



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de México S. S. A.

"SCHWANNOMA MALIGNO DEL INTESTINO DELGADO ASOCIADO
A ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN'S. PRESENTACION
DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA".

T E S I S

QUE PRESENTA EL

DR. SALVADOR SALAS COLIN

para obtener el Título de
Especialista en
CIRUGIA GENERAL

México, D. F.

Febrero 1986



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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1 - 6
RESUMEN CASO CLINICO	7 - 13
ANTECEDENTES	14 - 15
DEFINICION	16
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	17 - 21
GENETICA	22
FRECUENCIA	23
MANIFESTACIONES CLINICAS	24 - 51
DIAGNOSTICO	52
DATOS DE LABORATORIO	53 - 54
LOCALIZACION Y TAMAÑO DE SCHWANNOMAS	55
SCHWANNOMA MALIGNO ASOCIADO A VON RECKLINGHAUSEN'S	56
PRONOSTICO	57
TRATAMIENTO	58
SCHWANNOMA MALIGNO DE INTESTINO DELGADO	59
SINDROME DE MALABSORCION INTESTINAL	60 - 61
DEFINICION	62
CLASIFICACION	63 - 68
CUADRO CLINICO	69
DIAGNOSTICO	70
TRATAMIENTO	71 - 72
RESUMEN	73
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFIA	75 - 79

"SCHWANNOMA MALIGNO DE INTESTINO DELGADO ASOCIADO A ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN'S. PRESENTACION DE UN CASO. Y REVISION DE LA LITERATURA".

I N T R O D U C C I O N

- 1.- El presente trabajo sirve como tesis para la obtención del título de especialista en Cirugía General, se presenta un caso de schwannoma maligno del intestino delgado asociado a enfermedad de Von Recklinghausen's.
- 2.- Aproximadamente el 5% de los sarcomas de partes blandas corresponde a neurofibromas o schwannomas malignos siendo por lo tanto de presentación infrecuente. (11)
- 3.- Sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes con neurofibromatosis de Von Recklinghausen's presentan un schwannoma maligno por degeneración sarcomatosa de un neurofibroma. Dicha asociación, por lo tanto, no es tan infrecuente y ensombrece el pronóstico y supervivencia de estos enfermos. (11)
- 4.- El presente trabajo constituye una historia clínica de esta asociación y nos da pie para efectuar una revisión actual de la Literatura.
- 5.- Asimismo se realiza una revisión extensa de la enfermedad de Von Recklinghausen's; desde Historia Natural de la enfermedad, histo-

ria propia de la enfermedad desde su primera descripción hasta la actualidad, definición, histopatogénesis, genética, diagnóstico, - cuadro clínico, pronóstico y tratamiento.

- 6.- Se realiza una descripción detallada con definiciones, histogénesis, anatomía microscópica y macroscópica, malignidad y diferencias entre los schwannomas y los neurofibromas.
- 7.- También se revisa el cuadro clínico, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de síndrome de malabsorción intestinal, ya que el enfermo del caso clínico presentaba esta patología secundaria a la invasión del intestino delgado por los tumores (schwannomas). Independientemente de su enfermedad de base (Neurofibromatosis o Enfermedad de Von Recklinghausen's). Por último en este mismo apartado se hace mención que el enfermo también cursaba con una hernia hiatal por deslizamiento, la cual se confirmó por clínica y exámenes de gabinete. No se consideró prudente mencionar en forma detallada el cuadro clínico de la hernia hiatal por deslizamiento, para no hacer demasiado extenso el presente trabajo, independientemente de que se trata de una patología mucho más frecuente.
- 8.- Desafortunadamente no fue posible rescatar las radiografías del tránsito intestinal ni las fotografías del acto quirúrgico por los acontecimientos acaecidos el pasado mes de Septiembre en el Hospital General de México, por lo cual no se incluyen en el presente -

trabajo, pero se incluyen los reportes histopatológicos que confirman el diagnóstico de Von Recklinghausen's y de schwannoma maligno del mesenterio e intestino delgado.

- 9.- Se considera importante la presentación de este caso clínico debido a la rareza de su presentación; no tanto por la asociación de ---- schwannoma maligno y enfermedad de Von Recklinghausen's, sino por la localización del schwannoma a nivel del intestino delgado ya -- que en la Literatura solo se reportan casos aislados de tumores -- neurogénicos del intestino delgado y en forma más rara y aislada - se reportan casos de Enfermedad de Von Recklinghausen's asociada a schwannoma maligno pero no de localización en el intestino delgado. (2, 7, 11, 12, 13).

Por ejemplo:

EN LA LITERATURA ESPAÑOLA. - En el año de 1979 se reportaron 2 casos de schwannoma maligno pero de localización en estómago y sin asociación a Enfermedad de VonRecklinghausen's. (12)

En 1980 la Literatura Española reporta un caso de esta asociación, aunque el schwannoma se localizaba en la pierna derecha. (11)

Por último en la Literatura Española se reporta un caso de schwannoma duodenal, en el año de 1982, pero sin asociarse a Von Recklinghausen's. (13)

- 10.- Existen en la Literatura mundial reportes de casos aislados de tumores neurogénicos de intestino delgado pero sin asociación a Enfermedad de Von Recklinghausen's.

Los Italianos reportan dos casos en	1979 (7, 26)
Los Japoneses reportan un caso en	1980 (32)
Los Belgas reportan un caso en	1981 (16)
Los Franceses reportan tres casos en	1982 (43)
Los Polacos reportan un solo caso en	1983 (42)
Los Rusos reportan un solo caso en	1984 (45)
Los Franceses reportan otros tres casos en	1985 (30)

- 11.- Además existen en la Literatura de habla Inglesa numerosos reportes de casos aislados de schwannomas asociados a Enfermedad de -- Von Recklinghausen's; pero los schwannomas nunca se han localizado a nivel del intestino delgado. (21, 30, 37, 39)
- 12.- La Enfermedad de Von Recklinghausen's como se mencionará más adelante, es más susceptible a asociarse con algún tipo de neoplasias por ejemplo: aquí en México; específicamente en el Hospital General de México de la S.S.A., en el año de 1974, los Doctores Albores Saavedra y Rodríguez Martínez reportaron por primera vez en la Literatura la asociación de neurofibromatosis segmentaria con un adenocarcinoma de intestino delgado, sin que se hallan demostrado estigmas de la Enfermedad de Von Recklinghausen's a nivel cutáneo. (1, 17, 19)

En la Literatura se han reportado hasta el año de 1983, seis casos de asociación de Enfermedad de Von Recklinghausen's y carcinoma del tracto gastrointestinal; y de éstos seis casos, 4 se han encontrado en el Ampulla de Vater. Los carcinomas del Ampulla de Vater son raros y solo se --

han reportado 25 casos en la Literatura, constituyen solo el 0.2% al - 0.3% de todos los tumores carcinogénicos gastrointestinales. (3, 15, 29, 44)

La presencia de un tumor carcinóide intestinal en un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen's fué descrito por primera vez por Lee y Garber en el año de 1970 y posteriormente se reportaron otros 4 casos. (34)

POR LO QUE SE CONCLUYE QUE:

- I.- *La asociación de enfermedad de Von Recklinghausen's y Schwannoma - es poco frecuente.*

- II.- *Esta asociación se presenta principalmente en casos de schwannomas localizados en tórax o extremidades.*

- III.- *Los tumores del intestino delgado son ya de suyo raros; pero más -- aún los tumores neurogénicos de esta viscera hueca. (35)*

- IV.- *Y estos asociados a la Enfermedad de Von Recklinghausen's los hacen aún más raros.*

- V.- *De hecho se considera que Schwannoma maligno del intestino delgado asociado a Enfermedad de Von Recklinghausen's nunca se ha reportado en la Literatura hasta el momento.*

RESUMEN DEL CASO CLINICO

FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: R.O.V.M.
EDAD: 32 AÑOS
SEXO : MASCULINO
EXPEDIENTE: 723612
EDO. CIVIL : CASADO
ESCOLARIDAD : L.A.E.
OCUPACION : EMPLEADO FEDERAL
LUGAR DE ORIGEN Y RESIDENCIA: MEXICO D.F.
FECHA DE INGRESO AL HOSPITAL : 6-XI-84
FECHA DE EGRESO DEL HOSPITAL : 13-II-85
FECHA DE INTERVENCION QUIRURGICA: 25-I-85

A.H.F.: *Niega antecedentes de importancia en relación a su padecimiento actual.*

A.P. NO P.: *Procede de medio socioeconómico alto, con buenos hábitos higiénico-dietéticos, habitación con buenas condiciones de higiene y ventilación, sin hacinamiento. Alimentación buena en cantidad y calidad a base de carne, leche, huevo, verduras, frutas, cereales. Con buena higiene personal, con baño diario y cambio de ropa diariamente, aseo dental 3 veces al día, aseo de manos antes de las ingestas y después de micciones y defecaciones.*

INMUNIZACIONES: *Refiere esquema completo.*

A.P.P.: *Enfermedades exantemáticas de la infancia: Solo refiere - Sarampión y varicela. Cuadros ocasionales de resfriado común.*

Cuadros diarreicos ocasionales.

