



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

SIER



SISTEMA DE INFORMACIÓN
SOBRE ENFERMEDADES RARAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

IER - 2103

**Informe breve sobre
Enfermedades Raras**

Neurofibromatosis tipo 1

Noviembre 2021

Puede acceder a información relacionada en www.murciasalud.es/sier.
Si desea suscribirse a otros documentos de la serie, solicítelo por
correo electrónico a sier@listas.carm.es.



Neurofibromatosis tipo 1. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2103.

FUENTES DE INFORMACIÓN:

Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca
Registro Regional del CMBD. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Murcia.
Unidad de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
Bases de datos de discapacidad y dependencia. Instituto Murciano de Acción Social (IMAS).
Registro de derivación de pacientes a otras Comunidades Autónomas. Servicio Murciano de Salud.
Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca. Murcia
Unidad de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca Virgen Arrixaca. Murcia.
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.
Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia
Base de datos de prescripción de Medicamentos Extranjeros.
Asociación de pacientes

EDITA:

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.
sier@listas.carm.es

CITA RECOMENDADA:

Neurofibromatosis tipo 1. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2103. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Murcia: Consejería de Salud; 2021.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales que han aportado, directamente o a través de las diferentes fuentes de información, los datos necesarios para la elaboración de este documento técnico.
A Encarna Guillén, de la Sección de Genética Médica del Hospital V. Arrixaca por su ayuda y los comentarios aportados durante la revisión de este documento.

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.

Antes de imprimir este documento, piense si es necesario. Puede imprimirse en blanco y negro.



Resumen

Introducción: La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) (ORPHA: 636; OMIM #162200) es una enfermedad genética rara, cuya prevalencia estimada es de 1 caso por cada 3.000 a 5.000 personas. Este trastorno se debe mayoritariamente a variantes patogénicas en el gen *NF1* que codifica para la proteína neurofibromina, que actúa como supresora tumoral. La enfermedad, cuya gravedad es muy variable entre los pacientes, puede afectar a múltiples sistemas, siendo las manifestaciones dermatológicas y del sistema nervioso las más comunes. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de afectados por esta enfermedad en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, genéticas, clínicas y grado de discapacidad y dependencia.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de Neurofibromatosis tipo 1 (código 237.71 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código Q85.01 de la CIE10-ES) a 31 de diciembre del año 2019. Se excluyen del estudio aquellos que a esta fecha hayan fallecido o no residan en la RM. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para la confirmación del diagnóstico y completar la información de las variables de interés.

Resultados: El número de personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de NF1 es de 282 (tasa de prevalencia de 1,87 casos por 10.000 habitantes), de los cuales el 53,9% corresponden a mujeres. La edad media de todos los pacientes es de 30,6 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 17,5 años. Se obtuvo información genética en el 79,4% de los casos (n=224), correspondiéndose el 50,9% a variantes patogénicas *de novo*. Algunas de las manifestaciones más frecuentes fueron las manchas café con leche (84,4%), seguido de los neurofibromas (59,6%). Por último, el 31,6% de los casos analizados tienen reconocida la situación de discapacidad y el 8,5% la de dependencia.



Contenido

1. Introducción	1
2. Metodología	2
3. Resultados	3
3.1. Prevalencia. Análisis por edad y área de salud de residencia.....	3
3.2. Antecedentes familiares de la enfermedad.....	4
3.3. Manifestaciones clínicas más frecuentes.....	5
3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.	6
3.5. Fuentes de información.	8
4. Discusión	10
5. Bibliografía	11

Abreviaturas

CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición

CREM: Centro Regional de Estadística de Murcia

DE: Desviación Estándar

ER: Enfermedad/es Rara/s

NF1: Neurofibromatosis tipo 1

RM: Región de Murcia

SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia



1. Introducción

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) (ORPHA 636; OMIM #162200), también denominada enfermedad de Von Recklinghausen, es una enfermedad genética rara con un patrón de herencia autosómico dominante. En la mitad de los afectados esta patología es heredada, mientras que en el otro 50% de los casos se origina en ausencia de antecedentes familiares por variantes patogénicas espontáneas o *de novo*¹⁻⁶.

