



## ORIGINAL

# Pacientes con neurofibromatosis tipo 1: perfil cognitivo y trastornos en funciones cerebrales superiores en la edad pediátrica<sup>☆</sup>



E. Vaucheret Paz\*, A. López Ballent, C. Puga, M.J. García Basalo, F. Baliarda, C. Ekonen, R. Ilari y G. Agosta

Servicio de Neurología Infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 11 de noviembre de 2016; aceptado el 13 de febrero de 2017

Accesible en línea el 18 de abril de 2017

### PALABRAS CLAVE

Enfermedades neurocutáneas;  
Funciones superiores;  
Neurofibromatosis;  
Neuropsicología;  
Trastornos del aprendizaje;  
Trastorno por déficit de atención

### Resumen

**Introducción:** La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un síndrome neurocutáneo frecuente que en muchos casos se asocia a dificultades cognitivas específicas que habitualmente no son tenidas en cuenta en el seguimiento médico de estos pacientes.

**Objetivo:** Trazar el perfil cognitivo de pacientes con NF1 detectando trastornos en funciones superiores asociados al mismo.

Identificar motivos de consulta de pacientes pediátricos con NF1 en relación con su desempeño escolar.

**Métodos:** Trabajo descriptivo transversal. Se evaluó neuropsicológicamente a 24 pacientes con NF1 con edades comprendidas entre los 5 y los 16 años de edad.

**Resultados:** Los motivos de consulta más frecuentes fueron: problemas atencionales (58,33%), aprendizaje (25%), coordinación motora (25%) y lenguaje (0,8%). Si bien el estudio reveló que el 96% de los pacientes tenía compromiso en al menos una de las áreas evaluadas, solo el 83,34% de los padres las refirieron. El 58,33% presentó trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el 33,33% trastorno de aprendizaje no verbal (TANV), el 20,83% dificultades en aspectos expresivos del lenguaje, el 8,33% coeficiente intelectual (CI) limítrofe, el 4,16% retraso mental y el 4,16% no mostró dificultades.

**Conclusiones:** Existe alta frecuencia de trastornos en funciones superiores en niños con NF1. Aunque muchos padres detectan dichos trastornos, se ha observado que otros son subestimados. Consideramos conveniente que todos los niños con NF1 cuenten con una evaluación neuropsicológica a fin de poder detectar dificultades existentes en cada caso y así poder elaborar una estrategia de rehabilitación cognitiva precoz y efectiva.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>☆</sup> El trabajo no ha sido presentado en la Reunión Anual de la SEN, no obstante fue presentado en el Congreso de Neurología Infantil de Argentina.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [esteban.vaucheret@hiba.org.ar](mailto:esteban.vaucheret@hiba.org.ar) (E. Vaucheret Paz).

**KEYWORDS**

Neurocutaneous syndromes;  
Higher brain function;  
Neurofibromatosis;  
Neuropsychology;  
Learning disability;  
Attention-deficit/hyperactivity disorder

## Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1

**Abstract**

**Introduction:** Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a common neurocutaneous syndrome often associated with specific cognitive deficits that are rarely monitored during follow-up of these patients.

**Objective:** The purpose of our study is two-fold. First, we aimed to describe the cognitive profile of patients with NF1 and detect disorders in higher brain functions associated with the disease.

Second, we identified the reasons for consultation associated with school performance in these patients.

**Methods:** We conducted a descriptive cross-sectional study of 24 paediatric patients (ages 5 to 16) with NF1 who underwent neuropsychological assessment.

**Results:** The most frequent reasons for consultation were attention deficits (58.33%), learning disorders (25%), poor motor coordination (25%), and language impairment (0.8%). Although 96% of the patients displayed impairments in at least one of the assessed areas, only 83.34% of the parents had reported such impairments. Attention-deficit/hyperactivity disorder was present in 58.33% of the patients, whereas 33.33% had nonverbal learning disabilities, 20.83% had expressive language disorder, 8.33% had borderline intellectual functioning, 4.16% had mental retardation, and only 4.16% showed no cognitive impairment.