Amigdalectomía a los 7 años de edad, Apendicectomía a los 24 años de edad.

Tabaquismo: Positivo, desde los 15 años de edad, fumando - de 3 a 5 cigarrillos al día hasta hace 1 año que de mutuo propio dejó de fumar.

Alcoholismo: Positivo desde los 18 años de edad, a base de cerveza, Brandy y Whisky, llegando al estado de embriaguez una vez al mes y bebiendo Whisky cada fin de semana, sin llegar al edo. de embriaguez.

Otras Toxicomanías: Hace 5 años inhaló cemento hasta en 3- ocasiones y fumó marihuana en una sola ocasión.

Resto de antecedentes interrogados como: Cardiopatías, Nefropatías, lúcticos, fónicos, alérgicos, transfusionales, - diabéticos, etc. negados.

PADECIMIENTO ACTUAL: Lo inicia aproximadamente 2 años 3 meses antes de su ingreso a este Hospital, caracterizado por presentar evacuaciones diarreas, amarillentas, espumosas, con olor a rancio, en número de 3 a 4 al día, con duración de 3 a 5 días, dicho cuadro se repitió 5 a 6 ocasiones al año, sin agregarse al mismo ninguna sintomatología.

Dos meses antes de su ingreso a este Hospital volvió a presentar un cuadro similar, pero en esta ocasión las evacuaciones fueron melénicas en 2 ocasiones y aunándose a dicho cuadro presentó dolor abdominal tipo cólico de moderada intensidad, en epigastrio y mesogastrio, con irradiación a hipogastrio y fosa iliaca izquierda, que no se modificaba con los movimientos, ni con la ingesta de alimentos y solo disminuía un poco de intensidad con las evacuaciones, no teniendo ritmo, ni periodicidad dicho dolor, motivo por el cual acudió a una -

clínica del I.S.S.T.F. en donde se le dió tratamiento no especificado.

Un mes después vuelve a presentar dicha sintomatología, pero en esta ocasión se agrega astenia, adinamia, pérdida de peso, dolor abdominal de mayor intensidad y de las mismas características y en esta ocasión las evacuaciones diarréicas fueron con ligero tinte melánico, espumosas, con esteatorrea y lenteria, con olor a rancio y flotantes en el agua, siendo 5 evacuaciones al día y durando este cuadro 5 días, motivo por el cual acude a este Hospital para su diagnóstico y manejo adecuado.

Una vez internado el paciente en este Hospital se le reinterroga confirmándose la sintomatología previamente mencionada y refiriendo además que desde hace aproximadamente 3 años presenta: pirosis, sioloreca, regurgitaciones, halitosis, agurias y mericismo, distensión abdominal moderada, flatulencia, meteorismo y borborigmos; esta sintomatología se asocia a la ingesta de irritantes.

EXPLORACION FISICA: TA = 120/70 mmHg; P.C. = 76x¹; TEMPERATURA =
FR = 22x¹. 36.9°C.
ESTATURA = 1.81 mts. PESO HABITUAL = 70-80 Kg
PESO ACTUAL = 72 Kgs.

Se trata de paciente masculino de edad aparente igual a la cronológica, despierto, bien orientado en las tres esferas, cooperador al interrogatorio, facies no características, con múltiples manchas de color café con leche de 0.5 de dm. y con pequeñas tumores de 3 mm y 0.5 cms. de dm. en la frente, con hipoacusia del lado derecho; ojos: miopía en el ojo derecho y miopía con astigmatismo en el ojo izquierdo. Oídos, nariz y garganta sin datos patológicos. Cuello: sin datos patológicos. Tórax: normolíneo, con múltiples manchas café con leche efélicas, de 1 cm. de dm. aproximadamente que desaparecen a la digito-

presión y repartidas en todo el tórax, movimientos de amplexión y amplexación normales, área cardiaca en límites normales, ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad y sin fenómenos soplantes, pulmones con buena ventilación, sin fenómenos roncales. Abdomen: blando, deprimible, ligeramente doloroso a la palpación media y profunda, sin hepatomegalia ni esplenomegalia, sin masas tumorales, sin defectos aponeuróticos, con peristalsis presente y aumentada en intensidad y frecuencia.

Genitales externos: Masculinos, normales de acuerdo a edad y sexo. Tacto rectal: Con tono de esfínter normal, no se palpan masas tumorales, sin presencia de hemorroides. Extremidades, superiores e inferiores con algunas manchas café con leche, simétricas, con reflejos osteotendinosos presentes y normales, temperatura normal. sin Babinsky.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

LABORATORIO: B.H.: Hb. = 11; Hto. = 33; V.S.G. = 47; Leucocitos = 5 200; Neutrófilos = 65%; Linfocitos = 26; Monócitos = 9; Eosinófilos = 0; Basófilos = 0; Segmentados = 63; Bandas = 2. Plaquetas normales - en número, con ligera hipocromía.

Q.S.: Glucosa = 85 mg%; nitrógeno ureico = 23 mg%; -- creatinina en suero = 1.2 mg%.

PRUEBAS DE COAGULACION: T. de P.: 48%; T.P.T.A.: 56 seg.; T.C.P.R. 70 seg.

PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS: Proteínas totales = 7.90 gr.%; albúmina = 4.30 gr.%; Globulina = 3.6 - gr.%; Relación A/G = 1.20/1
Colesterol total = 240 mg%.
Bilirrubina total + 0.41 mg%.; Directa = 0.39 mg%. Indirecta = 0.2mg % T.G.). = 28 U.I.; T.G.P. = 25 U.I.
Deshidrogenasa láctica = 240 U.I.

EXAMEN GENERAL DE ORINA: Normal. V.D.R.L.: *Negativo*

INMUNOGLOBULINAS: IgG = 750 mg/dl; IgA: 80 mg/dl; IgM = 56 mg/dl; C₃ = 100 mg/dl; C₄ = 42 mg/dl

PRUEBAS DE ABSORCIÓN INTESTINAL: Alteradas, con velocidad de absorción disminuida.

PRUEBAS DE LA D- XILOSA: Absorción disminuida.

ELECTROFORESIS DE BROTINAS: Normal

EXAMEN COPROLOGICO: Alimentos fibras musculares bien digeridas, Albúmina +; Cristales de ácidos grasos = ++; Celulosa no digerible = ++. Flora yodofílica predominante.

BIOPSIA DE TUMORACION EN REGION SUPRACROINITARIA DEBECA: Neurofibroma.

G A B I N E T E

TELE DE TORAX Y SIMPLE DE ABDOMEN: Sin datos anormales.

S.E.G.D.: Hernia hiatal por deslizamiento, con reflujo gastroesofágico. - Duodeno deformado, con bordes espiculados y pliegues mucosos engrosados, con arco duodenal abierto.

TRANSITO INTESTINAL: Tránsito y distensión retardados, existe misma -- distensión, irregularidad y engrosamiento de pliegues mucosos en yeyuno e ileo y proximal con frotta de dilatación y presencia de várices. distensiones pequeñas con probables fístulas yeyunales e iliales.

CONCLUSION: TRANSITO INTESTINAL.- Probable linfoma intestinal sin afectación gástrica, a descartar: enfermedad de Crohn. Linfoma de Hodgkin, - T.B. Intestinal e Síndrome Carcinoides.

RADIOGRAFIA DE COLUMNA: Escoliosis lumbar de convexidad izquierda, espina bífida a nivel de S₁, rectificación mubar.

ULTRASONOGRAFIA DE ABDOMEN: Moderada Hepatomegalia. Resto normal.

Con todos los datos anteriores, clínico de laboratorio y gabinete se lleva al paciente a Cirugía con los Diagnósticos de:

- 1.- Enfermedad de Von Recklinghausen's
- 2.- Hernia Hígal por Deslizamiento
- 3.- Probable Linfoma Yeyunal
- 4.- Síndrome de Malabsorción secundario a 3.

DESCRIPCION DE LA OPERACION Y HALLAZGOS OPERATORIOS: Incisión media supraumbilical encontrando: algunas adherencias ínterasa, múltiples tumoraciones de tamaño variable desde 3 mm hasta 3 cms. aproximadamente, de consistencia dura en toda la pared del asa, desde la segunda porción del duodeno hasta aproximadamente un metro de yeyuno proximal-
-as afectadas con pared engrosada, con diámetro aproximado de 2 cms. - con múltiples ganglios mesentéricos de aproximadamente 0.5 cms. de dm. desde la base del mesenterio hasta la pared del intestino. Resto de órganos normales.

BIOPSIA TRANSPERATORIA: Reportó tumor maligno no clasificado.

OPERACION PRACTICADA: Toma de biopsia de tumores yeyunales y de mesenterio.

EVOLUCION POSTOPERATORIA: El paciente evolucionó en forma satisfactoria, sin presentar complicación postoperatoria alguna, con cicatrización adecuada de la herida quirúrgica.

ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS: Papanicolau de Duodeno: D-85-14: Negativo a células malignas.

Biopsia de tumor de región supraorbital derecha: B 84-10866 reporta: Neurofibroma de Enfermedad de Von Recklinghausen's.

