



SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Manejo clínico y avances terapéuticos en pacientes pediátricos con neurofibromas plexiformes asociados a neurofibromatosis tipo 1

Karina Quintero¹, Lorelay Cárcamo¹, Andrés Bernal², Oleg Saldaña³, Indira Herrera³, Teresa Chavez³, José Sotillo⁴

1. Departamento de Pediatría/Unidad de Oncología, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá; 2. Departamento de Radiología, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá; 3. Departamento de Genética, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá; 4. Departamento de Genética, Hospital Pediátrico de Alta Especialidad de la Caja de Seguro Social, Panamá;

Recibido: 03 de julio de 2026 / **Aceptado:** 14 de julio de 2026 / **Publicado:** 31 de agosto de 2026

© Autor(es) 2026. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno autosómico dominante que frecuentemente se complica por la presencia de neurofibromas plexiformes (NP), los cuales causan un deterioro funcional grave y representan un complejo desafío terapéutico. **Métodos:** Esta serie descriptiva de casos evalúa a cuatro pacientes pediátricos diagnosticados con NF1 y NP progresivos y sintomáticos, atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel en Panamá. Se analizaron retrospectivamente los registros clínicos, los hallazgos histopatológicos, los datos del tratamiento molecular y los estudios seriados de resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) para evaluar la progresión y la respuesta al tratamiento. **Resultados:** La cohorte presentó diversas manifestaciones, incluida la afectación tumoral orbitaria/craneofacial y espinal. Las resecciones quirúrgicas convencionales mostraron una eficacia limitada debido a la naturaleza infiltrativa de las lesiones. Sin embargo, la terapia molecular dirigida con el inhibidor de MEK selumetinib, iniciada tras el fracaso del tratamiento convencional, produjo mejoras clínicas sustanciales: el caso 1 alcanzó una reducción volumétrica del tumor del 27,7 % en seis meses, y el caso 3 presentó resolución completa de una lesión paravertebral, junto con una reducción sustancial del dolor (de 7 a 3 en la escala de dolor) y mejoras significativas en la marcha y la calidad de vida. **Conclusiones:** Aunque las opciones quirúrgicas continúan siendo muy limitadas en los NP infiltrativos de tejidos profundos, la introducción de inhibidores dirigidos de MEK representa un cambio fundamental en el paradigma terapéutico. Mejorar el acceso oportuno a estas terapias, junto con un seguimiento adecuado, puede ayudar a prevenir un mayor deterioro funcional en pacientes pediátricos seleccionados, aunque se requieren estudios prospectivos de mayor tamaño para confirmar la magnitud y la durabilidad de este beneficio.

Autor corresponsal

Karina Quintero

Email

karinaquinterodelgado@gmail.com

Palabras clave: neurofibromatosis tipo 1, neurooncología pediátrica, Panamá, inhibidores de MEK, NF1

Aspectos bioéticos: Se solicitó el consentimiento informado de todos los participantes. Se cumplieron todas las normas éticas institucionales e internacionales.

Financiamiento: Los autores declaran que no se recibió financiamiento externo para este manuscrito.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC-ND).

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.es.20262840

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno genético autosómico dominante causado por variantes patogénicas en el gen NF1, que afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500–3.000 nacidos vivos, aunque la prevalencia y la expresión fenotípica varían entre poblaciones [1,2].

Las características clínicas suelen incluir manchas café con leche, efélides en pliegues cutáneos y nódulos de Lisch [3,4]. Los neurofibromas plexiformes (NP) representan una manifestación particularmente debilitante y se presentan en el 30–50 % de los pacientes como tumores complejos e infiltrativos que pueden provocar deterioro funcional, dolor intenso o transformación maligna en tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) [5,6].

El diagnóstico de NF1 se establece utilizando los criterios de los NIH, que fueron revisados en 2021 para incluir las pruebas genéticas [7,8]. En un individuo sin un progenitor afectado conocido, el diagnóstico de NF1 requiere al menos dos de los siguientes criterios: seis o más manchas café con leche (>5 mm en pacientes prepúberes; >15 mm en pacientes pospúberes), efélides axilares o inguinales, dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme, glioma de la vía óptica, dos o más nódulos de Lisch o dos o más anomalías coroideas, una lesión ósea característica como displasia del ala del esfenoides, y una variante patogénica heterocigota en NF1 identificada mediante pruebas moleculares. Si el individuo tiene un familiar de primer grado afectado (progenitor) que cumple estos criterios, solo se requiere una característica adicional para establecer el diagnóstico [3,9,10]. En entornos con recursos limitados, el diagnóstico clínico continúa siendo fundamental y el NP suele constituir el criterio clínico definitorio [2,11].

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio presenta una serie descriptiva de casos de cuatro pacientes pediátricos diagnosticados con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y neurofibroma plexiforme en Panamá. Los datos se recopilaban mediante una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos, estudios de imagen -incluyendo resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC)-, informes de patología e historiales documentados de tratamiento. Los pacientes fueron identificados retrospectivamente entre aquellos evaluados en el Departamento de Pediatría/Unidad de Oncología, en colaboración con los Departamentos de Radiología y Genética del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel (Ciudad de Panamá, Panamá), único centro participante. El período de inclusión abarcó cinco años, de 2021 a 2026.

