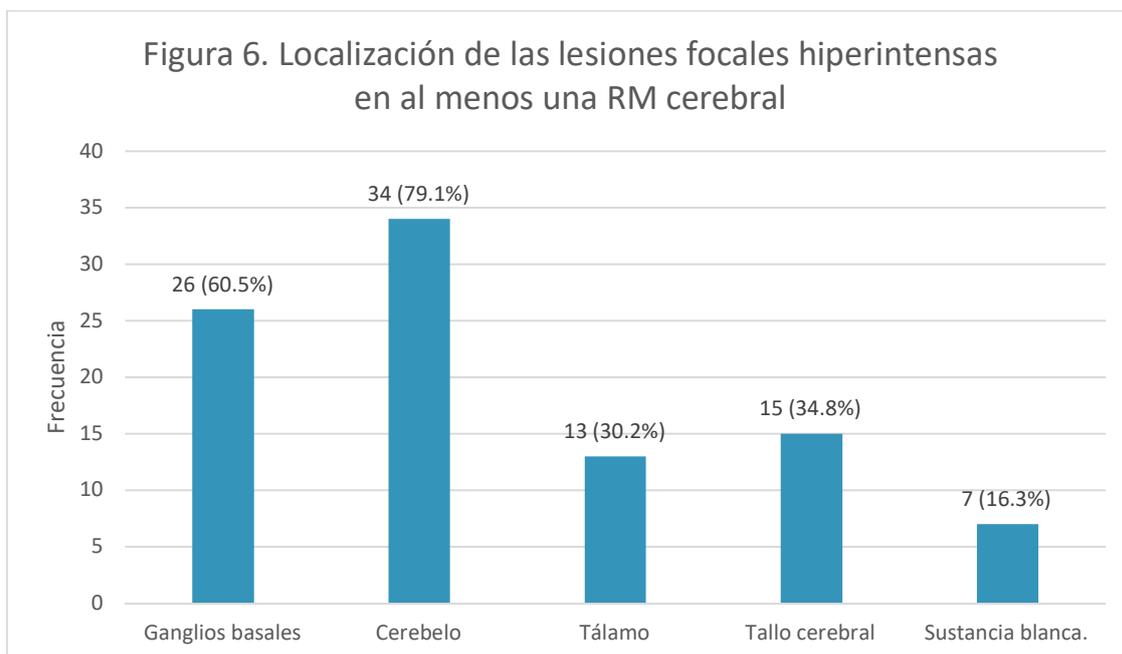
Respecto a otras alteraciones estructurales la única documentada fue el quiste aracnoideo en 11.6% de los pacientes (Figura 5).



## 4. Lesiones focales hiperintensas

El sitio en que documentó con mayor frecuencia alteración en la resonancia magnética fue en el cerebelo, pues el 79.1% de los pacientes presentaron alteración en este sitio en al menos 1 RM, seguido de ganglios basales en 60.5% (Tabla 3) (Figura 6).

Alteración en al menos 1 RM	Frecuencia (número de pacientes)	Porcentaje
Ganglios basales	26	60.5%
Cerebelo	34	79.1%
Tálamo	13	30.2%
Tallo cerebral	15	34.8%
Sustancia blanca	7	16.3%



#### 4.1 Núcleos de la base

Las lesiones focales hiperintensas en ganglios basales se presentaron en 26 pacientes. En 20 pacientes, que representan el 46.5%, se presentaron en su primer estudio de RM cerebral, en 12 pacientes se presentaron en 2 de los estudios de RM, y 8 pacientes, que constituyeron el 18.6%, persistieron en tres estudios seriados de RM. (Tabla 4)

Tabla 4. Alteraciones en ganglios basales					
	1° RM	2° RM	3° RM	Frecuencia	Porcentaje
<b>Presencia de lesión. Si/No</b>	Si	Si	Si	8	18.6%
	Si	Si	No	3	6.9%
	Si	Si	-	7	16.3%
	Si	No	Si	1	2.3%
	Si	No	-	1	2.3%
	No	Si	Si	1	2.3%
	No	Si	No	1	2.3%
	No	Si	-	2	4.7%
	No	No	Si	2	4.7%
	No	No	No	8	18.6%
	No	No	-	10	23.6 %
<b>Total Frecuencia (número de pacientes)</b>	20	22	12	43	
<b>Porcentaje</b>	46.5%	51.2%	27.9%	100%	100 %

#### 4.2 Cerebelo

La localización más frecuente de lesiones focales hiperintensas fue en cerebelo, en 34 pacientes, equivalentes al 79.1% de nuestra población de estudio. El 69% de los pacientes presentó alteración en la 1° RM, 69.8% en la 2° RM y 39.5° en la 3° RM. 15 pacientes, correspondientes al 34.9%, presentaron alteración en 3 RM de forma consecutiva. (Tabla 5).

