

Caso Clínico: Neurofibromatosis Tipo 1, resolución quirúrgica

Juan Andrés Ávila Narváez¹, Pablo Andrés Salamea Avilés¹, Marcos Andrés Aguirre Vintimilla², Jorge Eduardo Ávila Narváez¹, Zoila Katherine Salazar Torres³.

1. Universidad de Cuenca, Azuay, Ecuador.
2. Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca-Azuay-Ecuador.
3. Universidad Católica de Cuenca, Azuay, Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Correspondencia: Juan Andrés Ávila Narváez
Correo electrónico: jandres2005@gmail.com
Dirección: Av. México y Honduras
Código postal: 010107
Teléfono: 074038985 - 0939994338

Fecha de recepción: 29-08-2019.

Fecha de aceptación: 20-06-2020.

Fecha de publicación: 31-07-2020.

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Ávila J, Salamea P, Aguirre M, Ávila JE, Salazar Z. Caso Clínico: Neurofibromatosis Tipo 1, Resolución Quirúrgica. Rev Med HJCA. 2020; 12(2): 139 - 144. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2020.12.2.cc.21>

ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2020 Ávila et al. Licencia RevMed HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original.

El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor. * Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) descrita por primera vez por von Recklinghausen en 1884, es una enfermedad de transmisión genética autosómica dominante, causada por un espectro de mutaciones en el gen NF-1, de evolución impredecible, que afecta múltiples órganos y sistemas, como la piel y el sistema nervioso, afectando también el desarrollo infantil y al estado neurocognitivo. Representa para el médico la toma de decisiones de manejo a menudo complejas, que requieren un enfoque multidisciplinario.

CASO CLÍNICO: Paciente femenino de 9 años de edad, con antecedente de neurofibromatosis tipo 1. Presenta masa en región cervical anterior, que ocupa además el hemitórax izquierdo, comprimiendo el mediastino anterior, la tráquea del lado izquierdo, el corazón, el pulmón izquierdo; la masa produce sintomatología: disnea, disfagia y dolor, por lo que se programa intervención quirúrgica para exéresis del tumor. Se realizó cervico-esternotomía-toracotomía izquierda, se extirpó masa de 12 x 7 cm, ubicada a nivel de cayado aórtico, íntimamente adherida a la columna vertebral cervico-torácica.

EVOLUCIÓN: Durante el acto quirúrgico la paciente tuvo un sangrado cuantioso, proveniente de arteria colateral de carótida común izquierda, por lo que se decidió empaquetar para resolución posterior, 24 horas después se desempaquetó, logrando control del sangrado tras el procedimiento. Los resultados de anatomía patológica establecieron que la masa fue un neurofibroma. El seguimiento posterior determinó mejoría de la sintomatología, sin complicaciones quirúrgicas tardías.

CONCLUSIÓN: La Neurofibromatosis es una patología congénita, poco frecuente y de complejo manejo. Aunque no existe tratamiento definitivo para la neurofibromatosis tipo 1, se puede realizar un manejo integral para mejorar la calidad de vida del paciente. Los tumores pueden extirparse mediante cirugía, aunque a menudo vuelven a crecer.

PALABRAS CLAVE: NEUROFIBROMATOSIS 1, NEUROFIBROMATOSIS PERIFÉRICA, ENFERMEDAD NERVIOSA DE RECKLINGHAUSEN, NEUROFIBROMA, MANCHAS CAFÉ CON LECHE.

ABSTRACT

CASE REPORT: NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1, SURGICAL MANAGEMENT

BACKGROUND: Neurofibromatosis type 1, first described by von Recklinghausen in 1884, is an autosomal dominant genetically transmitted disease, caused by a spectrum of mutations in the NF-1 gene, with unpredictable evolution, that affects multiple organs and systems, such as the skin and the nervous system, also affecting child development and neurocognitive functions. It often requires complex management decisions from the physician that involve a multidisciplinary approach.

