

11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

14/  
2es.

TUMORES DE ORIGEN NERVIOSO PERIFERICO  
EN EL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA  
DE 1980 A 1997

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGIA  
PRESENTA  
DRA. SONIA MARIA LINARES SOSA

265755

ASESORA DE TESIS  
DRA. MA. ELISA VEGA MEMIJE  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGIA

MEXICO, D.F.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

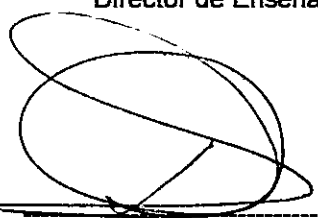
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIONES



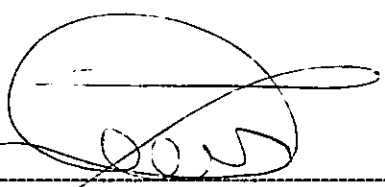
---

DR. HECTOR VILLARREAL VELARDE  
Director de Enseñanza e Investigación



HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
DIRECCION DE  
INVESTIGACION

~~DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS~~  
Subdirectora de Investigación



---

DR. LUCIANO DOMINGUEZ SOTO  
Profesor titular del curso de especialización en Dermatología  
Jefe del servicio de Dermatología

Agradezco al personal médico-docente del departamento de Dermatología por haber colaborado en mi formación profesional como dermatóloga, en especial al Dr. Luciano Domínguez Soto, padre de la Dermatología moderna en México, que con su rigurosidad académica, siembra en sus residentes, el ejemplo de excelencia, y con esto, el deber de dar al paciente un diagnóstico y un tratamiento adecuado. A la Dra. Ma. Elisa Vega Memije, admirable por las múltiples actividades que desempeña con excelente preparación y cuyos conocimientos, fueron base en mi aprendizaje. Al Dr. Roberto Arenas Guzmán, mi admiración, respeto y cariño, por su integridad espiritual, moral y docente.

Y de una manera invaluable, a mi madre Teresa de Jesús Sosa Morales, a quien le debo lo que soy y lo que tengo.

## INDICE

1.	ANTECEDENTES .....	1
	1. a Neurofibroma	
	1. b Neurilemoma	
	1. c Neuroma	
2.	MATERIAL Y METODOS .....	14
3.	RESULTADOS .....	15
4.	DISCUSION .....	26
5.	CONCLUSIONES .....	28
6.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	29

## ANTECEDENTES

Los tumores de los nervios periféricos aunque poco frecuentes, causan problemas en el diagnóstico y tratamiento. La mayoría de los médicos y cirujanos se encuentran en algún momento de su carrera con un tumor de nervios periféricos y a menos que estén familiarizados con el modo de presentación, el diagnóstico puede permanecer obscuro y el tratamiento quirúrgico ser erróneo, dejando al paciente con incapacidad prolongada y en ocasiones con la pérdida de la vida. (1)

En 1882, von Recklinghausen postuló que los neurofibromas eran tumores fibrosos derivados del tejido conectivo de las vainas neurales. En 1910, después de detectar fibras nerviosas en las lesiones, Verocay indicó la existencia de células de Schwann y el origen neuroectodérmico de los tumores. Propuso llamarlos neurinomas. Más tarde, algunos autores (Penfield) avalaron los conceptos de von Recklinghausen, otros (Masson), los de Verocay y un tercer grupo sugirió la participación de células de Schwann ectodérmicas y del tejido conectivo (Foot, McNairy y Montgomery).

El hallazgo de colinesterasa específica en los neurofibromas proporcionó la primera prueba objetiva de la presencia de tejido neuroectodérmico en las lesiones (Wilkemann y Johnson). No obstante la actividad enzimática se distribuye al azar y en parches, porque los neurofibromas también poseen tejido mesodérmico. De manera similar la proteína S-100 solo tiñe las células de Schwann, pero ésta y la colinesterasa inespecífica no son propias del tejido neural. Al contrario, la proteína básica de la mielina sí es específica. (2)

Takacs, médico húngaro del instituto Recklinghausen en Estrasburgo publicó sus observaciones sobre neuromas múltiples, en 1879, tres años antes del artículo de Recklinghausen sobre neurofibromatosis múltiple. Chauffard, en 1889, agregó las manchas café con leche a los tumores descritos por Takacs. Hamilton agregó sus notas sobre el diagnóstico diferencial sobre sarcomas y carcinomas e ilustró la apariencia clínica de neurofibromatosis múltiple. Verocay en 1908, publicó un libro sobre tumores nerviosos y dos años después un artículo sobre el mismo tópico que incluía la descripción original de "los cuerpos de Verocay".

En la década de los 30, el descubrimiento de nuevas entidades y la reafirmación de conceptos ya establecidos, continuó. Masón sigue sus investigaciones sobre tumores de los nervios periféricos y puso especial atención a la forma de palizada de las células de los schwannomas, y en referencia a su histogénesis, concluyó que esta forma encontrada en estos tumores, se derivaban de la vaina de Schwann.

Murray y Stout, en 1942 publicó acerca de la células de schwann en tejidos cultivados y comenta que "las células de Schwann participan en la formación de colágena y reticulina". (3)

El tejido nervioso está distribuido en dos sistemas: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. El primero está constituido por el encéfalo y la médula espinal, el segundo por los ganglios nerviosos periféricos, nervios y terminaciones nerviosas. (4)

Un nervio periférico está formado por fascículos nerviosos rodeados de vainas de tejido conectivo llamadas Epineuro. Cada fascículo nervioso está compuesto por fibras nerviosas (que incluye axones y células de Schwann), Endoneuro y una matriz endoneural que puede ser fibrilar, mixoide o serosa, y este conjunto está a su vez rodeado por una vaina de tejido conectivo llamado Perineuro. (5)

Se describen 3 tipos principales de tumores benignos de los nervios periféricos que comprometen la vaina neural y afectan piel: a. Neurofibromas, b. Neurilemomas y c. Neuromas. Todos con sus variantes.

En los neurofibromas se observa proliferación de fibroblastos peri y endoneurales y de las células de Schwann, inmersas en una cantidad considerable de colágeno laxo.

