

Neurofibromas en la Neurofibromatosis tipo I. Descripción de caso clínico y revisión de la literatura

Neurofibromas in Type I Neurofibromatosis. Description of a clinical case and literature review

Constanza del Puerto^{a,b,c}, Mauricio Aspee^d, Camila Downey^{b,e,f}

^aDepartamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bDepartamento de Dermatología, Red UC-Christus. Santiago, Chile.

^cDepartamento de Dermatología, Centro de Referencia en Salud Cordillera Oriente. Santiago, Chile.

^dDepartamento de Anatomía Patológica, Centro de Referencia en Salud Cordillera Oriente. Santiago, Chile.

^eDepartamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^fDepartamento de Dermatología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

Recibido: 29 de noviembre del 2021; Aceptado: 02 de agosto de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La Neurofibromatosis es una condición frecuente en la población general. Los neurofibromas son los tumores benignos más frecuentes de esta condición, sus formas de presentación pueden ser muy variadas y algunos tienen potencial riesgo de malignización. Es importante que los profesionales de la salud conozcan estas lesiones para contribuir al diagnóstico oportuno de la Neurofibromatosis.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El caso clínico presentado permite ilustrar la variabilidad clínica de los neurofibromas durante la adolescencia, destacando las claves clínicas y ecográficas que permiten su diagnóstico.

Resumen

La Neurofibromatosis tipo I (NF-1) es la genodermatosis más frecuente. Sus hallazgos cutáneos son una clave para el diagnóstico precoz, ya que suelen presentarse a temprana edad, siendo las manchas café con leche las más conocidas. Los neurofibromas son los tumores cutáneos más frecuentes en pacientes con NF-1, corresponden a 2 de los 7 criterios diagnósticos, se clasifican en superficiales y profundos y, dentro de los superficiales, en cutáneos y subcutáneos. Algunos están presentes desde el nacimiento, pero lo más frecuente es su aparición en la adolescencia. La mayoría son benignos y no requieren tratamiento. Reconocerlos contribuye al diagnóstico precoz de la enfermedad. **Objetivo:** Describir y clasificar los neurofibromas asociados a la NF-1 a través de un caso clínico. **Caso Clínico:** paciente masculino de 18 años con diagnóstico desde la infancia de NF-1 que presenta múl-

Palabras clave:

Neurofibromas;
Neurofibromatosis tipo I;
Rasopatía;
Genodermatosis

tiples nódulos ovalados en cara, zona occipital y muñeca, máculas rojo-azuladas en dorso y placa rosada atrófica en muslo. El estudio ecográfico de los nódulos fue compatible con neurofibromas y el estudio histopatológico de las lesiones de dorso y muslo compatibles con neurofibromas cutáneos. **Conclusión:** El caso presentado permite ilustrar la variada presentación clínica de los neurofibromas en la adolescencia. El reconocimiento de estos tumores cutáneos es fundamental para un diagnóstico precoz en el control pediátrico habitual.

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most frequent genodermatosis. Its cutaneous findings are key for early diagnosis, as they usually appear at early age. Café-au-lait macules are the most known cutaneous findings. Neurofibromas are the most frequent cutaneous tumors in patients with NF1, showing multiple clinical manifestations. They are classified as superficial and deep lesions, and superficial neurofibromas are subdivided in cutaneous or subcutaneous. Some neurofibromas may be present since birth; however, most appear during adolescence. Neurofibromas constitute 2 out of 7 of the NIH criteria of Neurofibromatosis type 1. Most of them are benign, do not require treatment and their recognition allows an early diagnosis of the disease. **Objective:** To describe and classify neurofibromas associated with NF1 through a clinical case. **Clinical Case:** 18-year-old male diagnosed since childhood with NF1 presents with multiple oval nodules on his face, occipital area, and wrist, multiple blue-red macules on his back and an asymptomatic pink plaque in his thigh. Ultrasound of the nodules was suggestive of neurofibromas and a skin biopsy of the lesions in the back and thigh were consistent with cutaneous neurofibromas. **Conclusion:** This case illustrates the varied clinical manifestations of neurofibromas in adolescence. Recognition of neurofibromas by the pediatrician, pediatric neurologist and/or dermatologist is crucial for the early diagnosis of NF1.