CASE REPORTS: 9 year old female patient with a history of type 1 neurofibromatosis. She presented with a mass located in the anterior cervical region, occupying also the left hemithorax, compressing the anterior mediastinum, the trachea from its left side, the heart, and the left lung; the mass produced symptoms: dyspnea, dysphagia and pain, so surgical excision of the mass was scheduled. A left cervical-sternotomy-thoracotomy was performed, a 12 x 7cm mass, located at aortic arch level, closely adhered to the cervical-thoracic spine, was excised.

EVOLUTION: During the surgical procedure, the patient had profuse bleeding, coming from the left common carotid collateral artery, so abdominal packing was performed, for later resolution. 24 hours later, bleeding control was achieved after the surgical re-intervention. The pathology lab results established that the mass was in fact a neurofibroma. Subsequent follow-up determined symptoms improvement, without late surgical complications.

CONCLUSIONS: Neurofibromatosis is a congenital infrequent, disease, with a complex treatment. Although there is no definitive treatment for type 1 neurofibromatosis, comprehensive management can be achieved to improve the patient's quality of life. Tumors can be surgically removed, although they often grow back.

KEY WORDS: NEUROFIBROMATOSIS 1, PERIPHERAL NEUROFIBROMATOSIS, VON RECKLINGHAUSEN DISEASE, NEUROFIBROMA, CAFÉ AU LAIT SPOTS.

INTRODUCCIÓN

Las neurofibromatosis consisten en al menos tres trastornos de herencia autosómica dominante, neurofibromatosis 1 (NF1), neurofibromatosis 2 (NF2) y schwannomatosis. La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) descrita por primera vez por von Recklinghausen en 1884, representa una afección pleiotrópica, multisistémica muy diferente de las otras dos. La NF1 es un síndrome genético que se manifiesta por primera vez en la infancia; afectando a múltiples órganos, al desarrollo infantil y al estado neurocognitivo [1], representando para el médico, decisiones de manejo a menudo complejas que requieren un enfoque multidisciplinario. Se trata de un síndrome de predisposición al cáncer con una incidencia de 1: 2 000 [2], se asocia con riesgos muy elevados de leucemia mielomonocítica juvenil, rhabdomyosarcoma y tumor maligno de la vaina del nervio periférico, así como riesgos sustanciales de astrocitoma pilocítico no invasivo, en particular glioma de la vía óptica (OPG) [3].

La neurofibromatosis 1 afecta a 1 en 2 500 a 4 000 individuos [4] [5]. Se presenta retraso mental en 1 de cada 200 pacientes que tienen esta enfermedad. Casi el 50 % de los casos representan neomutaciones [6]. La NF1 tiene una herencia autosómica dominante con penetrancia completa; por ello, un individuo afectado tiene un riesgo del 50% de heredar la enfermedad a cada uno de sus hijos. Más del 90% de las mutaciones esporádicas tienden a ocurrir en los cromosomas del lado paterno; por ello, el riesgo de mutaciones espontáneas aumenta con la edad paterna. El gen de la NF-1 se localiza en el cromosoma 17 y codifica un producto génico llamado neurofibromina, que en condiciones normales actúa como un supresor tumoral regulando otra proteína celular involucrada en la proliferación y diferenciación celular. Debido al tamaño del gen, existen diversas mutaciones en el mismo, que pueden dar lugar a fenotipos clínicos muy variables [7, 8].

El Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos definió en 1987 los criterios de la NF-1 para el diagnóstico de neurofibromatosis; un paciente debe cumplir al menos 2 de los siguientes 7 criterios: historia de familiar de primer grado con diagnóstico de NF1; 6 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 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme; presencia de pecas en axilas o ingles; glioma del nervio óptico; 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris); presencia de una erosión ósea distintiva, como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis [9, 10].

Algunas características de la NF1 pueden estar presentes al nacer, pero la mayoría de las manifestaciones surgen después en relación a la edad; lo que requiere un control periódico del paciente para abordar las necesidades continuas de salud y desarrollo y minimizar el riesgo de complicaciones médicas graves [4].

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico son muy agresivos para quienes se enfrentan a una enfermedad avanzada. La mitad de estos tumores surgen en el contexto de NF1 a partir de neurofibromas plexiformes benignos preexistentes [11].

