



ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

# Cronología del diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 en la infancia<sup>☆</sup>



F.J. García-Martínez<sup>a,\*</sup> y A. Hernández-Martín<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 2 de septiembre de 2022; aceptado el 24 de octubre de 2022

### PALABRAS CLAVE

Neurofibromatosis 1;  
Manchas café con  
leche;  
Efélides;  
Nevus anémico;  
Xantogranuloma  
juvenil;  
Criterios  
diagnósticos;  
Infancia

### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** El diagnóstico de la neurofibromatosis 1 (NF1) plantea dificultades en niños sin antecedentes familiares durante la primera infancia. En este estudio pretendemos estimar la demora diagnóstica de los pacientes sin antecedentes familiares de NF1 y definir la repercusión de considerar las manchas café con leche y las efélides como un único criterio diagnóstico.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo en el que se revisaron los hitos diagnósticos de la NF1 en las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años atendidos en nuestro centro. Distribuimos a los pacientes en dos grupos en función de la existencia de antecedentes de NF1 entre sus progenitores, considerando las manchas café con leche y las efélides como un único criterio y aceptando el estudio genético como criterio de confirmación en casos de elevada sospecha.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 108 menores con diagnóstico de NF1. La edad media de diagnóstico en nuestra serie fue de 3,94 años (desviación estándar:  $\pm 3,8$  años). En el grupo 1, sin antecedentes, la edad media de diagnóstico fue de 4 años y 8 meses, mientras que en el grupo 2, con antecedentes, fue de 12 meses, siendo la demora en el diagnóstico de 3 años y 8 meses entre ambos grupos.

**Conclusión:** Las lesiones cutáneas representan, en la mayoría de los casos, las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Consideramos necesaria la actualización de los criterios diagnósticos del NIH con el fin de facilitar el diagnóstico en los primeros años de vida.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> Este estudio se incluye en la tesis doctoral titulada: «Estudio clínico ecográfico de la neurofibromatosis tipo 1 en la edad pediátrica».

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fjgarcia@aedv.es](mailto:fjgarcia@aedv.es) (F.J. García-Martínez).

**KEYWORDS**

Neurofibromatosis type 1;  
Cafe-au-lait spots;  
Skin fold freckling;  
Nevus anemicus;  
Juvenile xanthogranuloma;  
Diagnostic criteria;  
Childhood

**Neurofibromatosis Type 1: Diagnostic Timelines in Children****Abstract**

**Background and objectives:** The neurofibromatosis 1 (NF1) diagnosis is challenging in young children without a family history of NF1. The aims of this study were to estimate diagnostic delays in children without a family history of NF1 and to examine the effects of using café au lait macules and skin fold freckling as a single diagnostic criterion.

**Patients and methods:** Retrospective, descriptive, observational study of all patients diagnosed with NF1 before the age of 18 years who were seen at our hospital. The medical records of those included were reviewed to identify the date on which the diagnostic criteria of NF1 were objectified. The patients were categorized into 2 groups: those with a known parental history of NF1 and those without. Café au lait macules and skin fold freckling were assessed as a single diagnostic criterion, and genetic evidence was considered to confirm highly suspicious cases.

**Results:** We studied 108 patients younger than the age of 18 years with a diagnosis of NF1. Mean (SD) age at diagnosis was 3.94 ( $\pm 3.8$ ) years for the overall group, 1 year for patients with a parental history of NF1, and 4 years and 8 months for those without. Diagnosis was therefore delayed by 3 years and 8 months in patients without a family history.

**Conclusion:** Skin lesions were the first clinical manifestation of NF1 in most patients. We believe that the National Institutes of Health's diagnostic criteria for NF1 should be updated to aid diagnosis in young children.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

El diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) (#162200) se basa en el reconocimiento de al menos 2 de los 7 criterios clínicos definidos por el National Institutes of Health (NIH) en 1987<sup>1</sup>. Recientemente un grupo de expertos ha propuesto una modificación de estos criterios<sup>2</sup> (tabla 1). Se estima que el diagnóstico de la NF1 proviene de los dermatólogos en el 50% de los casos<sup>3</sup>.