Keywords:

Cutaneous
Neurofibroma;
Neurofibromatosis
Type 1;
RASopathy;
Genodermatosis

Introducción

La Neurofibromatosis tipo I (NF-1) es el síndrome neuro-cutáneo más frecuente, afectando a 1 en 3.000 recién nacidos vivos mundialmente¹. Es causado por mutaciones germinales en el gen NF1 (en cromosoma 17q11.2) que se transmite de manera autosómica dominante, con penetrancia completa y expresión fenotípica variable^{2,3}. Aproximadamente el 42-50% de los pacientes presenta mutaciones espontáneas^{4,5}. Se han descrito más de 3.000 variantes genómicas del gen NF1⁵, gen que codifica a la proteína citoplasmática Neurofibromina, la que actúa como supresor de la vía pro-oncogénica RAS. Esta proteína se expresa en todas las células, pero principalmente en neuronas y en las células de Schwann, pudiendo generar compromiso oftalmológico, endocrinológico, musculoesquelético, dermatológico, de sistema nervioso central y periférico; trastornos de aprendizaje, autoinmunes y manifestaciones tumorales³. Por otro lado, al considerarse dentro del grupo de las rasopatías, es una condición con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias benignas y malignas, estimándose un 59,6% de riesgo de desarrollar cáncer durante la vida en los pacientes con NF-1⁶. Las neoplasias malignas asociadas a NF-1 más descritas son feocromocitoma, sarcomas –en especial el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica de los

nervios–, melanoma, cáncer de mama (especialmente en menores de 50 años), leucemia y tumores gastrointestinales⁵.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de NF-1 son las cutáneas, siendo muy relevantes para su sospecha y diagnóstico precoz, el cual sigue siendo fundamentalmente clínico, basado en los criterios diagnósticos de la NIH de 1988⁷.

Dentro de las manifestaciones clínicas cutáneas de NF-1, los neurofibromas (NF) son la manifestación tumoral más frecuente, reportados hasta en 78%-99% de los adultos con NF-1^{5,8}. Estos tumores pueden presentarse en el periodo neonatal y aumentan en número con la edad, especialmente durante la pubertad y el embarazo, debido –en parte– a la presencia de receptores de progesterona^{3,5}. Así, los NF cutáneos se observan en 10% de los menores de 10 años y hasta en el 99% de los adultos con NF-1^{8,9}. Se definen como tumores benignos derivados de la vaina neural de los nervios periféricos³. Las células de Schwann serían las que iniciarían el desarrollo tumoral debido a la inactivación del gen NF1¹⁰, y luego se reclutarían otras células como mastocitos, fibroblastos, células perineurales, células endoteliales y matriz extracelular con colágeno o más mixoidea³.

Los NF cutáneos se localizan principalmente en el tronco, aumentan con la edad, y un estudio reciente

Tabla 1. Clasificación clínico-ecográfica de los neurofibromas en Neurofibromatosis tipo I. Adaptado de Clasificación de García-Martínez et al.¹ y Hernández-Martín et al.³

Neurofibromas superficiales (se ven o se palpan)		Neurofibromas profundos (se diagnostican solo por imágenes)
Cutáneos o dérmicos	Subcutáneos	Neurofibroma subfascial
Cutáneo o dérmico clásico	Neurofibroma subcutáneo nodular	Neurofibroma espinal
Manchas rojo-azuladas o Neurofibroma rojo azulado	Neurofibroma subcutáneo difuso	Neurofibroma interno
Neurofibroma pseudoatrófico		Neurofibroma orbitario

demonstró que su número es significativamente mayor en aquellos pacientes con familiares con NF-1¹¹. Suelen ser asintomáticos, aunque un 20% de los pacientes presenta prurito asociado al crecimiento rápido¹². Pese a ser benignos, pueden generar importante morbilidad por dolor, desfiguración, compresión local, y alteración de función nerviosa, grandes vasos y vía aérea⁵, afectando significativamente la calidad de vida de los pacientes con NF-1¹³.