En los neurilemomas se identifican células de schwann que poseen numerosas proyecciones citoplásmicas que forman cuerpos de Verocay.

En los neuromas se producen proliferaciones de los fascículos nerviosos, a menudo rodeados de perineuro.

Los 2 tipos más comunes de los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica son:

- a. Schwannoma maligno y
- b. Neurofibrosarcoma con formas microscópicas menos comunes: schwannoma epitelioides maligno, neuroepitelioma y schwannoma maligno con diferenciación glandular o rhabdomioblástica (6).

Existen varias clasificaciones, entre ellas se encuentran las que mencionan si son lesiones neoplásicas o no neoplásicas (3):

**LESIONES NO NEOPLASICAS:**

1. Degenerativas
2. Hipertróficas
3. Neuroma traumático  
Neuroma de Morton

**LESIONES NEOPLASICAS:**

1. Schwannomas colagenosos  
Neurofibroma  
Neurofibromatosis  
Angioneuroma  
Neuroma plexiforme  
Neurofibroma de Pacini  
Schwannoma glandular  
Schwannoma pleomórfico  
Schwannoma quístico  
Neurofibrosarcoma
2. Schwannomas no colagenosos  
Estoriforme  
Epitelioides  
Indiferenciado

Clasificación de acuerdo a su histogénesis (5)

Tumores neurales	Tumores de la vaina neural	Tumores no neurales
Neuromas	Neurilemoma	Nevocíticos
Verdaderos	Neurofibroma	
Traumáticos	Pigmentado	Nevus neural
Ganglioneuroma	Estoriforme	
	Plexiforme	Melanocíticos
	Paciniano	Nevus azul
	Tumor células granulares (?)	Fibroblásticos



## Clasificación clínica:

1. Schwannomas (Neurilemomas)
  - a. Celular
  - b. Antiguo
  - c. Plexiforme
  - d. Otros: angiomatoide, granular, mixoide, pigmentado, epitelioide.
  
2. Neurofibromas
  - a. Plexiforme
  - b. Paciniano
  - c. Difuso
  - d. Otros:  
Epitelioide, celular, mixoide
  
3. Neuromas
  - a. Cutáneo
  - b. De Morton

## NEUROFIBROMAS

El neurofibroma común se caracteriza por una hiperplasia de fibras nerviosas (que incluye axones y vainas) y de la matriz endoneural. Generalmente se localiza en la cabeza y el tronco, y puede ser solitario o encontrarse asociado a la enfermedad de von Recklinghausen. Los neurofibromas solitarios son hallazgos incidentales y no se asocian con manifestaciones sistémicas y aparecen en la vida adulta. Clínicamente, la consistencia blanda de estos tumores es un aspecto característico; son lesiones mal definidas, del color de la piel, pero en ocasiones violáceos, semiglobulares o pediculados y se manifiestan en la segunda infancia o adolescencia o 2da y 3ra década de la vida, aumentando en número y tamaño.

Desde el punto de vista histopatológico, los neurofibromas solitarios son iguales a los de la neurofibromatosis; las lesiones son circunscritas pero no encapsuladas. El neurofibroma solitario es una tumoración benigna, localizada en la dermis, o puede extenderse al tejido subcutáneo; está separado de la epidermis por una banda de dermis normal que puede ser delgada o gruesa.

La limitación del neurofibroma con la dermis normal puede ser brusca, de límites netos, sin estar encapsulada, pero en el tejido subcutáneo estos límites se pierden, entremezclándose entre el tejido adiposo normal. El componente intercelular está formado por numerosas fibras de colágena y de una substancia intercelular azul alcian positiva. El estroma contiene cantidades variables de mucina, vasos, linfocitos y mastocitos que puede llegar a constituir el 5% de la población celular. Inmunohistoquímicamente, son positivos para S-100 y Leu-7; recientemente se ha estudiado la expresión del factor IIIa (8), en donde se ha demostrado que se tiñen intensamente, sugiriendo que éste puede dar una medida práctica para diferenciar neurofibromas cutáneos de schwannomas y nevos melanocíticos neurotizados, que tienen mucha semejanza a nivel de microscopía de luz. Ultraestructuralmente las células que componen la neoplasia tienen características de células de Schwann. (2,3,5,7,8,9)

Una forma especial de NF es el neurofibroma plexiforme, el cual ha sido considerado patognomónico de la neurofibromatosis por diversos autores (10), sin embargo, existe en la literatura (10,11) el reporte de dos casos de neurofibroma plexiforme solitario sin la enfermedad de von Recklinghausen. Son más comunes en las extremidades donde se pueden ver como protrusiones irregulares que a la palpación se sienten como "saco de gusanos". En casos extremos, forman masas péndulas gigantes que causan deformidad --un fenómeno conocido como elefantiasis neurofibromatosa--. Hipertrfia ósea es un hallazgo común en las estructuras óseas debajo de la masa. (9)

Histológicamente consiste en masas de fascículos nerviosos cortados en diversos planos de sección, dentro de un estroma mucinoso, rodeados y separados por un tejido fibroso. Algunas lesiones muestran leve pleomorfismo; la presencia de un número aumentado de figuras mitóticas indican transformación maligna. Ultraestructuralmente, estas lesiones han mostrado células de Schwann y fibroblastos, como los principales componentes. (2,5,7)

El neurofibroma pigmentado (NFP), tiene una similitud estructural muy cercana con el nevo celular fusiforme o nevo azul celular, por lo que es difícil de clasificar; hasta ahora, se han reportado pocas investigaciones con microscopía electrónica relacionadas con tumores de la vaina nerviosa pigmentados y la habilidad de las células de Schwann para producir melanina en estos tumores.

Aunque la coexistencia de un neurofibroma con otro tumor productor de melanina, como nevo azul celular, no podría excluirse, este tumor muestra una relación estrecha entre tumores del sistema nervioso periférico y malformaciones melanocíticas o nevos pigmentados. Estas observaciones, sustentan la teoría de Masson, en donde comenta que las células de Schwann juegan una parte importante en la génesis de nevos pigmentados. Además comenta que las células pigmentadas de estos tumores probablemente derivan de las mismas células que dan origen a los neurofibromas comunes.