Tabla 5. Alteraciones en cerebelo					
	1° RM	2° RM	3° RM	Frecuencia	Porcentaje
<b>Presencia de lesión. Si/No</b>	Si	Si	Si	15	34.9%
	Si	Si	No	1	2.2%
	Si	Si	-	12	27.9%
	Si	No	No	2	4.7%
	No	Si	-	2	4.7%
	No	No	Si	2	4.7%
	No	No	No	3	6.9%
	No	No	-	6	14%
<b>Total Frecuencia (número de pacientes)</b>	30	30	17	43	
<b>Porcentaje</b>	69.8%	69.8%	39.5%	100%	100%

#### 4.3 Tálamo

Las lesiones hiperintensas en tálamo se documentaron en 13 pacientes correspondientes al 30.2% de los pacientes. 10 (23.6%) pacientes de nuestro grupo de estudio presentaron alteraciones en la 1° RM, 20.9% en la 2° RM y 13.9% en la 3° RM. 4 pacientes correspondientes al 9.3%, presentaron lesiones en 3 RM de forma secuencial. En 4 pacientes se documentó desaparición de las lesiones en la 3° RM y en 2 pacientes se documentó aparición de las lesiones en la 3° RM. (Tabla 6).

Tabla 6. Alteraciones en tálamo					
	1° RM	2° RM	3° RM	Frecuencia	Porcentaje
<b>Presencia de lesión. Si/No</b>	Si	Si	Si	4	9.3%
	Si	Si	No	2	4.7%
	Si	Si	-	2	4.7%
	Si	No	No	1	2.3%
	Si	No	-	1	2.3%
	No	Si	No	1	2.3%
	No	No	Si	2	4.7%
	No	No	No	13	30.3%
	No	No	-	17	39.5%
<b>Total Frecuencia (número de pacientes)</b>	10	9	6	43	
<b>Porcentaje</b>	23.6%	20.9%	13.9%	100%	100%

#### 4.4 Tallo cerebral

34.8% de nuestra población (15 pacientes) presentaron lesiones hiperintensas en tallo cerebral. En 2 pacientes (4.7%) estas lesiones se documentaron en 3 estudios de RM consecutivos. En 2 pacientes se documentaron lesiones en el 1° y 2° estudio de RM, pero desaparecieron en el 3° estudio de neuroimagen, y 1 en un paciente se documentó en el 1° estudio de RM pero no estuvieron presentes en el 2° y 3° estudio pro RM. En 3 casos no se documentó evidencia de las lesiones en el 1° y 2° estudio de RM, pero aparecieron en el 3° estudio. (Tabla 7).

<b>Tabla 7. Alteraciones en tallo cerebral</b>					
	1° RM	2° RM	3° RM	Frecuencia	Porcentaje
<b>Presencia de lesión. Si/No</b>	Si	Si	Si	2	4.7%
	Si	Si	No	2	4.7%
	Si	Si	-	5	11.6%
	Si	No	No	1	2.3%
	No	Si	Si	2	4.7%
	No	No	Si	3	7%
	No	No	No	13	30.2%
	No	No	-	15	34.9%
<b>Total Frecuencia (número de pacientes)</b>	10	11	7	43	
<b>Porcentaje</b>	23.6%	25.6%	16.3%	100%	100%

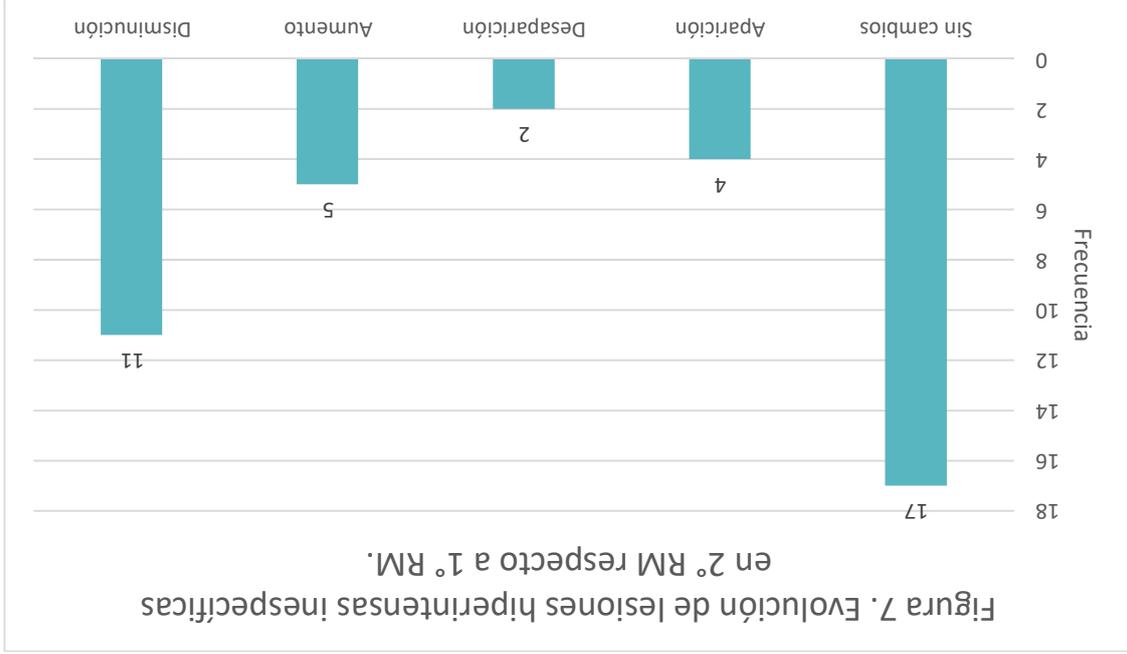
#### 4.5 Sustancia blanca

En 7 pacientes, correspondientes al 16.3% de los casos, se documentaron lesiones hiperintensas en sustancia blanca. En 4 pacientes se documentaron en la 1° y 2° RM y en 1 paciente en los 3 estudios de RM. En 2 casos estas lesiones fueron detectables hasta el 3° estudio por RM (Tabla 8).