Los criterios de elegibilidad requirieron un diagnóstico clínico y/o molecular de NF1 junto con un neurofibroma plexiforme progresivo o sintomático, definido operacionalmente como una lesión con un aumento documentado de tamaño superior al 25 % o síntomas relacionados persistentes. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron estos criterios durante el período de estudio. Dado el diseño de serie de casos, no se utilizó un formulario estructural

de recolección de datos. En su lugar, las variables fueron extraídas directamente de los expedientes clínicos por el equipo tratante e incluyeron datos demográficos, antecedentes familiares, criterios diagnósticos, pruebas genéticas moleculares, hallazgos de imagen y detalles del manejo farmacológico o quirúrgico. El período mínimo de seguimiento fue de hasta cinco años.

Esta serie de casos fue revisada por el Comité de Bioética del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, que exime de la aprobación formal de protocolo a las series de casos que incluyen menos de diez pacientes. Todos los autores se adhirieron a los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales de todos los pacientes para la publicación de los datos clínicos y las imágenes identificables, así como el asentimiento de los menores cuando su edad y capacidad cognitiva lo permitieron.

Los estudios moleculares se realizaron en ADN genómico extraído de sangre periférica utilizando diferentes estrategias de secuenciación de nueva generación (NGS), de acuerdo con los procedimientos validados de cada laboratorio diagnóstico.

El Caso 1 fue estudiado mediante secuenciación del exoma completo (WES), con enriquecimiento exómico utilizando el kit Roche KAPA HyperExome y secuenciación en la plataforma MGISEQ-2000; las lecturas se alinearon con el genoma de referencia hg19/GRCh37 utilizando BWA, las variantes de nucleótido único y pequeñas inserciones/deleciones se identificaron mediante GATK, y las variantes en el número de copias a nivel de exón se evaluaron con ExomeDepth.

El Caso 2 fue evaluado mediante un panel multigénico dirigido de 203 genes basado en la tecnología AmpliSeq para Illumina, secuenciado en una plataforma Illumina y analizado con respecto al genoma de referencia hg19; según las especificaciones del ensayo, no se incluyó el análisis de variantes en el número de copias.

El Caso 3 fue evaluado mediante secuenciación del exoma clínico utilizando el sistema TruSight One (Illumina), secuenciado en una plataforma Illumina. El Caso 4 fue estudiado

mediante un panel multigénico dirigido de 84 genes con enriquecimiento por captura mediante hibridación, secuenciado en una plataforma Illumina y analizado con respecto al genoma de referencia GRCh37; el ensayo incluyó el análisis de variantes de secuencia y deleciones/duplicaciones a nivel de exón, con regiones diana secuenciadas a una profundidad mínima de 50× o complementadas con métodos adicionales cuando fue necesario.

Las variantes en NF1 se describieron de acuerdo con las recomendaciones de la Human Genome Variation Society (HGVS) y se clasificaron utilizando los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP).

El síndrome de Legius, que puede presentar características pigmentarias superpuestas pero no causa neurofibromas plexiformes, nódulos de Lisch ni lesiones óseas, se consideró clínicamente excluido en los cuatro pacientes debido a la presencia de un neurofibroma plexiforme y una variante heterocigota patogénica o probablemente patogénica confirmada en NF1.

Hallazgos moleculares

Caso 1: NF1 c.7605_7606del, p.(Lys2536ValfsTer9), heterocigota, no reportada previamente en dbSNP, clasificada como probablemente patogénica (estudio realizado el 16 de mayo de 2026).

Caso 2: NF1 c.730G>A, p.(Glu244Lys), heterocigota, rs1567826188, clasificada como patogénica (estudio realizado el 28 de marzo de 2024).

Caso 3: NF1 c.2409+1G>T, p.?, heterocigota, rs1555614022, clasificada como patogénica (estudio realizado el 15 de abril de 2021).

Caso 4: NF1 c.1246C>T, p.(Arg416Ter), heterocigota, rs764079291, clasificada como patogénica (estudio realizado el 25 de abril de 2023).

Los pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de MEK fueron sometidos a un monitoreo estructurado de seguridad, que incluyó ecocardiografía basal y periódica con evaluación de la fracción de eyección, examen oftalmológico, determinación sérica de creatina quinasa (CK), pruebas de función hepática y vigilancia clínica de toxicidad cutánea y gastrointestinal y del crecimiento, con ajuste de la dosis según la adherencia y la tolerabilidad.

RESULTADOS

El resumen de los cuatro casos, la descripción de la localización de la lesión, el manejo farmacológico y/o quirúrgico y la evolución se presentan en la **Tabla 1**.

El primer caso corresponde a una paciente de 11 años con antecedentes familiares de NF1 en un familiar de primer grado, confirmado mediante revisión del expediente médico como un individuo que cumplía los criterios

Tabla 1. Resumen de la caracterización clínica, hallazgos moleculares, manejo y evolución de los pacientes.

