



Neurofibromatosis tipo 1. Nuestra casuística.

López Mármol A. B.⁽¹⁾; López Laso E.⁽²⁾; Collantes Herrera A.⁽²⁾;
Camino León R.⁽²⁾; Mateos Gonzalez E.⁽³⁾; Peña Rosa M.J.⁽³⁾; Fernández Ramos J.⁽²⁾.
¹Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. H.U. Reina Sofía. ²Unidad de Neuropediatría.
³Unidad de Oncología pediátrica.

Autor para correspondencia: Ana Belén López Mármol: anab87@msn.com.

Resumen: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad genética, evolutiva y multisistémica, con afectación predominante de la piel y el sistema nervioso. Es una enfermedad autosómica dominante, con expresividad y penetrancia variables aunque hasta un 50% de los casos son esporádicos.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 80 pacientes de edades entre 7 y 17 años con sospecha diagnóstica de NF1 en los últimos 10 años en seguimiento por la Unidad de Neuropediatría, de los que se excluyeron 25 por no cumplir criterios de NF1.

Resultados: Se estudiaron un total de 55 pacientes que cumplían criterios de NF1, 30 varones (54,5%) y 25 mujeres (45,5%). Treinta pacientes tenían un progenitor afectado, en 25 pacientes fue la madre, en 5 el padre y en 25 fueron casos esporádicos. Las manchas café con leche fueron de presentación constante, asociadas a efélides axilares y/o inguinales en 44 (80%) y a nódulos de Lisch en 33(60%). Hasta 22 de los pacientes (40%) presentaron neurofibromas, de los cuales 11 (20%) fueron plexiformes. Presentaron escoliosis 18 pacientes (32,7%) y 5(9%) displasia de tibia. La cefalea se presentó en 18 pacientes (32,7%), en 2(3%) crisis epilépticas y en 6(10%) HTA. En lo referente a las pruebas de imagen en 27 pacientes (49%) se evidenciaron alteraciones de la intensidad de la señal compatibles con áreas de vacuolización de la mielina y en 10(18%) la presencia de tumores, de los cuales 5 (9%) correspondían a gliomas del nervio óptico.

Conclusiones: Nuestra casuística muestra la marcada variabilidad en la expresividad de la enfermedad, su evolución en función de la edad, por lo que es fundamental el seguimiento clínico, y los hallazgos de los exámenes complementarios, realizados cuando se estimen necesarios.

Palabras clave: manchas café con leche, neurofibromatosis tipo 1, enfermedad multisistémica, enfermedad neurocutánea, glioma nervio óptico.

Neurofibromatosis type 1. Our series

Abstract: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic, progressive and multisystemic disease that predominantly affects the skin and the nervous system. It is an autosomal dominant disease with variable expressivity and penetrance although up to 50% of cases are sporadic due to de novo mutations.

Material and Methods: Retrospective descriptive study of 80 patients between 7 and 17 years with suspected diagnosis of NF1 in the last 10 years followed up the pediatric neurology unit, and are excluded 25 cases.

Results: A total of 55 patients met criteria for NF1, being 54.5% male and 45.5% female. The disease was of maternal inheritance in 45.5% of cases, paternal in 9.1% of cases and sporadic in 40% of them. There were consistent presentation of cafe au lait spots, associated to ephelides in 80% and Lisch nodules in 60%. Forty percent of cases had neurofibromas, 20% of which were plexiform. Thirty two percent presented scoliosis and 9% tibial dysplasia. Three percent presented seizures, 32,7% headache and 10% hypertension. Regarding imaging tests, myelin vacuolization was evidenced in 49% of cases and tumors in 18% of which 9% were optic nerve gliomas.

Conclusions: Our series shows the wide expressivity variation of this disease, therefore a thorough clinical monitoring is essential, performing additional tests when necessary.

Keywords: cafe au lait spots, neurofibromatosis type 1, multisystemic, optic nerve glioma.

Recibido: 29-10-2014 Aceptado: 12-01-2015

Vox Paediatrica 2015; XXII(1):9-14

Introducción.