Si bien, el reconocimiento de estos criterios puede resultar sencillo en el adulto<sup>4</sup>, en niños pequeños sin antecedentes familiares, el diagnóstico de certeza suele demorarse varios años. La edad media de diagnóstico de la NF1 oscila entre los 2,65 y los 4,5 años en las series pediátricas de mayor tamaño muestral<sup>3,5-7</sup>. En ausencia de antecedentes familiares de NF1, la observación de múltiples manchas café con leche (MCCL) durante los primeros meses de vida, supone el primer criterio diagnóstico o criterio de sospecha de la enfermedad en la práctica totalidad de los casos.

Con este estudio pretendemos estimar la demora diagnóstica de los pacientes sin antecedentes familiares de NF1 y estimar la repercusión de la consideración de las MCCL y las efélides como un único criterio diagnóstico (criterio pigmentario).

**Material y métodos**

Estudio observacional descriptivo retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de NF1 atendidos entre el 1 mayo de 2012 y el 30 de abril de 2016 en nuestra unidad de NF1 pediátrica. Los criterios de inclusión requerían

que verificaran dos o más criterios del NIH o 2 criterios más la detección de mutaciones en el gen *NF1* para aquellos que presentaran solamente MCCL y efélides y la obtención del consentimiento informado por parte de los tutores del paciente.

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Niño Jesús de Madrid, R-0024/16 Acta n.º 11/16, 27 de septiembre de 2016.

**Resultados**

Se atendieron un total de 135 niños con sospecha de NF1, de los cuales se incluyeron en el estudio 108. La edad media de diagnóstico en nuestra muestra fue de 3,94 años (desviación estándar [DE] de  $\pm 3,8$  años) y la mediana 3 años. Clasificamos en 2 grupos a los pacientes en función de la existencia o no de antecedentes familiares de NF1. En el grupo 1 se incluyeron 86 pacientes (79,63%), sin antecedentes familiares de NF1 conocidos o con mutación «de novo». En este grupo, el criterio de 6 o más MCCL > 5 mm supuso el criterio de sospecha o primer criterio diagnóstico registrado en todos los casos. La edad media de este grupo fue de 4,7 años (4 años y 8 meses,  $DS \pm 3,87$ ) y una edad mediana de 4 años. En 3 de los casos incluidos en el grupo 1, se alcanzó el diagnóstico definitivo al descubrir la enfermedad en uno de los progenitores del paciente el día de la consulta, diagnóstico que se desconocía hasta ese momento. El estudio genético confirmó la sospecha diagnóstica en 19 casos (17,59%) que contaban exclusivamente con criterios pigmentarios (tabla 2). En el grupo 2 (22, 20,37%) incluimos a los pacientes con algún progenitor diagnosticado de NF1. El promedio de edad de diagnóstico en estos casos fue de 0,99 años (12

**Tabla 1** Criterios diagnósticos del NIH frente a los propuestos por Legius et al. en 2021

Criterios diagnósticos de la NF1 del NIH	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Seis o más MCCL (mayores a 5 mm en la infancia o mayores a 15 mm tras la pubertad)</li> <li>2. Efélides axilares o inguinales. Signo de Crowe</li> <li>3. Dos o más neurofibromas de cualquier subtipo o un neurofibroma plexiforme</li> <li>4. Glioma de la vía óptica</li> <li>5. Dos o más nódulos de Lisch en la exploración oftalmológica</li> <li>6. Lesiones óseas características (displasia del esfenoides o pseudoartrosis de huesos largos)</li> <li>7. Antecedentes de un familiar de primer grado afecto</li> </ol>
Revisión de los criterios propuestos por Legius et al.	<p><b>A. Los criterios diagnósticos para la NF1 se cumplen en un individuo cuyos progenitores no tienen antecedentes de NF1 y que presentan dos o más de los siguientes criterios:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Seis o más MCCL (diámetro mayor a 5 mm en la infancia o mayores a 15 mm tras la pubertad)</li> <li>2. Efélides axilares o inguinales. Signo de Crowe*</li> <li>3. Dos o más neurofibromas de cualquier subtipo o un neurofibroma plexiforme</li> <li>4. Glioma de la vía óptica</li> <li>5. Dos o más nódulos de Lisch en el iris en la exploración oftalmológica con lente de hendidura, o <i>dos o más anomalías coroides definidas como nódulos parcheados brillantes observados en la tomografía de coherencia óptica de reflectancia próxima al infrarrojo</i></li> <li>6. Lesiones óseas características como la displasia esfenoides** el arqueamiento anterolateral de la tibia o la pseudartrosis de un hueso largo</li> <li>7. <i>Identificación de una variante del gen NF1 patogénica heterocigota con una proporción del alelo mutado de más del 50% en tejido aparentemente normal como los glóbulos blancos</i></li> </ol> <p><b>B. El descendiente de un progenitor que cumple con los criterios diagnósticos especificados en el punto A, será diagnosticado de NF1, si presenta uno o más criterios incluidos en A</b></p>