Caso	Diagnóstico	Caracterización clínica	Manejo	Evolución
Caso 1 (11 años)	Antecedentes familiares de NF1; confirmación HP	NP facial con compromiso intracraneal; NF1 c.7605-7606del	Cirugía; selumetinib	Buena respuesta
Caso 2 (7 años)	Sin antecedentes familiares de NF1	Manchas café con leche; NF1 c.730G>A	Cirugía; imatinib	Sin respuesta
Caso 3 (13 años)	Sin antecedentes familiares de NF1	Manchas café con leche; paravertebral; NF1 c.2409+1G>T	Cirugía; trametinib; selumetinib	Buena respuesta
Caso 4 (11 años)	Antecedentes familiares de NF1	Manchas café con leche; NP orbitario; NF1 c.1246C>T	Cirugía	Respuesta deficiente

diagnósticos de NF1. Su evolución clínica comenzó con proptosis ocular izquierda y pérdida auditiva debido a una masa tumoral que obstruía el conducto auditivo. Los estudios de imagen revelaron un NP que comprometía la órbita izquierda y el seno cavernoso, con pro-

gresión hacia la cavidad oral. Tratada con selumetinib a una dosis de 25 mg/m² dos veces al día, logró una reducción tumoral clínica y radiológica significativa (27,7 % de reducción volumétrica) en seis meses (**Figuras 1 y 2**).

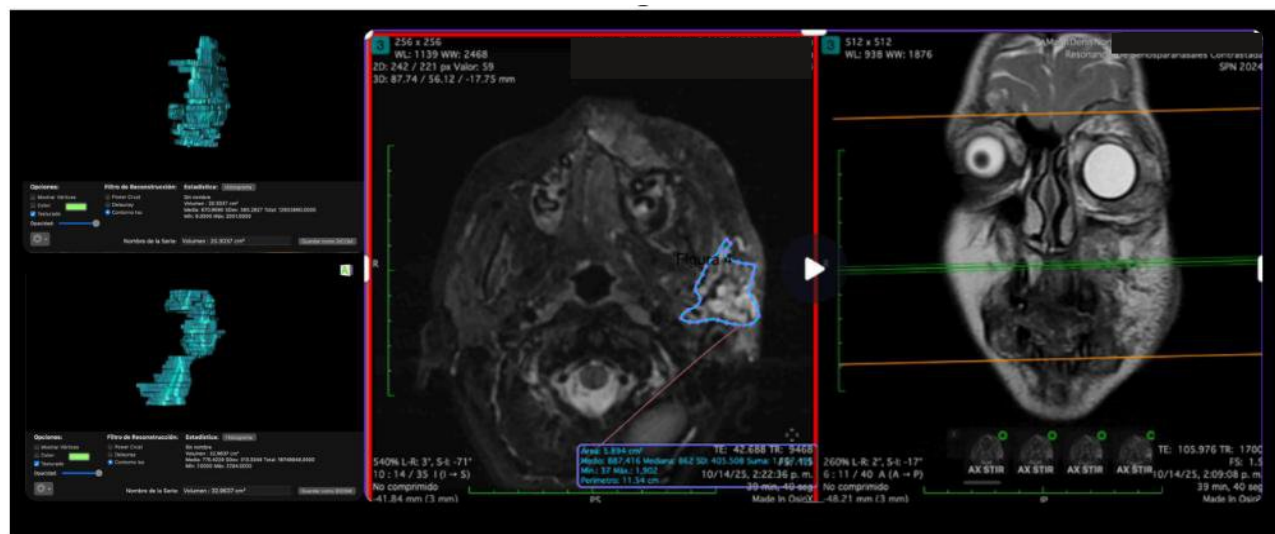
Figura 1. Neurofibroma plexiforme facial extenso con proptosis ocular clínica debido a una masa tumoral que obstruye el conducto auditivo y deformidad progresiva.



El segundo caso corresponde a un paciente masculino de 7 años con NP orbitario y displasia esfenoidal. El tratamiento inicial con imatinib no produjo respuesta clínica; no fue posible determinar la dosis ni la duración del tratamiento con imatinib, ya que había sido administrado en otra institución, y no se reportaron eventos adversos. El fracaso terapéutico se definió como la ausencia de mejoría clínica en el tamaño del tumor o en los síntomas asociados. Se realizaron resecciones quirúrgicas parciales aproximadamente cada seis meses entre 2023 y 2025 sin lograr el control de la enfermedad, y la persistencia de la deformidad condujo al inicio del tratamiento con selumetinib (**Figura 3**).

El tercer caso corresponde a una paciente de 13 años con una deformidad espinal lumbosacra grave. El trametinib había sido administrado en otra institución, donde no se disponía de información sobre la dosis, duración ni adherencia al tratamiento; el fracaso terapéutico se definió como la ausencia de mejoría de los sín-

Figura 2. Reconstrucción volumétrica utilizando OsiriX (versión HD 1).