**Conclusion:** Higher brain functions are frequently impaired in paediatric patients with NF1. Although many parents report such disorders, they can go undetected in some cases. Neuropsychological assessment is recommended for all paediatric patients with NF1 to detect cognitive impairment and provide early, effective rehabilitation treatment.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En 1882 Frederich von Recklinhausen describía la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) como una enfermedad genética, progresiva, multisistémica, de expresividad variable, que afecta a 1 de cada 3.000 personas<sup>1-4</sup>, comprometiendo tanto a hombres como mujeres, que se deben en el 60% de los casos a nuevas mutaciones<sup>5</sup>. El gen de la NF1 se encuentra localizado en el cromosoma 17, en la banda q11 2, y codifica para una proteína llamada neurofibromina. Debido a su gran tamaño, existen múltiples mutaciones diferentes que pueden dar lugar a fenotipos clínicos muy variados.

El diagnóstico de NF1 se realiza en aquellos pacientes que cumplen con determinados criterios clínicos propuestos por el National Institute of Health que son detallados en la [tabla 1](#). Podemos resaltar que las manifestaciones más frecuentemente observadas son las manchas café con leche, los neurofibromas, los nódulos de Lisch, los gliomas ópticos y las lesiones óseas<sup>6,7</sup>.

En los últimos años se han desarrollado estudios que pudieron objetivar que tanto la presencia de problemas de aprendizaje como de conductas disruptivas son más prevalentes en los pacientes con NF1 que en la población general<sup>8-11</sup>. En estos trabajos se pudo constatar la presencia de un nivel intelectual descendido<sup>12-14</sup>, trastornos visoperceptivos<sup>15</sup>, dificultades en la coordinación motora<sup>16,17</sup>, trastornos en el lenguaje<sup>18,19</sup> y fundamentalmente en la atención, revelando que aproximadamente el

50% de los individuos con NF1 reúnen criterios diagnósticos para el trastorno por déficit de atención (TDAH)<sup>20,21</sup>.

Si bien se han descrito en varios trabajos alteraciones neuropsicológicas en pacientes con NF1, pocos han estudiado las preocupaciones de los padres en función a dichas dificultades. En el presente estudio no solo buscamos trazar el perfil cognitivo de este grupo de pacientes, sino que además identificamos los trastornos neuropsicológicos asociados a la NF1, así como los motivos de consulta más frecuentes en relación con las funciones cognitivas superiores.

## Métodos

Efectuamos un estudio descriptivo transversal donde se incluyó a 24 pacientes con diagnóstico de NF1 según los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos en 1987 ([tabla 1](#)). Las pacientes debían tener entre 5 y 16 años, y haber consultado al Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se excluyó a aquellos pacientes que tuvieron tumor cerebral, epilepsia y/o examen neurológico patológico (hemiplejía, cuadriparesia, paraparesia, afasia, compromiso de pares craneanos).

A los fines diagnósticos para el TDAH, trastorno del lenguaje, trastorno de la coordinación motora y retraso mental, se emplearon los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM IV). El diagnóstico

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1, National Institute of Health

Se define NF1 si el paciente presenta 2 o más de los siguientes signos

- Seis o más manchas café con leche de más de 5 mm en individuos prepuberales o mayores de 15 mm después de la pubertad
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno o más neurofibromas plexiformes
- Efelides en la axila o en la región inguinal (signo de Crowe)
- Glioma del nervio óptico
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
- Una lesión ósea distintiva: displasia del ala del esferoide o pseudoartrosis de huesos largos
- Un pariente de primer grado (padre, hermano o hijo) afectado

de trastorno del aprendizaje no verbal se realizó según los criterios propuestos por Rourke.

A los pacientes que participaron del estudio se les efectuó una extensa batería neuropsicológica que fue administrada por neuropsicólogas pertenecientes al Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires. La evaluación incluyó la escala de inteligencia de Wechsler (WPSI III y WISC IV, según corresponda para la edad del paciente)<sup>22</sup>; batería neuropsicológica NEPSY II (subtest de Torres, inhibición, atención visual, estatua, copia de diseños) desarrollada por M. Korkman, U. Kirk y S. Kemp, y adaptada al español por la Universidad de Sevilla, Centro de Rehabilitación Neurológica-FIVAN y Departamento I+D Pearson Clinical & Talent Assessment; test de la figura compleja de Rey, Grooved Pegboard (desarrollado por Dr. Ronald Trites, Royal Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canadá) y Conners' Continuous Performance Test II (CPT II) elaborado por el Dr. C. Keith Conners (versión 5.2 para Windows®). Además, se solicitó a los padres que completaran las escalas de Child Behavior Check List (CBCL), escala de Conners para padres y Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF).