<b>Tabla 8. Alteraciones en sustancia blanca</b>					
	1° RM	2° RM	3° RM	Frecuencia	Porcentaje
<b>Presencia de lesión. Si/No</b>	Si	Si	Si	1	2.3%
	Si	Si	-	4	9.3%
	No	No	Si	2	4.7%
	No	No	No	20	46.5%
	No	No	-	16	37.2%
<b>Total Frecuencia (número de pacientes)</b>	5	5	3	43	
<b>Porcentaje</b>	11.6%	11.6%	6.9%	100%	100%

8).

En la 3° RM el cambio más frecuente respecto al estudio previo, fue la disminución de las lesiones hiperintensas en 34.8% de los casos, seguido de aumento de las lesiones en 26.1%. El tiempo medio de evolución fue de 2.8 años con rango de 1 a 5.5 años (Tabla 10, Figura



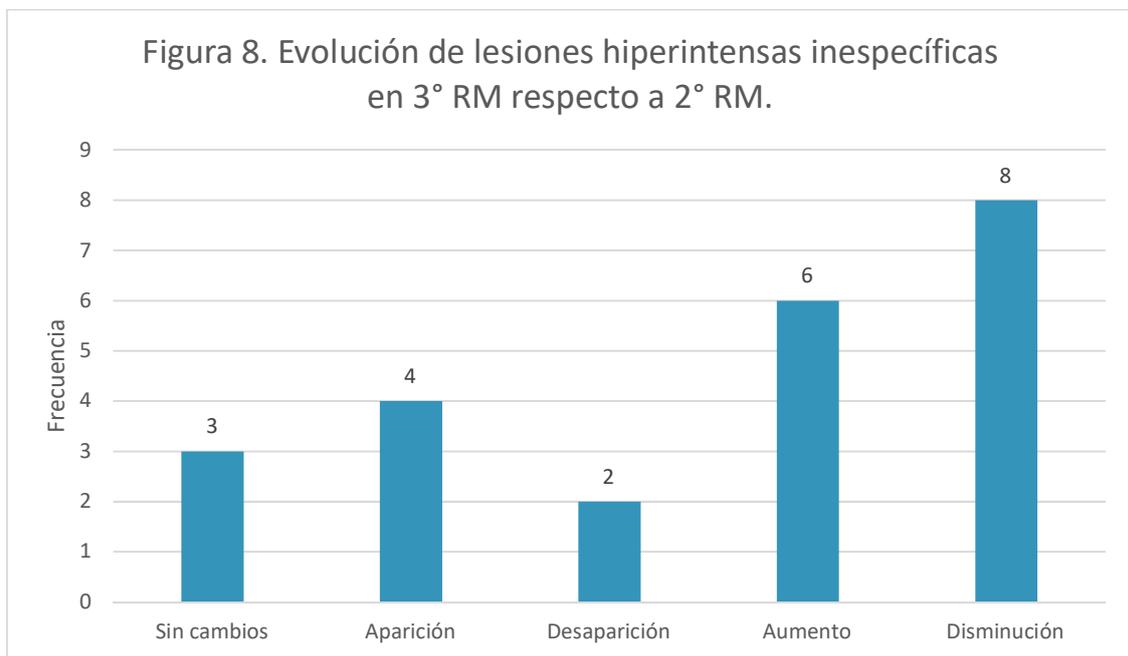
**Tabla 9. Evolución de Lesiones Hiperintensas inespecíficas 2° RM**

	Frecuencia	Porcentaje válido
<b>Sin cambios</b>	17	43.6%
<b>Aparición</b>	4	10.3%
<b>Desaparición</b>	2	5.1%
<b>Aumento</b>	5	12.8%
<b>Disminución</b>	11	28.2%
<b>Total</b>	39	100%

En la 2° RM el hallazgo más frecuente respecto a la evolución de las lesiones hiperintensas inespecíficas fue encontrarse sin cambios respecto a la 1° RM, situación que se presentó en 43.6% de los casos. El segundo cambio más frecuente fue la disminución en 28.2%. El tiempo medio de evolución fue de 2.2 años (rango 0.1-6.5 años) (Tabla 9, Figura 7).

