

## Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual

Silvia B. Sánchez-Marco, Javier López-Pisón, Itziar Serrano-Viñuales, Leire Troyas-Fernández de Garayalde, Miguel Lafuente-Hidalgo, Lorena Monge-Galindo

**Introducción.** Los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) tienen una gran predisposición a desarrollar déficit de atención. El objetivo del estudio es determinar los pacientes controlados en nuestra sección de neuropediatría con NF1 y diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), valorando la adhesión y respuesta al tratamiento.

**Pacientes y métodos.** Se identifica a los pacientes afectados de NF1 que siguen controlados entre el 31 de diciembre de 2015 y el 31 de junio de 2017, y de ellos, los que presentan diagnóstico de TDAH, revisando datos clínicos y de tratamiento.

**Resultados.** Se ha controlado a 56 pacientes afectados de NF1, con una edad media de  $9,83 \pm 4,17$  años. De ellos, 23 (41%) presentan diagnóstico clínico de TDAH, con una edad media de  $7,53 \pm 2,46$  años en el momento del diagnóstico. El 48,8% de los niños en edad escolar está afecto de TDAH. Todos los pacientes menos uno recibieron tratamiento con estimulantes, con un tiempo medio de tratamiento de  $3,85 \pm 3,04$  años. Continúan con el tratamiento 19 pacientes de los 22 tratados (86%). Once casos refieren una clara mejoría, y ocho, una mejoría moderada.

**Conclusiones.** El TDAH es muy prevalente en niños con NF1. Se destaca la importancia de la identificación y el tratamiento del TDAH en niños afectados de NF1. Nuestra revisión muestra una buena adhesión al tratamiento con estimulantes, con mantenida buena respuesta en la mayor parte de los casos.

**Palabras clave.** Déficit de atención. Lisdexanfetamina. Metilfenidato. Neurofibromatosis 1. Psicoestimulantes. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

### Introducción

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es una enfermedad con una prevalencia de uno por 2.700-3.000 [1] nacidos vivos, caracterizada por el crecimiento de tumores nerviosos y otras anomalías, como alteraciones cutáneas y deformidades óseas, entre otras [2]. Es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante, cuyo gen responsable (NF1) se localiza en la región pericentromérica del cromosoma 17 (17q11.2). La mitad de los casos son esporádicos originados por mutaciones *de novo* [3].

Actualmente se identifica la mutación patogénica en un 99% de los casos, lo que permite establecer el diagnóstico antes de que se cumplan dos o más de los criterios clínicos [4]:

- Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en pacientes pospuberales.
- Familiar de primer grado afecto.
- Efélides axilares o inguinales.
- Glioma óptico.
- Displasias óseas típicas.
- Dos o más nódulos de Lisch.

- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme [3,5].

Dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran los trastornos del aprendizaje, el lenguaje, la atención y la disfunción ejecutiva [6,7]. La discapacidad intelectual se da aproximadamente en el 4-8%, y trastornos del aprendizaje, el lenguaje y el pensamiento lógico, en el 30-60% [8,9]. El 30-50% de los pacientes presentan inatención, hiperactividad o impulsividad [6,7].

En la sección de neuropediatría trabajamos con una base de datos con los niños valorados desde mayo de 1990 [10,11], protocolos y hojas de información, en las que se explica a los padres, entre otras cosas, el seguimiento que se va a realizar, y en muchas de ellas, incluida la de la NF1, se señala que debemos vigilar los problemas de atención. Estas hojas obligan a los padres y a los profesionales a vigilar la inatención, que pasa más desapercibida que la hiperactividad y la impulsividad. En los últimos años ha aumentado la identificación y el tratamiento de los casos de trastorno por déficit de atención, con o sin hiperactividad.

Servicio de Pediatría. Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

#### Correspondencia:

Dr. Silvia Beatriz Sánchez Marco. Servicio de Pediatría. Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. P.º Isabel la Católica, 1-3. E-50009 Zaragoza.

