



Manejo del Dolor en Paciente Pediátrico con Neurofibromatosis tipo I. Reporte de Caso

Pain Management in a Pediatric Patient With Neurofibromatosis type I. Case Report

Vallejos-Mita Gloria Martha¹, Duarte-Castro Angelica², Velasco-Pérez Georgina². ¹Medico residente Algología Pediátrica Instituto Nacional de Pediatría. CDMX. ²Algologa Peditra adscrita al Instituto Nacional de Pediatría. CDMX.

Anestesia en México 2025;38(1): 82-88. <https://doi.org/10.64221/aem-38-1-2026-012>

Fecha de recepción noviembre 2025, fecha de revisión diciembre 2025, fecha de publicación enero 2026.

dra.gloria.vallejos@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5556-9874>

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de seis años con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), que presenta neurofibroma plexiforme paravertebral izquierdo grande que genera escoliosis dorsal de convexidad izquierda, involucra forámenes intervertebrales desde C7-T12, con componente intrarraquídeo T7-T10, compromiso de la aorta y ramas abdominales, con efecto de masa sobre hígado, estómago y riñón izquierdo, en abordaje multidisciplinario, inicia tratamiento con *Corset de Milwaukee*, presenta dolor severo de difícil control principalmente en región costal izquierdo requiriendo manejo por clínica del dolor.

Dadas las características de los tumores asociados a esta enfermedad a pesar que el tratamiento es quirúrgico, existen lesiones donde la cirugía no es posible por las características anatómicas de estas tumoraciones, donde los pacientes están predispuestos a la presencia de dolor tras el crecimiento de estas lesiones y su efectos de masa

con lesión a estructuras nerviosas y donde el dolor puede ser complicado de tratar con uso de múltiples analgésico que llega a requerir el uso de opioides con riesgo de dependencia y es donde toma importancia el manejo intervencionista del dolor como una alternativa para estos pacientes, a pesar de que actualmente no existe un tratamiento aprobado para el manejo del dolor de neurofibromatosis tipo 1 por lo que los pacientes con tumores múltiples o infiltrantes intratables sin indicaciones quirúrgicas claras deben tratar de obtener beneficios de otras formas de terapia, incluso las que no han sido aprobadas.

Palabras clave: Neurofibromatosis, dolor en pediatría, bloqueo del dolor.

Abstract

The clinical case of a 6-year-old female patient with a diagnosis of neurofibromatosis type 1 is presented, who presents a large left paravertebral plexiform neurofibroma



that generates dorsal scoliosis of left convexity, involves intervertebral foramina from C7-T12, with an intraspinal component T7-T10, involvement of the aorta and abdominal branches, with mass effect on the liver, stomach and left kidney, in a multidisciplinary approach, began treatment with a Milwaukee corset, presented severe pain that was difficult to control mainly in the left costal region, requiring management by pain clinic.

Given the characteristics of the tumors associated with this disease, even though the treatment is surgical, there are lesions where surgery is not possible due to the anatomical characteristics of these tumors, where patients are predisposed to the presence of pain after the growth of these lesions. and its mass effects with injury to nervous structures and where pain can be complicated to treat with the use of multiple analgesics that may require the use of opioids with risk of dependence and is where interventional pain management becomes important as an alternative to these patients, although there is currently no approved treatment for the management of neurofibromatosis type 1 pain, so patients with multiple or intractable infiltrating tumors without clear surgical indications should try to obtain benefits from other forms of therapy, including that have not been approved.

Keywords: Neurofibromatosis, pain in pediatrics, pain block.

Introducción.

La NF1 es una enfermedad común del sistema nervioso de carácter autosómico dominante, aparece de novo en 50 % de los casos, prevalencia aproximada 1/2000 a 1/6000, con una clínica variada; características cutáneas, vasculares, óseas, cognitivas y múltiples neoplasias (1). La actualización de tratamientos eficaces se obstaculiza por su heterogeneidad. Se afirma que secundario a estas tumoraciones existe la presencia de dolor y podría estar presente en más de la mitad de estos pacientes, inicia tempranamente y tiende a hacerse crónico con uso de múltiples analgésicos con riesgo de dependencia, existen reportes de pacientes que afirman que con el uso de opioides el dolor no mejora y que por el contrario empeoraría, es así que en estos pacientes cuando los tumores son inoperables y solamente estas los efectos de masa comprometiendo fibras nerviosas toma importancia el tratamiento intervencionista del dolor (2,3).