Reconstrucción volumétrica utilizando OsiriX (versión HD 1), realizada por el neurorradiólogo intervencionista tratante sobre la misma secuencia de resonancia magnética y el mismo plano anatómico, con una disminución del volumen de 53,26 mL a 38,49 mL, correspondiente a una reducción volumétrica del 27,7 % (criterio de respuesta parcial REiNS: disminución ≥ 20 %).

Figura 3. NP orbitario en un paciente masculino de 7 años con ptosis palpebral significativa. Resonancia magnética que demuestra un neurofibroma plexiforme orbitario e intracraneal.

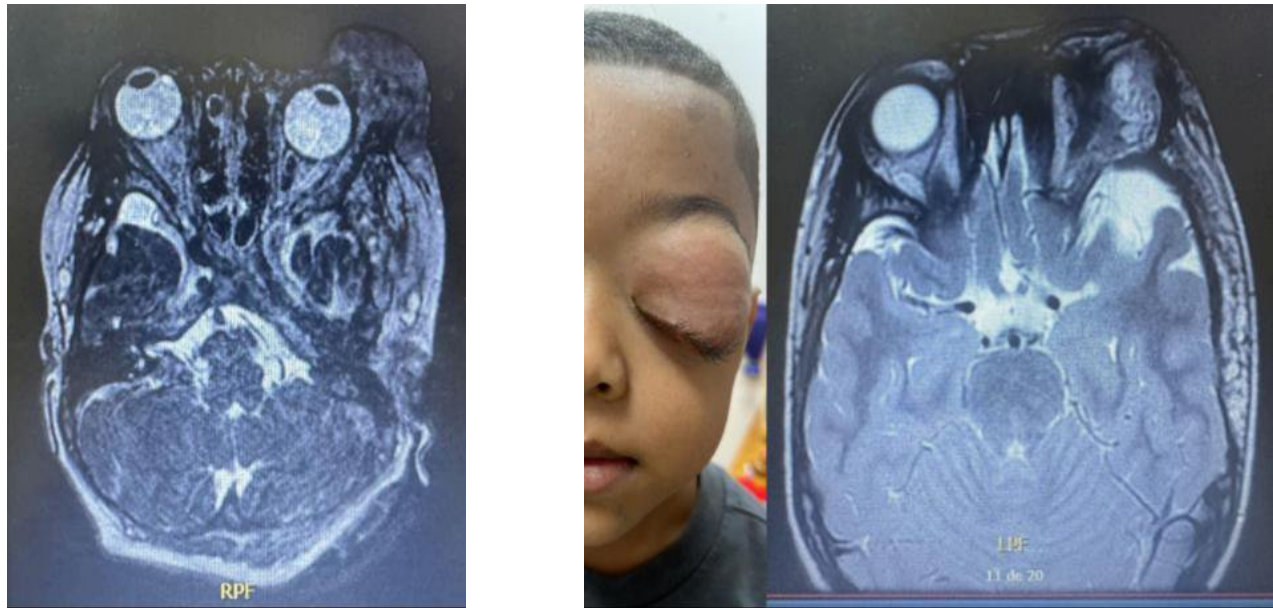
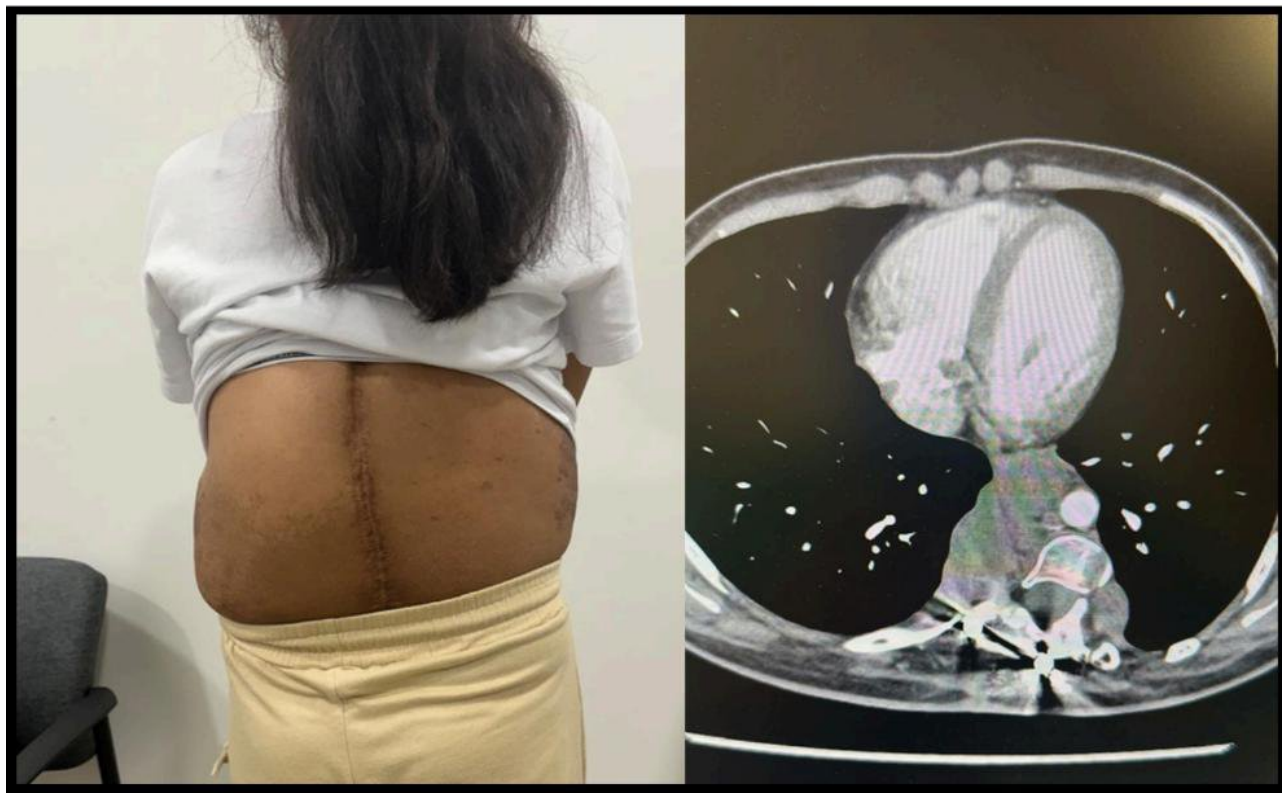