Para el análisis de los resultados de los coeficientes de inteligencia completa, verbal y ejecutiva de la escala de inteligencia de Wechsler, se utilizaron T-scored con una media de 100; tomándose como déficit valores por debajo de 70. En el análisis de los subtest de la Nepsy II y de la escala de inteligencia de Wechsler, se utilizaron las puntuaciones escalares, tomándose una media de 10 y valores deficitarios aquellos iguales o inferiores a 7. En las escalas CBCL, escala de Conners para padres y BRIEF se tomó una puntuación típica de 50. Por último, en el análisis de los resultados del CPT II, los mismos se tomaron como percentilos, siendo 50 el valor de corte.

A los padres se les efectuó una entrevista semiestructurada donde se recabó información sobre antecedentes prenatales, perinatales, adquisición de pautas madurativas, enfermedades acontecidas a lo largo de la vida de sus hijos, referencias sobre el rendimiento escolar desde el inicio de la escolaridad, presencia de conductas disruptivas, preocupaciones de la familia sobre aspectos observados por ellos en el ámbito familiar, en el desarrollo madurativos de sus hijos; así mismo se les solicitó que completaran las escalas de CBCL, Conners y BRIEF.

El estudio realizado ha cumplido las normas éticas del comité de investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires y de la Declaración de Helsinki de 1975, con la revisión vigente, disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>. Se solicitó a los padres el consentimiento

informado, así como el asentimiento a los niños que por su edad así lo ameritaba.

## Resultados

Se incluyó a 24 pacientes con NF1 con una edad media de 9,88 años, siendo el 58,33% de sexo masculino (14/24). Al ser interrogados los padres, mostraron preocupación en relación con el rendimiento académico y la conducta de sus hijos de la siguiente manera: problemas atencionales (58,33%), bajo rendimiento académico (25%), trastornos en la coordinación motora fina (25%) y del lenguaje (0,8%). El 33,3% de los padres refirió la existencia de 2 o más de las dificultades mencionadas y el 16,66% no mencionó problema alguno.

El promedio del nivel intelectual de escala completa (CIEC), así como el de la escala intelectual verbal y de la escala intelectual de ejecución fueron normales. Si bien los promedios generales no revelan la presencia de discrepancias entre las escalas de cociente intelectual verbal (CIV) y CIE, se ha observado que un número considerable de pacientes (37,50%) ha presentado una discrepancia significativa (más de 10 puntos escalares) entre las mismas. De los pacientes evaluados, un 4,16% (1/24) obtuvo un CIEC menor a 70 (tabla 2).

En el aspecto lingüístico, los pacientes revelaron un nivel de vocabulario y capacidad de conceptualización por debajo de la media poblacional. Así mismo el 20,83% (5/24) de los pacientes presentó un compromiso en el aspecto fonológico del lenguaje con sustitución y omisión de fonemas.

El razonamiento abstracto a partir de información visual se presentó dentro de la media poblacional.

La coordinación motora fina que pudo ser evaluada mediante el test de cubos se vio afectada en el 29,1% (7/24) del total y en el 26,08% (6/23) de los pacientes sin retraso mental.

A nivel de las funciones ejecutivas, no se constató un compromiso en inhibición, evaluado mediante los test de control inhibitorio de la NEPSY, ni planificación objetivada en la prueba de torres y estrategia de la figura de compleja de Rey. Por otra, parte se evidenciaron dificultades en la realización de dígitos en el 50% y en repetición de oraciones en el 53% de los casos, que evidenciaron un compromiso en la memoria de trabajo. Por su parte, en las pruebas de atención administradas, especialmente en el CPT, se observó la presencia de un número de omisiones y comisiones por encima de la media, así como un compromiso en la atención sostenida.