MCCL: manchas café con leche; NIH: National Institutes of Health.

Aparecen en cursiva las incorporaciones de la revisión del grupo de expertos.

\* Si solo están presentes las MCCL y efélides, lo más probable es que el diagnóstico sea NF1, pero excepcionalmente la persona podría tener otro diagnóstico como el síndrome de Legius. Al menos uno de los dos criterios pigmentarios (MCCL o efélides) debe ser bilateral.

\*\* La displasia del ala del esfenoides no se considerará un criterio independiente en el caso de asociar un neurofibroma plexiforme orbitario ipsilateral.

**Tabla 2** Distribución de criterios diagnósticos del NIH. Edades media y mediana del diagnóstico

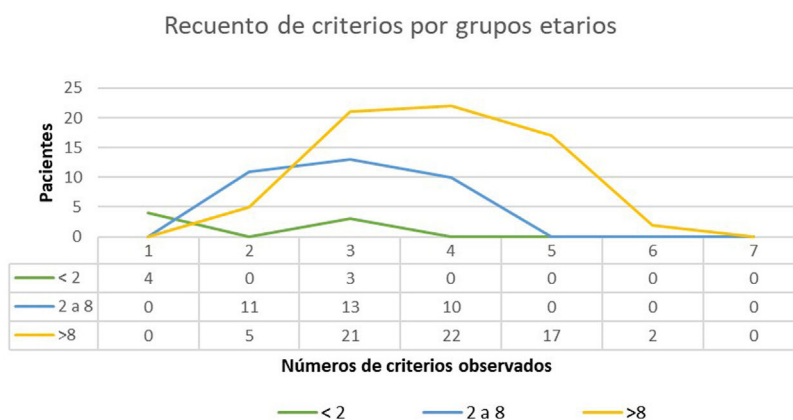
	Criterio sospecha	Criterio confirmación	n - %	$\bar{x}$	Mediana	DE
Grupo 1 n = 86, (79,63%) $\bar{x}$ : 4 años y 8 meses, DE $\pm$ 3,87	MCCL $\pm$ efélides	Antecedentes familiares sin diagnóstico previo	3, 2,79%	7,08	10	5,94
		Neurofibromas	23, 21,39%	5,71	4	5,16
		GVO	16, 14,81%	3,38	3	1,68
		Nódulos de Lisch	24, 22,32%	5,94	6	3,51
		Displasia ósea	1, 0,93%	1,5	1,5	NV
		«Estudio genético»	19, 17,59%	2,96	2,5	2,73
Grupo 2 n = 22, (20,37%) $\bar{x}$ : 12 meses, DE $\pm$ 1,31	Antecedentes familiares de 1. <sup>er</sup> grado	MCCL	19, 17,59%	0,88	0,5	1,28
		Efélides	1, 0,93%	0,5	0,5	NV
		Neurofibroma	1, 0,93%	3,5	3,5	NV
		«Estudio genético»	1, 0,93%	1	1	NV

DE: desviación estándar; GVO: glioma de la vía óptica; MCCL: manchas café con leche; NV: no valorable.

meses, DE:  $\pm$  1,31) y la mediana de 0,62 años (7,5 meses). El resto de las características de la población se resumen en la [tabla 2](#). En la [figura 1](#) se recoge el número de criterios que observamos en los pacientes en función del grupo de edad. Entre los menores de 2 años incluimos aquellos que además de criterios pigmentarios aportaban un estudio molecular que demostraba una variante patogénica del *gen NF1*. En la

mayoría de los pacientes se identificaron 3 o 4 criterios y en ninguno se registraron los 7 criterios ([fig. 1](#)).