Figura 4. Deformidad espinal lumbosacra grave en una paciente de 13 años.



tomas, el tamaño o el volumen de la lesión. La razón documentada para cambiar a selumetinib fue que, en el momento de la presentación, este era el único inhibidor de MEK con aprobación de la FDA para esta indicación. Después de la fijación espinal y de este tratamiento fallido con trametinib, el aumento del dolor hizo necesario iniciar selumetinib. Una RM inicial mostró la presencia de una lesión paravertebral de $6,4 \times 5,2 \times 3,4$ cm a nivel de L2-L3, que ya no era evidente en el estudio de seguimiento realizado cinco meses después; ambos estudios se compararon utilizando el mismo protocolo de imagen y plano anatómico.

Clínicamente, esta paciente mostró una mejoría del dolor, evaluado mediante la Escala Numérica del Dolor (NRS) al inicio y cada tres meses, con una disminución de 7 (dolor intenso) a 3 (dolor leve); no recibía analgesia concomitante que pudiera haber influido en este resultado. La paciente reportó una mejoría de la marcha, que se volvió más ágil, así como una mejoría en su calidad de vida, señalando que podía dormir boca arriba, algo que no había podido hacer durante 10 años (**Figura 4**).

El cuarto caso corresponde a una paciente de 11 años con NP orbitario y antecedentes familiares de NF1 en un familiar de primer grado, confirmado mediante revisión del expediente médico como un individuo que cumplía los criterios diagnósticos de NF1. La evaluación neuropsicológica mediante la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, quinta edición (WISC-V), mostró un cociente intelectual total de 69; dado que una puntuación aislada de CI no es suficiente para establecer un

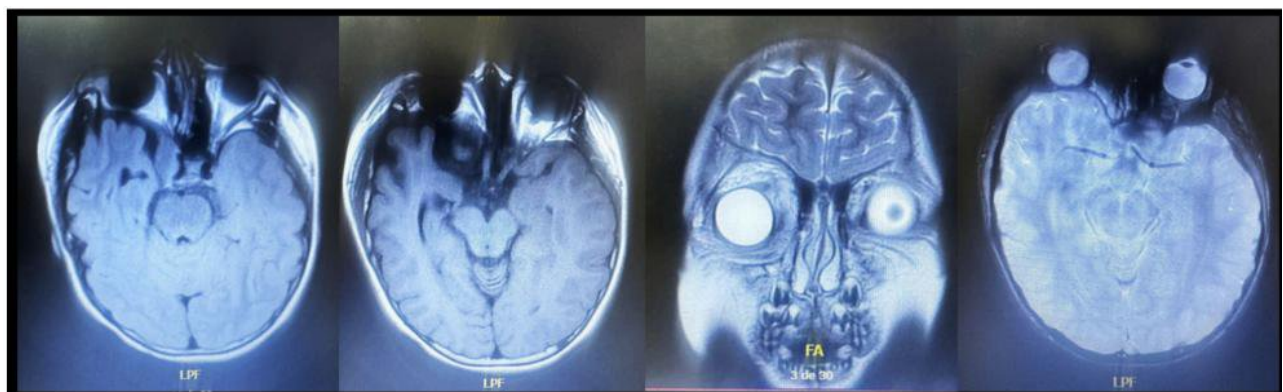
diagnóstico de discapacidad intelectual sin una evaluación simultánea del funcionamiento adaptativo, este hallazgo se reporta como un perfil cognitivo compatible con deterioro intelectual leve, pendiente de una evaluación formal de la conducta adaptativa.

DISCUSIÓN

El diagnóstico clínico de los neurofibromas plexiformes (NP) continúa siendo un pilar fundamental en el manejo de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), ya que estos tumores complejos suelen ser congénitos y pueden experimentar fases de crecimiento rápido durante la primera infancia [5,12]. A diferencia de los neurofibromas cutáneos superficiales, los NP son estructuralmente complejos, altamente vascularizados y comprometen múltiples fascículos nerviosos, lo que explica su presentación clínica agresiva. En nuestra cohorte pediátrica, la heterogeneidad de los síntomas -desde proptosis ocular progresiva y asimetría facial hasta deformidades espinales graves- pone de manifiesto la imprevisibilidad clínica de estas lesiones benignas pero destructivas [2,10].