**Tabla 2** Puntuaciones de los test neuropsicológicos

Test	N	Media	DT	N (%) por debajo del punto de corte
<i>CIEC<sup>b</sup> cociente intelectual escala completo</i>	24	88,91	11,53	1 (4,16)
<i>CIV<sup>b</sup> cociente intelectual verbal</i>	24	90,08	13,92	6 (25)
<i>CIE<sup>b</sup> cociente intelectual ejecución</i>	24	91,08	13,21	6 (25)
<i>Lenguaje</i>				
Vocabulario <sup>a</sup>	24	7	2,91	16 (66)
Analogías <sup>a</sup>	16	9,62	3,48	3 (12,5)
Razonamiento con palabras <sup>a</sup>	8	7,5	1,41	5 (62,5)
Comprensión de instrucciones <sup>a</sup>	16	8	2,47	4 (25)
<i>Atención y funciones ejecutivas</i>				
INI <sup>a</sup> control inhibitorio	19	9,63	3,37	4 (21)
INS <sup>a</sup> control inhibitorio	15	10	3,16	3 (20)
INE <sup>a</sup> control inhibitorio	19	9,63	3,37	4 (21)
Torres <sup>a</sup>	15	8,93	2,28	2 (13,3)
Figura compleja de Rey (estrategia) <sup>c</sup>	13	38,46		2 (15,4)
Dígitos <sup>a</sup>	14	8,21	3,68	7 (50)
Atención visual <sup>a</sup>	6	8	3,03	2 (33,33)
Estatua <sup>a</sup>	7	9,85	2,67	1 (14,28)
Claves <sup>a</sup>	9	7,44	2,6	3 (33,33)
CPT omisiones <sup>c</sup>	19	63,36	29,28	11 (57,9)
CPT comisiones <sup>c</sup>	19	62,57	19,12	10 (52,6)
CPT detectabilidad <sup>c</sup>	19	57,26	22,48	7 (36,8)
CPT beta <sup>c</sup>	19	45,73	17,31	7 (36,8)
CPT Hit RT <sup>c</sup>	19	58,68	34,98	11 (57,9)
CPT Hit RT BC <sup>c</sup>	19	46,57	25,61	10 (52,6)
CPT Hit SE BC <sup>c</sup>	19	47,15	23,54	10 (52,6)
<i>Memoria</i>				
Memoria narrativa libre <sup>a</sup> (verbal)	23	9,21	3,42	5 (21,7)
Memoria narrativa con pistas <sup>a</sup> (verbal)	21	10,04	3,23	3 (14,28)
Repetición de oraciones <sup>a</sup> (verbal)	17	7,17	2,27	9 (53)
Memoria de caras <sup>a</sup> (visual)	18	8,11	2,56	5 (27,77)
Figura Compleja de Rey (memoria) <sup>c</sup> (visual)	13	28,84		2 (15,4)
<i>Habilidades espaciales</i>				
Cubos <sup>a</sup> WISC	24	7,41	2,99	7 (29,1)
Matrices <sup>a</sup> WISC	24	9,08	2,66	9 (37,5)
Copia de diseños <sup>a</sup>	16	8,31	4,45	3 (12,5)
Figura compleja de Rey <sup>c</sup>	13	47,38		3 (23)

CIE: cociente intelectual ejecución; CIEC: cociente intelectual escala completo; CIV: cociente intelectual verbal; CPT: Conners' Continuous Performance Test II; CPT HIT RT: hit reaction time; CPT HIT RT BC: hit reaction time block change; CPT HIT SE BC: standard error block change; INI: inhibición tiempo; INS: inhibición cambio; INE: inhibición errores.

<sup>a</sup> Puntuación escalar. Media 10 (DS 1).

<sup>b</sup> T-scored. Media 100 (DS 10).

<sup>c</sup> Percentil.

Por otro lado, pudimos observar que el 4,16% de la población reunió criterios diagnósticos para retraso mental, el 33,33% presentó un trastorno del aprendizaje de predominio no verbal (TANV); el 58,33% reunió criterios diagnósticos para un TDAH. Por último, el 30% de los pacientes con NF1 y TDAH manifestó otro trastorno neuropsicológico asociado, siendo el TANV (21%) y el trastorno expresivo del lenguaje (8%) los más frecuentes. Es importante destacar que el 96% de nuestros pacientes mostró dificultades en al menos una de las áreas evaluadas, el 29,16% de los pacientes presentó alguna comorbilidad y solamente el 4% obtuvo una evaluación neuropsicológica normal.