La forma más conocida de NF son los NF superficiales cutáneos típicos, con formas globulares o pediculadas. Sin embargo, en la literatura se describen múltiples tipos de NF cutáneos. Así, existen diferentes clasificaciones clínicas, imagenológicas e histopatológicas para caracterizar los NF^{1,3,8}. Del punto de vista clínico-ecográfico, la clasificación de García-Martínez y de Hernández-Martín et al. parece la más práctica (tabla 1)^{1,3,14}. Dado la alta incidencia de NF en esta enfermedad, el objetivo de este reporte es describir y clasificar los neurofibromas asociados a la NF-1 a través de un caso clínico.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 18 años, con diagnóstico clínico de Neurofibromatosis tipo 1 desde el primer año de vida. Entre sus antecedentes destaca que tiene educación completa, sus padres no son consanguíneos, y no tiene antecedentes familiares de manchas café con leche. Desde el punto de vista neurológico desarrolló durante la infancia retraso del desarrollo psicomotor fino y grueso, trastorno del lenguaje de predominio expresivo, con alteración fonológica y semántica del lenguaje, por lo que fue manejado con fonoaudiología en Escuela de Lenguaje, además de kinesioterapia y terapia ocupacional durante la infancia. Durante la adolescencia se le diagnosticó Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad, que fue manejado con metilfenidato, manteniendo regular rendimiento escolar. Tuvo desarrollo puberal normal. Oftalmológicamente presentó nódulos de Lisch desde los 4 años de edad, euriblefaron y astigmatismo. Se mantuvo en

control anual en Oftalmología y Neuropediatría. Su última Resonancia Magnética de cerebro fue realizada 6 meses previo a la consulta en Dermatología, sin hallazgos patológicos y en la Resonancia Magnética de columna se evidenció discopatía L5-S1 y realce perifacetario en T11-T12 y T12-L1. A los 16 años se realizó estudio genético que demostró delección de exones 5-47 del gen NF1.

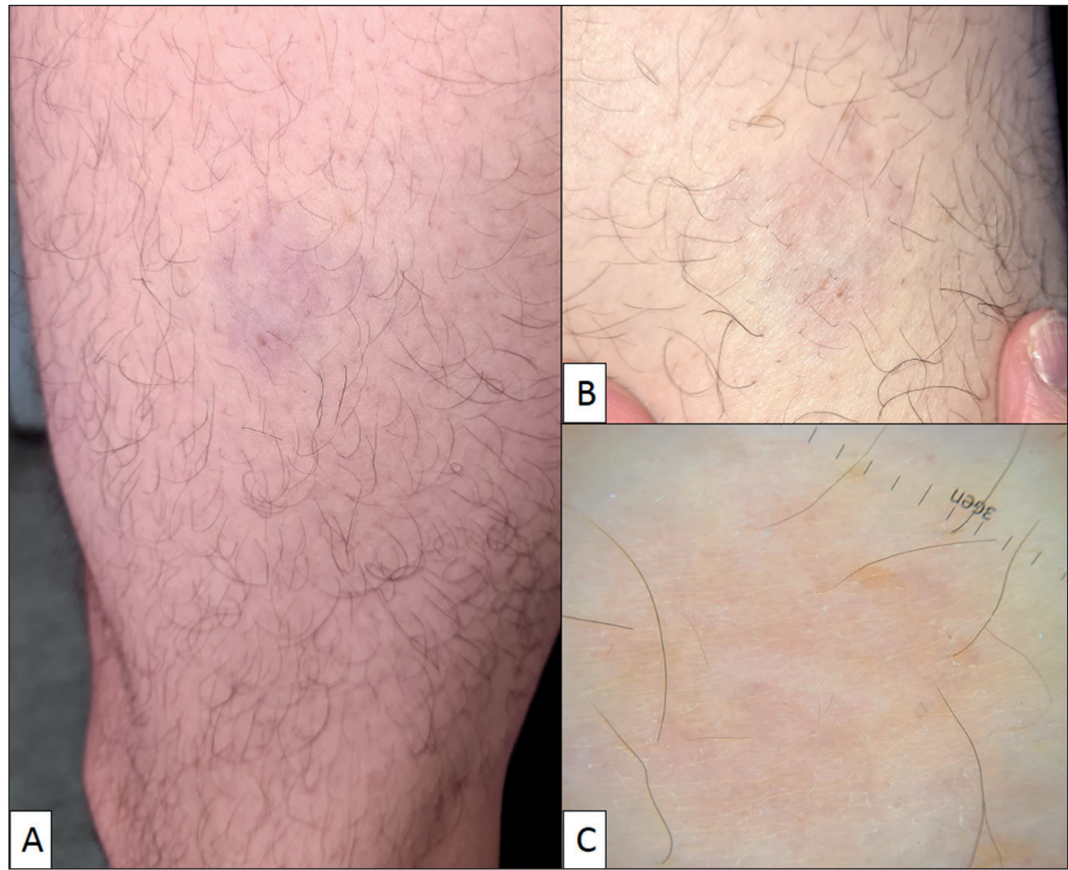
A los 18 años consultó en servicio de Dermatología del Centro de Referencia en Salud Peñalolén Cordillera Oriente por aparición de nueva mancha en muslo izquierdo de 1 año evolución, asintomática. Además, refirió aparición de nódulos en muñeca derecha, supraciliar derecho y cuero cabelludo, de unos meses de evolución, asintomáticos.