Los antecedentes familiares desempeñan un papel fundamental en la identificación temprana y constituyeron un importante indicador diagnóstico en la mitad de nuestros casos [11]. En los casos familiares, la sospecha clínica de NF1 permite una vigilancia clínica proactiva, facilitando la detección de NP profundos antes de que se produzca un deterioro funcional o cosmético grave [2,3]. Por el contrario, en pacientes sin antecedentes familiares conocidos, un neurofibroma plexiforme suele actuar como

Figura 5. Neurofibromas plexiformes de la órbita izquierda observados mediante resonancia magnética en una paciente de 11 años.



el criterio clínico primario definitivo necesario para confirmar el diagnóstico de NF1 [7,13]. Estos casos aparentemente esporádicos, que pueden surgir por mutaciones de novo en el gen NF1, suelen representar un desafío diagnóstico tardío hasta que la masa física se hace visible o sintomática [1,8].

El diagnóstico radiológico, realizado principalmente mediante resonancia magnética (RM) de alta resolución, es esencial para definir con precisión los límites tumorales, determinar el compromiso volumétrico global e identificar anomalías estructurales asociadas, como la displasia esfenoidal [14,15]. En las secuencias de RM, los NP muestran clásicamente una señal hiperintensa en imágenes ponderadas en T2 con una característica zona central hipointensa, ampliamente conocida en neurooncología como el «signo de la diana» [16]. El seguimiento longitudinal mediante imágenes es fundamental, ya que constituye el principal método para calcular objetivamente los cambios en el volumen tumoral, monitorear la cinética de crecimiento y evaluar el éxito terapéutico a lo largo del tiempo [14,17].

A pesar de la precisión de las técnicas modernas de neuroimagen, la evaluación radiológica en la población pediátrica presenta importantes desafíos técnicos, particularmente porque puede ser necesaria la sedación, dependiendo de la edad, la cooperación, la duración del protocolo y los recursos institucionales, para evitar artefactos por movimiento en niños pequeños [17]. Además, los patrones de crecimiento infiltrativo e irregular de los NP craneofaciales y pélvicos dificultan la segmentación manual y semiautomatizada de los límites tumorales, haciendo técnicamente complejo el seguimiento volumétrico [14,18]. Estas dificultades subrayan la necesidad absoluta de protocolos de imagen estandarizados interpretados por neurorradiólogos pediátricos especializados [11,15].

El manejo terapéutico general de los NP asociados con NF1 ha evolucionado considerablemente, pasando de intentos exclusivamente quirúrgicos de citorreducción a un enfoque médico especializado y multidisciplinario [11,19]. Tradicionalmente, la intervención quirúrgica se consideraba la única estrategia de manejo; sin embargo, rara vez se logra una resección quirúrgica total debido a la tendencia del tumor a envolver estructuras neurovasculares vitales

y a su elevado riesgo de sangrado intraoperatorio [20,21]. Debido a que las resecciones parciales se asocian con frecuencia con una elevada tasa de recurrencia tumoral rápida, las indicaciones quirúrgicas deben individualizarse y pueden incluir dolor, déficit funcional, desfiguración, sospecha de transformación maligna o una posibilidad razonable de resección con una morbilidad aceptable [12,15].

El descubrimiento fundamental de que la vía de señalización RAS/MAPK se encuentra constitutivamente activada en la NF1 debido a la pérdida de función de la neurofibromina ha revolucionado por completo el marco terapéutico para estos pacientes [22,23]. Este mecanismo molecular proporcionó la justificación biológica precisa para introducir inhibidores dirigidos de moléculas pequeñas con el fin de interrumpir la vía de señalización hiperactiva aguas abajo [23]. En consecuencia, los inhibidores de MEK1/2 han surgido como la principal intervención no quirúrgica capaz de modificar la evolución natural de los neurofibromas plexiformes progresivos, inoperables o altamente sintomáticos.

Actualmente, el selumetinib es el tratamiento sistémico con la base de evidencia más sólida y la aprobación regulatoria pediátrica más amplia para los neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperables asociados con NF1. Esto está respaldado por evidencia sólida procedente de ensayos clínicos de fase 2 que demuestra reducciones sostenidas del volumen tumoral del 20 % o más en aproximadamente el 70 % de las cohortes pediátricas. Además, su eficacia para reducir el volumen tumoral, el dolor crónico y agudo y la dependencia de analgésicos se está evaluando actualmente en un estudio de fase 3, doble ciego [24,25,26].