La enfermedad está ocasionada mayoritariamente por una variante patogénica en el gen *NF1*, localizado en el cromosoma 17 (17q11.2) (raramente, en el 5% de casos, por una microdelección 17q11.2), lo que produce una alteración en la síntesis de la proteína neurofibromina. Ésta actúa como supresora tumoral al modular el crecimiento y proliferación celular, y su alteración conduce, por tanto, a la desregulación de este proceso o tumorigénesis^{1-3,6-12}.

Respecto a su incidencia, se estima en un caso por cada 2.000-3.000 recién nacidos, mientras que su prevalencia se sitúa alrededor de 1 afecto por cada 3.000 a 5.000 personas, sin diferencias entre sexos^{1,5,6,9,12-16}.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, cabe mencionar que el tipo y gravedad de éstas pueden ser muy variables de un paciente a otro, incluso en personas afectadas de una misma familia^{1,6,11,17}. La enfermedad comprende manifestaciones muy diversas tales como manchas café con leche, efélides axilares e inguinales, neurofibromas, nódulos de Lisch, alteraciones esqueléticas, dificultades de aprendizaje, alteraciones conductuales, o un mayor riesgo en el desarrollo de ciertas neoplasias malignas, entre otros^{1,2,6,9,11,17-20}.

El diagnóstico de la NF1 se basa en la presencia de dos o más criterios que fueron establecidos en la Conferencia de Desarrollo de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en el año 1987, y que incluye: seis o más máculas café con leche, pecas axilares o inguinales, glioma del nervio óptico, dos o más nódulos de Lisch (harmatomas de iris), dos o más neurofibromas cutáneos o un neurofibroma plexiforme, displasia ósea distintiva (displasia esfenoidal o adelgazamiento cortical de hueso largo con o sin pseudo-artrosis), y un pariente de primer grado con NF1^{1,6,21-23}. También es de gran importancia el estudio genético, pudiendo ser empleado en la identificación del defecto molecular en la etapa postnatal, prenatal o preimplantacional^{1,6,17,23}.

Respecto al tratamiento, requiere de un seguimiento por parte de un equipo multidisciplinar debido al carácter crónico y la afectación sistémica progresiva de la enfermedad^{1,6,18}. En cuanto al pronóstico, cabe señalar que la gravedad de esta patología es muy variable, existiendo factores como la existencia de complicaciones multisistémicas, neoplasias malignas o enfermedad vascular que asocian un aumento de la morbimortalidad^{1,15,17,24-27}.

Este informe tiene como objetivo conocer la prevalencia y principales características demográficas, genéticas y clínicas de aquellas personas diagnosticadas de Neurofibromatosis tipo 1 en la RM, así como la discapacidad y dependencia reconocida a partir de los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm).



2. Metodología

Fecha de estudio / fecha de prevalencia: 31/12/2019

Población de estudio: Personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de Neurofibromatosis tipo 1 (códigos 237.71 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica -CIE9MC-, código Q85.01 de la 10ª revisión en Español-CIE10-ES-, ORPHA 636, OMIM #162200, SNOMED 92824003), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2019.

Criterios de exclusión: Personas fallecidas o no residentes en la RM en la fecha de estudio.

Funcionamiento del SIERrm: Constituye un registro de base poblacional sobre enfermedades raras (ER) en la RM. Entre sus objetivos está estimar la magnitud de personas con alguna de estas enfermedades, su distribución espacio-temporal, así como conocer el impacto que tienen en su calidad de vida.

Para la detección de casos sospechosos, el SIERrm cuenta con cerca de 50 fuentes de información y un listado de códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y su equivalencia de códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016). Las fuentes que aportan información específicamente para este análisis se recogen en el apartado de resultados.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada. Para este informe, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico como completar algunas de las variables de análisis.

Variables de análisis: Sexo, edad (en el momento de la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2019), país de nacimiento, área de salud de residencia, antecedentes familiares, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio, y fuentes de información que incorporan los casos.