En vista de estas observaciones, es probable que no sean tumores distintos, sino que la pigmentación directa de las células de Schwann conlleven a la pigmentación de este tipo de neurofibroma, sin embargo queda la pregunta de cuáles son los factores que estimulan a las células de Schwann para que produzcan melanina. (12)

En 1849, Robert Smith, el primer profesor de cirugía en la escuela de medicina de Dublin, reportó los hallazgos clínicos y de necropsia en dos casos de neurofibromatosis y citó 75 referencias de la literatura, sin embargo, fue la publicación de von en 1882, que convenció al mundo médico que la neurofibromatosis era una entidad distinta.

Se ha descrito 9 tipos de neurofibromatosis: NF I tipo Recklinghausen, NF II tipo acústico, NF III tipo mixto, NF IV tipo variante, NF V tipo segmentario, NF VI tipo café con leche, NF VII tipo de inicio tardío, NF VIII tipo gastrointestinal, NF IX tipo neurofibromatosis/Noonan. (13)

La neurofibromatosis de von Recklinghausen, o neurofibromatosis tipo I (NF1), es una enfermedad común autosómica dominante, que afecta 1 en 3,000 individuos. Se caracteriza por los hallazgos clínicos de: manchas café con leche, neurofibromas, pecas en áreas no expuestas, glioma óptico, nódulos de Lisch, lesiones óseas, o un pariente de primer grado con NF1. Manifestaciones menos comunes incluyen estatura corta y macrocefalia, problemas para el aprendizaje, convulsiones, escoliosis, hipertensión, neurofibromas plexiformes o feocromocitomas. (9,13,14,15)

Hay un alto índice de mutación espontánea (30-50%). Con penetrancia del 100% pero expresibilidad variable, con amplio margen de severidad clínica y complicaciones en pacientes de la misma familia, donde supuestamente tienen la misma mutación.

Los síndromes relacionados con NF1 incluyen neurofibromatosis tipo II ó neurofibromatosis acústica bilateral, neurofibromatosis segmentaria, síndrome de Watson y síndrome de neurofibromatosis/Noonan.

El gen para NF1, fue identificado en el cromosoma 17q11.2. El gen tiene una franja abierta de lectura de 8454 nucleótidos y se expande aproximadamente 300,000 nucleótidos del ADN genómico. En pacientes afectados, se ha encontrado mutación de la línea germinal en el gen de NF1 y varía de deleciones grandes (megabase) a pocas o ninguna mutaciones.

La proteína, producto del locus NF1 (neurofibromina), tiene 2818 aminoácidos y es expresada como una proteína de 250 kDa en el cerebro, bazo, riñón, testículos y timo. La proteína tiene una similitud estructural y funcional con la familia de proteínas activadoras GTPasa (GAP), que subregula al proto-oncogene celular p21-ras. Ras se ha implicado en el control del crecimiento y diferenciación celular, y la habilidad de la neurofibromina para subregular p21-ras sugiere que la pérdida de neurofibromina conllevaría a la formación del tumor o crecimiento celular incontrolado.

Mutaciones somáticas en el gen NF1 resulta en ausencia de expresión de neurofibromina. La pérdida de ésta en neurofibrosarcomas derivados de pacientes con NF1 resulta en el aumento de la activación de p21-ras y presumiblemente en la formación del tumor. Por lo que se concluye que la neurofibromina es un producto del gen supresor de tumor. (13,14,15,16)

El diagnóstico de neurofibromatosis está basado en los criterios clínicos y el tratamiento está dirigido a la educación y consejo genético al paciente, detección temprana de malignidad y adecuado manejo de complicaciones. (14) Para el prurito y dolor se ha visto que el Ketotifeno ha sido efectivo. (17) Especialmente para algunos signos de neurofibroma plexiforme difuso, pero no puede prevenir el crecimiento éstos. (18)

En cuanto al tratamiento quirúrgico, la excisión de los tumores ha sido una opción. En un departamento de Dermatología japonés (18), alrededor de 200 a 300 neurofibromas son extirpados por semana, bajo anestesia general.

Los neurofibromas pequeños se extirpan con láser de CO2 y las manchas café con leche son tratadas con láser o dermabrasión. Pero no han habido resultados satisfactorios con estas técnicas.

El pronóstico de estos pacientes es pobre, puede metastatizar especialmente a pulmón. El riesgo de desarrollar tumores malignos como neurofibrosarcomas o schwannomas malignos se menciona que es del 3.1% (19)

Los neurofibrosarcomas de bajo grado de malignidad pueden ser indistinguibles de los neurofibromas, excepto por el incremento leve a moderado de la celularidad y de las mitosis. Los tumores muy malignos muestran gran celularidad, producción mínima de colágena, núcleos extraños y desaparición del patrón ondulado, podría ser imposible diferenciarlos del fibrosarcoma si no existe neurofibromatosis asociada. El pronóstico es muy serio, y si es grande, requiere un procedimiento quirúrgico agresivo. Por tinciones inmunohistoquímicas se observa que el neurofibrosarcoma es S-100 positivo y el fibrosarcoma negativo. (2)

## **NEURILEMOMA**

También llamado schwannoma (2,3,4,5,7,20,21), es un tumor menos frecuente que el neurofibroma, pero de acuerdo a un estudio (21) es el tercer tumor más común, seguido de angiomas y lipomas, y es el 10% de los tumores de tejidos blandos benignos; generalmente se localiza en las caras de extensión de las extremidades siendo con frecuencia doloroso al estar adherido a un nervio profundo, lo cual le confiere una gran capacidad para desplazarse lateralmente pero no longitudinalmente. (5)

Casi siempre es un tumor solitario que se localiza en el trayecto de un nervio periférico o craneano. Mide de 2 a 4 cm, es más frecuente a nivel subcutáneo, en la cabeza o los miembros y muy pocas veces en el tronco; si es intradérmico puede ser múltiple.