Biopsia de Tumor de Partes Blandas: -

(Pieza Operatoria): B-85-677, reportó: Schwannoma Maligno de Mesenterio y Veyuno.

Biopsia Per-Oral de Duodeno: B -85-141; reportó: Vellosidades intestinales aplanadas.

FECHA DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA: 25 de Enero de 1985.

El paciente pidió su alta voluntaria ya que no aceptó la sugerencia de someterse a radioterapia, pidiendo su alta voluntaria el día 13 de Febrero de 1985.

NEUROFIBROMATOSIS O ENFERMEDAD
DE VON RECKLINGHAUSEN'S

A N T E C E D E N T E S

- 1882 - Von Recklinghausen's describió por primera vez una enfermedad consistente en la presencia de tumorações pequeñas y fibrosis, dependientes de las vainas de los nervios periféricos, a la cual denominó: neurofibromatosis. (2, 49)
- 1908 - Verocay describió las características histológicas de un específico " tumor de fibras nerviosa " y al cual el designó con el nombre de: neurinoma. (2, 49)
- 1914 - Mallory y Penfield sostuvieron que el fibroblasto era la fuente del tumor y lo llamaron: fibroblastoma perineural. (2, 49)
- 1922 - Nageotte y Masson dijeron que la célula de schwann representaba el tipo celular básico y propusieron el nombre de: schwannoma. (2, 49)
- 1940 - Stout en una excelente revisión reconoció el origen básico de la lámina nerviosa y propuso el nombre de " neurolemoma " como indicativo de su origen sin implicar específicamente la célula fibroblasto de schwann. (2, 49)
- Actualmente se acepta en términos generales que la célula de schwann representa el origen celular de los neurolemomas, esto se ha establecido por los estudios " in vivo " del Dr. Masson's de schwannomas expe

riminales y espontáneos, por los estudios de cultivos celulares -
" in vitro " del Dr. Murray de neurolemomas y por los estudios del
Dr. Fisher's con microscopio electrónico, por lo cual se utilizan -
indistintamente los términos de neurolemomas o schwannomas. (2, 49)

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

DEFINICION

Es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por presentar múltiples máculas en la piel, de color " café con leche " con diámetros de 2 ó 3 milímetros hasta más de 15 centímetros. Y aparición de tumores de la vaina nerviosa de los nervios periféricos a diferentes niveles, de comportamiento histológico benigno pero que pueden secundariamente malignizarse. (53)

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Una característica común a todos los pacientes con neurofibromatosis es su progresión. Un incremento en el número o tamaño (o ambos) de las lesiones hiperpigmentadas en piel y de los tumores en todos los sitios, especialmente los de la piel. Sin embargo, la tremenda diversidad de las manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis hacen imposible hablar de una singular historia natural de la enfermedad.

Excepto por la presencia de una ó más de las tres manifestaciones más constantes que son:

I.- Manchas en la piel color "café con leche"

II.- Neurofibromas Múltiples

III.- Nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados del iris)

ninguna otra manifestación es constante en más de un 50% de estos enfermos. (48)

La presencia de una sola manifestación clínica cualquiera que ésta sea no se correlaciona con la severidad de la enfermedad, ni con ninguna otra manifestación clínica, además no todas las manifestaciones de la neurofibromatosis son explicadas por los cambios pigmentarios en la piel ni por los tumores, como por ejemplo: la estatura corta o la pseudoartrosis. (48)

Las lesiones pigmentarias generalmente están presentes al nacimiento y tienen un incremento progresivo en el número de las áreas hiperpigmentadas conforme avanza la edad del enfermo. Hasta el momento no se conoce que estos cambios pigmentarios tengan influencia en la progresión de otras lesiones de la neurofibromatosis.

Los neurofibromas congénitos son comunmente de alta vascularidad y de tipo plexiforme invasivo, son pequeños o masivos y pueden estar localizados en cualquier sitio del cuerpo, aunque los sitios más comunes son la región orbital y periorbital de la cara; frecuentemente progresan de tamaño en forma localizada o presentan hipertrofia segmentaria y requieren resección quirúrgica, especialmente los tumores que involucran la nuca, retrofaringe, columna cervical y otras localizaciones paraespinales, así como los del mediastino. El crecimiento hiperpigmentario de un neurofibroma plexiforme nos da la voz de alerta de que puede tratarse de un problema muy serio. (8, 14)

Otros tipos de neurofibromas incluyen tumores nodulares cutáneos y subcutáneos más discretos. La gran mayoría de los niños y jóvenes están libres de estos tumores, aunque pueden empezar a desarrollarse en la segunda mitad de la primera década de la vida o durante la pubertad. (23, 48)

Generalmente hay un constante incremento progresivo en número y tamaño en términos generales son cientos de tumores sesiles y pediculados en toda la superficie del cuerpo, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies. El crecimiento es generalmente lento y uniforme por lo que un crecimiento rápido indica hemorragia o bien degeneración maligna. (8, 14)

Los neurofibromas areolares ocurren en el 85% de las mujeres con neurofibromatosis y tienden a aparecer después de la pubertad, generalmente alrededor de los 20 años de edad. (48)

Los neurofibromas cervicales masivos pueden aparecer en los niños y -- dar compromiso importante a nivel del cordón espinal cervical.

El origen y progresión de los tumores no cutáneos de la neurofibromatosis se presenta sin ninguna relación con el número, tamaño y distribución de los neurofibromas cutáneos y subcutáneos.

Por otro lado los neurofibromas de la piel y de todos los lugares aumentan en número y tamaño durante la pubertad en ambos sexos y en la mayo--

ria de las mujeres cuando están embarazadas. (5, 31, 40)

Una explicación científica y satisfactoria de estas manifestaciones no existe; pero la acumulación intercelular de los glicosaminoglicanos es una posibilidad que pudiera explicar estas manifestaciones. Otra posibilidad es la estimulación del crecimiento del neurofibroma por esteroides sexuales directamente o mediante factor de crecimiento del nervio. (48)

La degeneración maligna de los neurofibromas previamente benignos o la aparición de " novo " de un neurofibrosarcoma o un schwannoma maligno es una constante amenaza y con estas bases y con respecto al tiempo se vio que los traumatismos repetidos sobre la piel pueden contribuir a la degeneración maligna de los neurofibromas, además los tumores sujetos a constante irritación debían ser extirpados, aunque por otra parte hay que tomar en cuenta que el trauma de la cirugía y los eventos de la cicatrización son factores de peligro para desarrollar neoplasias. (20, 48)

Las anomalías no pigmentadas y no tumorales de la neurofibromatosis son: la constipación, la pseudoartrosis, la estatura baja, macrocefalia, pubertad precoz, quizás algunos defectos auditivos, hipertensión y prurito. Excepto el prurito que está asociado a la presencia de neurofibromas en la piel, la presencia y progresión de estas manifestaciones no están relacionadas a otras manifestaciones de neurofibromatosis.

Otro elemento de la Historia Natural de la entidad es la posibilidad de un efecto materno adverso al feto, de una mutación de la neurofibromatosis, sin embargo esto no se ha comprobado y por el contrario la severidad de la enfermedad no se relaciona con un efecto materno. (5, 3, 40)

En la Historia Natural de esta enfermedad característicamente hay dos evoluciones: (48)

ciones que requieren intervenciones quirúrgicas -
mayores como tumores intracraneos espinales o -
nalignos. (4)

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

G E N E T I C A

- a.- *La Neurofibromatosis o Enfermedad de Von Recklinghausen's es una mutación autosómica dominante sin predominio racial, geográfico, ni étnico. (53, 54)*
- b.- *Esta enfermedad tiene una expresión variable, con una penetrancia de un 100%. (53, 54)*
- c.- *Asimismo es una de las mutaciones mejor comprobadas en el género humano. (53, 54)*
- d.- *Su comportamiento es altamente heterogeneo, siendo desde lesiones escasas y aisladas o marginales hasta afecciones polissistémicas graves.*
- e.- *Es una enfermedad difícil de detectar cuando un individuo es portador y transmite el gen. (53, 54)*

NEUROFIBROMATOSIS O I.F.F. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

F R E C U E N C I A

Es una enfermedad autosómica dominante inexorablemente progresiva pero con una expresión muy variable, relativamente común, con una frecuencia de cerca de 1 por cada 3 000 nacimientos. (48)

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- MANIFESTACIONES CLASICAS O PATOGNOMONICAS (48)

Existen unicamente tres manifestaciones clínicas o clásicas-
o que pueden considerarse patognómicas de la Enfermedad de Von-
Recklinghausen's, ya que se encuentran desde un 99% a un 9 % de-
todos los enfermos con neurofibromatosis. (48)

- a) Múltiples manchas en la piel, de color " café con leche "
principalmente en la región axilar.
- b) Neurofibromas múltiples, repartidos en todo el organismo
- c) Nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados del iris)

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECYLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

MANIFESTACIONES COMUNES (48)