Discapacidad y dependencia: Consideramos discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%^{28,29}, diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (\geq al 75%). Para la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)³⁰.

Análisis estadístico: Las diferencias de promedios de las variables numéricas se evalúan con la prueba t-Student, considerándose significativa una $p < 0.05$. Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 10.000 se ha utilizado la población a 1 de enero de 2020 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)³¹. Para los análisis se emplea el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

3. Resultados

3.1. Prevalencia. Análisis por edad y área de salud de residencia.

A 31 de diciembre del 2019, el número de personas vivas y residentes en la RM con un diagnóstico confirmado de NF1 es de 282, lo que supone una tasa de 1,87 casos por cada 10.000 habitantes. Cabe mencionar que 13 de las personas estudiadas se corresponden con Neurofibromatosis tipo 1-síndrome de Noonan (ORPHA 638), variante de la NF1 que presenta características de ambas enfermedades³².

Del total de casos analizados, el 53,9% son mujeres y en el 95,4% de todos los casos el país de nacimiento es España (Tabla 1).

La media de edad de los afectados es de 30,6 años, 29,1 en hombres y 31,9 años en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,24$). La edad media en el momento de la detección de la enfermedad es de 17,5 años (tabla 1), 17,0 en hombres y 18,0 años en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,61$). Además, cerca del 60% de los casos ($n=168$), fueron detectados antes de los 18 años.

Tabla 1. Características de las personas con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1. Región de Murcia, 2019.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos (%)	152 (53,9)	130 (46,1)	282 (100,0)
Tasa prevalencia*	2,01	1,72	1,87
País nacimiento España (%)	144 (94,7)	125 (96,2)	269 (95,4)
Edad (años) a la detección			
Media \pm DE	18,0 \pm 16,1	17,0 \pm 19,4	17,5 \pm 17,7
Mediana (25-75)	14,0 (3,0-30,0)	7,5 (1,0-29,0)	11,0 (2,0-30,0)
Edad (años) a 31/12/2019			
Media \pm DE	31,9 \pm 17,7	29,1 \pm 20,7	30,6 \pm 19,1
Mediana (25-75)	30,0 (17,0-46,0)	23,5 (12,0-42,0)	28,0 (14,0-44,0)

*Casos/10.000 habitantes

DE = Desviación estándar; 25-75=Percentil 25-75.

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La distribución según el área de salud de residencia (tabla 2) muestra un mayor número de casos en Murcia Oeste, Cartagena, Murcia Este y Vega Media, que se encuentran entre las áreas de salud con mayor población. No obstante, la tasa de prevalencia más alta se registra en el área de Vega Alta del Segura seguida de Murcia Oeste con 2,7 y 2,3 casos por 10.000 personas respectivamente, siendo el área del Noroeste la que registra la cifra menor (1,3 afectados por 10.000 habitantes). No obstante, hay que tener precaución con la interpretación de estos datos dado el tamaño de la población de estudio.

Tabla 2. Distribución de las personas con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 por áreas de salud de residencia. Región de Murcia, 2019.

	Mujeres		Hombres		Total	
	Nº casos	Tasa prevalencia*	Nº casos	Tasa prevalencia*	Nº casos	Tasa prevalencia*
Área I: Murcia Oeste	32	2,4	31	2,3	63	2,3
Área II: Cartagena	27	1,9	22	1,5	49	1,7
Área III: Lorca	17	1,9	11	1,2	28	1,6
Área IV: Noroeste	5	1,4	4	1,1	9	1,3
Área V: Altiplano	4	1,3	5	1,6	9	1,5
Área VI: Vega Media	24	1,7	19	1,4	43	1,6
Área VII: Murcia Este	24	2,3	19	1,9	43	2,1
Área VIII: Mar Menor	10	1,9	13	2,3	23	2,1
Área IX: Vega Alta	9	3,3	6	2,2	15	2,7
Total	152	2,0	130	1,7	282	1,9

*Casos/10.000 habitantes

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.2. Antecedentes familiares de la enfermedad.