Al examen físico destacaba presión arterial normal, macrocefalia (CC: 60 cm) y múltiples manchas café con leche generalizadas, efélides en axilas (figura 1), y en zona supraciliar derecha, occipital y muñeca de-



Figura 1. Múltiples manchas café con leche de más de 15 mm cada una y efélides en axilas (signo de Crowe).

Figura 2. A. placa deprimida rosada de 25 mm de diámetro mayor en muslo izquierdo; B. con piel atrófica y pérdida de folículos pilosos. C. a la dermatoscopia mancha rosada con ausencia de aperturas foliculares, compatible con NF pseudoatrófico.



recha nódulos subcutáneos ovalados de 0,5 cm, bien delimitados, móviles. En muslo izquierdo lateral presentaba placa de 25 mm algo rosada, con pérdida de anexos, y de consistencia blanda (figura 2). Por último, en zona lumbar y pectoral, múltiples máculas rojo-azuladas pequeñas, de menos de 5 mm cada una, algunas levemente deprimidas (figura 3).

Se realizó biopsia cutánea de máculas azuladas en pecho y de placa muslo (figura 4), resultando ambas compatibles con NF. Se realizó una ecografía de nódulos supraciliar y occipital que resultó compatible con NF nodular subcutáneo.

Usando la clasificación clínica de García-Martínez et al.¹ se diagnosticó al paciente con NF superficial subcutáneo nodular en zona supraciliar derecha, occipital y muñeca derecha, NF superficial cutáneo pseudoatrófico en muslo izquierdo lateral y NF superficial cutáneo rojo azulado en zona lumbar y pectoral.

Discusión

Existen múltiples clasificaciones para los NF, las que resultan confusas ya que incluyen criterios clínicos e histológicos³.

Del punto de vista clínico-ecográfico, la clasificación de García-Martínez y de Hernández-Martín et al.^{1,3,14} resulta más fácil de usar y replicar. En ella los NF se clasifican –según sus características clínicas, edad del paciente y aspectos ecográficos– en superficiales y profundos, y en una categoría aparte y especial a los NF congénitos. Los NF superficiales son aquellos que son visibles o palpables al examen. Los profundos aquellos que sólo son distinguibles por imágenes (ecografía, resonancia, entre otros; ver tabla 1), pero pueden llegar a palparse o verse con su crecimiento. Los NF congénitos pueden ser superficiales o profundos, se presentan desde el nacimiento y pueden cambiar durante su evolución. Sólo los NF congénitos superficiales son evaluables por el examen físico, por lo que sólo hablaremos de ellos en esta discusión (tabla 2).

Dentro de los NF superficiales están los NF cutáneos –o dérmicos– y subcutáneos. Los NF cutáneos se definen como tumores benignos que crecen desde nervios periféricos dérmicos. Se localizan principalmente en el tronco y aumentan con la edad.

Los NF cutáneos o dérmicos típicos (engloba a NF planos, pediculados y globulares sésiles)¹ son los más frecuentes, aparecen desde los 8 años de edad y aumentan con la edad, especialmente en la pubertad y