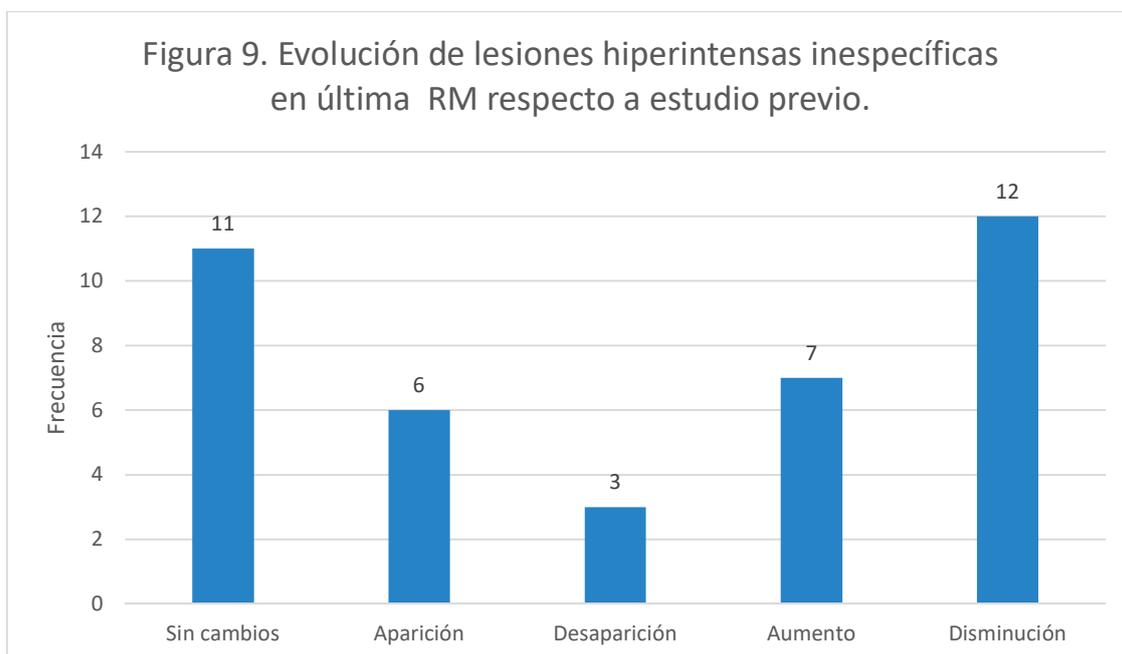
**Evolución lesiones hiperintensas inespecíficas**

<b>Tabla 10. Evolución de Lesiones Hiperintensas inespecíficas 3° RM</b>		
	Frecuencia	Porcentaje válido
<b>Sin cambios</b>	3	13.0%
<b>Aparición</b>	4	17.4%
<b>Desaparición</b>	2	8.7%
<b>Aumento</b>	6	26.1%
<b>Disminución</b>	8	34.8%
<b>Total</b>	23	100%



En el último estudio realizado de RM el cambio más frecuente respecto al estudio previo fue la disminución de las lesiones en 30.8%, seguido de lesiones sin cambios en 28.2%. El tiempo medio de evolución fue de 3.7 años con rango 0.5 a 6.8 años (Tabla 11, Figura 9).

<b>Tabla 11. Evolución de Lesiones Hiperintensas inespecíficas última RM</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<b>Sin cambios</b>	11	25.6%	28.2%
<b>Aparición</b>	6	14.0%	15.4%
<b>Desaparición</b>	3	7.0%	7.7%
<b>Aumento</b>	7	16.3%	17.9%
<b>Disminución</b>	12	27.9%	30.8%
<b>Total</b>	39	90.7%	100%



El total de lesiones focales hiperintensas que se estudiaron fueron 196, en la Tabla 12 se compila la información según localización anatómica.

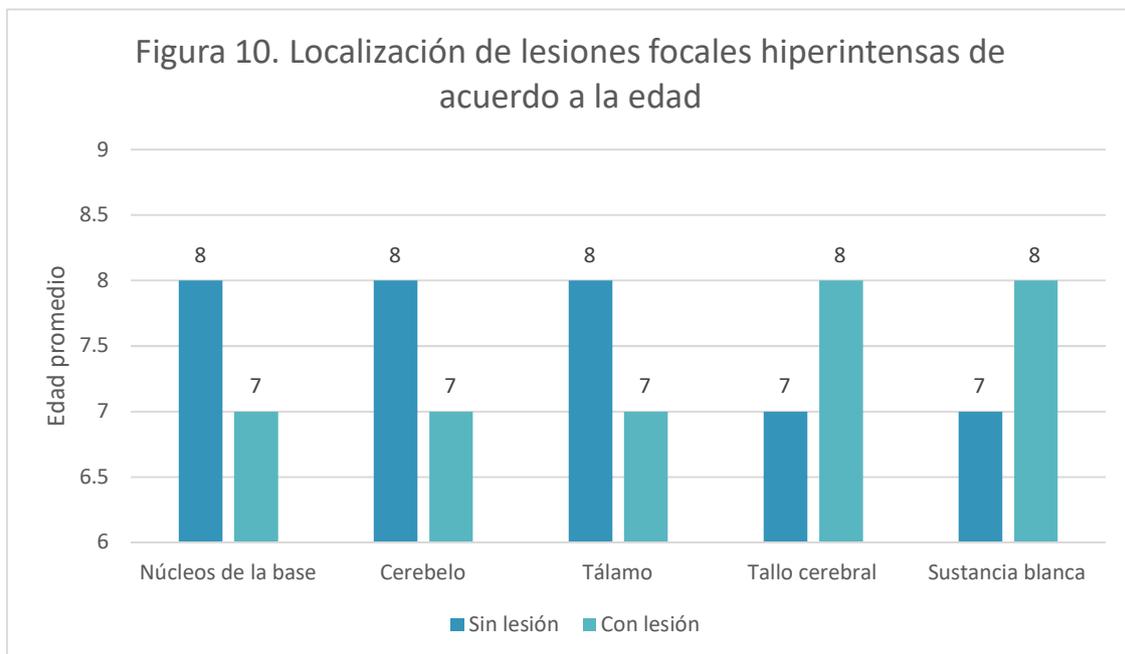
Tabla 12. Número de estudios realizados y total de lesiones encontradas						
Número de pacientes	43					
Total de RM revisadas	109					
Total de pacientes con lesiones focales hiperintensas	36	Núcleos basales	Cerebelo	Tálamo	Tallo cerebral	Sustancia blanca
		26	34	13	15	7
Total de lesiones focales hiperintensas en todos los pacientes	196	Núcleos basales	Cerebelo	Tálamo	Tallo cerebral	Sustancia blanca
		53	77	25	28	13