Caso clínico.

Femenina de seis años, 15 kg, con diagnóstico NF1 desde

sus dos años presenta dos nódulos de *Lisch*, más de seis manchas café con leche > 5 mm y signo de Crowe axilar e inguinal (Tabla 1), a sus cuatro años le toman estudios de extensión donde en la resonancia magnética (RM) se evidencia en relación con clínica extenso neurofibroma plexiforme paravertebral izquierdo además de escoliosis dorsal de convexidad izquierda con vértice en T5-T6 y curva compensatoria superior. Se reporta extensa masa multilobulada paravertebral izquierda que involucra forámenes intervertebrales desde C7 hasta T12, con componente intrarraquídeo de T7 a T10, con extensión a la pared torácica posterior izquierda, presencia de masa retroperitoneal izquierda con mismas características de señal que rodea a la aorta y ramas abdominales, produce efecto de masa sobre el hígado, estómago y riñón izquierdo con cuerpos vertebrales respetados (Imagen 1), inicia manejo a base de *Corset de Milwaukee* (imagen 2), tras estudios y ser valorada por los servicios de neurocirugía, ortopedia, oncología clínica y quirúrgica se llega a la conclusión de lesión inoperable por compromiso de orígenes de arteria del tronco celiaco, mesentérica superior y componente intrarraquídeo donde los riesgos superan los beneficios ofrecidos, a dicha lesión se asocia dolor torácico severo con respuesta parcial a analgésicos comunes como paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno, por lo que ante complejidad del caso se interconsulta a clínica del dolor, a la valoración paciente con Escala Numérica Análoga (ENA) basal de cuatro puntos e incidentales de hasta diez puntos de predominio en parrilla costal izquierda al movilizarse, se ajusta manejo con paracetamol a 15 mg/kg/dosis cada 8 horas, tramadol 1.5 mg/kg/día en suspensión oral administrándose tres gotas cada 8 horas resto de dosis para rescates, gabapentina 20 mg/kg/día con buena respuesta en dos semanas donde posteriormente presentó descontrol con ENA constante de nueve puntos por lo que se ingresa por urgencias requiriendo administración de morfina intravenosa 20 µg/kg/h, por una semana donde tras análisis de caso se propone tratamiento intervencionista aceptado por los padres, laboratorios adecuados para procedimiento, se programa paciente y se realiza bloqueo regional del erector de la espina (ESP por sus siglas en inglés) más serrato anterior superficial (SAP por sus siglas en inglés) con dosis total ropivacaina 2.4 mg/kg más Metilprednisolona 20 mg bajo guía de ultrasonido (US) (Imagen 3) con buena respuesta, se logra retiro de opioide mayor y se continúa manejo con

rescates de opioide menor y paracetamol. A seis meses de intervención manejo con tramadol solo dosis de rescates. Paciente continua en vigilancia con adecuado control del dolor (Imagen 4).

Tabla 1: Criterios de diagnóstico revisados de 2021 para la neurofibromatosis tipo 1

Dos o más de los siguientes en un individuo que no tiene un padre con NF1

Máculas de color café con leche (≥ 6)

- >5 mm de diámetro en pacientes prepúberes
- >15 mm de diámetro en pacientes pospuberales

Pecas axilares o inguinales

Neurofibromas (≥ 2 de cualquier tipo) o un PN

Glioma de la vía óptica

Nódulos de Lisch (≥ 2) o anomalías coroideas (≥ 2)

Una lesión ósea distintiva como

- Displasia esfenoidal
- Incurvación anterolateral de la tibia
- Pseudoartrosis de un hueso largo

Una variante patógena heterocigótica del NF1

Se requieren uno o más de estos criterios en un individuo que tiene un padre con NF1

NF1 Neurofibromatosis tipo 1, PN Neurofibroma plexiforme

Adaptado de Armstrong, A. et al. (2023). Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. BMC cáncer, (2),

Imagen 1: RM masas retroperitoneal izquierda que rodea la aorta, efecto de masa sobre hígado, estómago y riñón izquierdo.