En la [tablas 2 y 3](#) se describen las medias obtenidas en las pruebas neuropsicológicas y en las escalas administradas respectivamente.

## Discusión

En primera instancia, pudimos observar que los padres suelen tener una buena percepción de los problemas atencionales de sus hijos, dado que el porcentaje de padres que consulta por dicha dificultad coincide con el porcentaje de niños que reúne criterios diagnósticos para TDAH. Del mismo

**Tabla 3** Puntuaciones de las escalas

Escalas	N	Media	DT	N (%) por debajo del punto de corte
Índice aislamiento (CBCL) <sup>a</sup>	21	55,61	6,83	6 (28,6)
Índice psicossomático (CBCL) <sup>a</sup>	21	61,23	7,59	7 (33,3)
Índice depresión ansiedad (CBCL) <sup>a</sup>	21	58,38	8,07	6 (28,6)
Índice problemas sociales (CBCL) <sup>a</sup>	21	61,04	7,37	7 (33,3)
Índice problemas de pensamiento (CBCL) <sup>a</sup>	21	55,52	6,16	6 (28,6)
Índice problemas atencionales (CBCL) <sup>a</sup>	21	61,38	8,61	8 (38,1)
Índice conducta delictiva (CBCL) <sup>a</sup>	21	56,28	7,7	4 (19)
Índice conducta agresiva (CBCL) <sup>a</sup>	21	57,19	6,55	4 (19)
Índice inatención (Conners) <sup>a</sup>	20	58,25	14,56	12 (60)
Índice hiperactividad (Conners) <sup>a</sup>	20	65,6	16,67	13 (65)
Índice de oposicionismo (Conners) <sup>a</sup>	20	59,8	17,86	6 (30)
Índice TDAH (Conners) <sup>a</sup>	20	66,05	14,48	13 (65)
Índice metacognitivo (BRIEF) <sup>a</sup>	19	57	11	5 (26,3)
Índice de regulación de comportamiento (BRIEF) <sup>a</sup>	19	53,05	11,27	4 (21)

BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; CBCL: Child Behavior Check List; Conners: escala de Conners para padres.

<sup>a</sup> Puntuación típica. Media 50 (DS 10).

modo sucede con los trastornos en la coordinación motora referidos en un 25%, como motivo de consulta, contra el 26,08% de individuos sin retraso mental que mostraron un compromiso en las pruebas administradas. En contraposición, los padres suelen subestimar las dificultades en el lenguaje, refiriéndolas como motivo de consulta en tan solo un 0,8% de los casos, cuando el porcentaje de pacientes en nuestra población con dicha afección fue del 20,83%.

Coincidiendo con la bibliografía, la prevalencia de retraso mental es levemente superior en la NF1 respecto de la población general, aunque suele presentarse en un bajo porcentaje (entre un 6 y un 8%)<sup>23-25</sup>. Es importante destacar que el funcionamiento intelectual global de los pacientes con NF1 suele ubicarse levemente por debajo de la media poblacional<sup>13</sup>. En este estudio constatamos la presencia de una discrepancia entre significativa entre la escala verbal (CIV) y no verbal (CIE) en el 37,50% de los pacientes, lo cual coincide con estudios previos<sup>26</sup>. Hemos observado que dicha discrepancia se dispersa en ambas direcciones, tanto a favor de la escala verbal, como no verbal<sup>27</sup>. Probablemente, constituya esta una de las causas de encontrar un fenotipo cognitivo tan variable en los pacientes con NF1, con la presencia de déficits verbales en algunos casos y no verbales en otros<sup>28-30</sup>.