#### E-mail:

sbsanchez@salud.aragon.es

#### Aceptado tras revisión externa:

13.09.18.

#### Cómo citar este artículo:

Sánchez-Marco SB, López-Pisón J, Serrano-Viñuales I, Troyas-Fernández de Garayalde L, Lafuente-Hidalgo M, Monge-Galindo L. Neurofibromatosis tipo 1 y trastorno por déficit de atención. Nuestra experiencia actual. Rev Neurol 2019; 68: 7-10.

© 2019 Revista de Neurología

**Tabla.** Tratamientos inicial y actual de los pacientes (número de casos).

	Inicial	Actual
Metilfenidato de liberación inmediata solo	8	0
Metilfenidato de liberación intermedia solo	6	4
Metilfenidato de liberación inmediata + intermedia	4	1
Metilfenidato de liberación prolongada	4	8
Metilfenidato de liberación prolongada + otros	0	0
Otras combinaciones	0	0
Lisdexanfetamina	0	6
Lisdexanfetamina + liberación inmediata	0	0

Se revisan los pacientes en control actual en nuestra sección de neuropediatría con NF1 y diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

## Pacientes y métodos

A partir de la base de datos de neuropediatría [10, 11], se identificaron los pacientes afectados de NF1 en control entre el 31 de diciembre de 2015 y el 31 de junio de 2017, y de ellos, los que presentaban el diagnóstico de TDAH, revisando sus datos clínicos y de tratamiento.

En el tratamiento del TDAH utilizamos de primera elección el metilfenidato, y la formulación varía en función de la edad del niño. En los niños que no tragan (en general, menores de 8 años) se utilizan combinaciones de formulaciones de liberación intermedia y de liberación inmediata. En los niños que tragan, se usan formulaciones de liberación prolongada.

## Resultados

Durante el período de estudio del 1 de enero de 2016 al 31 de junio de 2017, se controló en la consulta de neuropediatría, como primeras visitas o como revisiones, a 56 pacientes afectados de NF1, diagnosticados por genética o criterios clínicos, con una edad media de  $9,83 \pm 4,17$  años. De ellos, 23 pacientes (41%) presentaban diagnóstico clínico de TDAH, con edad media en el diagnóstico de TDAH

de  $7,53 \pm 2,46$  años. De estos 23 pacientes, 15 casos fueron diagnósticos de TDAH en los últimos tres años (65,2%). Once pacientes presentaban el subtipo combinado (déficit de atención + hiperactividad); nueve, el subtipo inatento, todas ellas mujeres, y tres casos, predominio hiperactivo.

Del total de 45 niños con NF1 nacidos antes del 1 de julio de 2011, niños en edad escolar, 22 tenían TDAH (48,8%), con una media de edad en el diagnóstico de  $7,66 \pm 2,35$  años (rango: 6-15 años). Un niño fue diagnosticado y tratado a partir de los 4 años.

De los 23 pacientes con TDAH, 21 presentaban la mutación en el gen *NF1*. En uno de los pacientes sólo se realizó un estudio de grandes deleciones o duplicaciones, y en el otro no se identificaron mutaciones ni en secuenciación ni en MLPA.

Salvo un caso que rechazó el tratamiento tras la valoración psicopedagógica realizada en el colegio, todos recibieron tratamiento farmacológico (Tabla).

El tiempo medio de tratamiento fue de  $3,85 \pm 3,04$  años (rango de edad: 2 meses a 10,5 años). Seis pacientes recibieron lisdexanfetamina tras la ineficacia del tratamiento previo o la aparición de efectos secundarios. No se utilizaron en el tratamiento fármacos no estimulantes, como atomoxetina y guanfacina.