Se realizó el análisis de la presencia de lesiones focales hiperintensas de acuerdo con la edad de los pacientes al momento de realización de la RM cerebral, sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de lesiones hiperintensas de acuerdo con su localización con un valor de  $p < 0.001$  (Tabla 13, Figura 10).

**Tabla 13. Edad en años al momento de la identificación de las lesiones focales hiperintensas y localización**

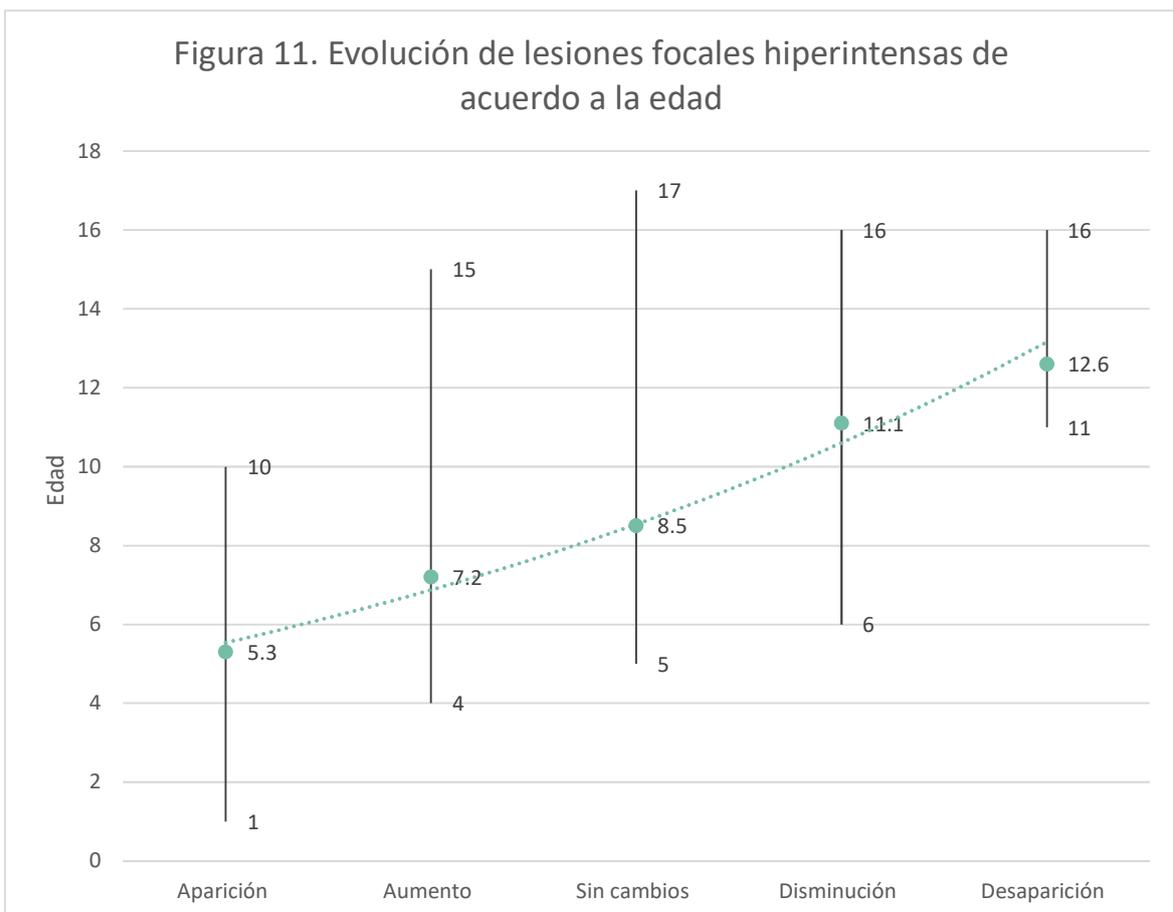
		Media	Recuento	Máximo	Mínimo	Rango	Desviación estándar	P
<b>Alteración en núcleos de la base</b>	No	8	56	17	1	16	4	0.567
	Si	7	53	13	1	12	3	
<b>Alteraciones Cerebelo</b>	No	8	32	15	1	14	4	0.584
	Si	7	77	17	1	16	4	
<b>Alteraciones en Tálamo</b>	No	8	84	17	1	16	4	0.292
	Si	7	25	13	1	12	4	
<b>Alteraciones en tallo cerebral</b>	No	7	81	17	1	16	4	0.195
	Si	8	28	15	1	14	4	
<b>Alteraciones en sustancia blanca</b>	No	7	96	16	1	15	4	0.593
	Si	8	13	17	1	16	5	