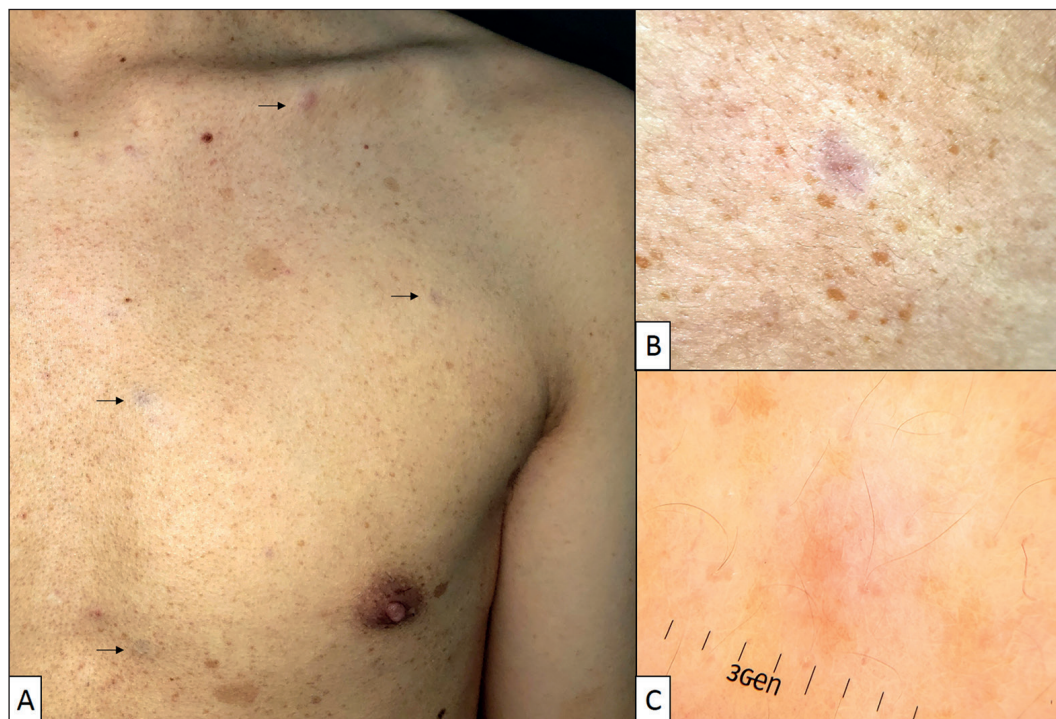


Figura 3. **A.** múltiples máculas de 5 mm rojo violáceas, deprimidas (flechas). **B.** mácula rojo-azulada deprimida con piel atrófica. **C.** macula rosada sin pérdida de anexos, compatible con NF rojo azulado.