En el 79,4% (n=224) de las personas incluidas en el análisis se cuenta con información sobre antecedentes familiares, existiendo constancia de historia familiar de afectos por NF1 y/o clínica sugestiva de la misma en el 49,1% de ellos (n=110), mientras que en el 50,9% de los casos restantes (n=114) se considera que la enfermedad está ocasionada por variantes patogénicas *de novo* (Tabla 3).

A su vez, dentro del primer grupo (personas con historia familiar conocida de la enfermedad), en el 51,8% la variante patogénica o mutación fue heredada por vía materna y en el 48,2% era el padre el progenitor trasmisor de la alteración genética. En la tabla 3 se muestra la distribución de casos según sexo de las personas estudiadas.

Tabla 3. Antecedentes familiares de NF1 según sexo de las personas afectadas. Región de Murcia, 2019.

Antecedentes familiares	Mujeres			Hombres		
	Nº pacientes	% sobre total	% sobre AF conocidos	Nº pacientes	% sobre total	% sobre AF conocidos
Origen materno	32	21,1	26,0	25	19,2	24,7
Origen paterno	31	20,3	25,2	22	16,9	21,8
<i>De novo</i>	60	39,5	48,8	54	41,5	53,5
Sin información	29	19,1	-	29	22,3	-
Total	152	100,0	100,0	130	100,0	100,0

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.3. Manifestaciones clínicas más frecuentes.

En la tabla 4 se muestran alguna de las manifestaciones más comunes entre las personas con diagnóstico de NF1. Las manchas café con leche fueron las que se registraron con mayor frecuencia en el 84,4% de los casos (n=238), seguida de los neurofibromas en el 59,6% (n=168), o las efélides en el 50,3% de los pacientes. Otras manifestaciones comunes consistieron en los nódulos de Lisch (33,0%) o las dificultades de aprendizaje y/o déficit cognitivo en cerca de un tercio de los afectados por la enfermedad (Tabla 4).

Por otro lado, en el 3,9% constaba alguna cardiopatía congénita relacionada (tabla 4), mientras que en el 2,1% existía información de pseudoartrosis (n=6) y en el 0,7% de displasia del esfenoides. En relación a las neoplasias malignas, algunas de las que se detectaron consistieron en astrocitomas (2,5%), tumores malignos de la vaina tendinosa (1,4%), feocromocitoma (cerca al 1%), o cáncer de mama (3,3% de las mujeres estudiadas).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en personas con NF 1. Región de Murcia, 2019.