**Figura 10. Localización de lesiones focales hiperintensas de acuerdo a la edad**



En cuanto a la evolución de las lesiones focales hiperintensas o IBI asociado con la edad del paciente, se realizó el análisis de la primer y última RM cerebral, encontrando que la edad promedio de aparición de las lesiones es de 5.3 años, posteriormente aumento a los 7.2 años, sin cambios a los 8.5 años, disminución 11.1 años y desaparición a los 12.6 años (Tabla 14, Figura 11).

	Frecuencia	Media (años)	Mínimo (años)	Máximo (años)
<b>Aumento</b>	7	7.2	4	15
<b>Aparición</b>	6	5.3	1	10
<b>Sin cambios</b>	11	8.5	5	17
<b>Disminución</b>	12	11.1	6	16
<b>Desaparición</b>	3	12.6	11	16



## DISCUSIÓN

La neurofibromatosis constituye un grupo de trastornos heterogéneos que incluyen la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y neurofibromatosis tipo 2 (NF2). La NF1 es la más común de estas enfermedades en la población pediátrica y representa uno de los trastornos más frecuentemente asociados a tumores de índole maligna y benigna, esto por su alta predisposición al desarrollo de neoplasia, siendo el sistema nervioso central y periféricos los más afectados. Si bien la NF1 afecta principalmente al sistema nervioso, el involucro multisistémico es la regla, con afectación dermatológica, cardiovascular, gastrointestinal y ortopédica, entre otras. Es importante destacar que la NF1 es un trastorno heterogéneo, tanto en las manifestaciones clínicas como en los hallazgos de estudios de imagen (1).

El presente estudio evaluó un total de 109 estudios de resonancia magnética cerebral realizados en una población de 43 pacientes pediátricos con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1.

Respecto a los criterios diagnósticos, en nuestro grupo de estudio, el 100% de los pacientes presentaron manchas café con leche y 86% efélides axilares y/o inguinales al momento del diagnóstico, porcentaje similar a lo reportado en la literatura (8), ya que se refiere están presentes en el 99% y 90% respectivamente, considerándose los signos más frecuentes y característicos de esta patología; el resto de los criterios diagnósticos coincide con lo reportado en la literatura.

Dentro de las manifestaciones clínicas, la cefalea es relativamente frecuente, el 37.2% de nuestra muestra curso con esta manifestación, lo cual difiere de lo reportado en algunas series de casos que refieren hasta el 50-60% de los pacientes respecto al grupo control (26).

La RM cerebral es la técnica de elección para el diagnóstico de las alteraciones cerebrales, ya sean vasculares, estructurales y cambios en la intensidad de señal propias de NF1. El glioma de nervio óptico se considera la neoplasia más frecuente, con mayor prevalencia en niños <6 años, en nuestro estudio se identificó únicamente en 13.9%, porcentaje menor al reportado en la literatura, probablemente asociado con la mayor edad de nuestros pacientes.

En relación con la localización de los gliomas, <3% crecen en tallo cerebral y son más frecuentes a mayor edad (20). En nuestro estudio el 9.3% de la población curso con glioma de tallo cerebral y glioma talámico, histológicamente del subtipo astrocitoma pilocítico.

De acuerdo con una de las series de casos más grande en población española publicada en 2019 (27), 3.1% cursaron con glioma de tallo y hemisferio cerebral. Lo anterior, aunque coincide con nuestro estudio por la localización del tumor, también contrasta en la mayor frecuencia encontrada en nuestra población pediátrica (9.3%).

La NF1 se ha asociado con vasculopatía del SNC tanto en pacientes pediátricos como adultos. Nuestros resultados catalogan a la oclusión vascular específicamente de la arteria cerebral media como la alteración vascular más frecuente, presente en el 18.6% de la población estudiada, seguida de la hipoplasia vascular en 9.3%. Múltiples estudios retrospectivos han encontrado una gran variedad de alteraciones vasculares (12), la más reportada es la estenosis de arterias cerebrales ya que se asocia a enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, similar con lo encontrado en este estudio.

Dentro de las alteraciones estructurales intracraneales, el quiste aracnoideo se presentó en 11.6% de nuestros casos, contrastando con la literatura internacional que menciona a la malformación de Chiari tipo 1 como la más frecuente, presente hasta 5% de los pacientes con NF1 (20, 28).

El objetivo principal de nuestro estudio es la identificación de las alteraciones cerebrales características de NF1 como lo son las lesiones focales hiperintensas, se estudió la localización y evolución en estudios de RM cerebral seriadas.

