



ORIGINAL

Rendimiento neuropsicológico en la neurofibromatosis tipo 1



Lilia Hernández del Castillo^{a,*}, Antonio Martínez Bermejo^a,
José Antonio Portellano Pérez^b, Pilar Tirado Requero^a,
Alexandra Garriz Luis^c y Ramón Velázquez Fragua^a

^a Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Centros Nuestra Señora del Buen Consejo y Pinosierra, Madrid, España

Recibido el 2 de junio de 2016; aceptado el 24 de julio de 2016

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cociente intelectual;
Déficit cognitivo;
Dificultades de
aprendizaje;
Neurofibromatosis
tipo 1;
Rendimiento
neuropsicológico;
Escala de inteligencia
de Wechsler para
niños-IV

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno genético con manifestaciones clínicas muy variables que pueden expresarse en el sistema nervioso central y periférico, así como en piel, hueso, sistema endocrinológico y vascular. Los aspectos neuropsicológicos de la NF1 en la infancia continúan sin ser suficientemente conocidos, existiendo controversia acerca de los posibles déficits que definen el perfil cognitivo de estos niños.

Objetivo: Estudiar el rendimiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con NF1 en comparación con un grupo de control de niños sanos.

Sujetos y método: Se estudia el rendimiento neuropsicológico de un grupo de 23 niños y niñas con diagnóstico de NF1, con una edad media de 8,7 años \pm 1,39 comparado con otro grupo formado por 21 niños sanos con una edad media de 8,9 años \pm 1,41 con características socio-demográficas similares. A todos los sujetos se les aplicó la Escala de Inteligencia de Wechsler infantil (WISC-IV).

Resultados: Se observa en el grupo con NF1 un rendimiento menor que el grupo control en los índices globales del WISC-IV: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y cociente intelectual global. Únicamente en los subtest de claves y semejanzas no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Conclusión: Los resultados reflejan la existencia de alteraciones neurocognitivas sutiles y generalizadas en la muestra de niños con NF1, que afectan a la mayoría de los dominios cognitivos evaluados. Se subraya la necesidad de que reciban una atención neuropsicológica específica precoz para prevenir el mayor riesgo de presentar dificultades de aprendizaje y fracaso escolar.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lilcasti@hotmail.com (L. Hernández del Castillo).

KEYWORDS

Cognitive deficit;
Intelligence quotient;
Learning difficulties;
Neurofibromatosis
type 1;
Neuropsychological
performance;
WISC-IV

Neuropsychological performance in neurofibromatosis type 1**Abstract**

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disorder with various clinical manifestations that affect the peripheral and central nervous system, as well as the skin, bones and endocrine and vascular system. There is still insufficient knowledge of neuropsychological effects of NF1 on children, and there is some controversy about the cognitive deficits that defines the cognitive profile of patients affected by this disorder.

Aims: In this study an analysis is made of the neuropsychological performance of a group of patients affected by NF1, compared with a control group of healthy children.

Subjects and method: A comparison was made between the neuropsychological performance of a group of 23 boys and girls with a mean age of 8.7 years (+/-1.39) and diagnosed with NF1, and a control group consisting of 21 healthy children, with mean age of 8.9 years (+/- 1.41) and with similar socio-demographic characteristics. The Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) was applied to evaluate the subjects of both groups.

Results: The group of patients affected with NF1 showed a lower performance in every primary index of WISC IV: Verbal Comprehension Index, Fluid Reasoning Index, Working Memory Index, Processing Speed Index, and full Scale IQ. Only in two subscales were no statistically significant differences observed: similarities and coding.