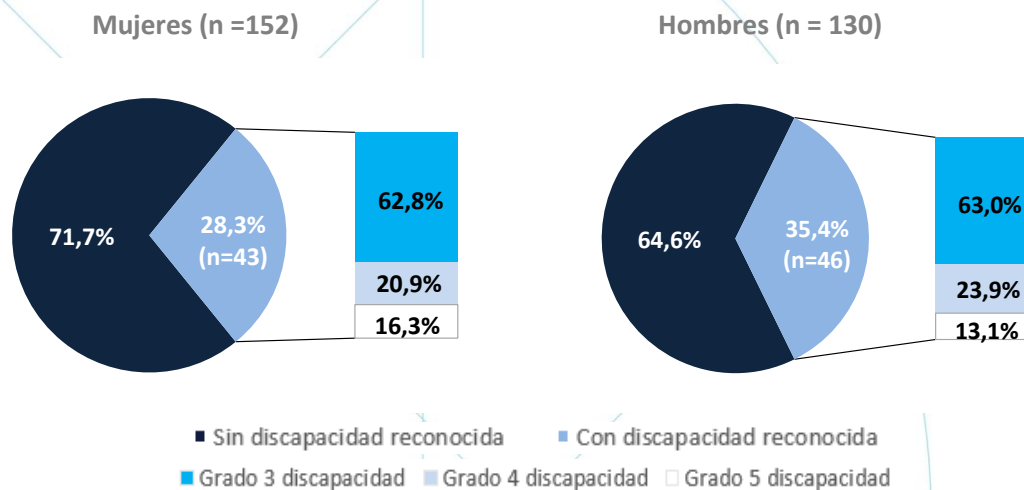
Manifestaciones clínicas	Mujeres N (%)	Hombres N (%)	Total N (%)
Cutáneas			
Manchas café con leche	129 (84,9)	109 (83,8)	238 (84,4)
Efélides axilares y/o inguinales	74 (48,7)	68 (52,3)	142 (50,3)
Neurofibromas	104 (68,4)	64 (49,2)	168 (59,6)
Oculares			
Nódulos de Lisch	49 (32,2)	44 (33,8)	93 (33,0)
Glioma de la vía óptica	12 (7,9)	9 (6,9)	21 (7,4)
Neurológico			
Neurofibromas plexiformes	17 (11,2)	11 (8,5)	28 (9,9)
Crisis epiléptica	8 (5,3)	10 (7,7)	18 (6,4)
Cefalea	38 (25,0)	17 (13,1)	55 (19,5)
Déficit cognitivo	5 (3,3)	14 (10,8)	19 (6,7)
Dificultades de aprendizaje	35 (23,0)	54 (41,5)	89 (31,6)
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	4 (2,6)	15 (11,5)	19 (6,7)
Trastorno del espectro autista	0 (0,0)	4 (3,1)	4 (1,4)
Ansiedad/ Depresión	45 (29,6)	18 (13,8)	63 (22,3)
Óseas			
Escoliosis	32 (21,1)	26 (20,0)	58 (20,6)
Pectus excavatum	5 (3,3)	6 (4,6)	11 (3,9)
Crecimiento			
Talla baja	17 (11,2)	19 (14,6)	36 (12,8)
Macrocefalia	7 (4,6)	16 (12,3)	23 (8,2)
Cardiopatía congénita	7 (4,6)	4 (3,1)	11 (3,9)

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.

Del total de casos estudiados, el 31,6% tienen reconocimiento oficial de discapacidad. De ellos, el 62,9% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 22,5% un grado 4 (entre el 65-74%) y el 14,6% el grado 5 o máximo de discapacidad ($\geq 75\%$). Tal como muestra la figura 1, la proporción de hombres con discapacidad reconocida es algo mayor que la de mujeres, siendo prácticamente igual en ambos sexos la suma de los porcentajes con grados mayores (4 y 5).

Figura 1. Porcentaje de personas con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2019.



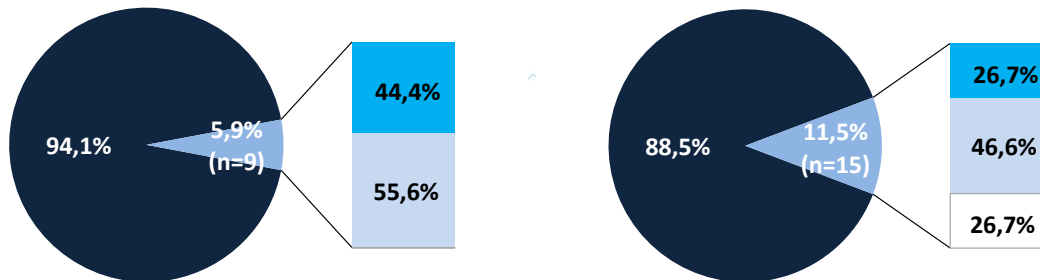
Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Respecto a la situación de dependencia, el 8,5% disponen de reconocimiento oficial, dentro de los cuales el 33,3% presenta un grado 1 o dependencia moderada, el 50,0% grado 2 o dependencia severa y el 16,7% grado 3 o gran dependencia. En la figura 2 se observa que es algo mayor el porcentaje de hombres con dependencia reconocida respecto a las mujeres, así como la proporción de ellos con grados 2 y 3.

Figura 2. Porcentaje de personas con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 con dependencia reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2019.