Se identificaron lesiones focales hiperintensa en 83.5% (36 pacientes), cifra similar con la literatura que reporta de 43 a 93% (20). La localización más frecuente fue sustancia blanca infratentorial, específicamente del cerebelo, representando el 79.1% de la población, seguido de núcleos de la base en 60.5%.

Las lesiones localizadas en cerebelo presentaron una evolución más lineal, ya que en 69.8% permanecieron en 2 estudios de RM cerebral y en 39.5% en 3 estudios consecutivos. A diferencia de las lesiones en núcleos de la base las cuales estuvieron presentes en 27.9% de los pacientes con 2 RM cerebral y solo en 18.6% en 3 estudios. Lo anterior, corresponde a lo reportado por Salman et al (29) en un estudio retrospectivo donde se evaluaron 226 RM cerebrales y concluyeron que las lesiones cerebelosas se mantienen estables por más tiempo, razón por la que se identifican en mayor número de estudios de imagen, en cambio la localización en ganglios basales, tálamo y tallo cerebral se localizan en menor número de estudios ya que evolucionan hacia la disminución en menor tiempo.

Se identificó la presencia de lesiones en tálamo en 13 pacientes correspondientes al 30.2% y en tallo cerebral en 34,8%, similar al porcentaje de 28% y 30% identificado en la literatura internacional (21). La localización en sustancia blanca hemisférica fue la menos frecuente, presente en 7 pacientes, correspondientes al 16.3% de los casos.

Las lesiones focales hiperintensas con características atípicas como realce al medio de contraste, efecto de masa y localización en sustancia blanca supratentorial pueden ser indicativos de proceso neoplásico subyacente (30). En nuestro estudio se identificó una lesión en sustancia blanca subcortical frontal, con efecto de masa y aumento del volumen

durante su seguimiento, sin embargo, no se logró demostrar la etiología neoplásica, por lo que no se incluyó en los resultados.

Al valorar la evolución de las lesiones hiperintensas inespecíficas se encontró una predisposición a la estabilidad en el segundo estudio de resonancia magnética, pues en 43.6% de los pacientes se documentaron sin cambios, mientras que en el 33.3% de los casos disminuyeron o desaparecieron, y en el 23.1% restante aparecieron o aumentaron.

En los pacientes que contaban con un tercer estudio de resonancia magnética, se evidenció mayor frecuencia hacia la disminución en 34.8%, aumento en 26.1% y sólo se mantuvieron sin cambios en 13%.

Al comparar el último estudio de resonancia magnética realizado a cada paciente respecto a la imagen cerebral previa, la evolución más frecuente fue la tendencia a la desaparición o disminución de las lesiones, pues la disminución se documentó en 30.8% y la desaparición en 7.7%, mientras que el aumento o aparición de las lesiones se reportó en 33.3%.

Los datos anteriores cobran significado clínico, en el contexto de que en la NF1 las lesiones focales hiperintensas no tienen un carácter permanente, siendo cambiantes respecto a la edad del paciente, alcanzando su mayor volumen entre los 4 a 10 años, con disminución y posterior desaparición en la adolescencia (20).

Calvez et al (21), publicó en 2020 un estudio retrospectivo donde se estudiaron 285 imágenes de RM cerebral, reportaron lesiones focales hiperintensas localizadas 35% en cerebelo, 30% tallo cerebral, 22% núcleos de la base. Aparecieron desde la edad de 1 año, aumentaron de tamaño a la edad promedio de 7 años y luego disminuyeron alrededor de los 17 años. En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares, encontrando aparición de las lesiones a la edad promedio de 5.3 años, se mantuvieron sin cambios a los 8 años, comenzaron a disminuir a los 11 años y se evidenció desaparición desde los 11 hasta 16 años.

Salman et al (29), confirmaron con el seguimiento a largo plazo de las lesiones focales hiperintensas, que las localizadas en tallo cerebral, tálamo y núcleos de la base tienden a disminuir hasta la desaparición completa. En nuestro estudio se documentó con el análisis de la última RM cerebral la tendencia a la disminución o desaparición de las lesiones en un total de 38.5% de los pacientes.

La edad de disminución de las lesiones varía según su localización, tálamo y cerebelo muestran cambios más rápidos, mientras que las presentes en núcleos basales muestran una disminución más lenta (29), sin embargo, no se logró una asociación estadísticamente significativa entre la edad de nuestros pacientes y la presencia y evolución de las lesiones cerebrales.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran que las alteraciones cerebrales en pacientes con NF1 son muy frecuentes, con involucro estructural, vascular, cambios en la señal del parénquima cerebral y su alta asociación con neoplasias, resultando un reto en el diagnóstico. La heterogeneidad de estas alteraciones lleva a la necesidad de un seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinario, sin embargo, las lesiones focales hiperintensas características de NF1, no presentan manifestaciones clínicas que hagan sospechar su presencia, de esta premisa radica la importancia de la realización de RM cerebral en pacientes con diagnóstico establecido de NF1.

Las lesiones focales hiperintensas son el signo más frecuente identificado en estudios de imagen cerebral, este estudio aporta información valiosa sobre su evolución, demostrando su carácter benigno en la mayoría de los casos y la tendencia a la desaparición y/o disminución. Sin embargo, la detección oportuna de lesiones atípicas nos obliga a llevar a cabo un seguimiento estrecho debido a la alta probabilidad de transformación neoplásica, de esta manera poder realizar una detección e intervención temprana, mejorando su pronóstico neurológico y calidad de vida.