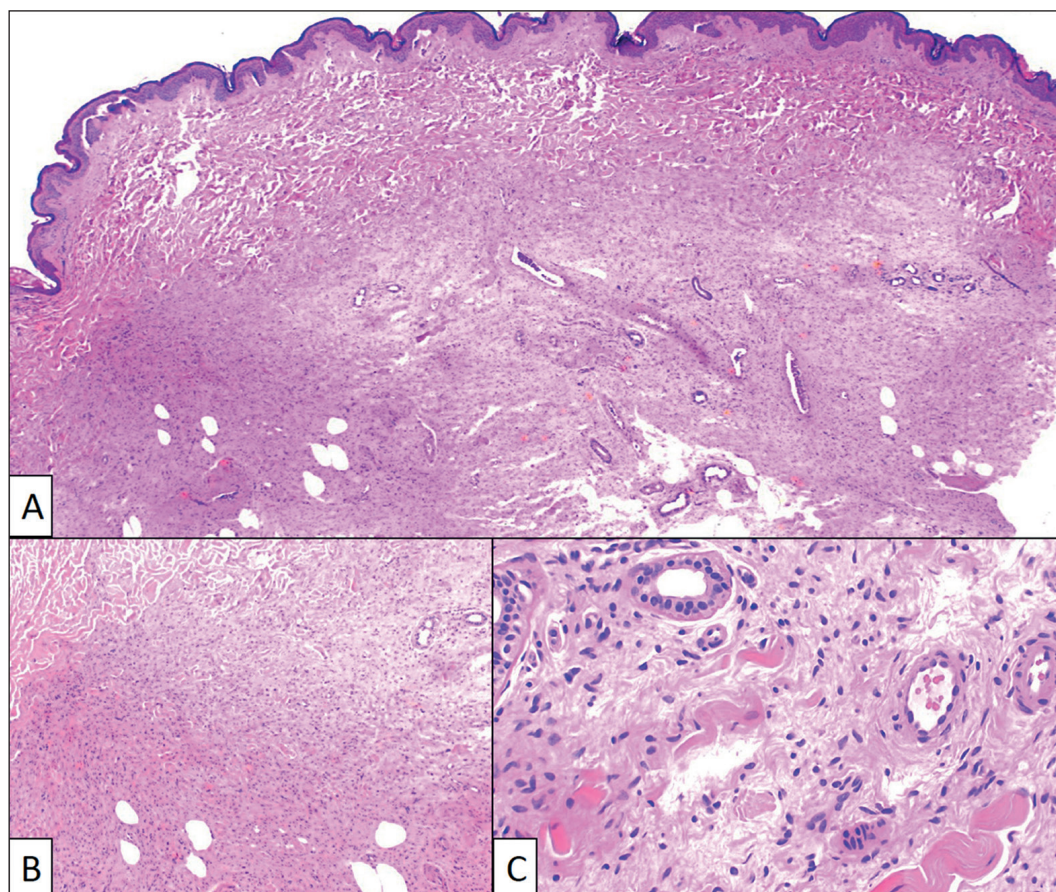


Figura 4. Biopsia de placa atrófica en muslo. **A.** Piel con epidermis conservada. Dermis reticular profunda e hipodermis con proliferación fusocelular, hipocelular. (H-E; 2x); **B.** Límite parcialmente definido con dermis suprayacente. La proliferación atrapa haces de colágeno y anexos (4x; H-E). **C.** células con núcleos elongados, ondulados, sin atipia, en estroma mixoide laxo, con algunos mastocitos, compatible con neurofibroma (20x; H-E).

Tabla 2. Clasificación clínico-ecográfica de los neurofibromas superficiales congénitos en Neurofibromatosis tipo I. Adaptado de Clasificación de García-Martínez et al.¹ y Hernández-Martín et al.³

Neurofibromas congénitos
Neurofibroma congénito cutáneo
Neurofibroma congénito plexiforme
Neurofibroma congénito plexiforme y difuso

el embarazo³. Se presentan como tumores globulares o pediculados color piel, de consistencia elástica, suaves, sésiles o pediculados y depresibles a la palpación. Generalmente son asintomáticos, pero pueden ser pruriginosos cuando crecen rápidamente. Ecográficamente se presentan como nódulos irregulares o triangulares en dermis, hipoecogénicos, sin vascularización¹.

Otros subtipos especiales de NF superficiales cutáneos o dérmicos menos frecuentes son:

- El NF cutáneo o dérmico pseudoatrófico: se presenta como una placa deprimida, delgada, blanda, rosada o hipopigmentada, que aparece generalmente en tronco (figura 2)^{3,14, 15}. A la ecografía parece una lesión dispersa, mal definida, iso o hipoecogénica dispuesta en dermis o a nivel dermohipodérmico, que genera sombra posterior y es vascularizada¹. Histológicamente son NF que pueden mostrar disminución de colágeno en dermis reticular y aumento de tejido neural perivascular¹⁶.
- Las máculas rojo-azuladas o NF rojo azulado (figura 3) son pequeñas máculas algo deprimidas rojo azuladas predominantemente en pecho y espalda^{3,14}. Ecográficamente se presentan como lesiones dérmicas o dermohipodérmicas, ovaladas, de límites irregulares, hipoecogénica pero con dots hiperecogénicos en su interior, sin vascularización¹.

Ambos tipos de NF parece tendrían una cronología similar a los NF cutáneos dérmicos típicos, detectándose principalmente en la adolescencia¹⁵.

Otro grupo de NF superficiales son los subcutáneos, los que pueden presentarse de forma nodular o difusa. Nuestro paciente presentaba NF subcutáneos nodulares (figura 4) en muñeca, zona occipital y zona supraciliar. Estos se caracterizan por ser de consistencia firme y seguir nervios periféricos y por tanto tener disposición en cordón, pudiendo simular adenopatías^{3,16}. La ecografía en estos casos es útil, ya que característicamente se presentan como nódulos subcutáneos iso o hiperecogénicos homogéneos, bien definidos. Los NF superficiales subcutáneos difusos se presentan como placas palpables difusas de consistencia elástica que puede o no presentar hipertriosis y/o hiperpigmentación^{1,3}.

El 5% de los NF superficiales pueden presentarse desde nacimiento de forma muy sutil, como hiperpigmentación o hipertriosis congénita³. Su detección temprana resulta de vital relevancia para el pediatra puesto que su reconocimiento permitiría el diagnóstico temprano de NF1 (tabla 2). El NF congénito superficial se presenta como manchas café con leche atípicas o gigantes, con bordes irregulares o festoneado (como costa de Maine) o como un penacho de pelos. Con el tiempo se hacen palpables y pueden adquirir la consistencia elástica característica como “saco de gusanos” con nódulos subcutáneos, con o sin hipertriosis y/o hiperpigmentación^{3,17}. La naturaleza histológica (cutáneo, difuso o plexiforme) de estos NF congénitos no se puede demostrar hasta que proliferan los fascículos nerviosos. De hecho, un estudio que biopsió estas lesiones congénitas a diferentes edades, mostró que los NF congénitos superficiales muestran características histológicas de NF difusos si son biopsiados antes de los 2 años o en zonas maculares, pero que a mayor edad o si se toma la biopsia de una zona palpable es probable encontrar elementos de NF plexiforme, cuyo diagnóstico es histopatológico y constituye un criterio diagnóstico de NF1.¹⁸

Los principales diagnósticos diferenciales de los NF congénitos superficiales son el hamartoma de músculo liso, manchas café con leche extensas, nevo de Becker, y nevos congénitos³.