También se registran neurilemomas en lengua, estómago y huesos. (2) Su localización más frecuente es el tejido celular subcutáneo. Las lesiones pueden ser asintomáticas, pero a menudo se asocian con dolor localizado o irradiado a lo largo del nervio afectado. (5)

Histológicamente es un tumor bien circunscrito, rodeado de una cápsula fibrosa. Está compuesto por células, compactas, de núcleo oval, que se disponen paralelamente formando las llamadas zonas de Antoni A.

Las células se disponen con los núcleos en paralelo al final de una hilera dejando una zona central anuclear, eosinofílica, que constituye los Cuerpos de Verocay. (2,3,5,7,20).

Comúnmente los schwannomas tienen otras zonas menos celulares donde las células están separadas por una matriz que no se tiñe con azul alcian y lo hace poco con la hematoxilina, que corresponde a las zonas de Antoni B. Ocasionalmente el neurofibroma puede presentar zonas de Antoni A, pero no suele presentar cuerpos de Verocay ni los cambios vasculares presentes en el schwannoma.

La microscopía electrónica señala que los cuerpos de Verocay del tejido de tipo A son células de schwann cuyos núcleos se disponen en palizada. El tejido intersticial del tipo A es más escaso que el neurofibroma, pero también revela fibrillas colágenas y fibroblastos ocasionales. El tejido de tipo B resulta de las modificaciones degenerativas del A. Se comprueba que están separadas por una matriz homogénea transparente, que contiene bandas de fibrina y segmentos desprendidos de membrana basal. (2)

El neurilemoma solitario puede ser fatal para el paciente, sin embargo, son raramente malignos en el sentido que no presentan una invasión local o metástasis rápida. El problema es determinar si la lesión es solitaria o parte de la neurofibromatosis de von Recklinghausen. Desafortunadamente el patólogo generalmente no lo puede distinguir por microscopía, por lo que información clínica, sitios de la lesión, lesiones asociadas, historia familiar, hallazgos de rayos X es más importante.

## **NEUROMA**

Los neuromas verdaderos son tumoraciones poco frecuentes en la piel (5). La mayor parte se localizan en la cara o suelen ser solitarios o múltiples, formando parte del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples que incluye la asociación de neuromas mucosos y cutáneos múltiples, carcinoma medular de tiroides y menos frecuentemente feocromocitoma.

Se describen 3 clases: 1) traumáticos 2) idiopáticos solitarios o múltiples y 3) mucosos múltiples que acompañan a la neoplasia endocrina de tipo 2b. (2,3,7)

Los neuromas traumáticos son los que se asocian a las amputaciones y a los dedos supernumerarios sedentarios. Este tipo de neuroma es muy doloroso, no así los digitales que son asintomáticos.

Los neuromas cutáneos idiopáticos son excepcionales. Las lesiones solitarias aparecen en la segunda infancia o la vida adulta y los múltiples en la última. Pueden limitarse a piel o involucrar mucosa oral, pero sin signos de neoplasia endocrina múltiple. Son asintomáticos (2,7)

Los neuromas mucosos múltiples integran el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2b, identificados en 1968. Esta es la única de las variantes denominadas 1, 2 y 2b, que se acompañan de neuromas mucosos y cutáneos. La enfermedad puede heredarse en forma autosómica dominante.

El reconocimiento de este síndrome es fundamental por su asociación común y temprana con el carcinoma medular tiroideo, que se diagnostica por la elevación de los niveles urinarios de calcitonina y con el feocromocitoma, que incrementa la excreción urinaria de catecolaminas. (2)

Histológicamente los tres tipos de neuromas contienen haces de nervios periféricos que se extienden en distintas direcciones, y están bien delimitados del tejido conectivo dérmico. Aunque a veces carecen de cápsula, en la mayoría de los casos, ésta se compone de células perineurales y colágena. Los haces neurales próximos a la epidermis pueden semejarse a los corpúsculos de Meissner. Las tinciones especiales como la de Bodian, revelan muchos axones dispersos en los haces nerviosos.

### Neuroma de Morton

También llamado neuroma intermetatarsico o interdigital. Fue descrito por primera vez por Morton en 1876. Se encuentra localizado en cualquier porción membranosa del pie, sin embargo, se encuentra más comúnmente entre el tercer y cuarto dedo y es el resultado de compresiones repetidas lo suficientemente severas como para romper la vaina de mielina e inducir proliferación axonal, células de schwann y elementos perineurales. (3)

La mayoría de neuromas traumáticos son tratados con excisión quirúrgica. (2,3,5,7)

Los tumores de los nervios periféricos son poco frecuentes, pero causan problemas en el diagnóstico y tratamiento (1), los patólogos los han clasificado en tumores de la vaina nerviosa periférica benignos y malignos.

Además de los principales tumores benignos (schwannoma benigno y neurofibroma), existen otras formas patológicamente distintas de estos, por ejemplo: schwannoma antiguo, schwannoma pigmentado, neurofibroma paciniano, neurofibroma plexiforme, neurofibroma epitelioides y neurotecoma.

No hay estimaciones fidedignas del número total de tumores benignos de la vaina nerviosa diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, sin embargo, hay probablemente un subregistro de los casos. La mayoría de estos tumores se diagnostican en pacientes entre las edades de 20 a 45 años, tanto de nervios superficiales como de profundos. (6)

No todos los tumores malignos de la vaina nerviosa se pueden reconocer únicamente por clínica o histología. Se cree que por su diferenciación y reunión de elementos celulares no específicos, estos tumores a veces se clasifican como sarcomas o cierto tipo de histiocitomas fibrosos malignos. Además de los dos tipos más comunes (schwannoma maligno y neurofibrosarcoma), hay otras formas menos comunes: schwannoma epitelioides maligno, neuroepitelioma, schwannoma maligno con diferenciación glandular o rabdomioblástica.

Se estima que de 6,000 sarcomas de tejidos blandos diagnosticados en los Estados Unidos anualmente, del 5 al 10% son tumores malignos de la vaina nerviosa. La mayoría de pacientes con este tipo de tumores tienen un promedio de edad de 35 años; siendo los sitios más comunes la cabeza, el cuello y las extremidades. (6,22)

Arthur Purdy Stout (1885-1967), tuvo un importante papel en el entendimiento de la histogénesis de los tumores de la vaina nerviosa periférica, identificando las células de Schwann como las contribuyentes mayores para la formación de neoplasias benignas y malignas de la vaina nerviosa. (6)

Los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica tienen una incidencia de 0.001% en la población en general, pero tienen una fuerte asociación con neurofibromatosis tipo 1 o de von Recklinghausen, reportándose una incidencia del 2 al 29%.