La neurofibromatosis tipo 1, conocida también como enfermedad de Von Recklinghausen, es una enfermedad genética, de curso progresivo y de afectación multisistémica. Se incluye dentro de los síndromes neurocutáneos siendo el más frecuente de ellos con una incidencia aproximada de 1/3000 nacimientos^{1,2}. Es una enfermedad autosómica dominante, con expresividad y penetrancia variables, aunque hasta un 50% de los casos son esporádicos debidos a mutaciones *de novo*. Es el resultado de mutaciones en el gen *NF1* que codifica la proteína neurofibromina, que tiene funciones supresoras tumorales, localizado en el cromosoma 17q11.2, siendo la mayoría de las mutaciones únicas para cada familia.

La clínica de la enfermedad es muy variable, pero existe un patrón característico que consiste en manchas café con leche, efélides axilares e inguinales, nódulos de Lisch y neurofibromas. Las manchas café con leche suelen ser la manifestación inicial y el signo más frecuente de la NF1, con una tendencia a aumentar en número y tamaño a lo largo de la infancia.

Cursa con un patrón evolutivo, de forma que los diferentes signos de la enfermedad van apareciendo con el crecimiento y desarrollo del paciente³. La pérdida de la actividad de la proteína neurofibromina, debida a mutaciones del gen *NF1*, confiere un aumento del riesgo de desarrollo de tumores benignos y malignos a los individuos afectados.

El diagnóstico se establece en función de los criterios diagnósticos de NF1 establecidos por el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. (NIH) en 1988⁴. El diagnóstico precisa de 2 o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más manchas "café con leche", iguales o mayores de 5 mm en pacientes prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes.
2. Dos o más neurofibromas cutáneos/subcutáneos, o uno plexiforme.
3. Presencia de efélides en axilas o ingles.

4. Glioma del nervio óptico.

5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).

6. Lesión ósea definida como displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.

7. Un familiar de primer grado afecto (padre, hermano o hijo) de acuerdo con los criterios previos.

La expresividad de la enfermedad aumenta con la edad de forma que se puede diagnosticar el 100% de las NF1 a los 20 años y el 97% a los 8 años. Sin embargo, no se puede establecer el diagnóstico en algunos casos durante la infancia.

Material y métodos.

Estudio descriptivo retrospectivo de 80 historias clínicas de niños entre los 7 y 17 años con sospecha diagnóstica de NF1 en seguimiento por la unidad de Neuropediatría del Hospital Universitario Reina Sofía en los últimos 10 años, de los que 25 fueron excluidos por no cumplir aún criterios de NF1. El objetivo es analizar la variabilidad en la expresividad clínica y radiológica de los pacientes afectados de NF1.

Resultados.

Se estudiaron un total de 55 pacientes que cumplían criterios de NF1. Los hallazgos más destacados se recogen en la **tabla I**. En la distribución por sexo no existe un claro predominio, mujeres (n=25; 45,5%) y varones (n=30; 55,5%) (**fig1**). En 30 de los pacientes (54,5%) se recogen antecedentes de la enfermedad en los progenitores (en 25 de ellos de la madre y en 5 del padre) y 25 (45,5%) fueron casos esporádicos. (**fig1**)

Las manchas café con leche (MCCL) (n=55; 100%) aumentaron su número en el 70% de los pacientes, en las revisiones sucesivas realizadas por la unidad de Neuropediatría. Las efélides de localización inguinal y axilar (n=44; 80%) aparecieron a una edad media de 6 años y los nódulos de Lisch (n=33; 60%) a los 6,5 años. (**fig 2**)

Tabla I

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	30	54,5
	Mujer	25	45,5
Antecedentes	Materno	25	45,5
	Paterno	5	9,1%
	De novo	22	40
Manchas café con leche		55	100
Eférides		44	80
Nódulos de Lisch		33	60
Neurofibromas		22	40
N. plexiforme		11	20
Tumores		10	18,2
Glioma óptico		5	9,1
Escoliosis		18	32,7
Displasia tibia		5	9
RM	Áreas de vacuolización	27	49,1
	Otros hallazgos patológicos.	10	18
Cefalea		18	32,7
Crisis epilépticas		2	3
HTA		6	10,9
TDAH		2	3,6
Retraso mental		2	3,6