En estos casos, la ecografía de alta resolución podría ayudar, ya que los NF superficiales congénitos se presentan como masas mal definidas que respetan la dermis superficial (zona de Grenz), de límites irregulares con proyecciones, y de ecogenicidad heterogénea con áreas hipo-hiperecogénicas y dots hiperecogénicos, asociadas a ramas nerviosas¹. Además, la presencia ecográfica de un patrón en panal de abejas, donde los tractos hipoecogénicos de tejido neurofibromatoso se entremezclan con bandas de estroma hiperecogénicas, podrían orientar al diagnóstico histopatológico de un NF plexiforme¹.

Los NF profundos (internos o viscerales) son aquellos que no son evidentes clínicamente sino sólo por imágenes. Son tumores que se originan en nervios periféricos o troncos nerviosos, por lo que se les denomina intraneurales. Se estima que 10% de los niños con NF-1 presentan NF profundos. Algunos autores han descrito mayor riesgo de NF profundos en pacientes con NF-1 que presenten dos o más NF subcutáneos¹⁹. Generalmente son congénitos, pero tardan en crecer y hacerse sintomáticos, por lo que su diagnóstico es tardío. Habitualmente crecen en la adolescencia y son de mayor tamaño en mujeres³. También pueden tener morfología nodular o difusa y se pueden presentar en cualquier localización^{17,19}. Los NF profundos son causa importante de morbilidad generando dolor, compresión y/o desfiguración.

Hay dos subtipos de NF-1 que se caracterizan por presentar NF profundos: la neurofibromatosis espinal (con NF profundos bilaterales en raíces espinales con o sin otros signos de NF-1) y la neurofibromatosis orbitaria donde un NF profundo ocupa toda la órbita ocular, invade músculos orbitarios, genera exoftalmos, deformidad temporal, displasia de esfenoides y herniación del lóbulo temporal³.

Ecográficamente los NF profundos internos evaluables con ecografía se presentan a nivel subfascial, con morfología lobular, mal definidos, de consistencia hipoeocogénica homogénea¹.

Por otro lado, los NF profundos (especialmente aquellos con histología plexiforme) tienen alto riesgo de malignización descrito entre 8-13%^{17,20}, lo que ocurre en adultos en la tercera a cuarta década, siendo la principal causa de muerte por la enfermedad con una supervivencia a 5 años entre 20%-50%²⁰. Algunos síntomas y signos orientadores de malignización son el dolor constante, la induración y el crecimiento rápido (especialmente en adultos, ya que en niños y adolescentes los NF plexiformes pueden crecer)²⁰.

Histopatológicamente, los NF son tumores benignos, bien delimitados, no encapsulados, dérmicos o subcutáneos compuestos por células de Schwann de aspecto fusiforme, con escaso citoplasma claro y un núcleo ondulante característico, y una matriz fibrilar, colagenosa y/o mixoide. Pueden presentar además células inflamatorias, especialmente mastocitos (ver figura 5)²². Los NF de la NF-1 son altamente vascularizados^{22,23}.

El NF difuso se caracteriza por ser un tejido de neurofibroma, pero con un patrón de crecimiento infiltrativo, un estroma más colagenoso y característicamente con diferenciación a corpúsculos de Meissner. El NF plexiforme se observa como una masa de fibras nerviosas de disposición tortuosa como "bolsa de gusanos" embebidos en una matriz de fibroblastos y células de Schwann. Presentan un crecimiento difuso que reemplaza a un nervio, generalmente comprometiendo múltiples fascículos nerviosos²².

El NF plexiforme se puede sospechar por imágenes y suele verse como masa compleja generada por una red de nervios engrosados. Un estudio de imagen total en pacientes adultos con NF1 demostró que el 50% de ellos presenta NF plexiformes²¹. Los NF plexiformes son los de mayor riesgo de complicaciones: compresión medular, obstrucción vía aérea, alteraciones orbitales, y transformación maligna.