Durante el periodo del estudio pudimos observar NA en 22 pacientes y XGJ en 3 de ellos con anterioridad al establecimiento del diagnóstico definitivo. En este subgrupo la edad media de observación de los NA fue de 3,1 años [3 meses-14 años] ( $\pm$ 3,6). Además, cabría resaltar que 14 de



**Figura 1** Recuento de criterios verificados por grupos etarios. En el grupo etario de los menores de 2 años incluidos en el estudio solamente 4 fueron diagnosticados presentando MCCL y antecedentes familiares y 3 niños que presentaban 3 criterios. En la mayoría de los pacientes en la edad pediátrica se identifican 3 o 4 criterios y en ninguno se observaron los 7 criterios.

**Tabla 3** Edad y orden de aparición de los criterios diagnósticos en los pacientes con NA o XGJ observados antes de alcanzar el diagnóstico definitivo de NF1

Paciente	Sexo	Orden y edad de observación de los criterios diagnósticos y de los NA (años o meses)					Edad del diagnóstico definitivo
		1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	
1	F	MCCL (18 m)	Efélides (2)	NA (2)	Nódulos Lisch (7)	Mutación NF1 (7)	7
2	M	MCCL (5 m)	NA (18 m)	Efélides (2)	Mutación NF1 (3)	-	3
3	M	MCCL (6 m)	NA (6 m)	NFP (ECO) (1)	Mutación NF1 (1)-	-	1
4	M	MCCL (6 m)	Efélides (6 m)	NA (9)	NF x2 (9)	Mutación NF1 (9)	9
5	F	MCCL (7 m)	NA (7 m)	Mutación NF1 (1)	-	-	1
6	F	MCCL (9 m)	NA (9 m)	Nódulos Lisch (2)	Mutación NF1 (3)	Efélides (3)	2
7	M	MCCL (6 m)	Efélides (8m)	NA (9 m)	Mutación NF1 (1)	-	1
8	M	MCCL (4)	NA (4)	Mutación NF1 (4)	Efélides (4)	-	4
9	M	MCCL (3 m)	NA (3 m)	Mutación NF1 (1)	Efélides (7)	NFP-	1
10	F	MCCL (4 m)	Efélides (1)	NA (3)	NFP (ECO) (4)	Mutación NF1 (4)	4
11	M	MCCL (9 m)	Efélides (NC)	NA (5)	Mutación NF1 (7)	-	7
12	M	MCCL (6 m)	NA/XGJ (9/18 m)	Mutación NF1 (12m)	Efélides (18m)	GVO (2)	1
13	F	MCCL (2)	NA (9)	Efélides (10)	Mutación NF1 (11)	-	11
14	F	MCCL (6 m)	Efélides (NC)	NA (5)	Mutación NF1 (7)	NF x2 (ECO) (8)	7
15	F	MCCL (12 m)	NA (12 m)	Mutación NF1 (2)	NF x 2 (4)	-	2
16	M	MCCL (6 m)	NA (6 m)	Mutación NF1 (1)	-	-	1
17	F	MCCL (9 m)	NA /XGJ (9/11 m)	Mutación NF1 (1)	-	-	1
18	F	MCCL (3 m)	XGJ/NA (18 m)	Mutación NF1 (6)	Nódulos Lisch (6)	NF x 2 (6)	6
19	M	MCCL (1)	NA (1)	Mutación NF1 (4)	Efélides (5)	-	4
20	M	MCCL (1)	Efélides (5)	NA (5)	NF x2 (ECO) (6)	-	6
21	M	MCCL (NC)	Efélides (NC)	NA (14)	NF x2 (ECO) (15)	-	15
22	F	MCCL (2 m)	NA (3 m)	Nódulos Lisch (12)	-	-	12

ECO: ecografía; GVO: glioma de la vía óptica; MCCL: manchas café con leche; NA: nevus anémicos; NC: no conocida; NF: neurofibroma; NFP: neurofibroma plexiforme; XGJ: xantogranuloma juvenil.

estos pacientes presentaron NA antes de presentar efélides en los grandes pliegues (tabla 3).