- Macrocefalia
- Tumores del S.N.C.
 - . gliomas ópticos
 - . astrocitomas
 - . neuromas acústicos
 - . meningiomas
 - . neurilemomas
- Hipertrofia segmentaria
- Pseudoartrosis
- Xifoescoliosis
- Estatura corta
- Pubertad precoz
- Enfermedades malignas
 - . neurofibrosarcoma
 - . schwannoma maligno
 - . neuroblastoma
 - . tumor de Wilms'
 - . rhabdomyosarcoma
 - . leucemias
 - . otras
- Feocromocitoma
- Problemas del habla
- Desventaja intelectual
 - . problemas en la forma
 ción escolar
 - . retardo mental
- Dolor de cabeza
- Compromiso cerebrovascular
- Hipertensión
- Constipación
- Neurofibromas viscerales
- Prurito
- Convulsiones
- Problemas psicosociales
- Alteraciones endócrinas
- Alteraciones paratiroides
- Defectos cardiacos congénitos
- Otras enfermedades facioscapulares
 - . Enf. de Sturge-Weber
 - . Enf. de Von Hippel-Lindau
 - . Enf. de Pournic-Ville
 - . Esclerosis tuberosa

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- MANCHAS " CAFE CON LECHE " (9, 48)

- a) Estas manchas están presentes en el 99% de enfermos con neurofibromatosis.
- b) En estos enfermos generalmente existen seis ó más manchas; de 1.5 cms. de diámetro en adclute.
- c) Generalmente están presentes desde el nacimiento.
- d) Se encuentran distribuidas ampliamente en el cuerpo; más en la región axilar y un poco menos en la cara.
- e) Se incrementan en número y tamaño en la primera década de la vida, en la pubertad y durante el embarazo.
- f) Su tamaño varía desde 2 ó 3 milímetros de diámetro hasta varios centímetros.
- g) No causan problemas de salud, excepto problemas estéticos en algunos casos.

NEURCFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- NEUROFIBROMAS (48, 55)

- a) Son tumores sesiles o pediculados, discretos o deformantes
- b) Que están formados por neuronas, células de schwann, fibroblastos, elementos vasculares y mastocitos
- c) Y que se encuentran generalmente en la piel
- d) Además pueden presentarse en nervios periféricos y profundos
- e) Y también en las raíces nerviosas de los vasos sanguíneos o vísceras inervadas por el sistema nervioso autónomo
- f) Histológicamente son benignos pero pueden sufrir degeneración sarcomatosa y pueden dar compromiso funcional y estético
- g) También pueden dar compromiso vascular o pulmonar
- h) Estos tumores aumentan en número y tamaño durante el entarazo y con la pubertad

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

LAS CELULAS DE SCHWANN (Los lemnoblastos)

Tras numerosas reflexiones se considera actualmente que las células de Schwann y sus asimiladas (gliales de los ganglios espinales -- posteriores, endoneurales y perineurales) derivan de las células nerviosas. Probablemente existen relaciones estrechas, embriológicas, morfológicas y funcionales entre las células gliales del S.N.C. y los elementos de sostén del sistema nervioso periférico.

PATOLOGIA DE LAS CELULAS DE SCHWANN

- LOS SCHWANNOMAS: Los schwannomas son tumores benignos, encapsulados, de crecimiento lento que se desarrollan a expensas de las células de schwann de los nervios periféricos, motores, sensitivos o autónomos. Pueden ser solitarios o múltiples, sobrevenir esporádicamente o integrar el cuadro de la neurofibromatosis de Von Recklinghausen's. -- (55)

El diámetro medio de estos tumores varía de 1 a 4 cms., pero pueden alcanzar un mayor volumen, en particular los de localización mediastínica y retroperitoneal. Localizado en el trayecto de un nervio o en su raíz, el tumor es redondeado o nodular, capsulado, de superficie lisa y regular, blanco, grisáceo. La consistencia es firme o elástica y rechaza las estructuras próximas sin invadirlas. A veces pueden observarse formaciones quísticas en los tumores de importante volumen ---- (Schwannomas Espinales). Sin embargo, al corte suelen ser homogéneos, bronceados o grisáceos con islotes de color amarillo. Frecuentemente hay abundantes vasos sanguíneos con dilataciones, hemorragias o trombosis, hialinosis y a veces necrosis. (10)

Desde el punto de vista tomográfico, los schwannomas pueden obser

vase a nivel de todas las estructuras nerviosas periféricas, que comprenden células asimiladas (gliales de los ganglios, endoneurales y perineurales). Por tal razón, el nervio óptico y el nervio olfativo nunca estarán lesionados.

En los pares craneales existe un predominio evidente por el octavo par. En cambio, el trigémino se lesiona con menor frecuencia. Se han señalado casos en los otros nervios craneales, en particular los nervios sensitivos. De los nervios motores, el VII par es el que más frecuentemente se afecta. Por su parte los schwannomas espinales son más frecuentes en las raíces posteriores de la región lumbar. El desarrollo de estos tumores es al mismo tiempo extra o intradural, por lo que en el segundo caso cabe la posibilidad de una compresión medular. El crecimiento intramedular es excepcional. (55)

En la región cervical, mediastínica posterior o retroperitoneal, los tumores voluminosos pueden extenderse más allá de la pared vertebral (tumores en " reloj de arena ").

La afección de los nervios en miembros, cara, cuello y tronco no es tan frecuente y los schwannomas intradérmicos son excepcionales. A nivel subcutáneo, casi nunca se encuentra el nervio de origen. Las localizaciones viscerales (tubo digestivo muy particularmente) pueden observarse de forma aislada o en el marco de una neurofibromatosis de Von Recklinghausen's. (10)

La sítomatología clínica de los schwannomas varía naturalmente -- con la localización y solo se presenta cuando por su volumen logra comprimir la estructura nerviosa en cuestión. Se observarán principalmente parestesias, dolores y pocas veces trastornos motores, que estarán presentes si el schwannoma comprime la médula espinal o las raíces anteriores motoras. Los schwannomas digestivos suelen ser hemorrágicos. (55)

- LOS NEUROFIBROMAS: Los neurofibromas son tumores benignos de crecimiento lento, relativamente circunscritos, no capsulados, compuestos principalmente por células de schwann. En su interior presentan una

matriz colágena y una sustancia mucosa o mucopolisacárida. Aunque los neurofibromas de tipo plexiforme se observan casi constantemente en pacientes que presentan una neurofibromatosis de Recklinghausen's es falso pensar que cualquier neurofibromatosis sea sinónimo de enfermedad de Recklinghausen's. (37, 55)

Macroscópicamente los neurofibromas son tumores que tienen una cápsula fibrosa, salvo cuando se sitúan a nivel cutáneo, donde se presentan circunscritos y encapsulados. El nervio penetra en el neurofibroma en el seno del cual desaparece prácticamente, hecho que lo distingue del schwannoma en cuyo caso el nervio está " pegado " al tumor. Al corte, el tumor se presenta homogéneo, grisáceo y translúcido.

Contrariamente al schwannoma, el neurofibroma presenta pocas transformaciones (necrosis, hemorragias, quistes). Por el contrario, se observan los axones que atraviesan la masa tumoral " aprisionados " por la proliferación de las células de schwann. (2, 49, 55)

Muy frecuentemente los neurofibromas son cutáneos y subcutáneos, - contrariamente a los schwannomas que prácticamente nunca lo son. Se manifiestan como una masa de tamaño variable, firme, móvil y compresible. (2, 49, 55)

La sintomatología clínica nerviosa es casi inexistente, salvo cuando la localización es la de los nervios periféricos, en cuyo caso la clínica se asemeja completamente a la presentada por los schwannomas. (2, 49, 55)

- Existe una estrecha relación entre neurolemomas y neurofibromas - (46)
- Ambos pueden afectar órganos internos como: estómago, mediastino o nervios craneales. (3, 6)
- No tienen predilección por edad o sexo. (27, 50)
- Con microscopio de luz hay poca dificultad para diferenciar entre neuroleoma y neurofibroma. (25)

- En conclusión: Los neurolemomas y neurofibromas son variedades de tumores de la vaina de los nervios y se originan de las células de schwann. (2, 48, 49, - 55)

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- TUMORES VISCERALES (40)

- a) Estos tumores afectan órganos intratorácicos e intrabdominales
- b) Afectan principalmente al hígado, vejiga, estómago e intestino
- c) Además pueden causar sangrado del tubo digestivo, obstrucción u otros problemas
- d) Aunque su frecuencia es de menos del 1%

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- NODULOS DE LISCH (36, 48)

- a) *Son hamartomas pigmentados del iris*
- b) *Están presentes en el 94% de los enfermos con neurofibromatosis que tienen más de 6 años de edad*
- c) *No se han visto en personas normales*
- d) *Aumentan con la edad pero no llegan a ser sintomáticos*
- e) *No están correlacionados con otras manifestaciones ni -- con la severidad de la enfermedad pero ayudan al diagnóstico*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES CLINICAS

- ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (28, 48)

- a) *Es una complicación clínica muy poco frecuente en la neurofibromatosis*
- b) *En muy pocos casos se ha demostrado que los neurofibromas interesan el árbol arterial cerebral*
- c) *La gran mayoría de los enfermos afectados son adultos*
- d) *En ciertas edades el desarrollo de síntomas cerebrales progresivos, episódicos, difusos o focales que no se explican por un tumor cerebral deberían sugerir esta complicación.*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES CLINICAS