Teniendo en cuenta la bibliografía y los resultados obtenidos en nuestro trabajo, la prevalencia de TDAH en los niños con NF1 resulta más controvertida<sup>31,32</sup>. En el estudio de Hyman et al., si bien se refiere un índice de TDAH menor (38,3%), se observó, al igual que en nuestro trabajo, que aproximadamente un 63% de los niños con NF1 tienen un compromiso en la atención sostenida. Un hecho interesante es que no se ha encontrado un compromiso significativo en funciones ejecutivas en los pacientes con NF1. Por otro lado, pudimos observar que las dificultades en el planeamiento de la respuesta ante estímulos complejos encontrada en pacientes con NF1 no se explicaron por la presencia de un TDAH. Por esta razón, podríamos decir que a partir de dichos hallazgos sería plausible suponer que el TDAH en la NF1 adoptaría características clínicas diversas

y tendrían un basamento neurocognitivo diferente del que tienen los pacientes con TDAH sin NF1.

En la mayoría de los estudios publicados se hace referencia a los déficits visuoespaciales y perceptivos, tal como lo hemos observado en nuestro estudio. En relación con las habilidades motoras, se han detectado dificultades en la motricidad fina del miembro superior dominante<sup>33</sup>. No obstante estos hallazgos, son pocos los estudios que refieren la presencia de TANV en dicha población, tal vez como consecuencia del subdiagnóstico de dicho trastorno existente en la actualidad. Consideramos importante tener presente esta asociación dado que en nuestro trabajo uno de cada 3 niños presentó un TANV.

En cuanto a las habilidades verbales, observamos que los pacientes con NF1 muestran descendido su vocabulario y capacidad de conceptualización<sup>34</sup>. No hemos encontrado dificultades en el razonamiento verbal, en la capacidad para establecer analogías verbales, ni alteraciones en la memoria verbal. A partir de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, creemos que sería oportuno solicitar en estos pacientes una evaluación neurolingüística, más aún si consideramos que estas dificultades son subestimadas por los padres.

Por último, es importante destacar que el 96% de nuestros pacientes ha mostrado dificultades en al menos una de las áreas evaluadas, el 29,16% de los pacientes presentó alguna comorbilidad y solamente el 4% obtuvo una evaluación neuropsicológica normal. Por esta razón, creemos que existe una alta prevalencia de trastornos neuropsicológicos en los pacientes con NF1 y si bien los padres suelen detectar algunas dificultades, se ha observado que otras son subestimadas. Por tal motivo, teniendo en cuenta la alta frecuencia de trastornos cognitivos en pacientes con NF1, los cuales muchas veces son subestimados por la familia, creemos conveniente que en el seguimiento neurológico, todos los pacientes con NF1 cuenten con una evaluación neuropsicológica que permita detectar dificultades cognitivas existentes y así poder elaborar estrategias terapéuticas precoces.

## Autoría

Los Dres. Vaucheret Paz y Puga y las Lic. Lopez Ballent y García Basalo han participado en la concepción y diseño del trabajo.

Las Lic. Lopez Ballent, García Basalo y Baliarda realizaron los test psicométricos y en conjunto con los Dres. Vaucheret Paz y Puga recolectaron los datos.

Los Dres. Vaucheret Paz y Puga efectuaron el análisis estadístico del trabajo.

Los Dres. Vaucheret Paz, Puga, Ilari, Agosta y la Lic. López Ballent efectuaron la interpretación de los resultados.

La redacción del trabajo estuvo a cargo del Dr. Esteban Vaucheret, la Lic. Lopez Ballent y la Dra. Ilari. Mientras que la revisión crítica del contenido fue realizada por todos los autores.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito no presentan conflictos de interés.

## Agradecimientos

A la Asociación Argentina de Neurofibromatosis por su colaboración.