Conclusion: The results show subtle and generalised neuropsychological alterations in the sample of children affected with NF1, which affect most of cognitive domains that have been evaluated. Proper specific and early neuropsychological treatment should be provided in order to prevent the high risk for these children of presenting learning difficulties and school failure. © 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neurofibromatosis (NF) es una enfermedad hereditaria de transmisión autonómica dominante con expresión variable, aunque en la mitad de los casos se debe a mutaciones *ex novo*. Afecta al desarrollo de los tejidos de sostén del sistema nervioso central y periférico. Se caracteriza por ser un trastorno neurocutáneo que produce alteraciones en la coloración de la piel (manchas de color «café con leche»), nervios craneales y médula espinal. También puede producir otras manifestaciones, como neurofibromas (tumores cutáneos, subcutáneos o intraespinales), dolor en los nervios afectados, crisis epilépticas, ceguera o sordera por aparición de gliomas de la vía óptica o del nervio estatoacústico o hidrocefalia por estenosis del acueducto.

La NF presenta 2 entidades diferenciadas desde el punto de vista clínico, genético y patológico, ambas englobadas dentro de los trastornos neurocutáneos o facomatosis. Una modalidad de NF es la forma periférica, conocida como NF tipo 1 (NF1) y también llamada de von Recklinghausen. La otra forma de NF es la denominada central, también conocida como NF tipo 2 o NF2¹. Al igual que la NF1, tiene también carácter hereditario, con transmisión autosómica dominante, en este caso por mutación del gen situado en el cromosoma 22q21.

La NF1 tiene una incidencia de 1 entre 3.000 a 4.000 individuos y está causada por mutaciones del gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2. Aproximadamente la mitad de los casos son mutaciones *ex novo*². El diagnóstico clínico de la NF1 exige la presencia de al menos 2 de los

criterios establecidos en 1988 por el National Institute of Health Consensus Development Conference³ (tabla 1).

La NF1 puede afectar a los procesos tempranos del desarrollo, incrementando el riesgo de presentar problemas de aprendizaje en la infancia. Aproximadamente el 80% de los niños con NF1 también presentan déficits cognitivos, con deterioro acentuado en una o más funciones cognitivas, que afectan negativamente a su rendimiento escolar y a su calidad de vida. En el pasado, estos niños eran diagnosticados de retraso mental, pero estudios más recientes confirman que

Tabla 1 Criterios diagnósticos para la NF1

El sujeto debe presentar 2 o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más manchas de color «café con leche», de al menos 0,5 cm de longitud en los niños prepúberes de al menos 1,5 cm de longitud a partir de la adolescencia
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo 1 o más neurofibromas plexiformes
3. Pecas en las axilas y/o ingles
4. Glioma en las vías ópticas
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris)
6. Una lesión ósea distintiva
Displasia del esfenoides
Displasia o adelgazamiento de la zona cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis
7. Un familiar en primer grado con NF1

Tomado de National Institutes of Health³.

solo entre el 4 y el 8% de las personas afectadas con NF1 tienen un cociente intelectual (CI) inferior a 70 puntos⁴. Dicho estudio ha evaluado el CI de una muestra de 81 niños y niñas con NF1, comparándolo con el de sus hermanos. El 61% de los niños con NF1 obtenían un CI al menos 10 puntos más bajo que el de sus hermanos. El estudio concluía afirmando que más del 70% de los niños con NF1 tenía peores resultados escolares de los que cabría esperar dada su capacidad intelectual.

Las personas con NF1 habitualmente presentan alteraciones neuropsicológicas en diversos dominios cognitivos: funciones ejecutivas, atención, visuopercepción, memoria, etc. Sin embargo, no existe suficiente consenso en la definición del perfil cognitivo de la NF1, ya que actualmente hay 2 criterios diferentes. Por un lado, se cree que el factor diferencial que define la NF1 es la presencia de déficits visuoespaciales, trastornos de atención y disfunción del sistema ejecutivo⁵. Y, por otro lado, se hace hincapié en la presencia habitual de déficits de lenguaje, junto a los déficits visuoespaciales, atencionales y de funcionamiento ejecutivo. Algunos estudios evidencian que, como resultado de las alteraciones neuropsicológicas descritas, entre el 30 y el 65% de los niños con NF1 presenta problemas de aprendizaje escolar que afectan a lectura, la escritura, la ortografía, las matemáticas y el lenguaje^{6,7}.