- CONVULSIONES (48)

- a) *Los ataques motores mayores son las complicaciones mejor conocidas de la neurofibromatosis*
- b) *Aunque su frecuencia es incierta, aproximadamente el 3% de los enfermos con neurofibromatosis tienen antecedentes de ataques que no se atribuyen a lesión por masa intracranial u otra causa*
- c) *Un 14% tiene anomalías electroencefalográficas que no son ni sintomáticas ni epileptógenas y otro 12% se encuentra en el límite electroencefalográfico de lo normal*
- d) *Ninguno de estos hallazgos ha sido correlacionados con o tras manifestaciones de la neurofibromatosis*

NEURIOBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- FONACION (48)

- a) *Presentan dificultad del habla un 30% a 40% de los enfermos con neurofibromatosis*
- b) *Principalmente presentan : voz gangosa, monótona, con sonoridad invariable, resonancia imprecisa, ronquera, sofocación y tremor*
- c) *Los mecanismos para explicar estos defectos aún no se han establecido*
- d) *Se sugiere una base neurológica en oposición a un factor laríngeo*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- ALTERACIONES EN LA DEFECACION (CONSTIPACION); (48)

- a) *Ocurre en el 10% de los niños y los adultos con neurofibromatosis*
- b) *Aunque es susceptible de mejorar con manejo adecuado de --
dieta, lubricantes intestinales procurando evacuaciones --
suaves, el problema tiende a requerir atención por toda la
vida*
- c) *Esta constipación es debida a displasia y desorganización
de la túnica muscularis y plexo de auerbach del colon*
- d) *Además hay disturbios en la inervación autónoma del colon*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- MACROCEFALIA (48, 52)

- a) Puede ser absoluta { Cuando el perímetro cefálico se encuentra por arriba de la percentila 97 }
- b) Puede ser relativa { Cuando el tamaño de la cabeza es desproporcionalmente más grande en relación a la talla }
- c) Generalmente tiene un inicio postnatal inmediato
- d) Esta macrocefalia no tiene relación con convulsiones, ni con el desarrollo intelectual; ni se relaciona con alteraciones electroencefalográficas.

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- PRURITO (48)

- a) Es una manifestación recientemente reconocida en la neurofibromatosis.
- b) Se presenta en la piel que ha sufrido traumatismos intensos o recientes y sobre la piel que cubre a los neurofibromas subcutáneos.
- c) Su intensidad es proporcional al número y tamaño de los neurofibromas cutáneos y puede ser el síntoma predominante de la neurofibromatosis.
- d) Este síntoma se agrava con el calor (temperatura externa o interna) y disminuye con el baño.
- e) El tratamiento con antihistamínicos generalmente proporciona alivio parcial.
- f) Las bases naturales del prurito; la mejoría con antihistamínicos y la presencia de gran número de células cebadas - en los neurofibromas, sugiere que las células cebadas-histamina tienen un papel determinante en el prurito de la neurofibromatosis.

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (48)

a) Incluyen los:

Gliomas ópticos, astrocitomas, neuromas acústicos, neurilemomas, meningiomas, neurofibromas y otros - tipos raros.

b) *La frecuencia de que se presenten combinaciones de estos tumores es del 5% al 10%.*

c) *Son la mayor causa de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES CLINICAS

- PSEUDOARTROSIS (48)

- a) El 50% de las pseudoartrosis congénitas son debidas a la neurofibromatosis.
- b) Del 0.5% al 1% de pacientes con neurofibromatosis-tienen pseudoartrosis.
- c) Los principales huesos afectados son la tibia y el radio.

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- XIFOESCOLIOSIS (48)

- a) *Ocurre en el 2% de los enfermos con neurofibromatosis*
- b) *Afecta principalmente la espina cervical inferior y torácica superior*
- c) *Se manifiesta entre los 5 y los 15 años de edad*
- d) *El problema está frecuentemente asociado con neurofibromas paravertebrales*

- ESTATURA (48)

- a) *Generalmente es menor a la normal, se desconoce la causa*
- b) *No está correlacionada con ninguna otra manifestación de la neurofibromatosis*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- HIPERTENSION RENOVASCULAR

- a) Esta hipertensión puede ser coincidental en los pacientes que cursan con una neurofibromatosis
- b) Aunque se han observado casos aislados de neurofibromas - intra o extra murales comprometiendo la arteria renal
- c) La frecuencia de presentación de Esta hipertensión renovascular en la neurofibromatosis es del 1%
- d) Estos enfermos presentan excesiva secreción de norepinefrina presumiblemente por numerosos neurofibromas cervicales
- e) También presentan elevados niveles de excreción urinaria de norepinefrina en 24 hrs., de hasta 82.2 ug. y 91.4 ug; siendo las cifras normales de 43 ug/24 hrs.
- f) Estos pacientes requieren monitoreos periódicos de su tensión arterial

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- FEOCROMOCITOMA (48)

- a) *Este tumor es una rara complicación de la neurofibromatosis*
- b) *Ocurre en menos del 1% de los enfermos con neurofibromatosis*
- c) *Virtualmente no se conoce en niños que cursen con neurofibromatosis*
- d) *Histológicamente no son indistinguibles de los tumores -- que componen las neoplasias endócrinas múltiples*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- MALIGNIDAD (8, 14, 22, 27, 47, 48)

- a) Es un hecho definitivo que las neoplasias son una complicación de la neurofibromatosis
- b) Los neurofibrosarcomas y schwannomas malignos son mucho más comunes en pacientes con neurofibromatosis
- c) El tumor de Wilms'; los rhabdiosarcomas y las leucemias-xantomatosas son excesivamente comunes en pacientes con neurofibromatosis
- d) Otros canceres incluyendo: Neuroblastomas, carcinoma medular del tiroides y adenocarcinoma pancreático están claramente asociados con la neurofibromatosis (51)
- e) La excesiva sensibilidad de la neurofibromatosis a asociarse con neoplasias; debido a la transformación de los fibroblastos por agentes virales aún no ha sido bien demostrada

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- INTELIGENCIA (4, 48)

- a) La desventaja intelectual afecta en una u otra forma a -- cuando menos el 40% de los enfermos con neurofibromatosis
- b) Aunque el retardo mental franco en estos enfermos es de -- solo el 2% al 5%
- c) Los pacientes afectados se caracterizan por presentar: Dificultad para aprender, hiperactividad y problemas de formación escolar los cuales no se explican completamente -- por otras complicaciones de la neurofibromatosis
- d) La desventaja intelectual casi siempre se hace aparente -- hasta la etapa escolar
- e) Esta desventaja escolar no empeora con el tiempo
- f) Y además no está asociada con otras manifestaciones de la neurofibromatosis, ignorando los efectos secundarios de -- los tumores cerebrales y de otros

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- DOLOR DE CABEZA (48)

- a) El dolor de cabeza es muy frecuente en los enfermos con neurofibromatosis
- b) Se presenta en todos los grupos de edades y en ambos sexos
- c) El dolor suele ser más intenso en el vértice del cráneo y arriba de la frente
- d) Su rango de intensidad es variable, desde muy trivial y suave o poco severo hasta ser dolores muy intensos verdaderamente migrañosos, los cuales pueden ser secundarios a otros problemas como son los tumores cerebrales
- e) La actividad rutinaria generalmente es interrumpida por el dolor de cabeza pero no hay náuseas, vómito, ni escotoma visual, aura u otro síntoma asociado

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- DOLOR DE CABEZA (CONTINUACION)

- f) *El dolor de cabeza tiende a ser periódico pero por lo general no tiene un ciclo regular*
- g) *El tratamiento con reposo, analgésicos y antihistamínicos proporciona alivio parcial*
- h) *A los dolores de cabeza en la neurofibromatosis es importante tomarlos en cuenta porque son comunes y pueden facilitar las investigaciones de los pacientes con otros problemas, particularmente tumores cerebrales y feocromocitomas*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- ENFERMEDADES CARDIACAS CONGENITAS (48)

- a) *Los efectos cardiacos congénitos, particularmente la estenosis pulmonar, se dice que son relativamente frecuentes en enfermos con neurofibromatosis*
- b) *Y aunque no se ha determinado exactamente su frecuencia - actualmente cuando menos las alternativas de coincidencia no se discuten*

- ENFERMEDADES OFTALMOLOGICAS RELATIVAS (36, 48)

- a) *Se ha sugerido que son más frecuentes las enfermedades oftalmológicas en asociación con la neurofibromatosis u otras enfermedades facomatosas*
- b) *Sin embargo otra vez la coincidencia es un factor probable como son las consideraciones de heterogeneidad y mal-diagnóstico*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- CONSIDERACIONES PSICOLOGICAS (4, 48)

- a) *La carga psicosocial en la neurofibromatosis es de los elementos más importantes en los cuidados del paciente*

- b) *La potencial desfiguración estética, el compromiso funcional y la amenaza de muerte por cáncer u otras complicaciones afectan profundamente en lo emocional, en lo psicológico y en el bienestar social de los enfermos, así como a los miembros de su familia*