## Bibliografía

- Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999;89:1–6.
- Yeates D. *Textbook of pediatric neuropsychology: Research, theory, and practice.* 1st ed. New York: Guilford Press; 2000. p. 149–70.
- Rowbotham I, Pit-ten Cate IM, Sonuga-Barke EJS, Huijbregts SCJ. Cognitive control in adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology.* 2009;23:50–60.
- Moore BD, Ater JL, Needle MN, Slopis J, Copeland DR. Neuropsychological profile of children with neurofibromatosis, brain tumor, or both. *J Child Neurol.* 1994;9:368–77.
- Hyman SL, Arthur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: Subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:973–7.
- Aicardi J. *Diseases of the nervous system in childhood.* 2nd ed. London: Mac Keith Press; 1998. p. 131–6.
- Young H, Hyman S, North K. Neurofibromatosis 1: Clinical review and exceptions to the rules. *J Child Neurol.* 2002;17:613–21.
- Ozonoff S. Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999;89:45–52.
- Cutting LE, Materek A, Cole CAS, Levine TM, Mahone EM. Effects of fluency, oral language, and executive function on reading comprehension performance. *Ann Dyslexia.* 2009;59:34–54.
- Cutting LE, Levine TM. Cognitive profile of children with neurofibromatosis and reading disabilities. *Child Neuropsychol.* 2010;16:417–32.
- Koth CW, Cutting LE, Denckla MB. The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol.* 2000;6:185–94.
- Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2005;65:1037–44.
- Levine TM, Materek A, Abel J, O'Donnell M, Cutting LE. Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:8–20.
- Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci.* 1996;138:125–33.
- Schrimsher GW, Billingsley RL, Slopis JM, Moore BD. Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. *Am J Med Genet A.* 2003;120:326–30.
- Billingsley RL, Slopis JM, Swank PR, Jackson EF, Moore BD. Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis, type I. *Brain Lang.* 2003;85:125–39.
- Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Schuierer G, Weglage J. Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology.* 2003;61:1725–8.
- Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, Joy P, Gibikote SV, et al. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology.* 2003;60:1139–45.
- Dilts CV, Carey JC, Kircher JC, Hoffman RO, Creel D, Ward K, et al. Children and adolescents with neurofibromatosis 1: A behavioral phenotype. *J Dev Behav Pediatr.* 1996;17:229–39.
- Rosser TL, Packer RJ. Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;3:129–36.
- Miguel CS, Chaim-Avancini TM, Silva MA, Louzã MR. Neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder: A case study and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:815–21.
- Wechsler D, Kaplan E, Fein D, Kramer J, Morris R, Delis D, Maehler A. *Wechsler intelligence scale for children.* 4th ed. San Antonio: Instrument P-Assessment, editor; 2003.
- North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Hutchins P. Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37:427–36.
- Moore BD. Potential influences on mathematical difficulties in children and adolescents with neurofibromatosis, type 1. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15:45–51.
- Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, Casaer P, Fryns JP. Neurofibromatosis type 1 in childhood: A study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genet Couns.* 1994;5:51–60.
- Iannuzzi S, Albaret J-M, Chignac C, Faure-Marie N, Barry I, Karsenty C, et al. Motor impairment in children with neurofibromatosis type 1: Effect of the comorbidity with language disorders. *Brain Dev.* 2016;38:181–7.
- Noguera-Julian A, Perez-Dueñas B, Pons M, Cambra-Lasaosa FJ, Palomeque-Rico A, Fortuny C, et al. Neurofibromatosis type 2 as a result of a de novo mutation: A case report. *Rev Neurol.* 2002;35:1030–3.
- Erdogan-Bakar E, Cinbiş M, Ozyürek H, Kiriş N, Altunbaşak S, Anlar B. Cognitive functions in neurofibromatosis type 1 patients and unaffected siblings. *Turk J Pediatr.* 2009;51:565–71.
- Acosta MT. The neurobiology of learning difficulties: neurofibromatosis type 1 as a model for researching and treating learning disorders. *Rev Neurol.* 2007;44(Suppl 2):S3–8.
- Acosta MT. Challenges of cognitive research in neurofibromatosis type 1. *Lancet Neurol.* 2013;12:1040–1.
- Roy A, Barbarot S, Roulin J-L, Charbonnier V, Fasotti L, Stalder J-F, et al. Is executive function specifically impaired in children with neurofibromatosis type 1? A neuropsychological investigation of cognitive flexibility. *Appl Neuropsychol Child.* 2014;3:94–102.

32. Roy A, Barbarot S, Charbonnier V, Gayet-Delacroix M, Stalder J-F, Roulin J-L, et al. Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology*. 2015;29:473–84.
33. Johnson B. Cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:415.
34. Schwetye KE, Gutmann DH. Cognitive and behavioral problems in children with neurofibromatosis type 1: Challenges and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:1139–52.