Continuaron con el tratamiento 19 pacientes de los 22 tratados (86%). Once casos refirieron una clara mejoría (tiempo medio de tratamiento:  $3,69 \pm 3,2$  años), y ocho, una mejoría moderada (tiempo medio de tratamiento:  $3,91 \pm 2,86$  años). Tres casos abandonaron el tratamiento (tiempo medio de tratamiento:  $1,23 \pm 1,39$  años): dos, por ausencia de efecto tras tres meses y tres años y medio, respectivamente, este último tras haber sido previamente efectivo; y otro por presentar decaimiento tras dos meses.

Los efectos secundarios fueron poco significativos: pérdida de apetito junto con insomnio en dos casos, pérdida de apetito aislada en cuatro pacientes, apatía en dos casos y presencia de tics en otros dos pacientes. Cuatro pacientes modificaron su tratamiento a lisdexanfetamina debido a los efectos secundarios.

## Discusión

El TDAH es el trastorno del neurodesarrollo más prevalente. Puede darse aislado o asociado a otros trastornos, como el caso de la NF1.

Nuestra prevalencia del 48,8% de niños con NF1 en edad escolar afectados de TDAH es concordante con lo recogido en la bibliografía. La inatención se ha señalado en un 63-67% de los niños con neurofibromatosis, y el TDAH, en el 38-58,33% [1-3]. Nues-

tra hoja informativa de NF1 dice: 'la discapacidad intelectual se da en el 4-8%, y trastornos del aprendizaje, el lenguaje y la atención, en el 30-60%' y 'vigilancia de problemas de aprendizaje: apoyo psicopedagógico y/o tratamiento específico como en el TDAH'. Se ha demostrado que el tratamiento con estimulantes, actuando sobre los neurotransmisores, mejora los trastornos del aprendizaje y las funciones cognitivas, académicas y sociales en niños con NF1 [12-16].

La edad de los pacientes con NF1 en el momento del diagnóstico de TDAH en los diferentes estudios oscila entre un rango de 4 a 15 años, con una edad media en algunos casos de  $10,7 \pm 2,2$  años, superior a lo obtenido en nuestro estudio ( $7,53 \pm 2,46$  años), con un rango de edades muy amplio similar [15].

La alta prevalencia del TDAH, así como de otros trastornos neuroconductuales en estos pacientes, no ha podido explicarse bien todavía. Estudios realizados en ratones modificados genéticamente han evidenciado un defecto dopaminérgico presináptico basado, según algunos autores, en la interacción de la neurofibromina y el precursor  $\beta$ -amiloide relacionado con los receptores dopaminérgicos (DRD3) [17]. Otros estudios más recientes asocian este déficit con una fosforilación reducida de DARPP32, expresión de VMAT2/DAT y presencia de menores niveles de la enzima responsable de la síntesis de la dopamina (tirosina hidroxilasa), sin llegar a producirse pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra [18,19].

El TDAH es una disfunción del cerebro ejecutivo que provoca un defecto de organización y control de la atención, los impulsos y las emociones. El cerebro ejecutivo no está limitado al lóbulo frontal, sino que las diferentes regiones de la corteza cerebral están densamente interconectadas, lo que explicaría la alta prevalencia del TDAH en diversas entidades, incluida la NF1 [20].

El subtipo clínico combinado (déficit de atención e hiperactividad) representa aproximadamente el 50% de los casos [7,21], tal como se objetiva en nuestro estudio, aunque existen algunas discrepancias entre autores, quienes consideran una mayor prevalencia del subtipo inatento [12].

El TDAH es el único trastorno del neurodesarrollo que tiene tratamiento farmacológico eficaz de su sintomatología nuclear; debe ser identificado y tratado bajo la premisa de tratar lo tratable. Pese a que muchos profesionales de diversos ámbitos son reticentes al diagnóstico y tratamiento del TDAH, especialmente si no son hiperactivos, impulsivos y conflictivos, en nuestra serie sólo se rechazó el tratamiento sin probarlo en un caso.