- c) *Los disturbios tienen muchas facetas y varían entre la esperanza de curación y la desesperación simultáneamente*

- d) *Esto es un dilema que afecta grandemente a estos enfermos y requiere atención profesional clínica y científica*

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

MANIFESTACIONES
CLINICAS

- ENFERMEDADES ENDOCRINAS (48)

- a) *Excepto por los feocromocitomas, disturbios en el transcurso de la pubertad, el carcinoma medular del tiroides y quizá el hiperparatiroidismo, la función endócrina aberrante no es una manifestación de esta enfermedad*

- b) *La sugerencia de que la neurofibromatosis representa una enfermedad hipotalámica mediante términos hormonales no está bien sustentada*

NEURIDIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

D I A G N O S T I C O

La presencia de seis ó más manchas en la piel, de color " café -- con leche " y con diámetro mayor de 1.5 cms. es diagnóstico de Enfermedad de Von Recklinghausen's, aunque no existen antecedentes familiares. (48)

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

DATOS DE LABORATORIO (48)

- a) Actualmente el diagnóstico por medio de laboratorio no es posible
- b) Sin embargo, debido a que todas las personas con neurofibromatosis presentan riesgo de tener degeneración maligna de sus neurofibromas, se les deberá realizar una extensa y rutinaria evaluación
- c) Dicha evaluación deberá incluir los siguientes procedimientos:
- I.- Medición de coeficiente intelectual
 - II.- Exámen Psicológico
 - III.- Electroencefalografía
 - IV.- Audiografía
 - V.- Exámen ocular con lámpara de hendidura
 - VI.- Radiografías del sistema óseo con especial atención en cráneo
 - VII.- T.A.C. con y sin medio de contraste del cráneo, con especial énfasis en el quiasma óptico y en las órbitas
 - VIII.- Medición de epinefrina y norepinefrina en la excreción urinaria de 24 hrs.

NEUROFIBROMATOSIS O ENF. DE VON RECKLINGHAUSEN'S

DATOS DE LABORATORIO

(CONTINUACION)

- d) Con la posible excepción de los gliomas ópticos, las biopsias simples de los neurofibromas y otros tumores en la neurofibromatosis no existe un hallazgo histológico o ultraestructural único. Lo mismo para las lesiones hiperpigmentadas no hay una manifestación patognomónica microanatómica que identifique a las lesiones como que son debidas a la mutación de la neurofibromatosis
- e) Los niveles séricos del factor de crecimiento del nervio aunque aparentemente ayudan en la distinción entre neurofibromatosis clásica y acústica, no han sido útiles en la distinción entre la clásica y los sujetos normales (24)
- f) El cultivo de fibroblastos de piel de los pacientes con neurofibromatosis y el estudio de sus diferentes respuestas al factor de crecimiento epidérmico o al aminoácido homólogo 3-nitrotirosina son todavía muy preliminares para propósito de diagnóstico (48)

SCHWANNOMA MALIGNO ASOCIADO A VON RECKLINGHAUSEN'S

LOCALIZACION POR ORDEN DE FRECUENCIA DEL
SCHWANNOMA MALIGNO .

(11, 27, 50)

- *Extremidades* 53 %
- *Abdomen y Tórax*..... 20 %
- *Cabeza y cuello* 14 %
- *Columna lumbar* 13 %

TAMAÑO TUMORAL DEL SCHWANNOMA MALIGNO

(11, 27)

- *Superior a los 10 cms.* 36 %
- *Entre 5 cms. y 10 cms.* 30 %
- *Entre 2 cms. y 5 cms.* 26 %

SCHWANNOMA MALIGNO ASOCIADO A VON RECKLINGHAUSEN'S

ASOCIACION CON LA ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN'S

- 26 % de schwannomas malignos se asocian con Von Recklinghausen's
- 29 % de neurofibromatosis desarrollan neurofibrosarcoma
- 15 % de neurofibromatosis se asocia con otros tumores malignos

EDAD DE PRESENTACION DEL SCHWANNOMA MALIGNO

- Aproximadamente del 72 % al 80 % de los enfermos tienen menos de 50 años de edad

SEXO

- no existe marcado predominio por alguno de los sexos
- en la serie del Dr. White (1971) predominio de varones 53 %
- en la serie del Dr. Ghosh (1920 - 70) predominio femenino 57 %

SCHWANNOMA MALICNO ASOCIADO A ENFERMEDAD DE
VON RECKLINGHAUSEN'S

P R O N O S T I C O

- El buen pronóstico del neurofibrosarcoma, tomando como base la supervivencia superior a los 5 años postdiagnóstico, va a estar condicionada por un lado al TAMAÑO TUMORAL y a la ACTITUD TERAPEUTICA y por otro lado a la ASOCIACION O NO CON LA ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN'S. (11, 27)

- La supervivencia por encima de 5 años del schwannoma maligno es aproximadamente del 75%, decreciendo enormemente (únicamente - el 30%) cuando se asocia con la Enfermedad de Von Recklinghausen's. (11, 27)

- El pronóstico se ensombrece fundamentalmente por la aparición - de recidivas tumorales o por metastásis, generalmente pulmonares. (11)

- Nunca se presentan metastásis linfáticas. (11)

SCHWANNOMA MALIGNO ASOCIADO A ENFERMEDAD
DE VON RECKLINGHAUSEN'S

T R A T A M I E N T O

- El tratamiento electivo es la extirpación radical

- Algunos autores asocian la RADIOTERAPIA a la CIRUGIA, obteniendo mejores índices de supervivencia

- Tanto la RADIOTERAPIA AISLADA como la QUIMIOTERAPIA resultan ineficaces

- la INMUNOTERAPIA es una incógnita por el momento

- El porcentaje de recidiva tumoral, varía enormemente según las - distintas estadísticas

SCHWANNOMA MALIGNO DE INTESTINO DELGADO

- De todos los tumores de estómago; la incidencia de tumores gástricos benignos es del 4.8 % (12)
- Y de todos los tumores gástricos la incidencia de neurinomas o schwannomas de estómago es del 0.9% (12)
- Sin embargo los neurinomas o schwannomas del intestino delgado son todavía más raros
- En 1976, el Dr. Henry Rockus recopiló 2 725 tumores benignos de intestino delgado y encontró que el 4.3% correspondía a neurinomas (12)
- Henry en Parla, en el año de 1961 dió a conocer que había recopilado 72 casos de neurinomas, de los cuales 41 fueron de localización digestiva, repartidos de la siguiente manera: (12)

a) 32 gástricos

b) 5 intestinales

c) 2 páncreas

d) 1 epiplón

e) 1 duodeno

SINDROME DE MALABSORCION INTESTINAL

(HIPOASIMILACION)

CONSIDERACIONES GENERALES

La asimilación difícil es la incapacidad del conducto gastrointestinal, para transportar a velocidades normales uno ó más nutrientes ingeridos, comprendidos alimentos, vitaminas y minerales, a los líquidos del organismo. Estos defectos pueden ser resultado de disfunción, por varias razones, de uno ó más órganos gastrointestinales.

Los órganos del conducto gastrointestinal cuya función es necesaria para la asimilación apropiada son el HIGADO, que secreta sales biliares; el PANCREAS, que es la fuente principal de enzimas hidrolizantes para la digestión de proteínas, grasas y carbohidratos; la MUCOSA INTESTINAL, para la absorción y el transporte de todos los materiales y el SISTEMA LINFATICO INTESTINAL, para la asportación de lípidos a la sangre.

La luz intestinal íntegra en su continuidad es también esencial para la máxima asimilación, porque procedimientos yatrogénicos que deforman o desorganizan la luz pueden dar por resultado asimilación difícil. Esto comprende gastroyeyunostomía y anastomosis laterolateral o enterointérica término lateral o enterocolónica.

No se produce asimilación difícil hasta que las funciones de los distintos órganos gastrointestinales son considerablemente reducidas - porque hay una gran función de reservas del HIGADO, PANCREAS E INTESTINO DELGADO.

SINDROME DE MALABSORCION INTESTINAL

(HIPOASIMILACION)

(CONTINUACION)

Con este último el factor principal es si se deja intacto el yeyuno o el ileón. De forma similar se ha encontrado que la hidrólisis de grasa sigue normalmente a la resección de hasta 75% del páncreas. - En el intestino hay considerable función de reserva para el yeyuno, pe relativamente poca para el ileón. La pérdida del 25% de este en la par te más distal tiene consecuencias mucho más graves que la pérdida de - todo el yeyuno. (56)

SINDROME DE MALABSORCION INTESTINAL

(HIPOASIMILACION)

DEFINICION :

Procesos patológicos que se acompañan de trastornos en la digestión o en la absorción de los alimentos, en el que el signo imprescindible es la ESTEATORREA, es decir, un aumento de grasa en las heces.