CASO CLÍNICO

Se presentó el caso de una paciente de sexo femenino de 9 años. La madre de la paciente refirió que desde la infancia, entre los 2 y 3 años, la niña presentó pequeñas masas de menos de 0.5 cm en región occipital, en tórax, abdomen y extremidades, a más de, varias manchas color café con leche en múltiples regiones del cuerpo; las masas crecieron progresivamente de tamaño y aumentaron en número en otras zonas del cuerpo, de manera acelerada, principalmente en región lumbar y de cadera; motivo por el cual fue intervenida quirúrgicamente, por una masa que producía dolor y deformación en región lumbar, sin complicaciones, con resolución adecuada. A los cinco años fue diagnosticada clínicamente de Neurofibromatosis tipo 1.

En cuanto a los antecedentes patológicos familiares, la madre no describió patologías similares ni de ningún otro tipo.

El motivo de la consulta médica, fue la aparición, ocho meses antes, de una pequeña masa en cuello, que creció rápidamente, hasta llegar a ser de gran tamaño ocasionando: disnea, disfagia y dolor.

Al momento de la atención médica, la paciente presentaba disfagia, hiporexia, disnea que había progresado los últimos meses, déficit de atención, alteración de la memoria, pensamientos abstractos y estados de ansiedad. A la revisión general se observó facies pálida, sin alteración del estado de la conciencia, dolor generalizado a los movimientos pasivos. Al examen físico del cuello, se observó la presencia de masa de aproximadamente 50 x 100 mm, dura, dolorosa a la palpación, inmóvil, en región antero-lateral izquierda del cuello, en región supraclavicular, la masa además desplazaba estructuras anatómicas contiguas. Al examen del tórax, se evidenció disminución en elasticidad y expansibilidad, matidez a la palpación en vértice pulmonar izquierdo. A la revisión de la columna vertebral se identificó la presencia de escoliosis y lesión cicatrizal en región lumbar por procedimiento quirúrgico. A nivel de las extremidades se demostró la presencia de masa dolorosa en región antero medial de brazo derecho. Además, varias manchas color café con leche, mayores a 5 mm distribuidas en varias zonas del cuerpo. (Imagen 1 y 2)

Se realizó exámenes complementarios, TAC simple y contrastada de cuello y tórax; en los mismos, se evidenció una masa a nivel de cuello, que ocupa además el hemitórax izquierdo, comprimiendo el mediastino anterior, la tráquea del lado izquierdo, el corazón, el pulmón izquierdo. La masa captó contraste y midió 138 mm por 80 mm. Además se evidenció escoliosis marcada (Imagen 3 y 4).

Imagen 1. A. Desviación del eje corporal. B. Evidencia de masa en cara anterior del cuello

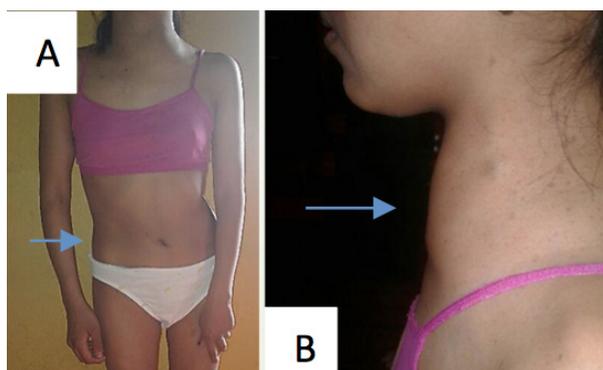


Imagen 2. Escoliosis y cicatriz de cirugía previa.



Imagen 3. A y B.- TAC contrastada de tórax, corte coronal: masa que comprime el mediastino anterior, tráquea, el pulmón izquierdo y corazón, además de evidenciar escoliosis marcada. C.- TAC Contrastada de tórax, corte transversal: Masa que ocupa el hemitórax izquierdo.