Estos tumores comprenden el 5% de todos los tumores de tejidos blandos, y como otros tumores sarcomatosos, tienden a recurrir localmente y a diseminarse por vía hematógena.



No obstante la cirugía agresiva y la terapia coadyuvante, el pronóstico de este tipo de tumor es pobre y la supervivencia depende del tamaño del tumor, localización y asociación con neurofibromatosis tipo I. (22,23,24)

Aunque la transformación maligna se sabe que puede ocurrir en neurofibromas solitarios, la frecuencia no se sabe por la dificultad de proporcionar el origen de la vaina nerviosa en ausencia de características neurofibromatosas o de las células de Schwann.

Aunque la diferencia entre tumores malignos, tanto por histología, citología e inmunohistoquímica, no es tan aparente como los tumores benignos, la presentación clínica y el pronóstico son diferentes.

La combinación frecuente de elementos malignos y benignos bien o pobremente diferenciados, particularmente para el dermatopatólogo, debe ser cuidadosamente analizada, pues de éste dependerá el diagnóstico definitivo. Indudablemente la complejidad de la composición celular de los tumores de la vaina nerviosa excluye respuestas fáciles y deja preguntas sin responder. (6)

Entonces se planteó si los tumores de origen neural eran frecuentes en la consulta dermatológica, de este hospital.

La justificación fue basada en base a que los tumores de los nervios periféricos causan dificultad en el diagnóstico y tratamiento y aunque no existen datos confiables del número total de tumores benignos y malignos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, existe probablemente un subregistro de casos. (1,22)

En la consulta dermatológica de este hospital se ven alrededor de 6 casos por año, aunque no existen datos estadísticos que documenten sobre este tipo de tumores. Si los médicos y cirujanos no están familiarizados con el modo de presentación, el diagnóstico puede permanecer oscuro y el tratamiento quirúrgico, erróneo, dejando al paciente con incapacidad prolongada y en ocasiones causando la pérdida de la vida.

Los tumores malignos comprenden el 5% de todos los tumores de tejidos blandos y como otros sarcomas tienden a diseminarse tanto por vía local como por vía hematogéna. (1,22,23,24)

Debido a la combinación frecuente de elementos histológicamente malignos y benignos, el dermatopatólogo, los debe analizar cuidadosamente, pues será éste el que dará el diagnóstico definitivo.

Los objetivos fueron determinar la frecuencia de los tumores de origen nervioso periférico en el departamento de Dermatología, durante el período comprendido entre 1980 a 1997. Así como conocer sus características clínicas e histológicas.

## **MATERIAL Y METODOS**

El diseño de la investigación fue: descriptivo, abierto, observacional y retrospectivo.

El universo de estudio consistió en el registro de biopsias, el archivo de laminillas del departamento de Dermatología de 1980 a 1997, así como los expedientes de los pacientes elegidos para el estudio.

El tamaño de la muestra consistió en el número de casos que se obtuvieron durante el período comprendido entre enero de 1980 a septiembre de 1997.

Los criterios de inclusión estuvieron basados en el diagnóstico clínico positivo (neurofibroma, neurilemoma, neuroma, schwannoma maligno y neurofibrosarcoma); en el diagnóstico histológico confirmado, en la presencia de la laminilla en el archivo y que el expediente dermatológico estuviera completo. Se excluyeron los casos que no tuvieron diagnóstico histológico confirmado. Eliminándose los casos en que no se encontró el estudio histológico o el expediente dermatológico estuvo incompleto.

Las variables independientes fueron: edad, sexo, procedencia y ocupación. Las dependientes: evolución y topografía.

Los parámetros de medición fueron el diagnóstico clínico e histológico positivo (neurofibroma común, neurofibroma plexiforme, neurofibroma pigmentado, neurilemoma, neuroma, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma).

Por lo que se revisaron los registros de biopsias de los años de 1980 a 1997 y se anotaron en la hoja de captura de datos, posteriormente se revisaron las laminillas y los expedientes. El tipo de estadística que se empleó para la presentación de resultados fue descriptiva.

## RESULTADOS

Se encontraron 80 casos, en los 17 años con 9 meses revisados, de los cuales se excluyeron 18 por no cumplir con los criterios de selección. Quedando 62 pacientes que presentaron tumores del tejido nervioso periférico cutáneo. El tumor más frecuente fue el neurofibroma con 53 casos que corresponde al 86%, luego los neuromas con 5 casos (8%) y los neurilemomas con 4 casos (6%). En cuanto al sexo, se encontró 39 mujeres y 23 hombres. (cuadro 1) El grupo etáreo más común estuvo comprendido entre las edades de 20 y 39 años, con 26 casos, seguido de 0-19 y 40-59 años, con 17 casos respectivamente. (cuadro 2). El 85% de los pacientes provenían del Distrito Federal, y únicamente el 15% (9 casos), del interior del país (Chiapas, Morelos, Zacatecas, Estado de México). (cuadro 3) El periodo de evolución más frecuente, fue menos de 9 años con 43 casos. (cuadro 4) Los segmentos del cuerpo más afectados por estos tumores fueron el tronco y la cabeza con 24 y 20 casos respectivamente, seguidos de las extremidades superiores con 11 casos. (cuadro 5)

De los pacientes que tuvieron neurofibromas, se encontraron 3 grupos: los que pertenecían a la neurofibromatosis tipo I con 28 pacientes (53%), los solitarios con 19 pacientes (36%) y los que eran solitarios pero de tipo plexiforme con 6 pts (11%). (cuadro 6). De los 28 pacientes con neurofibromas que pertenecían a la enfermedad de von Recklinghausen, se encontró que 20 pacientes tenían neurofibromas comunes, 7 pacientes con neurofibromas plexiformes y 1 paciente presentó schwannoma maligno, una mujer de 55 años de edad. (cuadro 7) La edad más frecuente estuvo entre los 20 y 29 años con 13 casos, sin predominio de sexo (Fem=18 y Mas=10), con una relación mujer:hombre de 1.8:1 (cuadro 8)