Mujeres (n =152)

Hombres (n = 130)



■ Sin dependencia reconocida ■ Con dependencia reconocida
■ Grado 1 dependencia ■ Grado 2 dependencia □ Grado 3 dependencia

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Para la correcta interpretación de los datos expuestos en este apartado cabe tener en cuenta el hecho de que a la fecha de prevalencia la evolución de la enfermedad es diferente entre los pacientes. Además, en este trabajo no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER a estudio.

3.5. Fuentes de información.

Las principales fuentes que han aportado información sobre Neurofibromatosis tipo 1 se muestran en la tabla 5. Hay que señalar que un mismo caso puede ser notificado por varias fuentes (tabla 6), así como que existen otras que, aunque facilitan información de interés tales como el grado de discapacidad o bien ayudan en la validación (historia clínica electrónica), no incorporan casos sospechosos al registro.

Tabla 5. Aportación de casos por fuentes de información. Región de Murcia, 2019.

Fuente de información	Número de casos
Sección de Genética Médica (SGM). Servicio de Pediatría. HCUVA.	206
Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	141
Unidad de Neuropediatría. Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	59
Base de datos de Personas con Dependencia Región de Murcia (BDPD)*	24
Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	12
Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Santa Lucía (HSL)	9
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	5
Unidad de Cardiopatías Familiares. Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	3
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Santa Lucía (HSL)	2
Servicio de Neurología. Hospital Universitario Reina Sofía (HRS)	1
Base de datos de prescripción de medicamentos extranjeros	1
Asociación de pacientes**	1
Base de datos de Personas con Discapacidad Región de Murcia	No incorpora casos, aporta discapacidad
Historia clínica electrónica	No incorpora casos, aporta información clínica

*Incorpora casos y aporta información sobre dependencia reconocida.

**Asociación daño cerebral de Murcia DACEMUR

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Tal como se observa en la tabla 6, el 48,2% de los casos se han notificado por más de una fuente de información, mientras que el 51,8% de las personas restantes se han incorporado por una sola de ellas.



**Tabla 6. Aportación de casos por combinaciones de fuentes de información.
Región de Murcia, 2019.**

Nº de fuentes (Nº casos)	Nombre de la fuente de información (FI)	Nº de personas
1 (146 casos)	Sección de Genética Médica (SGM). Servicio de Pediatría. HCUVA.	95
	Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	45
	Unidad de Neuropediatría. Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	5
	Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Santa Lucía (HSL)	1
2 (98 casos)	CMBD y SGM	44
	SGM y Unidad de Neuropediatría HCUVA	23
	SGM y BDPD	7
	CMBD y BDPD	6
	CMBD y Servicio de Neurología HSL	5
	CMBD y Unidad de Neuropediatría HCUVA	4
	CMBD y Servicio de Neurología HCUVA	3
	SGM y Servicio de Neurología HCUVA	2
	CMBD y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	2
	CMBD y Servicio de Neurología HRS	1
SGM y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1	
3 (31 casos)	CMBD, SGM y Unidad de Neuropediatría HCUVA	12
	CMBD, SGM y Servicio de Neurología HSL	4
	CMBD, SGM y BDPD	3
	SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA y BDPD	2
	SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	2
	CMBD, Unidad de Neuropediatría HCUVA y BDPD	2
	CMBD, SGM y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
	CMBD, Unidad de Neuropediatría HCUVA y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
	CMBD, SGM y Base de datos de prescripción de medicamentos extranjeros	1
	SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA y Unidad de Cardiopatías Familiares HCUVA	1
	CMBD, BDPD y Asociación de pacientes*	1
SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA y Servicio de Pediatría HSL	1	
4 (6 casos)	CMBD, SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	2
	CMBD, SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA y Unidad de Cardiopatías Familiares HCUVA	1
	CMBD, SGM, BDPD y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
	CMBD, SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA y BDPD	1
	SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA, Unidad de Cardiopatías Familiares HCUVA y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
5 (1 casos)	CMBD, SGM, Unidad de Neuropediatría HCUVA, BDPD y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1

*Asociación daño cerebral de Murcia DACEMUR

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.



