



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
 División de Estudios de Postgrado  
 Hospital General de México  
 Secretaría de Salud

NEUROFIBROMATOSIS  
 ASPECTOS CLINICOS Y GENETICOS

T E S I S

Que para obtener el título de :

G E N E T I S T A

P r e s e n t a :

M. C. JOSE LUIS ZARUR AGUILAR

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## INDICE

INTRODUCCION	1
ASPECTOS CLINICOS	3
ASPECTOS GENETICOS	28
MATERIAL Y METODOS	43
RESULTADOS	44
DISCUSION	59
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFIA	65

## INTRODUCCION

Hace 100 años el profesor Friedrich Daniel von Recklinghausen de Estrasburgo, introdujo el término Neurofibromatosis Múltiple en el léxico médico. Este padecimiento ahora se conoce como un desorden genético frecuente, con características - que interesan virtualmente a todas las especialidades clínicas.

La Neurofibromatosis Múltiple ha sido descrita en todas las razas y es extremadamente variable en sus manifestaciones. Es la más frecuente del grupo de las facomatosis, presentando alteraciones relevantes dada su participación cutánea, visceral y neurológica. Es de gran importancia no solo para los pn cientes afectados y sus médicos sino también para los investi gadores en áreas básicas como genética, interacciones celulares, cáncer, neurociencias, embriología de la cresta neural, - antígenos y membranas celulares así como factores de crecimen to. Sin embargo, solo recientemente la Neurofibromatosis ha - sido sujeta a estudios sistemáticos sobre su naturaleza y pa togénesis.

Desde que el término fué acuñado por von Recklinghausen en 1882 los factores epidemiológicos, historia natural y ex - presión genética de este proceso patológico han sido extensa- mente estudiados; sin embargo, dado que la literatura es frag mentaria debido al énfasis que cada investigador da a su esp

cialidad, se realiza este trabajo a fin de revisar sus diferentes implicaciones clínicas y relacionarlas con aspectos genéticos actuales.

## ASPECTOS CLINICOS

## DEFINICION

La Neurofibromatosis o Enfermedad de Von Recklinghausen es una entidad constituida por la formación de manchas pigmentadas asociadas a tumoraciones cutáneas y subcutáneas de origen nervioso, con manifestaciones neurológicas, viscerales, - endócrinas, oculares, óseas y psíquicas (1). Generalmente aparece en la pubertad, pero se ha observado desde el nacimiento y en mujeres en las cuales se manifiesta la enfermedad durante el embarazo o en la menopausia. Se encuentran formas que son inaparentes denominadas formas "frustras". Es una enfermedad benigna en general, pero sus complicaciones de tipo compresivo u obstructivo pueden alterar su curso (2); así como la - malignización- de alguna de sus tumoraciones, dan un pronóstico incierto y en ocasiones grave.

Este padecimiento recibe también otros nombres tales como: Neuromatosis, Neuroma Múltiple, Neuroectodermatosis, Neurogliomatosis, Polifibromatosis, Neurocutánea Pigmentaria y - Molluscum Fibromatoso.

## HISTORIA

La primera descripción de la enfermedad, de la que se -

tiene noticia fue hecha por Tiselius en 1793, posteriormente Smith en 1849 hizo un estudio completo de dos casos con autopsias. Virchow en 1863 y Bruns en 1870 hicieron estudios anatómicos e histológicos. En 1882 Von Recklinghausen describe la enfermedad en una forma completa con sus manifestaciones cutáneas, viscerales y neurológicas (3), al mismo tiempo que señaló su origen nervioso. Roger ha estudiado las formas nerviosas, Hasci las degeneraciones malignas; Lhermitte, Verocay y Masson sobre histogénesis; Pierre Marie y Landowsky en 1880, estudiaron las formas "frustras". Bard, Durante, Pick, Van Der Hoeve y Bielschowsky estudiaron más a fondo la anatomía patológica. Han contribuido con sus estudios para el mayor conocimiento de esta enfermedad: Adrian en 1901, Zimmer en 1936, Carriere y Huriez en 1938 y Schmitt en 1959, autores citados por Degos y Fournier (1-2).

Riccardi en 1984 analiza la fisiopatología de la enfermedad, proponiendo que la edad paterna avanzada puede ser un factor predisponente para el origen de las mutaciones "de novo" (4); ha realizado estudios intrafamiliares e interfamiliares para correlacionar la expresividad variable del padecimiento con las lesiones topográficas más frecuentes (5). En 1987, establece que la naturaleza y severidad de la enfermedad es igual en el grupo de padres de edad avanzada, madres de edad avanzada y los casos esporádicos -mutaciones "de novo"- (6). Ya en 1981 el mismo autor describe la Neurofibromatosis en forma integral: historia natural de la enfermedad, patogéne--

sis, genética, manejo, hallazgos de laboratorio y manifestaciones clínicas como son manchas "café con leche", neurofibromas, nódulos de Lisch, macrocefalia, tumores del sistema nervioso central, pseudoartrosis, xifoescoliosis, talla baja, --tendencia a la malignidad de los neurofibromas (neurosarcomas y schwannomas, tumor de Wilms y leucemias), feocromocitomas, --capacidad intelectual disminuida, alteraciones cerebro-vasculares y síntomas generales como son: cefalea, prurito, constipación etc. (7). Por otra parte es importante mencionar también las formas atípicas del padecimiento citadas por Riccardi en 1987 (8).