Los neurofibromas (n=22; 40%) aparecieron a partir de los 9 años de edad, de los cuales 11 (20%) fueron plexiformes, de localización en plexo braquial. (fig 3)

Las alteraciones óseas manifestadas fueron la escoliosis (n=18; 32,7%) y la displasia ósea, fundamentalmente de tibia (n=5; 9%). En cuanto a otra sintomatología asociada, el 32,7% presentó cefalea (18 pacientes), el 3% crisis epilépticas (2 pacientes) y el 10,9% (6 pacientes) HTA. De este grupo de pacientes con HTA solo uno fue diagnosticado de síndrome de aorta media, visualizándose en la angio-TC una discreta disminución de la aorta infrarrenal. (fig 4)

Los estudios de RM cerebral realizados periódicamente permitieron detectar en 27 pacientes (49%) alteraciones de la intensidad de la señal compatibles con áreas de vacuolización de la mielina, observándose como focos de hiperseñal en secuencias potenciadas en T2 y en 10 de los pacientes (18%). La presencia de tumores fue la siguiente: gliomas del nervio óptico (n=5; 9%), hamartomas en pedúnculo cerebeloso (n=3; 5,4%), astrocitomas (n=3; 5,4%) y glioma hipotalámico (n=1; 1,8%). Los gliomas de la vía óptica, aunque de bajo grado en la mayoría de las ocasiones, requieren un seguimiento estrecho ya que pueden progresar a malignidad y/o afectación visual. En 16 de los casos (29%) las pruebas de neuroimagen fueron informadas como normales a lo largo de las revisiones clínicas realizadas. (fig 5)

En lo referente a la escolaridad, en 19 pacientes (34,5%) se detectaron algunas dificultades escolares: TDAH (n=2; 3,6%), retraso mental (n=2; 3,6%) y otros problemas específicos del aprendizaje (n=15; 27,3%). En la mayoría de los pacientes estudiados no se evidenció ningún déficit a nivel intelectual (n=36; 65,5%).

En cuanto a los criterios diagnósticos establecidos presentaron 2 criterios (n=11; 20%), 3 criterios (n=20; 36,4%), 4 criterios (n=18; 32,8%), 5 criterios (n=3; 5,4%) y 6 criterios (n=3; 5,4%). (fig 6) Todos ellos tenían como criterio común la presencia de más de 6 manchas café con leche.

En ningún caso se realizó estudio genético.

Discusión

La NF1 es una enfermedad multisistémica que afecta fundamentalmente a la piel y al sistema nervioso central, debido a su origen embrionario común. La herencia es autosómica dominante, con expresividad y penetrancia variable; siendo el 50% de los casos esporádicos, en relación con mutaciones *de novo* y, por ello, sin presentar antecedentes familiares^{5,6}. En nuestra serie se respeta esta proporción, apareciendo en el 45% de forma esporádica por mutaciones *de novo* y siendo el progenitor afectado la madre en el 45%.

Las MCCL son comunes en la población general ya que es posible detectar una mancha o dos MCCL en un 10% de la población general. Sin embargo, cuando son múltiples, se suelen considerar marcador de algunas enfermedades sistémicas, en particular de NF1. Se ha establecido el punto de corte en 6 o más MCCL ya que muchos estudios han demostrado que la frecuencia >6 MCCL (>0,5cm en niños prepúberes y de >1,5cm en los postpúberes) en individuos normales es <0,1%. Sin embargo, ante un paciente con varias MCCL, se debe examinar a los familiares en busca de ellas, ya que se conocen varios ejemplos de familias en las que individuos afectados en varias generaciones no presentaban otra manifestación de trastorno genético multiorgánico^{7,8}. Los niños con 3-5 MCCL deben seguirse, pues pueden corresponder a un mosaicismo de NF1 o a una NF2. Es en estas edades tempranas en las que es aconsejable el estudio genético, cuando existe gran ansiedad familiar, o se estima conveniente.