El objetivo de esta investigación es conocer la capacidad intelectual global en niños con NF1, así como su rendimiento en los diferentes dominios cognitivos evaluados a través de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV).

Sujetos y método

Muestras

Grupo experimental neurofibromatosis tipo 1 (GNF1)

Formado por 23 niños (8 niños y 15 niñas) con diagnóstico de NF1. La edad media era de 8,7 años \pm 1,39. Los participantes fueron seleccionados entre los pacientes que acudieron al Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Los criterios de inclusión del GNF1 fueron los siguientes: diagnóstico confirmado de NF1, rango de edad entre 6 a 10 años, no presentar otras patologías sensoriales, neurológicas o psiquiátricas asociadas y no recibir tratamiento psicofarmacológico en el momento de la evaluación.

Grupo control

Formado por 21 niños sanos (8 niños y 13 niñas). La edad media era de 8,9 años \pm 1,41. Los participantes fueron seleccionados en dos centros escolares situados en la zona norte de la ciudad de Madrid. Los criterios de inclusión fueron: rango de edad entre 6 y 10 años, características sociodemográficas similares a las del GNF1, no presentar alteraciones sensoriales, neurológicas o psiquiátricas y no recibir tratamiento psicofarmacológico en el momento de la evaluación neuropsicológica.

Pruebas aplicadas

A todos los participantes en el estudio se les aplicó de manera individual la versión completa de la WISC-IV, en su

adaptación española⁸. Esta prueba permite la evaluación del CI global, así como el rendimiento en diferentes dominios cognitivos: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.

Procedimiento

La evaluación del GNF1 se llevó a cabo en las dependencias del Servicio de Neuropediatría del Hospital Universitario La Paz de Madrid, mediante cita previa concertada. La investigación había sido aprobada por el Comité Ético del Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz. El GC fue evaluado en las dependencias del Departamento de Orientación Escolar de 2 colegios situados en la zona norte de la ciudad de Madrid (Colegio Nuestra Señora del Buen Consejo y Colegio Internacional Pinosierra), realizándose la evaluación en sesiones matinales de manera individualizada. El análisis estadístico de los datos fue realizado por el Servicio de Bioestadística del Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico mediante el programa SPSS versión 11.5.

Resultados

El grupo de niños con NF1 tiene un rendimiento cognitivo inferior al GC en los 5 índices globales del WISC-IV: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y CI global. El GNF1 obtiene peor rendimiento que el GC en todos los subtest del WISC-IV, excepto en los subtest de claves y semejanzas, donde no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los resultados pueden verse en la [tabla 2](#).

Discusión

En esta investigación se ha estudiado el rendimiento cognitivo de un grupo de niños y niñas con diagnóstico de NF1 comparado con otro grupo de niños y niñas sanos, con características sociodemográficas similares. Se han observado diferencias significativas en todas las escalas globales y en 12 de los 14 subtest de la prueba de WISC-IV, obteniendo los niños y las niñas con NF1 peores resultados que los sujetos del GC.

El CI del GNF1 está situado en el umbral bajo de la normalidad psicométrica, siendo significativamente inferior al del GC, ya que ha obtenido un CI de 31 puntos por debajo del GC. No es suficiente disponer de un CI situado dentro de la normalidad para justificar que el rendimiento cognitivo sea proporcional. La capacidad intelectual y el rendimiento cognitivo no siempre están situados en el mismo nivel, ya que pueden existir puntos débiles en el perfil cognitivo que limiten el rendimiento del sujeto. Por otra parte, se acepta que junto a la inteligencia entendida como un factor global, existen diferentes capacidades intelectuales específicas con distinto nivel de desarrollo, lo que se denomina inteligencias múltiples^{9,10}.