El número de lesiones focales hiperintensas en la resonancia magnética cerebral inicial puede correlacionarse con las manifestaciones clínicas, se ha reportado que en pacientes con TDAH y NF1 las lesiones se presentan en menor número y si se cuenta con el antecedente de familiar de primer grado afectado, las lesiones suelen ser mayores en cantidad y tamaño (29). En nuestro trabajo no se puede hacer esta relación debido a que no se incluyeron los trastornos del desarrollo dentro de las manifestaciones clínicas, sin embargo, es un tema importante para futuros estudios.

Al conocer la evolución de las lesiones focales hiperintensas se puede protocolizar el tiempo más adecuado para la toma de RM cerebral, disminuyendo gastos intrahospitalarios y optimizando tiempos de estudio, sin embargo, se requiere continuar con una investigación activa que sin duda seguirá enriqueciendo al personal de salud de nuestro hospital.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. In: Neurogenetics, Part II. Elsevier; 2018. p. 799–811.
2. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. In: Neurocutaneous Syndromes. Elsevier; 2015. p. 75–86.
3. F VR. Über die Multiplen Fibrome der Haut und Ihre Beziehung zu den Multiplen Neuromen. Berlin: A Hirschwald; 1882.
4. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* 2015;135(3):904–6.
5. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):17005.
6. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel M-J, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(6):1506-18.
7. Diwakar G, Zhang D, Jiang S, Hornyak TJ. Neurofibromin as a regulator of melanocyte development and differentiation. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 2):167–77.
8. Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035–54.
9. Stevenson DA, Zhou H, Ashrafi S, Messiaen LM, Carey JC, D'Astous JL, et al. Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):143–8.
10. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(4):518–33.
11. Dasgupta B, Li W, Perry A, Gutmann DH. Glioma formation in neurofibromatosis 1 reflects preferential activation of K-RAS in astrocytes. *Cancer Res.* 2005;65(1):236–45.
12. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol.* 2020;139(4):625–41.
13. Schwetye KE, Gutmann DH. Cognitive and behavioral problems in children with neurofibromatosis type 1: challenges and future directions. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(10):1139–52.
14. García Peñas JJ. Trastornos de aprendizaje en la neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol.* 2017;64(S01):59.

15. Krab LC, Aarsen FK, de Goede-Bolder A, Catsman-Berrevoets CE, Arts WF, Moll HA, et al. Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *J Child Neurol.* 2008;23(9):1002–10.
16. Serdaroglu E, Konuskan B, Karli Oguz K, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt A):6–9.
17. Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM. Epilepsy mechanisms in neurocutaneous disorders: Tuberous sclerosis complex, neurofibromatosis type 1, and Sturge-Weber syndrome. *Front Neurol.* 2017;8:87.
18. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013;54(10):1810–4.
19. Quintáns B, Pardo J, Campos B, Barros F, Volpini V, Carracedo A, et al. Neurofibromatosis without neurofibromas: Confirmation of a genotype-phenotype correlation and implications for genetic testing. *Case Rep Neurol.* 2011;3:86–90.
20. Mentzel H-J, Seidel J, Fitzek C, Eichhorn A, Vogt S, Reichenbach JR, et al. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. *Eur Radiol.* 2005;15(4):814–22.
21. Calvez S, Levy R, Calvez R, Roux CJ, Grévent D, Purcell Y, et al. Focal areas of high signal intensity in children with neurofibromatosis type 1: Expected evolution on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):1733–9.
22. Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Assaiante C, Cignetti F, et al. Are morphological and structural MRI characteristics related to specific cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 (NF1) children? *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:89–100.
23. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 2019;143(5):e20190660.
24. Del Río Islas J, Hernández Juárez MK, Montes Chávez JG, Torales Rivera U, Guadarrama Ortiz P. Fármacos candidatos para tratamiento de neurofibromas plexiformes inoperables en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. *Aten fam.* 2019;26(2):72.
25. Center for Drug Evaluation, Research. FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic [Internet]. *Fda.gov.* 2020 [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas>
26. Afridi SK, Leschziner 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;167(10):2282–5.

27. Sánchez Marco SB, López Pisón J, Calvo Escribano C, González Viejo I, Miramar Gallart MD, Samper Villagrasa P. Manifestaciones neurológicas en neurofibromatosis tipo 1. Nuestra experiencia. *Neurología*. 2019;1319-9.
28. DiMario FJ, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol*. 1998;55(4):500.
29. Salman MS, Hossain S, Gorun S, Alqublan L, Bunge M, Rozovsky K. Cerebellar radiological abnormalities in children with neurofibromatosis type 1: part 2 - a neuroimaging natural history study with clinical correlations. *Cerebellum Ataxias*. 2018;5(1):13.
30. Salman MS, Hossain S, Alqublan L, Bunge M, Rozovsky K. Cerebellar radiological abnormalities in children with neurofibromatosis type 1: part 1 - clinical and neuroimaging findings. *Cerebellum Ataxias*. 2018;5(1):14.