(56)

Y cuyo carácter importante en las biopsias quirúrgicas o perorales es la atrofia de la mucosa intestinal, principalmente de las vellosidades del intestino delgado y una notable disminución de las superficie de absorción. (56)

SINDROME DE MALABSORCION INTESTINAL

(HIPOASIMILACION)

CLASIFICACION

La clasificación de los síndromes de malabsorción es difícil debido a la existencia de múltiples mecanismos; puede haber varias etiologías y hay factores desconocidos. A medida de que se dispone de mayor información, pueden cambiar las clasificaciones. En el mejor de los casos un intento de clasificación aporta una burda semblanza de orden a una gran variedad de enfermedades en las que el vínculo común es su efecto sobre la asimilación.

Las dos clasificaciones de más uso para comprender estos trastornos son la clasificación FISIOLÓGICA basada en la asimilación de grasas y una clasificación FISIOLÓGICA y ETIOLÓGICA combinada. Y ésta última es la de mayor uso en la actualidad y propone dos grandes grupos: (56)

A) SINDROME DE MALABSORCION PRIMARIA O IDIOPATICA

B) SINDROME DE MALABSORCION SECUNDARIA.

SINDROME DE MALABSORCION

(HIPOASIMILACION)

- SINDROME DE MALABSORCION PRIMARIA (56)

Kooke y cols. - Esteatorrea primaria o idiopática es la presencia de aumento de grasa en las heces en ausencia de un factor etiológico comprobable.

- OTROS TERMINOS

A) Enfermedad celiaca

C) Espure no Tropical

B) Espure Tropical

D) Enteropatía por gluten

SINDROME DE MALABSORCION INTESTINAL

(HIPOASIMILACION)

CLASIFICACION FISIOLÓGICA (ASIMILACION DE GRASA) (56.)

Es la asimilación de grasas se dan en varios pasos; inicialmente hay una descomposición de los triglicéridos (grasa neutra) en monoglicéridos beta y ácidos grasos libres en presencia de concentración adecuada de lipasa pancreática.

El segundo paso es la formación de micelas, que requieren la presencia de sales biliares adecuadas en concentración adecuada. Los ácidos grasos y los monoglicéridos son absorbidos luego por la célula de la mucosa intestinal, donde el monoglicérido es reesterificado en triglicéridos. Esta célula se reviste entonces de una lipoproteína, -- forma quilomicrones que son liberados en los linfáticos y entra finalmente en el torrente sanguíneo.

Esta clasificación agrupa las distintas causas de esteato---
nrea según el lugar del defecto fisiopatológico en la asimilación de grasas. Los defectos intraluminales son de DOS TIPOS generales:

- A) El primero es mala digestión de grasas debido a DEFICIENCIA DE LIPASA PANCREÁTICA

- B) El segundo es una formación inadecuada de micelas, secundaria a una excreción deficiente de SALES BILIARES POR EL HIGADO (Colestasis intra o extrahepática) o desconjugación de sales biliares por incremento del número de bacterias en la luz.

SINDROME DE MALABSORCION

(HIPOASIMILACION)

I.- INSUFICIENCIAS DIGESTIVAS (Trastornos de la hidrólisis) (56)

A) *Insuficiencia Pancreática*

1.- *Adulto*

- a) *Pancreatitis crónica*
- b) *Carcinoma del Páncreas*
- c) *Fístula Pancreática*

2.- *Niño*

- a) *Mucoviscidosis (Fibrosis Quística del Páncreas)*

B) *Hepatopatía (Falta de Sales Biliares)*

1.- *Hepatitis*

2.- *Obstrucción extrahepática de las vías biliares*

3.- *Cirrosis*

C) *Disminución del reservorio gástrico*

1.- *Esteatorrea Postgastrectomía*

SINDROME DE MALABSORCION

(HIPOASIMILACION)

II.- TRASTORNOS DE LA ABSORCION (Alteraciones del transporte a -
través de la mucosa intestinal)

A) *Enfermedad Primaria de la Mucosa Intestinal*

- 1.- *Esprue Tropical*
- 2.- *Enteropatía por gluten*

B) *Procesos inflamatorios del Intestino Delgado*

- 1.- *Enteritis Regional*
- 2.- *Tuberculosis*

C) *Participación del Intestino Delgado en Enfermedades Sistémicas*

- 1.- *Linfoma*
- 2.- *Linfosarcoma*
- 3.- *Tumor carcinóide*
- 4.- *Neumatosis Quística del Intestino Delgado*
- 5.- *Enfermedad de Whipple*
- 6.- *Amiloidosis*
- 7.- *Esclerodermia*

SINDROME DE MALABSORCION

(HIPOASIMILACION)

D) DISMINUCION DE LA SUPERFICIE DE ABSORCION

- 1.- *Resecciones del Intestino Delgado*
- 2.- *Fistulas Intestinales*

E) ENDOCRINOPATIAS

- 1.- *Diabetes Mellitus*
- 2.- *Hipoparatiroidismo*

F) OTRAS CAUSAS

- 1.- *Agammaglobulinemia*
- 2.- *Insuficiencia Vascular*
- 3.- *Infestaciones Parasitarias*
- 4.- *Síndrome de Zollinger-Ellison*
- 5.- *Postantibióticos*

SINDROME DE MALABSORCION
(HIPOASIMILACION)

CUADRO CLINICO (56)

- A) Evacuaciones Diarreicas
- B) Heces grasas, espumosas, amarillentas, olor a rancio y flotantes
- C) Astenia, adinamia, baja de peso
- D) Dolor abdominal moderado, flatulencia, glositis
- E) Hemorragias gastrointestinales ocasionales
- F) Edema secundario a hipoalbuminemia

SINDROME DE MALABSORCION

(HIPOASIMILACION)

DIAGNOSTICO

(56)

- a) Cuadro clínico
- b) Determinación química de grasas fecales
- c) Estudio coprológico
- d) Biopsias de mucosa intestinal
- e) Prueba de la D-Xilosa
- f) Determinaciones séricas de folato y vitamina B 12
- g) Prueba de Schilling para absorción de vitamina b 12
- h) Exploración radiológica (tránsito intestinal con bario)
- i) Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de coproparasitoscopia y coprocultivo, electroforesis de proteínas.

SINDROME DE MALABSORCION

(HIPOASIMILACION)

T R A T A M I E N T O

(56)

- BASICO

- a) *Dieta rica en proteínas, pobre en grasa, mínimo de féculas*
- b) *Carne, clara de huevo, queso descremado, plátano, frutas-maduras*
- c) *Medidas generales*

- DIETA EXCENTA DE GLUTEN (*Unico tratamiento específico*)

SINDROME DE MALABSORCION

(HIPOASIMILACION)

T R A T A M I E N T O

(56)

- CORTICOSTEROIDES

- a) Reservado para pacientes que no responden adecuadamente - al tratamiento dietético
- b) La dosis inicial es de 40 mg. V.O. cada 24 hrs. incluso - durante una semana, posteriormente se reduce la dosis a - 10 ó 20 mgs. cada 24 hrs.; después de 10 a 20 mgs. sera-- nalmente hasta dosis de sostén de 5 a 10 mgs. a la semana y por lo general en término de una ó dos semanas los en-- fermos responden satisfactoriamente mejorando en forma im portante su sintomatología
- c) Las complicaciones de este tratamiento son los peligros - inherentes a la terapéutica esteroidea

SCHWANNOMA MALIGNO ASOCIADO A ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN'S

R E S U M E N

Se presenta un caso de schwannoma maligno del intestino delgado a asociado con neurofibromatosis de Von Recklinghausen's, efectuando luego una amplia revisión de las referencias bibliográficas sobre el tema.

Se señalan conclusiones importantes, entre las que destaca que la asociación schwannoma maligno-enfermedad de Von Recklinghausen's conlleva peor pronóstico, como puede reafirmarse en el presente caso.

También se considera que dicha asociación antes mencionada entre Enfermedad de Von Recklinghausen's y schwannoma maligno es poco frecuente, pero se considera que nunca se ha reportado que la localización del schwannoma maligno halla sido a nivel de intestino delgado.

SCHWANNOMA MALIGNO ASOCIADO A ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN'S

C O N C L U S I O N E S

- 1.- El neurofibrosarcoma se asocia en el 26% de los casos con la Enfermedad de Von Recklinghausen's. (11)
- 2.- Ante todo paciente con neurofibromatosis de Von Recklinghausen's asociado a un síndrome neoplásico, es obligado pensar bien, - en la degeneración maligna de un neurofibroma o bien en una a asociación tumoral con otras neoplasias generalmente de aparato digestivo o melanomas. (11)
- 3.- El schwannoma maligno asociado a la Enfermedad de Von Recklinghausen's conlleva un peor pronóstico. (11)
- 4.- El pronóstico se ensombrece por recidiva tumoral o por metástasis, en la mayoría de los casos de localización pulmonar. (11, 27)

B I B L I O G R A F I A

- 1.- ALBORES SAAVEDRA; RODRIGUEZ MARTINEZ. Asociación de neurofibromatosis y adenocarcinoma del intestino delgado. *Patología*. 1974; 12: 89 - 96.
- 2.- AKI IZUMI; F.E. ROSATO. Enfermedad de Von Recklinghausen's asociada a neurolomas múltiples. *Arch. Dermatol.* 1971; 104: 172-176.
- 3.- ARNESJO B. Ocurrencia concomitante de la neurofibromatosis y tumor carcinoide del intestino. *Scand J Gastroenterol.* 1973; 8: 637-643.
- 4.- ALESSANDRA CARNEVALE. Estudio clínico y genético de la neurofibromatosis. *Rev. Invest. Clín. (Méx.)*. 1979; 31; 363-368.
- 5.- ANASARI A.H., NAGAMANI. Embarazo y neurofibromatosis (Enfermedad de Von Recklinghausen's). *Obstet Gynecol.* 1976; 47:Suppl: 25 s - 9 s.
- 6.- BARBER P.V. Tumor carcinoide del ámpula de Vater asociado con neurofibromatosis cutánea. *Postgrad Med J.* 1976; 52:514-517.
- 7.- BONNI M. Un caso de neurinoma del duodeno. *Am Ital Chir.* 1979 51 (5): 553 - 558.
- 8.- BRANSFIELD E.V. Un estudio clínico-patológico de la neurofibromatosis o enf. de Von Recklinghausen's. *Ann Surg.* 1972; -- 175: 86.
- 9.- BENEDICT P.H. Szabó. Máculas melanóticas en el Síndrome de Albright's y en la neurofibromatosis. *J.A.M.A.* 1968; 205:618-628.
- 10.- CARLING; CRONSTEDT. Schwannoma del intestino delgado con hemorragia gastrointestinal recurrente. *Lakartidningen.* 1981; 78- (35): 2958- 2959.