Las MCCL suelen ser el primer signo de la enfermedad, como se muestra en nuestro estudio, evidenciándose en muchos de los casos desde el periodo neonatal. El rango del diámetro, que varía en el recién nacido de 0,2 a 4 cm, se incrementa proporcionalmente con el crecimiento corporal, variando en niños y adultos el tamaño del diámetro entre 1,5 y 30cm⁶. Su presencia, como se confirma en nuestra casuística, es constante, apareciendo en el 100% de los pacientes afectados de NF1. Aunque el tamaño es variable, la mayoría de las MCCL tienen una morfología ovalada y un tamaño entre 1 y 3 cm, con un color uniforme, de bordes nítidos y bien definidos. Su localización más frecuente es en

tronco y extremidades, aunque se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo excepto en cráneo, párpados, palmas y plantas. Algunos pacientes también presentan máculas hipopigmentadas. Los niños con 6 o más MCCL sin antecedentes familiares ni otros criterios de la enfermedad, deben seguirse como si tuvieran NF1, ya que el 95% de ellos la desarrollarán.

Los nódulos de Lisch, hamartomas pigmentados del iris, no afectan a la visión ni dan síntomas clínicos. Su diagnóstico generalmente requiere del examen con lámpara de hendidura. Son difíciles de constatar en los primeros años de vida, comenzando a aparecer en torno a los 6 años. En nuestro estudio se detectaron a una edad media de 6,5 años y los presentaron el 60% (33 pacientes). Generalmente en torno a los 15 años el 100% de los sujetos afectados los tendrán. EN los controles rutinarios deben valorarse la agudeza visual y el fondo de ojo de los pacientes y a la edad apropiada realizar un examen de campos visuales por el oftalmólogo.

Las efélides que aparecen generalmente agrupadas, del mismo color que las MCCL pero de menor tamaño, se encuentran fundamentalmente en la zona axilar e inguinal. No están presentes al nacer y aparecen en la infancia en torno a los 6-7 años en el 70% de los pacientes con NF1. En nuestro estudio, se constató su aparición a una edad media de 6 años presentándose en 44 pacientes (80%)⁹.

Los neurofibromas, tumores benignos de la vaina de los nervios periféricos que pueden presentarse en cualquier nervio, no se suelen manifestar hasta la infancia tardía o adolescencia. Pueden ser cutáneos o subcutáneos, únicos o múltiples, nodulares o difusos, pediculados o sésiles, blandos o duros y ser dolorosos o causar prurito, parestesias o ser indoloros. Están presentes en el 20% de los pacientes a los 10 años y en más del 90% de los adultos. En nuestra casuística lo presentaron el 40% de los pacientes con una edad media de aparición de 12 años, localizándose en la mayoría de los casos en miembros superiores y espalda. Pueden ser extirpados, pero en algunos casos recurren. Un tipo especial lo constituye el neurofibroma plexiforme que afecta a uno o múltiples nervios periféricos o al plexo completo, apareciendo en el 20% de nuestros pacientes. Aunque su naturaleza es benigna, pueden infiltrar tejidos blandos adyacentes y originar hipertrofia ósea, causando compromiso funcional y estético. (3) Su extirpación quirúrgica puede ser muy compleja por su naturaleza vascular y el compromiso nervioso. Los pacientes con NF1 tienen riesgo de desarrollar tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos, predominantemente en individuos de 20-35 años.