Como hallazgos casuales, encontramos en dos neurofibromas solitarios, un nevo compuesto y un quiste vellosa eruptivo respectivamente. En 2 neurofibromas de 2 pacientes con neurofibromatosis, un quiste epidermoide y un síndrome de neoplasia endocrina múltiple, respectivamente. Así como 1 paciente que tenía neuroma y síndrome de neoplasia endocrina múltiple. (cuadro 9)

De los 5 pacientes con neuromas, 3 casos se localizaron en el dedo meñique, asintomáticos y 2 en boca, presentándose uno con dolor. No hubo predominio de edad o sexo y el periodo de evolución varió desde congénito hasta 20 años. (cuadro 10)

De los 4 neurilemomas estudiados, 2 se localizaron en cabeza (labio superior y parietal derecho) asintomáticos y 2 en dedos de las manos, uno doloroso. La edad de los pacientes estuvo entre los 15 y 25 años, y no hubo predominio de sexo (2/2) (cuadro 11)

De los 19 pacientes con neurofibromas solitarios, la edad más frecuente estuvo entre los 30 y 49 años con 9 casos, encontrando 10 pacientes del sexo femenino y 7 del sexo masculino, sintomáticos (dolor) 13 pacientes, la topografía más común fue la cabeza con 7 pacientes, y el periodo de evolución más frecuente fue hasta de 4 años con 13 pacientes. (cuadro 12)

De los 6 pacientes que tuvieron neurofibroma plexiforme, la localización más frecuente fue en el tronco con 3 casos, el periodo de evolución fue variable, el sexo femenino fue el más frecuente, con 4 pacientes. (cuadro 13)

En cuanto a las características histológicas, de los 53 neurofibromas, aproximadamente la mitad presentaron epidermis normal y la otra mitad, aplanada y atrófica. La localización de la neoformación en dermis, en base a profundidad fue más frecuente en las porciones profundas y tejido celular subcutáneo con 23 casos, pero hubo 23 casos en donde por lo limitado del tejido en la biopsia no se pudo determinar la profundidad. No hubo diferencias significativas entre la disposición de los haces, sin embargo se encontró en 13 casos (25%), un tipo plexiforme. La colágena adyacente en 34 casos se encontró laxa, seguida de mucinosa en 14 casos. Además fue encontrado un neurofibroma solitario pigmentado. (cuadros del 14 al 18)

En cuanto a los neurilemomas y neuromas, se encontró lo ya descrito en la literatura, es decir en el primero, las formas típicas de los cuerpos de Verocay, y en el segundo la proliferación de los haces nerviosos característicos. No observando ningún hallazgo diferente.

Frecuencia de los tumores de origen nervioso periférico  
y distribución por sexo  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

TUMOR DE NERVIOS PERIFERICOS.	No. PACIENTES (%)	SEXO	
		MASCULINO	FEMENINO
Neurofibromas	53 (86%)	19	34
Neuromas	5 (8%)	2	3
Neurilemomas	4 (6%)	2	2
<b>TOTAL</b>	<b>62 (100%)</b>	<b>23</b>	<b>39</b>

cuadro 1

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG.

Tumores de origen nervioso periférico y distribución por grupo etáreo  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

TUMOR DE NERVIOS PERIFERICOS.	EDAD (años)			
	0-19	20-39	40-59	60-79
Neurofibromas	11	23	17	2
Neuromas	3	2		
Neurilemomas	3	1		
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>17</b>	<b>2</b>

cuadro 2

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG.

Tumores de origen nervioso periférico, procedencia de los pacientes  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>TUMOR DE NERVIOPERIFERICO</b>	<b>D.F.</b>	<b>INTERIOR DEL PAIS</b>
<b>Neurofibromas</b>	44 PTS	9 PTS
<b>Neuromas</b>	5 PTS	
<b>Neurilemomas</b>	4 PTS	
<b>SUBTOTAL</b>	53 PTS	9 PTS
<b>TOTAL</b>	<b>62 PTS</b>	

cuadro 3

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

Tumores de origen nervioso periférico, evolución  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>TUMOR DE NERVIOPERIFERICO</b>	<b>AÑOS</b>				<b>DESCONOCIDO</b>
	<b>0-9</b>	<b>10-19</b>	<b>20-29</b>	<b>30-39</b>	
<b>Neurofibroma</b>	38	6	7	1	1
<b>Neuroma</b>	4		1		
<b>Neurilemoma</b>	3				1

cuadro 4

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

Tumores de origen nervioso periférico, topografía  
62 pacientes  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>TUMOR DE NERVIOS PERIFERICOS</b>	<b>CABEZA</b>	<b>CUELLO</b>	<b>TRONCO</b>	<b>MB SUP</b>	<b>MB INF</b>
<b>Neurofibroma</b>	16	2	24	6	5
<b>Neuroma</b>	2			3	
<b>Neurilemoma</b>	2			2	
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>24</b>	<b>11</b>	<b>5</b>

cuadro 5

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

Frecuencia de pacientes de acuerdo  
al tipo de neurofibromas  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>TIPO DE NEUROFIBROMA</b>	<b>PACIENTES (%)</b>
Neurofibromatosis tipo I	28 (53 %)
Neurofibroma solitario (1 neurofibroma pigmentado)	19 (36 %)
Neurofibroma plexiforme	6 (11 %)
<b>TOTAL</b>	<b>53 (100 %)</b>

cuadro 6

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG



Distribución de pacientes con neurofibromas  
asociados a Neurofibromatosis tipo I  
28 pacientes  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>TIPO DE NEUROFIBROMA</b>	<b>PACIENTES</b>
<b>Neurofibroma común</b>	20
<b>Neurofibroma plexiforme</b>	7
<b>Schwannoma maligno</b>	1

cuadro 7

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

Distribución por edad y sexo de pacientes con neurofibromas  
asociados a Neurofibromatosis tipo I  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>EDAD (años)</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>SEXO</b>
0-19	7	F = 18
20-29	13	M = 10
30-49	8	
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>RELACION DE 1 .8 :1</b>