Más allá de la reducción tumoral, los pacientes tratados con selumetinib experimentan mejoras sustanciales en aspectos clínicos clave, entre ellos la reducción del dolor, la recuperación de la función motora y la calidad de vida general relacionada con la salud [10,24]. Los datos clínicos obtenidos en la práctica real continúan respaldando su seguridad, aunque es obligatorio un seguimiento clínico estrecho para controlar toxicidades conocidas específicas de esta clase de medicamentos, como la erupción papulopustular, los trastornos gastrointestinales y las elevaciones asintomáticas de la creatina quinasa [27,28].

Tabla 2. Comparación de los inhibidores de MEK en el manejo de los NP asociados con NF1.

Característica	Selumetinib	Trametinib
Clase de fármaco	Inhibidor de MEK1/2	Inhibidor de MEK1/2
Estado regulatorio	Aprobado por la FDA (niños >2 años)	Uso fuera de indicación (<i>off-label</i>)
Nivel de evidencia	Ensayos de fase II; cohortes grandes	Ensayos de fase I; reportes de casos
Respuesta objetiva	Aproximadamente 27,7 % de reducción del volumen (Caso 1 de esta serie)	Variable; a menudo limitada
Indicación principal	NP sintomático e inoperable	Alternativa/uso fuera de indicación
Perfil de toxicidad	Erupción cutánea, diarrea, elevación de CK	Erupción cutánea, diarrea, elevación de CK
Papel clínico	Terapia dirigida de primera línea	Segunda línea/alternativa

Otros inhibidores selectivos de MEK, como trametinib y mirdametininib, también se utilizan activamente como importantes alternativas terapéuticas en la práctica neurooncológica actual [29]. Estos agentes alternativos son particularmente valiosos en regiones con recursos limitados o sistemas sanitarios donde el acceso a selumetinib está estrictamente restringido por las aprobaciones regulatorias o por elevadas barreras económicas [30]. Sin embargo, como ilustra la escasa respuesta al trametinib observada en uno de los pacientes de nuestra serie, la variabilidad interindividual en la respuesta clínica continúa siendo importante, particularmente considerando que trametinib y mirdametininib siguen siendo, en la mayoría de las jurisdicciones, alternativas con un nivel de evidencia inferior al de selumetinib -trametinib respaldado principalmente por datos de ensayos de fase I/II y reportes de casos y utilizado fuera de indicación para este propósito-, en lugar de opciones equivalentes a selumetinib; el estado de aprobación regulatoria varía según la jurisdicción y debe verificarse con fuentes primarias (FDA, EMA o la autoridad regulatoria nacional de Panamá) al momento de la presentación, lo que enfatiza la necesidad de una selección personalizada del tratamiento y de la recopilación de datos a largo plazo [30–32] (**Tabla 2**).

CONCLUSIÓN

La identificación clínica temprana y la derivación expedita a centros multidisciplinarios especializados son absolutamente fundamentales para el manejo eficaz de los neurofibromas plexiformes en pacientes pediátricos con neurofibromatosis tipo 1. Aunque las intervenciones quirúrgicas continúan estando seriamente limitadas por la naturaleza altamente infiltrativa e hipervascular de estos tumores y conllevan riesgos estructurales considerables, las terapias moleculares dirigidas mediante inhibidores de MEK representan un profundo cambio de paradigma en la neurooncología moderna. Las notables respuestas clínicas y radiológicas observadas en nuestra serie -como la rápida reducción volumétrica del tumor, el alivio significativo del dolor crónico debilitante y la recuperación de funciones físicas perdidas durante largo tiempo- ponen de manifiesto que la disponibilidad universal y el acceso ininterrumpido a estos tratamientos médicos innovadores constituyen opciones terapéuticas relevantes para pacientes cuidadosamente seleccionados, con potencial para mejorar la función y la calidad de vida. Estos hallazgos deben interpretarse teniendo en cuenta las limitaciones de esta serie: una cohorte pequeña, retrospectiva y de un solo centro, con fenotipos, tratamientos y

períodos de seguimiento heterogéneos, sin grupo comparador y con posible sesgo de selección; a partir de estos datos no pueden realizarse inferencias sobre los resultados de supervivencia.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al equipo del Departamento de Pediatría / Unidad de Oncología-Genética del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel por su apoyo, así como a la Unidad de Genética del Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Alta Complejidad de la Caja de Seguro Social.

Contribuciones de los autores

QK: redacción: revisión y edición; redacción: borrador original; visualización; administración del proyecto; metodología; investigación. CL: redacción: revisión y edición. BA: edición de imágenes. CE: edición de imágenes. SO: redacción: revisión y edición. CT: redacción: revisión y edición. HI: redacción: revisión y edición.

Apoyo

El apoyo para la redacción médica de este artículo fue proporcionado por Karen Courville, MD, PhD, y financiado por los autores.