## Discusión

El criterio de mayor transcendencia en el diagnóstico de la NF1 y el principal motivo de sospecha de la enfermedad, desde los primeros meses de vida, son las MCCL. En pacientes

de edad avanzada las MCCL pueden aclararse y desaparecer<sup>8</sup> y en las formas de NF1 espinal familiar también pueden estar ausentes<sup>9</sup>. En nuestra serie en todos los pacientes se observaron al menos 6 de estas manchas, incluyendo los pacientes menores de 2 años. Se estima que entre el 66 y el 99% de los pacientes afectados por NF1 presentan 6 o más MCCL en el primer año de vida<sup>10,11</sup>. La identificación de múltiples MCCL en un recién nacido supone un importante motivo de derivación a dermatología por parte de los pediatras de atención

primaria. A partir de ese momento, en ausencia de antecedentes familiares, se inicia la espera para la confirmación del diagnóstico<sup>11</sup>. Se estima que esta demora dura entre 2 y 3 años<sup>12</sup> y que solamente entre el 20 y el 46% de los niños sin antecedentes familiares de NF1 son diagnosticados antes de los 2 años de edad<sup>3,7</sup>. En nuestra serie solo el 6,48% de los pacientes cumplían los criterios antes de cumplir 2 años. Algunos autores consideran que la constatación de las MCCL «típicas», de morfología redondeada u oval, color marrón homogéneo y bordes regulares bien definidos y mayores a 5 mm en los primeros meses de vida, es un hallazgo con un elevado valor predictivo positivo<sup>13</sup>. En ausencia de otros hallazgos, la mayoría de los facultativos se decantan por el seguimiento clínico del paciente o por solicitar un estudio molecular, que tampoco está exento de demoras y costes económicos. La diferencia en la edad media de diagnóstico entre los pacientes con antecedentes familiares y los esporádicos en nuestra serie fue de 3 años y 8 meses. Esta espera puede resultar angustiada para los progenitores y puede retrasar la detección de complicaciones<sup>3</sup>.

Las efélides también están presentes en la amplia mayoría de los pacientes pediátricos en la NF1, en concreto entre el 85,3 y el 93,7% las presentan<sup>5,6</sup>, aunque otros estudios retrospectivos reducen dicha frecuencia al 21,1%<sup>7</sup>. Observamos estas efélides en un 87,5% de nuestros pacientes, pese a lo cual en solo uno de los casos se presentaron con anterioridad al cumplimiento del criterio de MCCL y tuvieron influencia real en el diagnóstico. Numerosos autores entienden que las efélides son MCCL de menor tamaño, histopatológicamente indiferenciables de las MCCL y por lo tanto no deberían considerarse un criterio independiente. La descripción de otras genodermatosis que también se manifiestan con MCCL y efélides como el síndrome de Legius, el síndrome de constitutional mismatch repair deficiency, o el síndrome de Noonan con múltiples lentigos (LEOPARD) condiciona el diagnóstico basado solamente en los criterios pigmentarios<sup>14</sup>.

En nuestra muestra, la edad media de diagnóstico (3,94 años), se incluye en el rango de edades medias de diagnóstico reflejado en la literatura (2,65-4,5 años)<sup>3,5,6</sup>, pese a requerir la observación de un tercer criterio o la detección de la mutación patológica causal en el estudio genético para la inclusión de los pacientes que solamente presentaban MCCL y efélides. Aunque la posibilidad de incurrir en falsos positivos en pacientes con criterios pigmentarios cutáneos es muy baja<sup>4</sup>, entendemos que el signo de Crowe apoya, pero no confirma el diagnóstico de la NF1<sup>15</sup>.