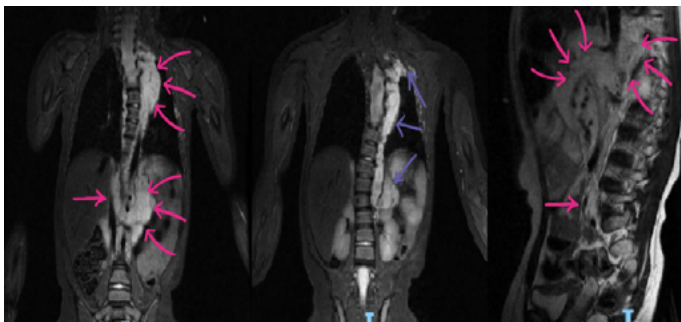


Imagen 2: Rayos X. Lesiones con desvío de columna y posterior aplicación de Corset de Milwaukee.

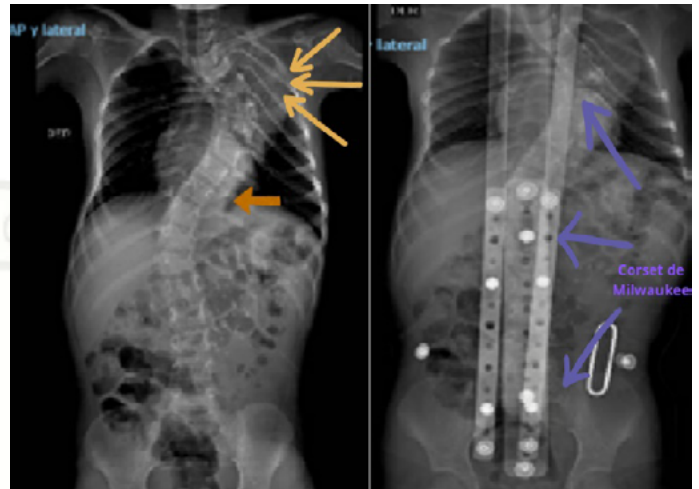
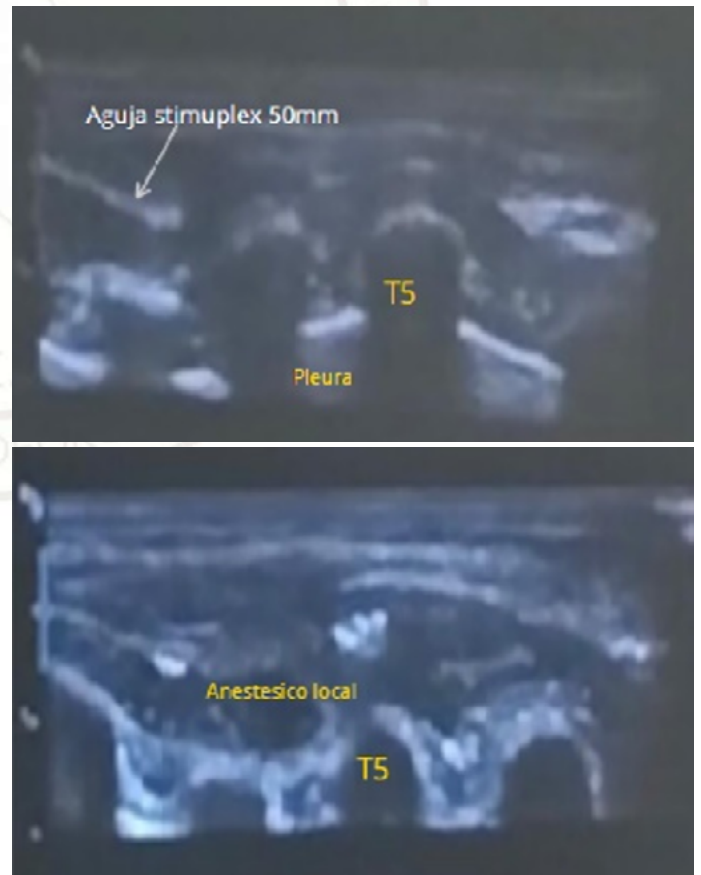


Imagen 3: Secuencia de Bloqueo ESP mas SAP guiada por US, administración de anestésico local más esteroide de depósito.