Los tumores cerebrales generalmente se presentan en el 15% de los pacientes, en nuestra serie en 10 pacientes (18,2%) de los cuales 5 (9%) correspondieron a gliomas del nervio óptico. Los gliomas del nervio óptico aparecen en hasta un 15% de los pacientes con NF1, especialmente en menores de 7 años (con un predo-

minio en varones 2:1), desarrollando síntomas menos del 40% de los casos. Este comportamiento benigno difiere de los gliomas ópticos en pacientes sin NF1^{10,11}. Aunque la mayoría de los gliomas se localizan en nervio óptico, también se pueden presentar a nivel del quiasma. Otros tumores pueden presentarse en hipotálamo y en otras localizaciones, siendo en la mayoría de los casos un hallazgo casual en el control rutinario de pruebas de neuroimagen de un paciente con NF1, si bien pueden llegar a producir alteraciones visuales, proptosis, estrabismo, atrofia óptica, cefalea, hidrocefalia y pubertad precoz en función de su localización. Debido a que la mayoría son astrocitomas piolocíticos benignos, suele adoptarse una actitud de vigilancia estrecha ya que habitualmente involucionan espontáneamente, aunque en ocasiones pueden ser agresivos^{12,13}. Debe vigilarse el desarrollo puberal de estos pacientes por el riesgo de pubertad precoz.

En cuanto a las alteraciones óseas destaca la escoliosis, fundamentalmente cifoescoliosis, presente en 18 pacientes de nuestra serie (32,7%), siendo en su mayoría menor de 20 grados y no necesitando para ello tratamiento ortopédico ni quirúrgico. Puede ser idiopática o distrófica, afectando con mayor frecuencia la columna cervical inferior y dorsal superior. Hay que descartar siempre la escoliosis distrófica, que tiene una progresión mucho más rápida. Otros tipos de displasias óseas, displasia de tibia, aparecen en un 9% (5 pacientes). Ésta se manifiesta en el niño como arqueamiento de la tibia con tendencia a las fracturas patológicas y a la aparición posterior de pseudoartrosis. En nuestra serie también se presentaron otras afectaciones óseas como el pectum excavatum, pectum carinatum y displasia de la órbita¹⁴.

Respecto a las pruebas de imagen, a todos nuestros pacientes se le realizó alguna RM a lo largo de las revisiones clínica (aunque es un tema controvertido si se deben realizar de forma sistemática), debiéndose incluir en el estudio secuencias T2 y FLAIR y estudio centrado en órbitas de 3mm de espesor. En nuestra serie, 27pacientes (49,1%) presentaron áreas de vacuolización de la mielina que se evidencian en las secuencias potenciadas en T2 como zonas de hiperseñal, isointensas en T1, no se refuerzan al administrar contraste y no ejercen efecto masa ni se asocian a anomalías neurológicas focales. Estas áreas brillantes, previamente denominadas UBO's (Unidentified Bright Objects), son patognomónicas de la enfermedad, aparecen con mayor frecuencia en niños de 8-16 años y tienden a desaparecer con la edad. Se localizan fundamentalmente en sustancia blanca, núcleos pálidos, tálamos y cerebelo. La literatura recoge que se puede encontrar hasta en un 50% de los casos¹⁴.

Desde el punto de vista neuropsicológico, la asociación de esta enfermedad a problemas cognitivos y de comportamiento es un tema en estudio en los últimos años debido a su alta prevalencia. Entre el 30 y 60% de

los niños con NF1 manifiestan dificultades en el aprendizaje escolar y la presencia de retraso mental, TDAH y trastornos del espectro autista es mayor al de la población general (4-8%)^{9,15}. En nuestra estadística, es algo menor (n=2; 3,6%) (7). A una edad apropiada debe realizarse una valoración psicológica especializada.

Otras manifestaciones del sistema nervioso central que pueden aparecer en niños diagnosticados de NF1 son las cefaleas y las crisis epilépticas. La cefalea la presentan alrededor del 25% de los niños diagnosticados de NF1, siendo en su mayoría de tipo migrañoso. Las crisis epilépticas se desarrollan en el 5-7% de los niños con NF1 y se ha descrito asociación de la NF1 a displasias corticales.