En la NF1, la mayoría de los criterios no son verificados hasta la etapa escolar<sup>11</sup>. En el caso de las efélides, los neurofibromas y los nódulos de Lisch el porcentaje de cumplimiento de los criterios se incrementa con el paso de los años. Los gliomas de la vía óptica (GVO) y las señales hiperintensas en la resonancia nuclear magnética son más frecuentes en el estrato de 2 a 8 años para disminuir en el de mayores de 8 años. Paradójicamente, hallazgos específicos y con elevado valor predictivo positivo que no son considerados como criterio por algunos expertos<sup>2</sup>, se manifiestan de forma temprana, y por lo tanto, serían de mayor utilidad diagnóstica. Este es el caso de los xantogranulomas juveniles (XGJ) y de los nevos anémicos (NA) cuya prevalencia es mayor en el grupo de menores de 2 años<sup>14</sup>. Nuestros resultados previamente publicados demuestran que la totalidad de

los niños afectados por los criterios pigmentarios y NA (22) o XGJ (3), fueron posteriormente diagnosticados de NF1<sup>14</sup> y la edad media de observación de los NA en este subgrupo fue considerablemente menor a la edad media de diagnóstico (3,1 frente a 3,94 años) e incluso inferior a la de las efélides axilares.

El tercer criterio dermatológico más frecuente está representado por los neurofibromas. Los neurofibromas son tumores benignos que contienen todos los elementos celulares del nervio periférico. Se estima en estudios retrospectivos que en la edad pediátrica entre el 38,1 y el 38,4% presentan al menos dos lesiones cutáneas o subcutáneas y entre el 23 y el 24,7% un neurofibroma plexiforme (NFP)<sup>5,7</sup>. Estos datos son ligeramente superiores a los obtenidos en nuestro estudio, donde registramos un 37,19% y un 20,37% respectivamente. Un 20,37% adicional presentó una única lesión compatible con un neurofibroma, que no pudo cuantificarse como criterio al ser lesiones aisladas o por no haber confirmado el patrón plexiforme.

Los neurofibromas en los niños se caracterizan por una marcada variabilidad clínica, motivo por el cual, decidimos caracterizarlos y clasificarlos basándonos en nueve patrones clínico-ecográficos con un elevado índice de correlación interobservador a partir de un análisis de clústeres<sup>16</sup>. Los más fáciles de reconocer son los denominados neurofibromas cutáneos «clásicos» que suelen manifestarse como pequeñas pápulas o nódulos del color de la piel normal o ligeramente hiperpigmentados, de tacto blando, que durante su evolución adquieren un aspecto sésil o pediculado<sup>17</sup>. Suelen detectarse de forma nítida a partir de los 6 años<sup>11</sup>, aunque pueden observarse como pequeñas pápulas o tenues elevaciones circunscritas sin alteración de la pigmentación a edades más tempranas, hecho que nos permitiría confirmar el diagnóstico anticipadamente empleando la ecografía cutánea o tomando una biopsia en casos dudosos<sup>16</sup>.

Aunque son escasas las referencias a las manifestaciones de la NF1 durante el periodo perinatal<sup>18</sup>, la identificación temprana de un NFP nos permitirá establecer el diagnóstico de la NF1 incluso desde los primeros meses de vida<sup>19</sup>. Los NFP se definen como lesiones congénitas que constituyen una variante clinicopatológica en sí misma y se les considera una lesión patognomónica de la NF1<sup>20-22</sup>. La presencia de grandes MCCL de bordes irregulares de aparición congénita o durante los primeros meses de vida es sugestivo de NFP y nos brinda la posibilidad de diagnosticar precozmente a los pacientes si conseguimos establecer un diagnóstico diferencial mediante biopsias o ecografía entre las mal llamadas MCCL atípicas y los nevos melanocíticos congénitos<sup>16,21</sup>. Al igual que Peltonen et al., consideramos que se debería requerir la constatación histopatológica o ecográfica del tipo de neurofibroma<sup>23</sup>.