El tumor maligno de la vaina periférica de los nervios, antes denominado neurofibrosarcoma, es el principal tumor maligno de los pacientes con NF1. Se origina de NF previos, especialmente profundos y plexiformes. Signos de alarma de desarrollo de esta neoplasia son: crecimiento rápido de un NF plexiforme

preexistente, cambio a consistencia dura de un NF o la aparición súbita y constante de dolor. Tanto la ecografía, la Resonancia Magnética como el PET-CT podrían diferenciar un tumor maligno de la vaina periférica de los nervios de un NF. Ecográficamente estos se caracterizan por presentarse como masas heterogéneas hiperecogénicas con una pseudocápsula y vascularización anárquica¹. Histopatológicamente se presenta como un tumor de células fusiformes pleomórficas, con importante atipia nuclear, alto índice mitótico y áreas de necrosis, que puede desarrollarse dentro de un NF. Característicamente pierden la expresión de S100 y SOX 10 característica de los NF²².

El manejo de los NF es observación clínica o principalmente quirúrgica. En los NF plexiformes complejos se han comenzado estudios de tratamiento con terapia biológica, principalmente con inhibidores MEK, pero también se han probado inhibidores de vía m-TOR, receptores de Tirosina kinasa, entre otros, con buena respuesta²⁴. En el caso del tumor maligno de la vaina de nervio periférico, el tratamiento de elección es la cirugía. Cuando ésta no es posible, la quimioterapia ofrece menos de 20% de supervivencia a 5 años²⁵.

En conclusión, los NF son los tumores más frecuentes de los pacientes con NF-1, tienen múltiples formas de presentación, constituyen 2 de los 7 criterios diagnósticos de NF-1 y pueden presentarse desde el nacimiento. El caso presentado permite ilustrar la diversidad de presentación clínica de los NF en el contexto de NF-1, para aportar al reconocimiento precoz por parte de pediatras, neurólogos y dermatólogos.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- García-Martínez F, Alfageme F, Duat-Rodríguez A, et al. Clinical and Sonographic Classification of Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1 - A Cluster Analysis. *Ultraschall Med.* 2021. ahead of print. doi: 10.1055/a-1640-9621.
- Messiaen L, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat.* 2000;15:541-55.
- Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:454-64.
- Evans D, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumorprone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:327-32.
- Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020;171:e371-e377.
- Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää R, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol.* 2016;34:1978-86.
- National Institutes of Health consensus development conference statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988;1:172-8.
- Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology.* 2018;91:S5-S13.
- Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *Journal of Medical Genetics.* 1989;26:712-21.
- Serra E, Rosenbaum T, Winner U, et al. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations. *Hum Mol Genet.* 2000;9:3055-64.
- Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, et al. Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Dermatol.* 2018;45:53-7.
- Brenaut E, Nizery-Guermeur C, Audebert-Bellanger S, et al. Clinical Characteristics of Pruritus in Neurofibromatosis 1. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:398-9.
- Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103:1035-54.
- Zeller J, Wechsler J, Revuz J, et al. Blue-red macules and pseudoatrophic macules in neurofibromatosis 1. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:180-1.
- Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology.* 2001;56:1433-43.
- Zarchi K, Wortsman X, Jemec GB. Ultrasound as a diagnostic aid in identifying neurofibromas. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:535-7.
- García-Martínez F, Azorín D, Duat-Rodríguez A, et al. Congenital cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type 1: Clinicopathological features in early infancy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2021;19:73-80.
- Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology.* 2011;222:269-73.
- Sbidian E, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, et al. NF-1Score: A prediction score for internal neurofibromas in neurofibromatosis-1. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2173-8.
- Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017;67:1-10.
- Plotkin S, Bredella M, Cai W, et al. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PLoS One.* 2012;7:e35711.
- Calonje E, Damaskou V, Lazar A. Connective tissue tumors. En *Mckees Pathology of the skin*, London, UK. Quinta Edición. Editorial Elsevier, 2020;1789-179.
- Güneri EA, Ako lu E, Sütay S, et al. Plexiform neurofibroma of the tongue: a case report of a child. *Turk J Pediatr.* 2006;48:155-8.
- Walker J, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets.* 2018;22:419-37.
- Farschtschi S, Mautner VF, Lawson McLean AC, et al. The neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:354-60.