cuadro 8

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGDMGG

Tumores benignos de origen nervioso periférico  
y asociación con otras enfermedades  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>NF Solitario</b>	Nevo compuesto	1 PTE
<b>NF Solitario</b>	Quiste vellosos eruptivo	1 PTE
<b>NF (NF sis I)</b>	Quiste epidermoide	2 PTS
<b>NF (NF sis I)</b>	NEM III	1 PTE
<b>Neuroma</b>	NEM III	1 PTE

cuadro 9

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

Neuromas, distribución por edad, sexo, evolución y síntomas  
5 pacientes  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>TOPOGRAFIA</b>	<b>EDAD</b>	<b>EVOLUCION</b>	<b>SEXO</b>	<b>SINTOMAS</b>
Meñique	7 años	3 años	masc	asintomático
Meñique	34 años	congénito	fem	asintomático
Meñique	18 años	congénito	masc	asintomático
Lengua	9 años	1 año	fem	dolor
Labio inf.	30 años	20 años	fem	asintomático

cuadro 10

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

**Neurilemomas, distribución por edad, sexo, evolución y síntomas  
4 pacientes  
1980-1997**

Departamento de Dermatología

<b>TOPOGRAFÍA</b>	<b>EVOLUCION</b>	<b>EDAD</b>	<b>SEXO</b>	<b>SINTOMAS</b>
Labio superior	Desconocida	15 a	fem	asintomático
Pariental derecho	4 años	19 a	masc	asintomático
Meñique	1 año	24 a	masc	asintomático
3er dedo mano	2 años	17 a	fem	dolor

cuadro 11

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

**Neurofibromas solitarios, grupo etéreo más común,  
sexo, topografía y evolución más frecuentes  
19 pacientes  
1980-1997**

Departamento de Dermatología

<b>EDAD</b>	30-49 años	9 pts
<b>TOPOGRAFÍA</b>	Cabeza	7 pts
<b>EVOLUCION</b>	Hasta 4 años	13 pts
<b>SEXO</b>	Fem 12 pts	Mas 7 pts

cuadro 12

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

Neurofibromas plexiformes, distribución por edad,  
sexo, evolución y síntomas  
6 pacientes  
1980-1997  
Departamento de Dermatología

<b>TOPOGRAFIA</b>	<b>EDAD (años)</b>	<b>EVOLUCION</b>	<b>SEXO</b>	<b>SINTOMAS</b>
Párpado sup.	52	1 ½ años	masc	asintomático
Labio superior	56	5 años	fem	doloroso
Tronco	22	1 año	masc	doloroso
Tronco	30	1 año	fem	asintomático
Tronco	13	nacimiento	fem	asintomático
Palma	61	4 años	fem	asintomático

cuadro 13

Fuente: registro de biopsias, depto. Dermatología, HGMGG

**CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS**

Neurofibromas, características histológicas de la epidermis  
53 pacientes  
Departamento de Dermatología

<b>EPIDERMIS</b>	<b>No. DE BIOPSIAS</b>
<b>Normal</b>	25
<b>Aplanada y atrófica</b>	23
<b>Acantósica</b>	1
<b>No se encontró</b>	4

cuadro 14

Fuente: registro de laminillas, depto. Dermatología, HGMGG

**Neurofibromas, localización de la neoformación a nivel de dermis,  
en base a la profundidad  
53 pacientes  
Departamento de Dermatología**

<b>LOCALIZACION</b>	<b>PROFUNDIDAD</b>
<b>Superficial</b>	<b>0</b>
<b>Media</b>	<b>7</b>
<b>Profunda</b>	<b>11</b>
<b>TCSC</b>	<b>12</b>
<b>Todo el corte</b>	<b>23</b>

cuadro 15

Fuente: registro de laminillas, depto. Dermatología, HGMGG

**Neurofibromas, encapsulación de la neoformación  
53 pacientes  
Departamento de Dermatología**

<b>No. DE BIOPSIAS</b>	<b>53</b>
<b>a. Bien delimitados</b>	<b>15</b>
<b>b. Mal delimitados</b>	<b>38</b>

cuadro 16

Fuente: registro de laminillas, depto. Dermatología, HGMGG

**Neurofibromas y disposición de su haces de colágena**  
**53 pacientes**  
**Departamento de Dermatología**

<b>Irregular</b>	<b>21</b>
<b>Regular o en banda</b>	<b>19</b>
<b>Plexiforme</b>	<b>13</b>

cuadro 17

Fuente: registro de laminillas, depto. Dermatología, HGMGG

**Neurofibromas y estroma adyacente**  
**53 pacientes**  
**Departamento de Dermatología**

<b>ESTROMA ADYACENTE</b>	<b>No. BIOPSIAS</b>
<b>Laxo</b>	<b>34</b>
<b>Mucinoso</b>	<b>14</b>
<b>Mixoide</b>	<b>3</b>
<b>Normal</b>	<b>8</b>

cuadro 18

Fuente: registro de laminillas, depto. Dermatología, HGMGG

**NEURILEMOMAS = 5 pacientes**  
 Las formas típicas de los cuerpos de Verocay

**NEUROMAS = 4 pacientes**  
 Los haces nerviosos típicos

## DISCUSION

- Los tumores de los nervios periféricos son poco frecuentes en la consulta de Dermatología, como es reportado en la literatura (1,6), pues en 17 años, únicamente se encontraron 80 casos, con un promedio de 5 por año.
- El tumor más frecuente fue el neurofibroma con 53 casos, que corresponde al 86% de 62 casos incluidos en el estudio.
- De los 53 pacientes que presentaron neurofibromas, más de la mitad de éstos (53%), pertenecían a la enfermedad de von Recklinghausen. Únicamente en un paciente se encontró el desarrollo de Schwannoma maligno, lo que equivale a un 1.6%, este porcentaje concuerda con lo reportado en la literatura (2,6,13,14,19,20), en donde la asociación de tumores malignos de la vaina nerviosa periférica y la Neurofibromatosis tipo I va del 2 al 29%. El sexo más frecuente fue el femenino, pero la diferencia no fue significativa, habiendo una relación hombre:mujer de 1:1.6. El grupo étnico, la procedencia, la evolución y la ocupación no representaron un papel determinante en la aparición, curso o pronóstico de la enfermedad.
- De los 28 pacientes con neurofibromas que pertenecían a la enfermedad de von Recklinghausen, se encontró que 7 pts tenían neurofibroma plexiforme. Se menciona (25) que en este tipo de neurofibroma, pueden producirse cambios malignos, causando deformidad cosmética. Los cambios malignos ocurren en un 10-15%, aunque se ha llegado a reportar hasta un 25%. La mayoría de los casos se encontraron entre la segunda y tercera década de la vida, esto no varió con lo descrito en la literatura, así como tampoco se encontró predominio de un sexo.