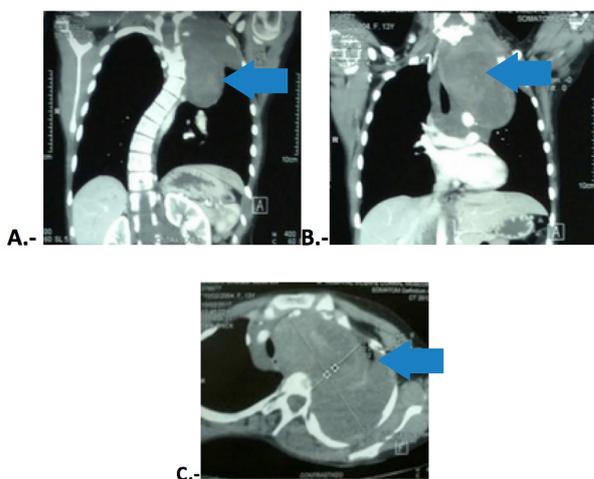
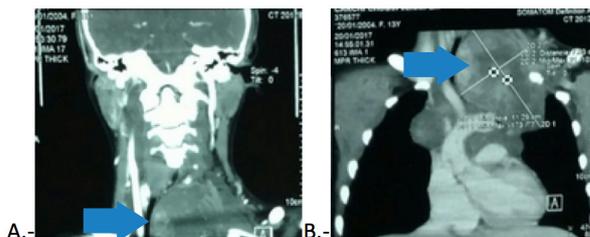


Imagen 4. A.- TAC de cuello, corte coronal: Masa a nivel de cuello que comprime la tráquea del lado izquierdo. B.- TAC contrastada de tórax, corte coronal: masa de localización mediastinal izquierda, se extiende a cuello, a través del opérculo torácico, con captación de contraste, mide: 138mmX80 mm.



Para el tratamiento quirúrgico, se planificó la exéresis del tumor neurofibromatoso mediante cervico-esternotomía-toracotomía izquierda; se halló masa de 12 x 7 cm, pediculada, de consistencia dura, bordes lisos, de aspecto blanquecino, encapsulado, ubicado a nivel del cayado aórtico, que comprimía tráquea y esófago, que compromete mediastino anterior, medio y región cervical anterior; por lo que se disecó del cayado de la aorta y pulmón izquierdo, íntimamente adherido a columna vertebral. Durante el acto quirúrgico la paciente tuvo un sangrado aproximado de 1 200 cc a nivel de arteria colateral de carótida común izquierda, por lo que se decidió empaquetar para resolución en 24 horas.

Imagen 5. Cervico esternotomía-torácica izquierda.



Imagen 6. Se evidencia tumor en mediastino anterior que comprime tráquea, grandes vasos, y pulmón izquierdo.



Imagen 7. Tumor neurofibromatoso.



EVOLUCIÓN

Paciente posteriormente, fue ingresada a unidad de cuidados intensivos pediátricos, fue intubada y 24 horas después se realizó desempaquetamiento; observándose sangrado activo en colateral de arteria carótida común izquierda, en donde se colocaron 3 clips de titanio y 3 hemostáticos absorbibles, controlándose el sangrado. Se procedió a colocación de tubo de tórax y dren de Jackson Pratt con débito mínimo serohemático.

En el postquirúrgico, paciente continuó hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos, en donde fue extubada y 24 horas después se retiró dren de Jackson Pratt. Al estar hemodinámicamente estable fue trasladada al servicio de pediatría clínica, en donde paciente empezó a deambular, permaneciendo hospitalizada por 8 días más, se retiró tubo de drenaje pleural y se dio alta médica. Los resultados de anatomía patológica establecieron que la masa fue un neurofibroma. El seguimiento posterior determinó mejoría de la sintomatología, sin complicaciones quirúrgicas tardías.

DISCUSIÓN

Para el diagnóstico de neurofibromatosis 1, es necesario cumplir con 2 criterios, de los 7 definidos por el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. (NIH), en 1987 [9,10,12]; de los cuales la paciente de 9 años presentó: más de 6 manchas café con leche mayores a 5mm, más de 2 neurofibromas, además, alteraciones óseas (escoliosis).