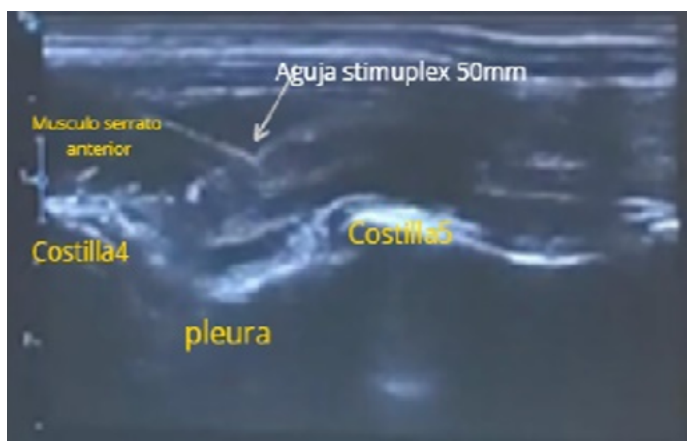


Imagen 4: Paciente posterior a intervención



Discusión.

Esta enfermedad se identificó en 1882 por *Friedrich von Recklinghausen* quien por primera vez describió esta entidad. La NFM tipo 1 (NF1) es un trastorno genético autosómico dominante. Tiene una prevalencia entre 1/6000 y 1/3000, con una incidencia al nacimiento de 1/3333 y 1/2558 (1).

Etiopatogenia.

La NF1 resulta de mutaciones del cromosoma 17q11.2 del gen NF1 que codifica proteína neurofibromina que es ampliamente expresado en neuronas, microglia,

células de Schwann, astrocitos y oligodendrocitos y que normalmente funciona como un gen supresor que previene el desarrollo de tumores en las células neuronales (2). Las mutaciones alteran la transducción de señales en la vía del oncogén Ras que reduce la regulación negativa y aumenta la proliferación celular (3) Alrededor del 50 % de los casos son esporádicos y son el resultado de una mutación *de novo* (1,4) Es una enfermedad que interfiere en la calidad de vida y los costos en salud a lo largo del tratamiento llegando incluso a cuidados paliativos (5).

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico reservando el estudio genético para aquellos que no reúnen criterios clínicos, donde las manifestaciones sistémicas incluyen problemas cardíacos, musculoesqueléticos y neuronales, la presencia de manchas de café con leche, *neurofibromas*, *tumores glómicos*, *displasia ósea*, *leucemia mielomonocítica* juvenil, problemas cognitivos y el feocromocitoma son algunos de los problemas que pueden presentar las personas con NF1 es así que se debe reunir algunas características clínicas principales para lograr el diagnóstico (Tabla 1) (1,4).

En nuestro caso la paciente presentaba dos nódulos de *Lisch*, más de seis manchas café con leche > 5 mm y signo de *Crowe* axilar e inguinal.

Sin embargo, en la actualidad, ya que se han descubierto mutaciones en más del 95 % de los casos junto con la gran variabilidad clínica y la correlación genotipo-fenotipo que es escasa se realizan más frecuentemente los estudios de genética (6).

Manifestaciones clínicas.

Los tumores relacionados con NF1 suelen ser benignos e indolentes, su efecto de masa puede causar deformidad grave, compresión de vísceras adyacentes y estructuras vitales, disfunción neurológica y puede afectar permanentemente la función visual en los gliomas ópticos de bajo grado, además que en relación a estos tumores puede presentarse dolor con lo que se reduce la calidad de vida (1).

Tal como el caso presentado donde se reporta extensa masa multilobulada paravertebral izquierda que involucra forámenes intervertebrales de C7 a T12, con componente intrarraquídeo de T7 a T10, con extensión a la pared torácica posterior izquierda, masa retroperitoneal izquierda que rodea la aorta y sus ramas abdominales, produce efecto de masa sobre el hígado, estómago y riñón izquierdo.