El tratamiento con metilfenidato se ha postulado como eficaz en pacientes con NF1 con TDAH. Algunos estudios han evidenciado, mediante tomografía de emisión de positrones, un incremento en los niveles de dopamina estriatal en ratones con NF1 modificados genéticamente y tratados con metilfenidato [19].

Lion-François et al [22] encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala de Conners para padres entre los pacientes con TDAH y NF1 tratados con metilfenidato en dosis bajas ( $< 1$  mg/kg/día) comparados con el grupo placebo, y la edad media al inicio del tratamiento fue de  $9,3 \pm 1,8$  años, ligeramente superior a lo objetivado en nuestro estudio. Stran et al [23] evidenciaron una mejora en la memoria de trabajo visuo-espacial de los pacientes estudiados al combinar tratamiento con dosis bajas de metilfenidato junto con apoyo psicopedagógico comparado con el grupo placebo.

La respuesta y la adhesión a largo plazo han sido valoradas por pocos autores. Mautner et al [15] y Lion-François et al [22] objetivaron una adhesión del 91% y 94%, respectivamente, al final de su estudio. En nuestro caso encontramos una adecuada adhesión al tratamiento del 86%, con un tiempo medio de  $3,85 \pm 3,04$  años.

En nuestra hoja de información de TDAH se comenta: 'para comprobar su efectividad en caso de duda o tras su uso prolongado, se aconseja retirarlo un período de 10-15 días en el que se pueda apreciar dicho efecto (preferiblemente durante el curso escolar); se aconseja mantener el tratamiento mientras sea efectivo' y 'la decisión de mantener el tratamiento y su ajuste a la mejor respuesta y tolerancia, siempre orientados por los profesionales, corresponde a los padres y a los chicos a medida que se hacen mayores'. En los controles vigilamos la tolerabilidad y comprobamos la eficacia, por lo que entendemos que la adhesión al tratamiento es un buen indicador: un paciente que mantiene el tratamiento es porque le resulta claramente beneficioso.

Con frecuencia es costoso introducir los estimulantes, por algunas corrientes contrarias al TDAH en diversos profesionales de la educación y la sanidad; probablemente por ello no se han instaurado otros tratamientos. Sin embargo, creemos que en los casos que abandonan el tratamiento por cese de eficacia o por efectos secundarios deberíamos replantear, si persiste la clínica, otros tratamientos como atomoxetina y guanfacina.

Defendemos la importancia de la identificación y el tratamiento del TDAH en niños afectados de NF1. Los padres y los niños, a medida que son mayores,

bien informados y acompañados, deben ser claves en la toma de decisiones. Nuestra revisión muestra una mantenida buena respuesta al tratamiento con estimulantes en la mayor parte de los casos.