Los dermatólogos podemos identificar otros signos clínicos considerados criterios. En concreto los nódulos de Lisch suponen un elemento clave en el diagnóstico de la NF1. Supusieron el criterio de confirmación en el 22% de nuestros casos. Estos hamartomas iridianos suelen observarse a partir de los 5 años y su identificación con lámpara de hendidura está condicionada a la experiencia del oftalmólogo pediátrico y a la colaboración del paciente, con el consiguiente detrimento de la sensibilidad y especificidad en niños pequeños<sup>5</sup>. Los nódulos de Lisch también se visualizan

con facilidad en pacientes de ojos claros mediante dermatoscopia.

La frecuencia estimada del glioma de la vía óptica GVO es de aproximadamente del 5-15%<sup>24</sup>, en nuestra serie la incidencia de GVO ascendió al 25,93%. Los GVO supusieron la confirmación del diagnóstico en el 14,81% de los pacientes. Consideramos que la alta prevalencia de GVO observada en nuestra serie se justifica por el protocolo de los neurólogos pediátricos de nuestra unidad que contempla el empleo de la resonancia nuclear magnética en pacientes asintomáticos con criterios pigmentarios de NF1 a partir de los 2 años.

Las alteraciones óseas son los hallazgos de menor prevalencia. Pese a que pueden manifestarse a cualquier edad, el porcentaje de casos en nuestra serie no difiere de los registrados en la literatura<sup>25</sup>. Podemos sospechar la existencia de anomalías óseas si existen alteraciones de la marcha o al observar curvaturas de los miembros inferiores.

Las nuevas técnicas de diagnóstico genético molecular, como el Next Generation Sequencing, alcanzan una precisión diagnóstica del 95%<sup>26</sup>. Por lo tanto, su inclusión como criterio no suscita ninguna controversia. En la mayoría de los casos la detección de una mutación concreta carece de valor pronóstico, aunque puede establecerse una relación genotipo-fenotipo que facilite el seguimiento de algunos pacientes<sup>27</sup>.

Menos del 25% de nuestros pacientes presentaban antecedentes familiares de la enfermedad, a pesar de que por consenso se considera que la mitad de los casos son hereditarios<sup>7</sup>. Es probable que los progenitores concedores de las manifestaciones de la enfermedad no consultan en dermatología o no sean derivados en ausencia de comorbilidades. En última instancia, pero no menos importante, consideramos que la menor incidencia de casos familiares pueda deberse al fruto del consejo genético y al empleo de las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional<sup>28</sup>.

Las principales limitaciones de este estudio son su diseño observacional retrospectivo y el reducido tamaño muestral de niños menores de 2 años. Destacar también que se hace referencia exclusivamente a la edad en la que se objetivaron las distintas manifestaciones de la enfermedad por parte de un especialista, pudiendo coincidir o no con la edad de presentación o la referida por los progenitores.

Coincidimos con Legius et al.<sup>2</sup> en la necesidad de la actualización de los criterios diagnósticos del NIH. Sin embargo, consideramos que en su propuesta, el único cambio enfocado a reducir la demora diagnóstica de la NF1, es la inclusión de la detección de variantes patogénicas en el gen *NF1* mediante el análisis molecular<sup>29</sup>. Cabría destacar que el estudio genético ya era considerado un criterio diagnóstico de facto en la práctica clínica diaria<sup>5,30</sup>, y a tenor de nuestros resultados, indicar el estudio molecular en casos dudosos no supone un gran impacto en la edad media de diagnóstico<sup>7,14</sup>. Por lo tanto, consideramos oportuno evaluar de nuevo la inclusión como criterios diagnósticos de los NA y XGJ, al ser manifestaciones infrecuentes en otras rasopáticas, que se suelen presentar en la NF1 antes de los dos años de vida. En consecuencia, consideramos de especial relevancia que en los equipos multidisciplinarios dedicados a la atención de pacientes con neurofibromatosis se potencie la participación de los dermatólogos.