Se describe a la neurofibromatosis (NF) como un trastorno genético que causa anomalías en la piel y tumores que se forman en los tejidos nerviosos. Estos tumores pueden ser pequeños o grandes y pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, incluido el cerebro, la médula espinal, los nervios grandes o los nervios más pequeños. Algunos pacientes con NF1 solo presentan anomalías cutáneas características, como manchas café con leche, que son planas e hiperpigmentadas (más oscuras que la piel circundante). Otros pacientes pueden tener complicaciones físicas graves, como tumores malignos (cancerosos) o retraso mental. La NF afecta a personas de ambos sexos y de todos los grupos raciales. [13].

El manejo de personas con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) comenzó en 1981 con la publicación del Tratado de Riccardi, sobre las manifestaciones clínicas de NF1, basado en la experiencia del cuidado de más de 250 familias con NF1 como parte del Programa de Neurofibromatosis Baylor. La mayor parte de la atención diaria de las personas con NF1 depende de consejería apropiada y continua, y la detección temprana de complicaciones. Si bien la NF1 afecta principalmente al sistema nervioso central y periférico, la afectación multisistémica es la regla y a menudo se informa afectación dermatológica, cardiovascular, gastrointestinal y ortopédica. Es importante destacar que la NF1 es un trastorno de heterogeneidad, de modo que los individuos afectados pueden verse afectados de forma variable, incluso dentro de la misma familia [14].

En relación al manejo de las complicaciones, los oftalmólogos conocedores de las manifestaciones oculares de la NF1, recomiendan examen ocular anual en los niños pequeños; nódulos de Lisch a menudo se forman dentro del iris, no suelen afectar la visión y se observan en menos del 10% de pacientes menores de 6 años o suelen aparecer entre las edades de 5 y 10 años y se detectan en más del 70% a los 10 años [15]. Otra complicación, incluso más común de la NF1 en la infancia, son las discapacidades del aprendizaje. Sin embargo,

la mayoría de los estudios concuerdan en que, el coeficiente intelectual de los niños con NF1 es solo ligeramente más bajo que el de la población general, no parece ser un "fenotipo cognitivo" NF1 específico [16].

Si se sospecha NF1, el seguimiento anual hasta la niñez tardía es necesario, porque el 97% de los niños con al menos una característica de NF1 eventualmente cumplen criterios de diagnóstico a la edad de 8 años [17].

En cuanto a los signos y síntomas de la NF1; la presencia de manchas café con leche que son visibles desde el nacimiento o poco después se observa en el 99% de los pacientes con NF1, como en el caso de este paciente [18]. Los neurofibromas, son bultos suaves, sobre o debajo de la piel, o tumores que surgen en los nervios o a lo largo de ellos; si comprimen la médula espinal o los nervios periféricos grandes puede haber debilidad, entumecimiento, hormigueo. Las dificultades visuales en los niños pueden indicar un tumor de la vista visual. La escoliosis, piernas arqueadas pueden aparecer como resultado de deformidades óseas (arqueamiento tibial y pseudoartrosis, displasia del ala esfenoidal) [4]. Los niños con NF1, adquieren la posibilidad 5 a 7 veces mayor de padecer de leucemia, tumores cerebrales, cáncer de mama, melanoma, y tumores que derivan de las células de Schwann "neurofibrosarcoma" con una prevalencia del 0.1% [19, 20].

El diagnóstico de NF1 generalmente se basa en hallazgos clínicos y criterios establecidos. En este caso, los criterios diagnósticos y los estudios de imagen fueron indicativos del diagnóstico, por lo que la biopsia no fue indispensable para establecer el diagnóstico. Las pruebas genéticas moleculares de NF1 rara vez son necesarias para el diagnóstico [21,22].

En relación al tratamiento, cuando la presencia del neurofibroma produce algún tipo de sintomatología, este puede ser quirúrgico, pero, el procedimiento puede ser extremadamente difícil, cuando hay un defecto sobre estructuras vitales, cuando son de gran tamaño o tienen un abundante suministro de sangre [23]; actualmente existe el Selumetinib, primer fármaco aprobado para pacientes pediátricos de 2 años o más con NF1 [24]. El Selumetinib que es un inhibidor de la quinasa y ayuda a detener el crecimiento del neurofibroma al bloquear una enzima clave, en la actualidad, está indicado específicamente para pacientes con neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables que involucran las vainas nerviosas y pueden crecer en cualquier parte del cuerpo, incluso alrededor de la columna y en áreas donde pueden afectar órganos internos y vitales [25].