La NF1 puede afectar los sistemas nerviosos central y periférico, aumentando la probabilidad de desarrollar tumores a este nivel tanto benignos como malignos. Existen presentaciones anormales de NF1 que pueden ser el detonante de sospecha y diagnóstico de esta condición (causados por invasión a órganos y sistemas) en pacientes con diagnóstico retrasado (3,4) Los hallazgos más comunes incluyen complicaciones neurológicas donde el 30–60 % de los casos incluyen problemas de aprendizaje y lenguaje junto con trastornos de inatención, hiperactividad y/o impulsividad y otras menos frecuentes como epilepsia, que suele ser causada por lesiones estructurales, cefalea migrañosa, gliomas cerebrales, malformaciones intracraneales, aneurismas y síndrome de Moya-Moya (6,7) En el estudio de Yang y colaboradores los síntomas comunes incluyeron dolor (64,6 %), desfiguración (32,9 %) y disfunción motora (28,0 %), donde los cuidadores informaron una baja calidad de vida general tanto en salud así como una disminución en el funcionamiento físico, emocional, social y escolar (7,8)

Por lo que esta enfermedad se asocia con una alta tasa de morbilidad y mortalidad donde los pacientes son más propensos a enfermedades graves y tienen una expectativa de vida más corta que el promedio además debido al malestar físico, apariencia desfigurante y la carga psicológica (7).

Dolor en la neurofibromatosis

Aunque la prevalencia del dolor en pacientes con NF1 es desconocida, los cuestionarios de calidad de vida en Australia, Sudamérica, Europa y Norteamérica identifican sistemáticamente que la intensidad como la calidad del dolor tienen un impacto significativo en los pacientes con NF1 (9) Se afirma que el dolor podría estar presente en más de la mitad de estos pacientes, inicia tempranamente y tiende a hacerse crónico con uso de múltiples analgésicos (10).

El dolor con frecuencia no se localiza en una lesión estructural específica, lo que dificulta el tratamiento (4). Como en el caso donde la paciente presenta dolor torácico severo con respuesta parcial manejo analgésico común con ENA basal de cuatro puntos e incidentales de 10 puntos de con predominio en parrilla costal.

La mayoría de los pacientes han experimentado dolor en algún momento de la enfermedad, desafortunadamente el tratamiento para el dolor se limitaba principalmente a la cirugía y/o medicación que en muchas ocasiones llega a el uso de opioides con el riesgo de dependencia donde de

hecho hay pacientes con NF1 que han informado que los opioides causaron más dolor y no fueron beneficiosos, es por esta razón que toma importancia los procedimientos intervencionistas en dolor.^{4,9}

Manejo del dolor.

El dolor crónico y recurrente que incluye el dolor neuropático periférico y cefalea, son un síntoma bastante común en pacientes pediátricos y adultos con NF1 (10). donde se ve afectado el funcionamiento cognitivo y el control del dolor puede ayudar a desarrollar intervenciones futuras que mejoren la salud y el bienestar de estos pacientes ^(4,8)

El tratamiento es difícil y las lesiones se tratan principalmente mediante excresis quirúrgica de los tumores donde el daño a los nervios es bastante común y requiere un entorno multidisciplinario (11). Actualmente no existe un tratamiento aprobado para el manejo del dolor de NF1. La eficacia de la inyección de esteroides perineural guiada por ecografía para el tratamiento de compresiones tumorales benignas de la vaina de nervio periférico en pacientes con NF1 es incierta, sin embargo, ofrece una alternativa al tratamiento farmacológico oral y evitan los riesgos con frecuencia mórbidos de una intervención quirúrgica (12).

Las complicaciones esqueléticas incluyen deformidades de la columna vertebral como cifosis y escoliosis, compresión de la médula espinal y fracturas de la tibia entre otras. El tratamiento de la escoliosis implica una serie de limitaciones ya que requiere instalaciones especializadas. varios dispositivos ortopédicos disponibles como los dispositivos Milwaukee, Boston y Charleston, los cuales no corrigen la curvatura, pero tienen como objetivo tratar de evitar mayor deterioro que es donde tienen resultados documentados y cuya eficacia depende del apego y tiempo de uso del aparato ortopédico (1).

Nuestra paciente presenta extenso neurofibroma plexiforme paravertebral izquierdo con escoliosis dorsal de convexidad izquierda con vértice en T5-T6, masa multilobulada paravertebral izquierda que involucra forámenes intervertebrales desde C7 a T12, con componente intrarraquídeo de T7 a T10 requiriendo uso de *Corset de Milwaukee*.