Tabla 2 Resultados en la escala de inteligencia para niños. WISC-IV

	GNF1		GC		P
	□	DT	□	DT	
Cubos	23,09	8,58	30,86	10,14	0,007**
Semejanzas	15,35	5,88	20,29	7,55	0,42 NS
Dígitos	11,91	1,73	15,90	3,09	0,000***
Conceptos	13,22	3,23	17,24	3,06	0,000***
Claves	35,04	6,49	37,48	11,82	0,346 NS
Vocabulario	28,91	8,81	35,76	9,78	0,016*
Letras y números	13,38	3,65	15,52	5,11	0,046*
Matrices	15,65	5,74	20,57	4,03	0,005**
Comprensión	15,48	4,99	22,43	6,99	0,001**
Búsqueda de símbolos	14,61	6,84	20,76	5,70	0,002**
Figuras incompletas	17,04	5,45	21,40	4,26	0,009**
Información	14,32	3,71	18,10	4,75	0,009**
Aritmética	17,14	3,24	21,75	4,90	0,001**
Adivinanzas	8,10	3,03	13,40	3,85	0,000***
Comprensión verbal	34,14	13,33	42,00	7,94	0,000***
Razonamiento perceptivo	30,57	14,83	37,45	5,99	0,000***
Memoria de trabajo	21,48	14,58	24,65	6,93	0,010*
Velocidad de procesamiento	20,10	22,11	20,50	5,20	0,007**
Cociente intelectual total	92,71	11,40	124,19	19,02	0,000***

NS: diferencia no significativa.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Las primeras publicaciones sobre el nivel mental de los niños afectados con NF1 mostraban diferencias cognitivas mucho mayores que los estudios más recientes. Así, Mulvihill informó que el CI promedio en una muestra de 20 pacientes afectados por NF1 era de 45 puntos¹¹. Estudios realizados más recientemente no han avalado dichas diferencias, sino que sitúan el CI de los niños con NF1 dentro de niveles más próximos a la normalidad. En esta línea, una investigación tan solo encontró un 6% de niños con NF1 con CI significativamente inferior a la media¹².

En nuestro estudio, el rendimiento en todos los dominios cognitivos de los niños con NF evaluados mediante la prueba WISC-IV se sitúa por debajo del rendimiento del GC, exceptuando el rendimiento en los subtest de claves y semejanzas. Estos resultados no son plenamente coincidentes con otras investigaciones; Cutting y Levine afirman que el perfil cognitivo con NF1 se caracteriza como un trastorno «no verbal», ya que la mayoría de los sujetos con NF1 muestran alteraciones visuoperceptivas (específicamente visuoespaciales)¹³. Sin embargo, las dificultades verbales y de aprendizaje escolar, lectura y escritura también son habituales en la NF-1¹⁴. En nuestra investigación se hacen patentes alteraciones tanto verbales como no verbales, que afectan de manera generalizada al rendimiento cognitivo de los niños con diagnóstico de NF1.

Otros dominios cognitivos como el funcionamiento ejecutivo, que permite elaborar los procesos de razonamiento más complejos y organizar la conducta dirigida al logro de metas, también suelen estar afectados en los niños con NF1. Los resultados de nuestro estudio están en consonancia con los de otros autores, que también han encontrado

dificultades de razonamiento e incapacidad para formar conceptos en niños con NF1; en la WISC-IV se han encontrado rendimientos deficitarios en los subtest de comprensión, semejanzas, figuras incompletas, aritmética o historietas¹⁵. En nuestro estudio, los índices de razonamiento perceptivo y de memoria de trabajo del GNF1 están situados por debajo del GC. Ambos índices guardan una estrecha relación con el grado de eficiencia de las funciones ejecutivas.

La mayoría de los estudios sobre niños con NF1 reflejan peores resultados en muchos de las pruebas que evalúan el rendimiento cognitivo, en comparación con el GC¹⁶. Sin embargo, algunos estudios discrepan de dicha afirmación. En este sentido, otras investigaciones no encontraron diferencias de rendimiento en el subtest de historietas del WISC en niños con NF1⁴. Otros, por su parte, informaron sobre los resultados del subtest de aritmética, mostrando que los niños con NF1 no presentaban déficits comparativamente con un grupo de niños no afectados por dicha enfermedad. De este modo, los resultados de este último estudio discrepan de los datos obtenidos en nuestra investigación, ya que se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en el subtest de aritmética¹⁷.