Abrahamova, Majsky y Koutecky, realizaron estudios sobre el sistema HLA y la enfermedad (9); Spence, Marazita, Bader, Perry, Bocian y Tanzi aportaron estudios sobre ligamiento genético con marcadores de DNA (10-11); Rowley, Kosciolk y Bader analizaron la expresión de oncogenes en la Neurofibromatosis (12); Woods, Mckenzie, Letourneau y Byrne estudiaron la sensibilidad de cultivos de fibroblastos de pacientes con Neurofibromatosis a los agentes capaces de producir daño en el DNA (13).

Carey, Baty, Johnson, Morrison, Skolnick y Kivlin en --1986, analizan en forma integral los aspectos genéticos del padecimiento (14) y Bader en Diciembre de 1986 cuestiona aspectos relevantes sobre cáncer y Neurofibromatosis (15).

## HISTOGENESIS

Van Der Hoeve en 1933 creó el término de Facomatosis,-- en el cual quedan comprendidas la enfermedad de Von Recklinghausen, la enfermedad de Sturge-Weber, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la enfermedad de Bourneville o esclerosis tuberosa y el síndrome de nevos baso-celulares. El término facos, viene de la palabra griega "phacos" que tiene el mismo significado que la palabra latina "naevus". Designa una mancha más o menos elevada de origen congénito. Cuando una mancha grande se vuelve tumefacta, se le llama facoma; así fue que él designó como "facomatosis" a los síndromes compuestos por facos y facomas.

Algunos autores consideran a la enfermedad de Von Recklinghausen como una malformación primitiva del ectodermo, --- otros como una enfermedad nerviosa con problemas cutáneos secundarios, otros creen en su origen schwanniano (1).

Von Recklinghausen considera-que-las tumores tienen un origen mesodérmico y que los fibromas proceden del paraneurio y del endoneurio y de allí el nombre de neurofibroma Apoyan este punto de vista, Penfield y Talou citados por Lever (16). Lhermitte y Dumas en 1907, pusieron en evidencia el papel de la neuroglia y propusieron el término de Glioneuromatosis periférica. Verocay en 1910 precisa el origen ectodérmico sugiriendo el nombre de Neurinomas.

Masson, Munasy, Stout y Held, citados por Lever (16), - están de acuerdo con este término. Roussy, Cornil y Cailliau - citados por Degos (1), adoptaron la teoría glioschwanniana. - Duperrat menciona que el origen se debe a una displasia em--- brionaria sobre las terminaciones nerviosas, tanto sobre las- fibras amielínicas como sobre los elementos schwannianos. An- toni citado por Lever (16), afirma que la patogénesis de la - formación del tumor, se debe a un desarrollo de las crestas - neurales; éstas son prolongaciones laterales de la placa neu- ral primitiva, aparecen en la unión de la placa y el ectoder- mo propiamente dicho. Ellas van a dar origen a las células de Schwann, neuronas sensoriales de los nervios raquídeos, célu- las de ganglios simpáticos, células cromaffines de la médula - suprarrenal y algunos elementos melanodérmicos. Distingue --- tres grupos de acuerdo con la formación del tumor: el monocén- trico más frecuente en los tumores vecinos del sistema nervio- so central, el policéntrico que aparece de preferencia en el- sistema nervioso central; y el de la vaina, que se localiza - en los nervios periféricos.

Coenen menciona que la arquitectura probablemente resul- ta de una supresión de las células de Schwann por la prolife- ración de las células del tejido conectivo. Laws citado por - Brownstein (17) cree que la neurofibromatosis es debida a una falta de desarrollo, tanto del tejido neuroectodérmico como - de los elementos mesodérmicos y no como se creía anteriormen- te, que las anomalías del mesoderma eran secundarias a --

las anormalidades neuroectodérmicas. Murray y Stout citados por Lever (16), hacen notar que con los métodos histológicos-comunes, no se pueden diferenciar las células de schwann y los fibroblastos, ya que las células de schwann también pueden producir fibras reticulares y colágena, así la presencia de estas estructuras en los neurofibromas, no aclara ningún punto. Sus cultivos de tejidos orientan hacia un origen schwanniano debido a que la forma de crecimiento de las células del neurofibroma son muy similares. Rio Ortega considera que los neurofibromas se originan a partir de las células de schwann embrionarias excedentes que no fueron utilizadas en la formación de los nervios. Souza y Silva citados por Efrain (18) consideran que los neurofibromas resultan de una proliferación simultánea de elementos conjuntivos endoneurales y perineurales de las células de Schwann. Marañón citado por Westerhof (19), al encontrar las alteraciones óseas y la discromia ha tratado de relacionar la neurofibromatosis con el síndrome de Albright o displasia fibrosa poliostótica, teniendo como centro patogénico una alteración hipotálamo-hipofisiaria fundamental en estas alteraciones osteo-genético-cutáneas, creando así el término de craneopatía neuroendócrina.