- Se encontraron 19 neurofibromas solitarios de los 53 pts con neurofibromas, que no estaban asociados a la enfermedad de von Recklinghausen, esto está descrito en la literatura (2,7,13,14) en donde se menciona que los neurofibromas pueden presentarse solitarios o asociados a la neurofibromatosis I, lo que significa que no son exclusivos de esta enfermedad.
- De los 53 pts con neurofibromas, 6 pts (11%), presentaron neurofibromas plexiformes solitarios, no asociados a la Neurofibromatosis I. Estos se han considerado como patognomónicos de la Neurofibromatosis I (10), sin embargo en la literatura revisada, se reportan únicamente dos casos (10,11), en donde no se encontró esta asociación. En nuestro estudio, se encontraron 6 casos, lo que resulta en un dato útil para agregar, a lo ya descrito en la literatura.
- Como hallazgos casuales, encontramos en 2 pts con neurofibroma solitario un nevo compuesto y un quiste vellosos eruptivo, los cuales no habían sido detectados clínicamente.
- Se encontró 1 neurofibroma pigmentado, reportado como un hallazgo poco frecuente y motivo de dificultad diagnóstica, ya que tiene similitud estructural con el nevo celular fusiforme o el nevo azul celular (12), así como causa de investigación sobre la histogénesis de estas lesiones pigmentadas, ya que se considera que no son tumores que coexistan en forma diferente, sino que la pigmentación directa de las células de Schwann, conlleven a la pigmentación, apoyando la teoría de Masson, en la que se comenta que las células de los nervios periféricos, específicamente las células de Schwann sean capaces de melanogénesis.
- Los hallazgos encontrados en los 5 pts con neuromas y 4 pts con neurilemomas, en cuanto a edad, sexo, topografía, síntomas y evolución, no varió de lo que se ha escrito.



## **CONCLUSIONES**

- 1. Los tumores de origen nervioso periférico son poco frecuentes en la consulta del departamento de Dermatología, pues durante un período de 17 años, se encontraron únicamente 62 casos, con un promedio de 4 casos por año.**
- 2. Las características clínicas e histológicas de los tumores de origen nervioso periférico, estudiados en el departamento de Dermatología, no difirieron de lo ya descrito en la literatura.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lambert TD. Peripheral Neuropathy. 1975;II: 755-1478.
2. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopatología de la piel. 7º edición. Filadelfia: Editorial Interamericana, 1990: 691-703.
3. Hadju, SI. Pathology of soft tissue tumors. 1979 by Lea & Febiger, USA 427-482.
4. Geneser F. Atlas color de histología. 1990 Editorial Médica Panamericana, S.A. España. 55pp
5. Alegre V. et al. Tumores neurales benignos. Piel 1989;4:288-292.
6. Hadju, SI. Peripheral nerve sheat tumors. Cancer, dic 15, 1993; 72(12): 3549-51.
7. Requena L. et al. Benig neoplasms with neural differentiation. Am J Dermatol 1995;17(1):75-96.
8. Gray MH. et al. Immunohistochemical Demostration of Factor XIIIa Expression in Neurofibromas. Arch Dermatol. 1990;126:472-476.
9. Arenas R. Atlas de Dermatología, diagnóstico y tratamiento. 2º edición. México DF:McGraw-Hill Interamericana, 1996:239-240.
10. Fisher DA. et al. Solitary plexiform neurofibroma is not pathognomonic of von Recklinghausen's neurofibromatosis: a report of case. Int J of Dermatol. 1997;36:435-452.
11. Aloí FG, Massobrio R. Solitary plexiform neurofibroma. Dermatológica. 1989;179:84-86.
12. Jurecka W. Pigmente neurofibroma. The J of Dermatol. 1988;15:172-179.
13. Mckusick VA. Mendelian inheritance in man. 11º edición. USA The Johns Hopkins University Press 1994:392-299.
14. Scriver CR, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7º edición. USA McGraw-Hill, Inc. 1995;I:677-696.
15. Ravella MA. Nuevas perspectivas en el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo I. Piel 1994;9:477-478.
16. Goldberg NS, Collins FS. The Hunt for the Neurofibromatosis Gene. Arch Dermatol. 1991;127:1705-1707.
17. Riccardi VM. A Controlled Multiphase Trial of Ketotifen to Minimize Neurofibroma-Associated Pain and Itching. Arch Dermatol 1993;129:577-581 y 625-626.
18. Niimura M. Aspects in Neurofibromatosis from the Viewpoint of Dermatology. The J of Dermatol 1992;19:868-872

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

19. Morioka N, et al. A Case of Neurofibrosarcoma Associated with Neurofibromatosis: Light Microscopic, Ultrastructural, Immunohistochemical and Biochemical Investigations. *The J of Dermatol* 1990;17:312-316.
20. Harkin JC, Reed RJ. Tumors of the peripheral nervous system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1969:174 pp.
21. Hagiwara K, et al. A Case of a Giant Schwannoma on the Extremities. *The J of Dermatol* 1993;20:700-702.
22. Wanebo JE, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Cancer* 1993;71(4):1247-1253.
23. Ricardi VM, Powell PP. Neurofibrosarcoma as a complication of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989;2:152-65.
24. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol* 1987;5:601-12.
25. Sawada Y. Hemorrhage into a plexiform neurofibroma induced by trauma: a rare complication of von Recklinghausen's disease. *The J of Dermatol* 1987;14:378-381.