Uno de los dominios cognitivos que han sido más estudiados en la NF1 es la atención. Los estudios realizados por Watt et al.¹⁸ confirman que los niños afectados presentan dificultades en la realización de tareas que exigen atención sostenida. En nuestra investigación se confirma este hecho, ya que en los subtest que requieren un mayor nivel de atención sostenida (figuras incompletas, dígitos y búsqueda de símbolos) ha sido peor el rendimiento del GNF1. Hay que recordar que la atención es el mecanismo mediante el

que accede la información al sistema nervioso, por lo que sus alteraciones dificultan el aprendizaje y la consolidación de la memoria. Otros dominios cognitivos, como la memoria y el lenguaje, no resultan tan afectados en la NF1^{19,20}.

En conclusión, nuestro estudio pone de manifiesto la presencia de alteraciones cognitivas generalizadas en el grupo de NF1. Junto a una disminución del rendimiento cognitivo, evaluado mediante el CI global, se observa un déficit significativo en todos los dominios cognitivos evaluados. Estos resultados sugieren la conveniencia de que se preste una atención especial a los niños y niñas con NF1 durante el periodo escolar, ya que presentan mayor riesgo de presentar dificultades de aprendizaje. La identificación precoz de los niños con diagnóstico de NF1, así como su evaluación neuropsicológica y la preparación de programas de estimulación cognitiva, pueden mejorar sus expectativas académicas y disminuir el riesgo de fracaso escolar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wallace MR, Marchuk DA, Anderson LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM. Type 1 neurofibromatosis gene: Identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 1990;249:181-6.
- Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*. 1990;13 Supl 1:S187-92, 62.
- National Institutes of Health. Consensus development conference statement: neurofibromatosis. Bethesda, USA, 1987; July: 13-15.
- Hyman SL, Shores EA, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65:1037-44.
- Descheemaeker MJ, Plasschaert E, Frijns JP, Legius E. Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *J Intellect Disabil Res*. 2013;57 Supl 9:S874-86.
- Isenberg JC, Tmepler A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2013;28 Supl 1:S45-9.
- Hyman SL, Shores EA, 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.
- Wechsler D. WISC-IV. Escala de Inteligencia para niños-IV. Madrid: Pearson; 2012.
- Ferrándiz C, Prieto MD, Bermejo MR, Ferrando M. Fundamentos psicopedagógicos de las inteligencias múltiples. *Revista Española de Pedagogía*. 2006;64:5-19.
- Gardner H. Multiple intelligences. New York: New Horizons. Basic Books; 2006.
- Mulvihill JJ. Introduction and history. En: Rubenstein AE, Korf BR, editores. *Neurofibromatosis: A handbook for patients, families, and health-care professionals*. New York: Thieme Medical Publishers; 1990. p. 2-12.
- Ferner RE, Hughes RAC, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci*. 1996;138:125-33.
- Cutting LE, Levine TM. Cognitive profile of children with neurofibromatosis and reading disabilities. *Child Neuropsychol*. 2010;16:417-32.
- Krab LC, Aarsen FD, Goede-Bolder A, Castman-Berrevoesta A. Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *J Child Neurol*. 2008;23:1002-10.
- Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- Erdogan-Bakar E, Cinbis M, Ozyurek H, Kiris N, Altunbask S, Anlar B. Cognitive functions in neurofibromatosis type 1 patients and unaffected sibilings. *Turk J Pediatr*. 2009;51:564-71.
- Hofman KJ, Harris EL, Bryan RN, Denckla. Neurofibromatosis type 1: The cognitive phenotype. *J Pediatr*. 1994;124:1-8.
- Watt SE, Shores EA, North KN. An examination of lexical and sublexical reading skills in children with type 1. *Child Neuropsychol*. 2008;14:401-18.
- Koth CW, Cutting LE, Denckla MB. The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol*. 2000;6:185-94.
- Moore BD, Slopis JM, Jackson de Winter AE, Leeds NE. Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: Relation to neuropsychological status. *Neurology*. 2000;54:914-20.