Por lo tanto, los pacientes con tumores múltiples o infiltrantes intratables sin indicaciones quirúrgicas claras deben tratar de obtener beneficios de otras formas de terapia, incluso las que no han sido aprobadas (13). Dado que nuestra paciente presenta dolor intenso requiriendo



incluso atención de urgencia, con uso de opioide mayor, paracetamol y neuromodulador se plantea bloqueo regional, realizándose bloqueo del erector de la espina más serrato superficial con anestésico local más esteroide de depósito bajo guía de ultrasonido.

Los neurofibromas plexiformes (tumores de la vaina del nervio periférico) ocurren en entre el 25-50 % de los pacientes pediátricos, suelen ser congénitos y se desarrollan con el paso del tiempo crecen más rápidamente en niños menores de cinco años y pueden no ser evidentes hasta la infancia o incluso la edad adulta (2,7)

Un subconjunto de neurofibromas plexiformes se presenta a nivel paraespinal por su localización y crecimiento puede ser particularmente problemático ya que tienen el potencial de causar obstrucciones importantes ocasionando mayores tasas de morbilidad y mortalidad.¹⁰ Suelen ser tumores nodulares de gran tamaño y se describen como bolsas de gusanos cuando se palpan, pueden sentirse debajo de piel con hipertriosis y una pigmentación marrón rojiza o anaranjada y pueden evolucionar en tumores malignos poco comunes y extremadamente agresivos que crecen rápidamente y se infiltran con sangre produciendo característicamente una morbilidad asociada siendo la más común el dolor, seguido de desfiguración y disfunción motora (1,2). Este tumor maligno al crecer puede provocar efectos perjudiciales dolor incontrolable y déficits neurológicos (1,10) El neurofibromas plexiformes llega a ser inoperable en aproximadamente 50% de los pacientes (2). Situación de este caso ya que tras estudios de extensión y ser valorada por neurocirugía, ortopedia, oncología clínica y quirúrgica se llega a la conclusión de lesión inoperable por compromiso de orígenes de arteria del tronco celíaco, mesentérica superior y componente intrarraquídeo donde los riesgos superan los beneficios ofrecidos por cirugía.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico tiene limitaciones, pero la comprensión de la patología en sí misma ha llevado al desarrollo de medicamentos como el inhibidor de MEK1/2 *selumetinib*, que ha demostrado ser eficaz en pacientes pediátricos con NF1 sintomático e inoperables. En un ensayo de fase I/II, la mayoría de los niños (alrededor del 70 %) experimentaron una reducción del volumen del tumor junto con mejoras en la calidad de vida, la fuerza, el rango de movimiento y dolor relacionado con

el tumor. Actualmente el único tratamiento aprobado para pacientes pediátricos con NF1 inoperables es con *Selumetinib* (en ≥ 2 años de edad en EE. UU. y ≥ 3 años en Europa) (2,14).

Evaluación del tratamiento.

Ya que las características clínicas que reúnen son tan variadas e interfieren en diferentes grados, así como el tratamiento variado que reciben existen investigadores que han comenzado a utilizar los resultados informados por el paciente (PRO) como puntos finales secundarios para evaluar el beneficio clínico de los ensayos de medicamentos desde la perspectiva del paciente, sin embargo todavía hay problemas con el uso de estas medidas de dolor y funcionamiento físico en ensayos clínicos de NF ya que el dolor puede ser agudo, episódico o crónico, y puede variar en ubicación e intensidad por lo que para obtener evaluaciones de dolor confiables y válidas se debe considerar la frecuencia de las evaluaciones, duración del período de respuesta y cómo rastrear las ubicaciones de los tumores o complicaciones objetivo y requiere un registro preciso de uso de analgésicos para distinguir los cambios en el dolor al diseñar un ensayo de NF que incluya PRO del dolor, se propone a la escala de calificación numérica como la recomendada. Actualmente no hay métodos validados para evaluar el dolor y desempeño físico a lo largo de la vida en NF (8). Posterior a tratamiento se deben realizar controles a estos pacientes donde se ha ido dando importancia a la resonancia magnética de cuerpo entero en función de las características clínicas y genéticas con un enfoque práctico no solo para la detección de tumores, sino también para evaluación de la carga tumoral, caracterización tumoral e incluso evaluación de la respuesta al tratamiento para brindar la mejor atención a los pacientes (15).