4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación de la Neurofibromatosis tipo 1 en la RM, aportando una descripción de las principales características y una aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIERrm.

Al 31 de diciembre de 2019, la prevalencia de personas con la enfermedad fue de 1,87 por 10.000 habitantes, coincidiendo con diversos estudios que la sitúan alrededor de 2 casos por cada 10.000 personas^{1,5,13,33,34}. Además, el porcentaje por sexos fue muy similar, tal como se ha descrito previamente^{1,35}.

Respecto a la información genética, de aquellos casos en los que se contaban con esta información, en cerca de la mitad (49,1%) existía constancia de historia familiar previa de afectos, mientras que el 50,9% restante fueron clasificados *de novo*, compatible con la bibliografía existente^{1,4,6,16,17}.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las manchas café con leche seguidas por los neurofibromas, aunque con datos inferiores a los aportados por estudios anteriores^{4,27,35-38}, mientras que otros como el glioma de la vía óptica, la escoliosis o los déficit cognitivos y problemas de aprendizaje muestran cifras más próximas a las reportadas por otros autores^{4,12,35,39}. No obstante, cabe tener en cuenta que algunos de los datos pueden estar infraestimados según la información disponible en la historia clínica consultada. Además, a fecha de prevalencia, la edad y evolución de la enfermedad es diferente entre la población estudiada. Este aspecto es relevante ya que muchas manifestaciones tienen una importante relación con la edad, pudiendo aumentar en frecuencia y/o gravedad^{16,17,35,39}.

Por otra parte, se ha descrito en diferentes trabajos el gran impacto que tiene la enfermedad en la calidad de vida de los diagnosticados por NF1^{1,4,17,18}. Existen publicaciones que han empleado para ello instrumentos genéricos como el SF-36, el EQ-5D-5L, o el CHQ-PF50 entre otros, u otros específicos como el módulo PedsQL NF1⁴⁰⁻⁴³. En este trabajo no se emplean estos instrumentos, pero se realiza una aproximación a su calidad de vida a partir del grado de discapacidad y dependencia reconocido.

Entre los resultados obtenidos, el 31,6% de los pacientes tiene reconocimiento oficial de discapacidad, cifra muy superior al 6,9% para población general a nivel nacional, o el 10,6% en el total de la Región en la última fecha para la que se dispone de estos datos²⁹. De igual manera, la cifra de dependencia reconocida en este informe (8,5%), es mayor a las publicadas tanto a nivel regional como estatal, alrededor del 2% en ambos casos⁴⁴.

Tal como se ha expuesto en el apartado de resultados, pese a que se observaron pequeñas diferencias en los grados de discapacidad reconocida según sexo, conviene interpretar estos datos con cautela por aspectos tales como el tamaño de la población estudiada, que la evolución de la enfermedad es diferente entre las personas estudiadas, o que el grado de discapacidad o dependencia requiere de su solicitud previa por el propio paciente. Además, en el análisis de este trabajo no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER a estudio.



5. Bibliografía

1. Orphanet. Neurofibromatosis tipo 1. [Internet]. INSERM; [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=636
2. Pinna V, Daniele P, Calcagni G, Mariniello L, Criscione R, Giardina C, et al. Prevalence, Type, and Molecular Spectrum of NF1 Mutations in Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Congenital Heart Disease. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):675.
3. De Luca A, Bernardini L, Ceccarini C, Sinibaldi L, Novelli A, Giustini S, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of allelic losses involving the long arm of chromosome 17 in NF1-associated neurofibromas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;150(2):168-72.
4. Souza JF, Toledo LL, Ferreira MC, Rodrigues LO, Rezende NA. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina [Neurofibromatosis type 1: more frequent and severe than usually thought]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2009;55(4):394-9.
5. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet*. 2010; 152A(2):327-32.
6. Ferner R. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15(2):131-138.
7. Menon AG, Gusella JF, Seizinger BR. Progress toward the isolation and characterization of the genes causing neurofibromatosis. *Brain Pathology*. 1990; 1(1):33-40.
8. OMIM: Neurofibromina 1. [Internet]. [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/613113>
9. OMIM: Neurofibromatosis tipo 1. [Internet]. [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/162200>
10. Trovó-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: A general outlook. *Clin Genet*. 2006; 70:1-13.
11. Pinna V, Lanari V, Daniele P, Consoli F, Agolini E, Margiotti K, et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1068- 71.
12. Koczkowska M, Callens T, Chen Y, Gomes A, Hicks AD, Sharp A, et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat*. 2020;41:299-315.
13. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet*. 1989;26(11):704-711.
14. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol*. 2005;141(1):71-4.
15. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):904-906.
16. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 1999;89(1):1-6.
17. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2019 Jun 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.



18. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. Nature reviews Disease primers. 2017; 3:17004.
19. Basile U, Cavallaro G, Polistena A, Giustini S, Orlando G, Cotesta D, et al. Gastrointestinal and retroperitoneal manifestations of type 1 neurofibromatosis. J Gastrointest Surg. 2010;14(1):186-94.
20. Garcia-Penas JJ. Learning disorders in neurofibromatosis type 1. Rev Neurol. 2017;64:59-63.
21. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development. Arch Neurol. 1988;45(5):575-8.
22. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. Handb Clin Neurol. 2013;115:939-55.
23. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007;44(2):81-8.
24. Guillén Navarro E, Ballesta Martínez MJ, Galán Gómez E. Protocolo de seguimiento de la neurofibromatosis tipo 1. Protoc diagn ter pediatr. 2010;1:44-50.
25. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:18.
26. Zöller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden. Acta Derm Venereol. 1995;75(2):136-40.
27. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):37.
28. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (BOE nº 22, de 26/01/2000).
29. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2019). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid. 7 de julio de 2021. [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2019.pdf
30. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).
31. Padrón Municipal de Habitantes 2020 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/Indice8.html
32. Orphanet. Neurofibromatosis-síndrome de Noonan. [Internet]. INSERM; [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=638
33. Poyhonen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. J Med Genet. 2000;37(8):632-6.
34. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos, Informes Periódicos de Orphanet. Serie Enfermedades Raras, Enero 2021, Número 1: Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. [Consultado 20/08/2021]. Disponible en:



[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por orden alfabetico.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf)

35. Jiménez Caballero PE, López Espuela F, Portilla Cuenca JC, Romero Sevilla RM, Fermín Marrero JA, Casado Naranjo I. Clinical and neuroradiological signs in adults with type 1 neurofibromatosis. *Neurologia*. 2013;28(6):361-5.
36. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, Santoro C, Piccolo V. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):463.
37. Duat Rodríguez A, Martos Moreno GÁ, Martín Santo-Domingo Y, Hernández Martín A, Espejo-Saavedra Roca JM, Ruiz-Falcó Rojas ML, Argente J. Características fenotípicas y genéticas en la neurofibromatosis tipo 1 en edad pediátrica [Phenotypic and genetic features in neurofibromatosis type 1 in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(3):173-82.
38. 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(6):454-64.
39. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J*. 2008;77(3):160-163.
40. Hamoy-Jimenez G, Kim R, Suppiah S, Zadeh G, Bril V, Barnett C. Quality of life in patients with neurofibromatosis type 1 and 2 in Canada. *Neurooncol Adv*. 2020 Jan 10;2(Suppl 1):i141-i149.
41. Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. PedsQL Neurofibromatosis Type 1 Module for children, adolescents and young adults: feasibility, reliability, and validity. *J Neuro oncol*. 2018;137(2):337-347.
42. Sanagoo A, Jouybari L, Koochi F, Sayehmiri F. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Neurol*. 2019;19(1):123.
43. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality-of-Life Impairment in Neurofibromatosis Type 1: A Cross-sectional Study of 128 Cases. *Arch Dermatol*. 2001;137(11):1421-1425.
44. IMSERSO. Análisis explicativo de las estadísticas mensuales del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 31 de enero de 2019. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 20/08/2021]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/estsisaad_compl2_0191231.pdf