- 11.- CABARCOS A; HUARTE J.M. Schwannoma maligno asociado a enfermedad de Von Recklinghausen's. Revisión de la literatura y presentación de un caso. Revista clínica española. 1980; 156 (5); 349-351.
- 12.- CARRASCO M; SANTA OLEA H. Neurilemoma o schwannosarcoma del sistema digestivo (2 casos). Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo. 1979; 55 (6): 591 - 598.
- 13.- CABARCOS A; Huarte J.M. Schwannoma duodenal. Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo. 1982; 62 (2): -- 124- 128.
- 14.- CROWE F.W. Enfermedad de Von Recklinghausen's. Un estudio clínico y patológico. Ann Surg. 1972; 175: 86-104.
- 15.- DOUGLAS R. HOUGH; MAJ ALFRED CHAN. Enfermedad de Von Recklinghausen's asociada a tumores carcinoides gastrointestinales. Cáncer. 1983; 51; 2206-2208.
- 16.- DRUART; DE GRAEF. Los Schwannomas del intestino delgado. Acta Gastro-ent Belg. 1980; 43: 516-521.
- 17.- DAVISON H. Adenocarcinoma primario del duodeno asociado con neurofibromatosis cutáneo o enfermedad de Von Recklinghausen's Postgrad Med J. 1982; 58 (676) 115-116.
- 18.- DESJACQUES; KERMAREC. El Neurinoma del duodeno. Praxis. 1982 71 (29): 1182-1184.
- 19.- D'AGOSTINO; SOULE. Neurilenomas malignos en pacientes sin manifestaciones de neurofibromatosis múltiple (Enfermedad de Von Recklinghausen's). Cáncer. 1963; 16: 1003.
- 20.- D'AGOSTINO; SOLUE. Sarcomas de los nervios periféricos y de los tejidos blandos asociados con neurofibromatosis múltiple. Cáncer. 1963; 16: 1015.
- 21.- DAS GUPTA, T.K.; BRASFIELD. Schwannoma Solitario Maligno. Ann Surg. 1972; 175: 86.

- 22.- DIE GOYANE A. Neurofibrosarcoma y enfermedad de Von Recklinghausen's. Oncología. 1977. 80: 52.
- 23.- FIENMAN N.L.; YAKOVAC? La neurofibromatosis en la infancia.- J. Pediatr. 1970; 76: 339-346.
- 24.- FABRICANT R.N.; TODARO. Incremento del factor de crecimiento de los nervios en la neurofibromatosis. Lancet. 1979; 1: 4-7.
- 25.- GOULD V.E.; KRAFT J.R. Tumor de las células de schwann del intestino delgado. Diagnóstico por microscopio electrónico de los neurileomas. Ultrastruct Pathol. 1983; 5 (4): 359-368.
- 26.- GIOUSSEPE; RIVERA. Un caso de schwannoma del duodeno. Estudio clínico. Chir Ital. 1979; 31 (6): 1150- 1161.
- 27.- GHOSH, B.C.; GHOSH, L. Schwannoma maligno. Un estudio clínico-patológico. Cáncer. 1973; 31: 184.
- 28.- HALPERN M. CURRARINO. Lesiones vasculares causadas por la hipertensión en la neurofibromatosis. New Engl J Med. 1985; -- 273: 248-252.
- 29.- JOHNSON L. Weaver M. Enfermedad de Von Recklinghausen's y carcinoma gástrico. J.A.M.A. 1981; 245: 2496.
- 30.- JENKINS D.H.; GILL. Un caso de carcinoma de colon en asociación con neurofibromatosis. Br Journal Surgery. 1972; 59: -- 322-323.
- 31.- JARVIS G.J.; CROMPTON A.C. Neurofibromatosis y embarazo. Br J Obstet Gynaecol. 1978; 85: 844-846.
- 32.- KAYAMI O. Tumor neurogénico del intestino delgado, reporte de un caso con revisión de la literatura. Gastroenterol Jpn 1980; 15 (2): 112-119.
- 33.- LEWIS JOHNSON. Enfermedad de Von Recklinghausen's y Carcinoma de gástrico. J.A.M.A. 1981; 245: 24.
- 34.- LEE H.Y.; GARBER P.E. Enfermedad de Von Recklinghausen's asociada a tumores carcinoides y feocromocitoma. Ohio State Med Journal. 1970; 66: 583-586.

- 35.- LLOYD G.; BARTPOLOHEW. Tumores malignos primarios del intestino delgado, 25 años de experiencia. Surg. Gynecol Obstet - 1980; 151: (1): 9-14.
- 36.- LEWIS R.A. RICCARDI V.M. Incidencia de hamartomas en el iris en la neurofibromatosis o Enfermedad de Von Recklinghausen's Ophthalmology. 1981; 89: 348-354.
- 37.- MEADOWS, H.D.; OFENGER. Neurofibromatosis o Enfermedad de - Von Recklinghausen's. The New England Journal of Medicine. - 1982; May 13: 1177-1178.
- 38.- MAURI H. Schwannomas y schwannosarcomas del duodeno y del ángulo duodenoyeyunal. A propósito de 3 casos. Sem Hosp Paris. 1983; 33 (1): 93-96.
- 40.- MILLER M.; HALL J.G. Posibles efectos maternos de la neurofibromatosis. Radiology. 1973; 107: 163-166.
- 41.- PETER P. SCARDILLO M.D. , LAWRENCE HELSON. Schwannomas malignos, características clínicas, supervivencia y respuesta a la terapia. Cáncer. 1981; 47: 2503-2509.
- 42.- PODSIAD; LOTOCKI W. Neurilemoma maligno del intestino delgado. Reporte de un caso. Wlad Lek. 1983; 36 (21): 1801-1803.
- 43.- L. PIERRE M. Tumores Neurogénicos benignos y malignos del -- duodeno y de la unión duodenoyeyunal. (reporte de 3 casos) Ann Chir. 1982; May; 36 (5): 368-370.
- 44.- PERKINSON N.G. Complicación hepatoiliar en la enfermedad de Von Recklinghausen's. Ann Intern Med. 1982; 97 (5):722-723.
- 45.- SAR LL; I AMPLO. Neurinoma del intestino delgado en adulto - femenino, reparte de 1 caso. Klin Khir. 1984; 3: 62.
- 46.- STAY E.J.; VAWTER. La relación entre nefroblastomas y neurofibromatosis. Cáncer. 1977; 39: 2550-2555.
- 47.- SANDS M J; Mc DONOUGH. Degeneración maligna y fatal en la -- neurofibromatosis múltiple. J.A.M.A. 1975; 233: 1381-1382.

- 48.- VINCENT M RICCARDI. Von Recklinghausen's Neurofibromatosis. The New England Journal of Medicine. Dec 31, 1981; 1617-1626.
- 49.- WILLIAM A. KNIGHT; WILLIAM K MURPHY. Neurofibromatosis asociada con neurofibromas malignos. Arch Dermatol. 1973; 107: 747-750.
- 50.- WHITE H R. Supervivencia en el schwannoma maligno. Un estudio con seguimiento de 18 años. Cáncer. 1971; 27: 720.
- 51.- WALDEN PAM; JOHNSON. Tumor de Wilm's y neurofibromatosis. Br Med J. 1977; 1:813.
- 52.- WEICHERTS K A. Macrocefalia y neurofibromatosis. Radiology.- 1973; 107: 163-166.
- 53.- GOODE NOUGH URSULA. Genética. Harvard University, New York. - Holt, rine hart and Winston. Secon edition, 1978.
- 53.- NORA J. JAMES Y COL. Genética Médica. Prensa Médica Mexicana. 1980.
- 55.- PRAXIS. Enciclopedia Médica Francesa. 1984.
- 56.- HENRY L. Bockus. Gastroenterología. Tercera Edición. Tomo II 1980.