Conclusiones.

Actualmente no existe un tratamiento aprobado para el manejo específico de la NF1. Su manejo de dolor debe de considerarse que con el uso de múltiples fármacos llegando a los opioides está la posibilidad de dependencia o de no encontrar beneficio con su uso. El manejo puede basarse en una espera expectante, cirugía, tratamiento médico o una combinación de estas.

Bibliografía.



1. Saleh M, Dib A, Beaini S, Saad C, Faraj, El Joueid Y, Kotob, Y, Saoudi L, Emmanuel N. (2023). Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2003; 44(6):1931–1947. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s10072-023-06680-5>
2. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*. 2023;23(1):553. doi:10.1186/s12885-023-10996-y.
3. Rivera Fernández RR, Cancel Artau KJ, Añeses González CR, Correa Rivas MS, Cintron Diaz E, Ortiz Justiniano V, et al. Neurofibromatosis Type I Presenting with Incomplete Ileal Volvulus in a Pediatric Patient. *Am J Case Rep*. 2023;24:e918041. doi:10.12659/AJCR.918041.
4. Buono FD, Grau LE, Sprong ME, Morford KL, Johnson KJ, Gutmann DH. Pain symptomology, functional impact, and treatment of people with Neurofibromatosis type 1. *J Pain Res*. 2019;12:2555–61. doi:10.2147/JPR.S209540.
5. Yang X, Desai K, Agrawal N, Mirchandani K, Chatterjee S, Sarpong E, et al. Treatment, resource use and costs among pediatric patients with neurofibromatosis Type 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Health Med Ther*. 2020;11:421–8. doi:10.2147/PHMT.S265690.
6. Sánchez Marco SB, López Pisón J, Calvo Escribano C, González Viejo I, Miramar Gallart MD, Samper Villagrasa P. Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience. *Neurologia*. 2022;37(5):325–33. doi:10.1016/j.nrleng.2019.05.008.
7. Varni JW, Nutakki K, Swigonski NL. Cognitive functioning and pain interference mediate pain predictive effects on health-related quality of life in pediatric patients with Neurofibromatosis Type 1. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:64–9. doi:10.1016/j.ejpn.2020.07.014.
8. Wolters PL, Martin S, Merker VL, Tonsgard JH, Solomon SE, Baldwin A, et al. Patient-reported outcomes of pain and physical functioning in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*. 2016;87(7 Suppl 1):S4–12. doi:10.1212/WNL.0000000000002927.
9. Bellampalli SS, Khanna R. Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: mechanisms and implications for treatment. *Pain*. 2019;160(5):1007–18. doi:10.1097/j.pain.0000000000001486.
10. Zipfel J, Al-Hariri M, Gugel I, Haas-Lude K, Grimm A, Warmann S, et al. Surgical management of peripheral nerve sheath tumours in children, with special consideration of neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2433–42. doi:10.1007/s00381-020-04703-6.
11. Kongkriangkai AM, King C, Martin LJ, Wakefield E, Prada CE, Kelly-Mancuso G, et al. Substantial pain burden in frequency, intensity, interference and chronicity among children and adults with neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A*. 2019;179(4):602–7. doi:10.1002/ajmg.a.61069.
12. Jevotovsky DS, Callahan E, Libby J, Portugal SE. Successful treatment of peripheral nerve sheath tumor-related pain with perineural steroid Injection: a case report. *Interv Pain Med*. 2024;3(1):100394. doi:10.1016/j.inpm.2024.100394.
13. Yang X, Yoo HK, Amin S, Cheng WY, Sundaresan S, Zhang L, et al. Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma in the USA. *Childs Nerv Syst*. 2022;38(8):1513–22. doi:10.1007/s00381-022-05513-8.
14. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023;25(10):1883–94. doi:10.1093/neuonc/noad086.
15. Kang E, Kim YM, Choi Y, Lee Y, Kim J, Choi IH, et al. Whole-body MRI evaluation in neurofibromatosis type 1 patients younger than 3 years old and the genetic contribution to disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):24. doi:10.1186/s13023-022-02174-3.¿