Otras posibles manifestaciones asociadas a la enfermedad son parálisis facial, trastornos endocrinológicos e hipertensión arterial. Esta última generalmente es esencial pero puede estar asociada a estenosis de la arteria renal (2% NF1), feocromocitoma (2% NF1), o coartación de aorta. La vasculopatía forma parte del espectro clínico de la NF1 y el riesgo de padecerla aumenta con la edad, siendo más común en adultos que en niños¹⁶. Debe realizarse medición de la TA en los controles de estos pacientes. En nuestra serie se presenta en 6 de los pacientes (10%), demostrándose solo en uno de ellos la presencia de vasculopatía a nivel de aorta infrarrenal.

Los estudios moleculares pueden estar justificados en casos dudosos y con el objetivo de ofrecer asesoramiento genético para casos de diagnóstico prenatal seleccionados, pero no se recomiendan de rutina. En los individuos con antecedentes familiares negativos se recomienda examinar a los padres para detectar estigmas cutáneos y nódulos de Lisch⁶

El diagnóstico diferencial de la Neurofibromatosis tipo I se realiza en las entidades comprendidas en la **TABLA II**.

Tabla II
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1
Neurofibromatosis tipo 2
Neurofibromatosis segmentaria/mosaicismo
Síndrome de LEOPARD
Síndrome de Noonan
Síndrome McCune-Albright
Síndrome de Watson
Múltiples manchas café con leche familiares
Síndrome de Peutz-Jeghers
Síndrome de Proteus
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B
Schwanomatosis

Conclusiones

La NF1 al ser una enfermedad multisistémica y de carácter evolutivo, obliga a efectuar controles periódicos. Las manchas café con leche son una manifestación constante, por lo que su presencia debe alertar al pediatra para la búsqueda de otros criterios clínicos de la enfermedad.

Nuestra casuística muestra la marcada variabilidad en la expresividad de la enfermedad, por lo que es fundamental un riguroso control clínico, se recomienda una vez al año, realizando exámenes complementarios cuando sea preciso. En lo referente a la neuroimagen, la prueba de elección es la RM, precisando controles más estrechos ante la presencia de gliomas del nervio óptico u otros tipos de tumores intracraneales.

Bibliografía

- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*.2009;123:124-33.
- Reynolds RM, Browing GGP, Nawroz I, Campbell I, Von Recklinghausen. Neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003; 361:1552-54
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000b;105:608-14.
- NIH; National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md, USA, July 13-15,1987. *Neurofibromatosis*.1988;1:172-8.
- Guillén Navarro E, Ballesta Martínez MJ, Galán Gómez E; Protocolo de seguimiento de la neurofibromatosis tipo1. AEP 2010.
- Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1(NF1) diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:939-55.
- Hersh JH. Health Supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics*.2008;121:633-42
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Botella P, Viaño J. Familial spinal neurofibromatosis. *Neuropediatrics*. 2007;38:105-8.
- Palencia R, Nieto R, Bahillo P. Neurofibromatosis tipo1. A propósito de una casuística pediátrica. *Bol Pediatría* 2002; 42:201-207
- Sylvester CL, Drohan LA, Sergott RC. Optic-nerve gliomas, chiasmal gliomas and neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:7-11.
- Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge ME, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: follow-up of 44 patients. *J AAPOS*.2010;14:155-8.
- Shamji MF, Benoit BG. Syndromic and sporadic pediatric optic pathway gliomas: review of clinical and

histopathological differences and treatment implications. *Neurosurg Focus*. 2007;23:E3.

13. Ullrich NJ, Raja AI, Irons MB, Kieran MW, Goumnerova L. Brainstem lesions in neurofibromatosis type 1. *Neurosurgery*. 2007a;61:762-6.

14. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:225-31.

15. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65:1037-44.

16. Lama G, Graziano L, Calabrese E, Grassia C, Rambaldi PF, Cioce F, Tedesco MA, Di Salvo G, Esposito-Salsano M. Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:413-8.

17. Cuadrado Martín M, Cabrerizo de Diago R, López Pisón J et al. Neurofibromatosis en niños nuestra experiencia. *Revista de neurología*. 2003;37:820-825