Surgen continuamente nuevas intervenciones médicas y conductuales para mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de Neurofibromatosis. Aunque se ha logrado un progreso considerable en la comprensión de esta condición, quedan numerosos desafíos. Se requiere un enfoque colaborativo e interdisciplinario para tratar a las personas con neurofibromatosis tipo1 y desarrollar tratamientos efectivos [26].

CONCLUSIÓN

La Neurofibromatosis es una patología congénita, poco frecuente y de complejo manejo debido a la alta tasa de recidiva de los neurofibromas, cuyo diagnóstico puede ser clínico o genético, se realiza mayormente con base a criterios clínicos, apoyándose en estudios de imagen y resultados de patología.

Aunque no existe tratamiento definitivo para la neurofibromatosis tipo 1, se puede realizar un manejo integral para mejorar la calidad de vida del paciente. Los tumores pueden extirparse mediante ciru-

gía, aunque a menudo vuelven a crecer, de la misma forma que los gliomas óptimos que pueden tratarse con cirugía y/o quimioterapia.

ABREVIATURAS

TAC: Tomografía Axial Computarizada; NF -1: Neurofibromatosis 1; ADN: Acido Desoxirribonucleico; mm milímetros.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera especial al Servicio de Cirugía General del Hospital Vicente Corral Moscoso por permitirnos llevar a cabo el presente trabajo de investigación.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos virtuales de acceso libre.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

JAA, JA, PS, MA, ZS: Recolección de información, revisión bibliográfica y redacción del manuscrito. JA, PS, JA, MA: Diagnóstico, Tratamiento, Seguimiento del caso y análisis crítico del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Juan Andrés Ávila Narváez. Médico residente de postgrado de Cirugía General del Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca-Azuay-Ecuador.

 ORCID: orcid.org/0000-0002-5531-7932

- Pablo Andrés Salamea Avilés. Médico General, Universidad de Cuenca. Cuenca-Azuay-Ecuador.  ORCID: orcid.org/0000-0001-7750-3288

- Jorge Eduardo Ávila Narváez. Médico residente de postgrado de Cirugía General del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca-Azuay-Ecuador.  ORCID: orcid.org/0000-0001-9345-6792

- Marcos Andrés Aguirre Vintimilla. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Cirugía de Tórax, Hospital José Carrasco Arteaga y Hospital Santa Inés. Cuenca-Azuay-Ecuador.  ORCID: orcid.org/0000-0002-1207-1442

- Zoila Katherine Salazar Torres. Docente de la Universidad Católica de Cuenca. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Magister en Investigación de la salud.  ORCID: orcid.org/0000-0002-7663-8049

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICAR

Aplica

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Los autores cuentan con el consentimiento del paciente para la publicación del caso y sus imágenes.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Ávila J, Salamea P, Aguirre M, Ávila JE, Salazar Z. Caso Clínico: Neurofibromatosis Tipo 1, Resolución Quirúrgica. Rev Med HJCA. 2020; 12(2): Secuencia de página. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2020.12.2.cc.21>