### Bibliografía

1. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 939-55.
2. Sahin M. Neurofibromatosis 1. In Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Shor NF, Behrman RE, eds. *Nelson. Tratado de Pediatría*. 19 ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p 2121-3.
3. Pascual-Castroviejo I. Introducción e Historia. *Epidemiología: prevalencia*. In Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid: Fundación ONCE; 2001. p. 14-7.
4. National Institutes of Health. Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement Online 1987. URL: <http://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm>. [03.08.2017].
5. Heredia-García C. Facomatosis. Estado actual. *Medicina Balear* 2012; 27: 31-44.
6. Garg S, Lehtonen A, Huson SM, Emsley R, Trump D, Evans DG, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55: 139-45.
7. García-Peñas JJ. Trastornos de aprendizaje en la neurofibromatosis tipo 1. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 1): S59-63.
8. Payne JM, North KN. Neurofibromatosis type 1. In Goldstein S, Reynolds CR, eds. *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*. New York: Guilford Press; 2011. p. 322-37.
9. Isenberg JC, Templer A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013; 28: 45-9.
10. López-Pisón J, Baldellou-Vázquez A, Rebage-Moisés V, Arana-Navarro T, Gómez-Barrena V, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. I. Presentación del trabajo y resultados generales. *Rev Neurol* 1997; 25: 1535-8.
11. Monge-Galindo L, López-Pisón J, Samper-Villagrana P, Peña-Segura JL. Evolución de la demanda asistencial neuropediátrica en un hospital español de tercer nivel a lo largo de 20 años. *Neurología* 2014; 29: 36-41.
12. Rodríguez-Muñoz MF, Carrasco-Ortiz MA, Marín JL, Martorell JL. Análisis categorial y dimensional del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en población afectada de neurofibromatosis tipo 1 (NF-1): un estudio exploratorio. *Revista Argentina de Clínica Psicológica* 2014; 23: 171-8.
13. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 65: 1037-44.
14. Rietman AB, Oostenbrink R, Bongers S, Gaukema E, Van Abeelen S, Hendriksen JG, et al. Motor problems in children with neurofibromatosis type 1. *J Neurodev Disord* 2017; 19: 9-19.
15. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Learch RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 164-70.
16. Vaucheret-Paz E, López-Ballent A, Puga C, García-Basalo MJ, Baliarda F, Ekonen C, et al. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Neurología* 2017; Apr 18. [Epub ahead of print].
17. Donarum EA, Halperin RE, Stephan DA, Narayanan V. Cognitive dysfunction in NF1 knock-out mice may result from altered vesicular trafficking of APP/DRD3 complex. *BMC Neurosci* 2006; 8: 7-22.
18. Brown JA, Emnett RJ, White CR, Yuede CM, Conyers SB, O'Malley KL, et al. Reduced striatal dopamine underlies the attention system dysfunction in neurofibromatosis-1 mutant mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4515-28.
19. Brown JA, Xu J, Diggs-Andrews KA, Wozniak DF, Mach RH, Gutmann DH. PET imaging for attention deficit preclinical drug testing in neurofibromatosis-1 mice. *Exp Neurol* 2011; 232: 333-8.
20. Van den Heuvel MP, Sporns O. An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J Neurosci* 2013; 33: 14489-500.
21. Marañón-Pérez A, Duat-Rodríguez A, Soto-Insua V, Domínguez-Carral J, Puertas-Martín V, González-Gutiérrez Solana L. Prevalence of sleep disorders in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurología* 2015; 30: 561-5.
22. Lion-François L, Gueyffier F, Mercier C, Gérard D, Herbillon V, Kemlin I, et al. The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 142.
23. Strand MT, Hawk L, Bubnik M, Shiels K, Pelham W, Waxmonsky J. Improving working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the separate and combined effects of incentives and stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol* 2012; 40: 1193-207.

### Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience

**Introduction.** Patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) have a high predisposition to develop attention-deficit disorder. The aim of this study is to determine the prevalence of NF1 patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) diagnosis attending our Child Neurology Department. We assess patient adherence and medical treatment outcomes.

**Patients and methods.** Identification of patients with NF1 being followed up from December 31 2015 to June 31 2017 with ADHD diagnosis. Clinical and treatment data were collected.

**Results.** 56 patients with NF1 were enrolled in the study with a mean age of  $9.83 \pm 4.17$  years. 23 patients (41%) were diagnosed with ADHD, mean age at ADHD diagnosis of  $7.53 \pm 2.46$  years. School-age children with ADHD represented 48.8% of cases. All but one of the children received treatment, mean duration of treatment was  $3.85 \pm 3.04$  years. 19 out of 22 patients (86%) continue medical treatment. Positive effects were reported by eleven patients with a moderate response in eight patients.

**Conclusions.** Prevalence of ADHD in patients with NF1 is high. Early diagnosis and treatment of ADHD in patients with NF1 is highlighted by this study. Our study reveals good patient adherence and medical treatment outcomes in most patients.

**Key words.** Attention-deficit disorder. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Central nervous system stimulants. Lisdex-amphetamine. Methylphenidate. Neurofibromatosis type 1.