## Financiación

No se recibió ninguna financiación para la realización de este trabajo. La tesis que recoge parte de la información contenida en este trabajo fue premiada con el Accésit a la Mejor Tesis publicada en 2017 de la Sección Centro de la AEDV.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Neurofibromatosis. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement. 1987; 6(12):1-7.
2. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23, <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>.
3. Crossen MH, Smit FJ, de Goede-Bolder A, Frets PG, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF. Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr.* 1997;156:482-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s004310050644>.
4. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *J Am Med Assoc.* 1997;278:51-7, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550010065042>.
5. Duat-Rodríguez A, Martos Moreno G, Martín Santo-Domingo Y, Hernández Martín A, Espejo-Saavedra Roca JM, Ruiz-Falcó Rojas ML, et al. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica. *An Pediatr.* 2015;83:173-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.010>.
6. Crossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CME, Oranje AP, Stroink H, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child.* 1998;78:408-12, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.78.5.408>.
7. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:225-31, <http://dx.doi.org/10.1017/S0317167100004017>.
8. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology.* 2011;222:269-73, <http://dx.doi.org/10.1159/000327379>.
9. Burkitt Wright EM, Sach E, Sharif S, Quarrell O, Carroll T, Whitehouse RW, et al. Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis. *J Med Genet.* 2013;50:606-13, <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101648>.
10. Obringer a C, Meadows a T, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child.* 1989;143:717-9, <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1989.02150180099028>.
11. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105:608-14, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.3.608>.
12. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992;90:924-7.

13. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H, Mashiah J, Sprecher E, Constantini S, et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.027>, 1077-1083.e3.
14. García-Martínez FJ, Duat-Rodríguez A, Andrés Esteban E, Torreló A, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A. Hallazgos cutáneos no considerados criterios diagnósticos de la NF1. Estudio de casos y controles. *Actas Dermosifiliogr.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.014>.
15. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2016;60:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.003>.
16. García-Martínez FJ, Alfageme F, Duat-Rodríguez A, Andrés Esteban EM, Hernández-Martín A. Clinical and Sonographic Classification of Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1 - A Cluster Analysis. *Ultraschall der Medizin.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1055/a-1640-9621>.
17. Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, Korf B, Plotkin SR, Riccardi VM, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology.* 2018;91:55–13, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000005792>.
18. Isaacs H. Perinatal neurofibromatosis: two case reports and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2010;27:285–92, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1241737>.
19. Riccardi VM. Neurofibromatosis and Albright's syndrome. *Dermatol Clin.* 1987;5:193–203.
20. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13:834–43, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8).
21. García-Martínez FJ, Azorin D, Duat-Rodríguez A, Hernández-Martín A. Congenital cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type 1: Clinicopathological features in early infancy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19:73–80, <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.14322>.
22. Riccardi VM. Early manifestations of neurofibromatosis: diagnosis and management. *Compr Ther.* 1982;8:35–40.
23. Peltonen S, Pöyhönen M. Clinical Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. En: Upadhyaya M, Cooper DN, editores. *Neurofibromatosis Type 1: Molecular and Cellular Biology.* 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 17–30, <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-32864-0>.
24. Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-François L, Kemlin I, Rodriguez D, Castelnaud P, et al. Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20:275–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.002>.
25. Stevenson DA, Little D, Armstrong L, Crawford AH, Eastwood D, Friedman JM, et al. Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. *J Pediatr Orthop.* 2013;33:269–75, <http://dx.doi.org/10.1097/BPO.0b013e31828121b8>.
26. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, Hernández AM, Meleán G, Valero AM, et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn.* 2011;13:113–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2010.09.002>.
27. Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2003;40:e109, <http://dx.doi.org/10.1039/b711747>.
28. Merker VL, Murphy TP, Hughes JB, Muzikansky A, Hughes MR, Souter I, et al. Outcomes of preimplantation genetic diagnosis in neurofibromatosis type 1. *Fertil Steril.* 2015;103, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.021>, 761-768.e1.
29. Ho WY, Farrelly E, Stevenson DA. Evaluation of the impact of the 2021 revised Neurofibromatosis type 1 diagnostic criteria on time to diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2022;188:2584–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.62890>.
30. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3>.