REFERENCIAS

- [1] Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2025 Apr 3]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
- [2] Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007;44:81–88. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>
- [3] Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. Pediatrics. 2009;123:124–133. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3204>
- [4] Tonsgard JH. Clinical manifestations of neurofibromatosis type 1. Semin Pediatr Neurol. 2006;13:2–7. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.01.005>
- [5] Korf BR. Plexiform neurofibromas. Am J Med Genet. 1999;89:31–37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990326\)89:1<31::AID-AJMG7>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990326)89:1<31::AID-AJMG7>3.0.CO;2-W)
- [6] SpringWorks. MEK Inhibitor Mirdametinib (PD-0325901) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas (ReNeu); 2026. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543?tab=study>
- [7] Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med. 2021 Aug;23(8):1506-1513. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
- [8] Gutmann D, Ferner R, Listernick R. et al. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers 3, 17004 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>
- [9] Huang PY, Lee MJ; Society for Neurological Rare Disorders-Taiwan. Recent Advancement of Neurofibromatosis Type 1: A Narrative Review. Acta Neurol Taiwan. 2025; 1;34(2):64-75. <https://doi.org/10.4103/ant.ANT-D-24-00042>
- [10] Prada CE, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity. J Pediatr. 2012;160:461–467. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.051>

- [11] Hirbe AC, et al. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach. *Lancet Neurol.* 2014;13:834–843. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8)
- [12] Nguyen R, Dombi E, Widemann BC. et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 7, 75 (2012). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-75>
- [13] Evans DG, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1. *J Med Genet.* 2002;39:311–314. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.5.311>
- [14] Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology.* 2007 Feb 27;68(9):643-7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250332.89420.e6>
- [15] Lilienthal EK, Scheuer HT, Scheuer HA, Friedrich RE. The skull base in NF1 phenotypes on lateral cephalograms. *J Craniomaxillofac Surg.* 2025 Dec;53(12):2118-2132. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2025.09.011>.
- [16] Singh S, Choong P, Ali M, Lindsay D, Saifuddin A. Hybrid peripheral nerve sheath tumours: MRI features with pathological correlation in 24 cases. *Br J Radiol.* 2024 Jan 23;97(1153):126-134. <https://doi.org/10.1093/bjr/tqad001>.
- [17] Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, Bowers DC, Ho CY, Hutchins GD, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1218-24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70414-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70414-X).
- [18] Fisher MJ, Shih CS, Rhodes SD, Armstrong AE, Wolters PL, Dombi E, et al; Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium; Blakeley JO, Clapp DW. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2021 Jan;27(1):165-173. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01193-6>.
- [19] Imataka G, Kuwashima S, Hayashi S, Ogino K, Hoshiyama E, Naruse K, et al. Neurofibromatosis Type 1 and MEK Inhibition: A Comprehensive Review with Focus on Selumetinib Therapy. *J Clin Med.* 2025; 14(14):5071. <https://doi.org/10.3390/jcm14145071>
- [20] Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020; 9;382(15):1430-1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912735>.
- [21] Katowitz W, Katowitz J. Orbitofacial Neurofibromatosis 1: Current Medical and Surgical Management 2010. In: Guthoff, R.F., Katowitz, J.A. (eds) *Oculoplastics and Orbit. Essentials in Ophthalmology.* Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-85542-2_5
- [22] Bergoug M, Doudeau M, Godin F, Mosrin C, Vallée B, Bénédicti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells.* 2020 Oct 27;9(11):2365. <https://doi.org/10.3390/cells9112365>.
- [23] Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016; 29;375(26):2550-2560. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605943>.
- [24] Driever H, Kordes UR, Brecht IB, Saletti V, Fisher MJ, Doughton G, et al. Pharmacokinetics and Safety of Selumetinib Granule Formulation in Children With Symptomatic, Inoperable Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas (SPRINKLE; phase I/II). *J Clin Oncol.* 2026 Apr;44(10):849-860. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01447>.
- [25] Adeyemi A, Gross A, Baldwin A, Dombi E, Widemann B, Sint KJ. Selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma: Propensity score analysis of SPRINT vs. natural history control arm. *Neuro-Oncology Adv.* 2025;7(1), vdaf101. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaf101>

- [26] Chen A, Coyne G, Wolters P et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study *The Lancet*, 2025; 405, 2217-2230
- [27] Nishida Y, Kitajima A, Ishii T. Real-world outcomes for selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas in Japan: A 1-year interim analysis. *Neurooncol Adv*. 2026 Feb 16;8(1):vdag042. <https://doi:10.1093/noajnl/vdag042>.
- [28] Selumetinib (Koselugo): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of pediatric patients aged 2 years and above, with neurofibromatosis type 1 who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 May. Report No.: SR0764REC. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594382/>
- [29] Sadat D, Caru M, Larouche V, Clini E, Pugalenti D, Lippé S, et al. TRAM-01: A phase 2 study of trametinib for pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2026: 19(1)112. <http://doi:10.1093/neuonc/noag112>.
- [30] Oztosun G, Armstrong A, Hirbe AC. Mirdametinib, an FDA-Approved MEK1/2 inhibitor for adult and pediatric NF1-associated plexiform neurofibromas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2025 Sep;34(9):665-673. <https://doi:10.1080/13543784.2025.2558656>.
- [31] Xu J, Liu L, Liu S, He Z, Meng W. A pH-responsive silver nanoparticle platform overcomes MEK inhibitor resistance in neurofibroma via triacsin C-mediated lipid metabolic reprogramming. *Apoptosis*. 2026: 24;31(6):150. <https://doi:10.1007/s10495-026-02344-9>.