PUBLONS

 Contribuye con tu revisión en: <https://publons.com/publon/37890093/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hernández del Castillo L, Martínez A, Portellano J, Tirado P, Garriz A, Velázquez R. Neuropsychological performance in neurofibromatosis type 1. *Acta Paediatr [Internet]*. 2017;87(2):73-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639957/>
- Peltonen S, Kallionpää RA, Rantanen M, Uusitalo E, Lähteenmäki PM, Pöyhönen M, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: A population-based cohort study. *Int J Cancer [Internet]*. 2019;145(11):2926-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724342/>
- Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res [Internet]*. 2017;23(12):e46-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620004/>
- Cole J, Ferner R, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1. In: Rosenberg R, Pascual J. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. Sexta Edición Elsevier. [Internet]: Academic Press; 2020. p. 185-200. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128138663000126>
- Gómez-López M, Botero-Meneses J, Tierradentro-García L, Vélez-van-Meerbeke A. Neurofibromatosis tipo 1: relación genotipo-fenotipo. *Acta Neurológica Colomb [Internet]*. 2020;36(2):93-99. Available from: <https://doi.org/10.22379/24224022284>
- Zvulunov A. Juvenile Xanthogranuloma, Neurofibromatosis, and Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia. *Arch Dermatol [Internet]*. 1995;131(8):904. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1995.01690200040007>
- Adil A, Singh AK. Neurofibromatosis Type 1 (Von Recklinghausen). In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
- Riccardi V. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr [Internet]*. 1992;22(2):66-106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0045938092900532>
- Obringer AC. The Diagnosis of Neurofibromatosis-1 in the Child Under the Age of 6 Years. *Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]*. 1989;143(6):717. Disponible en: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.1989.02150180099028>
- Kunc V, Venkatramani H, Sabapathy SR. Neurofibromatosis 1 Diagnosed in Mother Only after a Follow-up of Her Daughter. *Indian J Plast Surg [Internet]*. 2019;52(02):260-260. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1693503>
- Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR; COUNCIL

- ON GENETICS; AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20190660. doi: 10.1542/peds.2019-0660.
12. Guillén E, Ballesta MJ, Galán Gómez E. Protocolo de seguimiento de la neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatri*. 2010;1:44-50. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
 13. Torpy JM, Burke AE, Glass RM. Neurofibromatosis. *JAMA*. 2009;302(19):2170. Doi: doi:10.1001/jama.302.19.2170
 14. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:799-811. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X.
 15. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol*. 2018 ;63(4):518-533. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.10.007.
 16. Listernick R, Charrow J. Knowledge without truth: Screening for complications of neurofibromatosis type 1 in childhood. *Am J Med Genet [Internet]*. 2004;127A(3):221-223. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1002/ajmg.a.20654>
 17. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am [Internet]*. 2019;103(6):1035-1054. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712519300744>
 18. Rad E, Tee AR. Neurofibromatosis type 1: Fundamental insights into cell signalling and cancer. *Semin Cell Dev Biol [Internet]*. 2016 A;52:39-46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084952116300490>
 19. Hernández-Martin A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots and Freckling. Part II. Other Skin Manifestations Characteristic of NF1. NF1 and Cancer [Internet]. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2015;107(6):465-473. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731016000740>
 20. Ferrer M, Gosline SJC, Stathis M, Zhang X, Guo X, Guha R, Ryman DA, Wallace MR, Kasch-Semenza L, Hao H, Ingersoll R, Mohr D, Thomas C, Verma S, Guinney J, Blakeley JO. Pharmacological and genomic profiling of neurofibromatosis type 1 plexiform neurofibroma-derived schwann cells. *Sci Data*. 2018;5:180106. DOI: 10.1038/sdata.2018.106
 21. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2019 Jun 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
 22. Fisher M, Belzberg A, de Blank P, De Raedt T, Elefteriou F, Ferner R, et al. 2016 Children's Tumor Foundation conference on neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. *Am J Med Genet A*. 2018;176(5):1258-1269. doi: 10.1002/ajmg.a.38675
 23. Qin H, Chen W, Kong J, Chen F, Wen X, Li Z, et al. Tratamiento quirúrgico de un neurofibroma masivo de cabeza y cuello en un paciente con neurofibromatosis tipo 1: Reporte de un caso. *Int J Morphol [Internet]*. 2018;36(1):194-200. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022018000100194&lng=es&nrm=iso&tlng=en
 24. Wilson B, John A, Handler M, Schwartz R. Neurofibromatosis Type 1: New Developments in Genetics and Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020 ;S0190-9622(20)32307-0. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.105
 25. Voelker R. A New Treatment for Children With Neurofibromatosis Type 1. *JAMA*. 2020;323(19):1887. DOI: 10.1001/jama.2020.7157
 26. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2017;3(1):17004. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrdp20174>