Lewis y Riccardi citados por Perry (20), mostraron en un estudio la presencia de los nódulos del iris, que son la manifestación ocular más común de la Neurofibromatosis y al estudiar las características ultraestructurales de las células melanocíticas en los nódulos, observaron que son simila-

res sorprendentemente, a aquellas observadas en las células típicas del melanoma. Por lo tanto, se cree que los nódulos del iris en la neurofibromatosis, se desarrollan de los melanocitos diferenciados que muestran en común algunas de las características morfológicas observadas en el nevo del iris y en menor grado en las células de los melanomas del iris.

Fialkow, Sagebiel, Gartler y Rimoin estudiaron el origen celular de los neurofibromas en mujeres heterocigotas para los genes A y B de la Glucosa 6-fosfato Deshidrogenasa, encontrando que todos los neurofibromas mostraban ambos tipos enzimáticos, lo cual sugiere que estos tienen un origen celular múltiple (21).

Peltonen, Marttala, Vihersaari, Renvall y Penttinen en 1981 realizaron estudios sobre la síntesis de colágena en cultivos celulares de neurofibromas, identificando en forma clara la producción de colágena tipo I y tres formas de polipéptidos de procolágena (22); Kurkinen y Alitalo, sugieren que estos polipéptidos correspondan a la colágena tipo IV (23).

Friedman, Fialkow, Greene y Weinberg observaron en una mujer heterocigota para la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa que los neurofibromas tienen un origen celular múltiple no así los neurofibrosarcomas y sus metástasis los cuáles solo mostraron actividad del gen A de la misma enzima, por lo que esto apoya el origen celular único de esta neoplasia (24)

Peltonen, Penttinen, Larjava y Aho en 1986 utilizando técnicas inmunohistoquímicas han determinado que los neurofi

bromas contienen fibronectina y colágena tipo I, III, IV y V. Sin embargo la mayoría de las células de los neurofibromas -- son colágena tipo IV y positivas a la proteína S-100. Por --- otra parte establecen que la consistencia típica blanda de -- los neurofibromas puede deberse a la proporción de proteoglicanos/colágena, la cuál es de 4 a 10 veces más alta en éstos-- que en el tejido dérmico que los rodea (25).

Uitto, Matsuoka, Chu, Pihlajaniemi y Prockop mencionan que la expresión de los genes de procolágena en neurofibromas puede ser detectada por pruebas de RNA mensajeros de procolágena tipo I, III y IV; que el crecimiento y desarrollo de los neurofibromas dependen de la expresión continua de los genes-- de colágena y consecuentemente un ensayo farmacológico que pudiera limitar la expresión de estos genes en los neurofibro-- mas cutáneos podría ser un beneficio potencial para los pa--- cientes con esta enfermedad (26).

#### CLASIFICACION

Riccardi, citado por Roth, Martines y James (27) clasifica la Neurofibromatosis en 8 categorías basándose en su mecanismo de herencia y manifestaciones clínicas.

##### Tipo I (NF-I)

También llamada Enfermedad de Von Recklinghausen, es la forma clásica Autosómica-dominante, comprende al 85-90% de to dos los tipos; se caracteriza por manchas "café con leche", -

neurofibromas difusos y nódulos de Lisch.

#### Tipo II (NF-II)

Denominada también Acústica, de herencia Autosómica-dominante, con presencia de escasas manchas y neurofibromas, no se encuentran nódulos de Lisch; el 90% presenta neuromas acústicos bilaterales.

#### Tipo III (NF-III)

A esta forma se le llama también Mixta, con el mismo patrón hereditario, se caracteriza por la presencia de lesiones típicas de los tipos I y II así como presencia de los nódulos de Lisch y tumores múltiples del cerebro y médula espinal.

#### Tipo IV (NF-IV)

Llamada forma Variante, presenta manchas "café con leche" y neurofibromas cutáneos difusos, los tumores del sistema nervioso central pueden o no estar presentes.

#### Tipo V (NF-V)

Conocida como Neurofibromatosis segmentaria, se caracteriza por manchas "café con leche", o neurofibromas limitados a una distribución segmentaria unilateral. Los nódulos de Lisch no se han reportado. Parece no tener patrón hereditario

#### Tipo VI (NF-VI)

Se designa simplemente como Manchas "café con leche", por la presencia de estas en forma abundante, no existen neurofibromas. Su tipo de herencia es incierta.

### Tipo VII (NF-VII)

Conocida también como Neurofibromatosis de aparición --tardía. Caracterizada por la aparición de neurofibromas después de los 20 años. Patrón hereditario incierto.

### Tipo VIII (NF-VIII)

Esta categoría comprende a los casos que no pueden ubicarse en alguna de las descripciones anteriores.

### MANIFESTACIONES CLINICAS

Estas pueden ser primarias y secundarias. Las primarias pueden adoptar una de las siguientes formas:

1. Nódulo capsular localizado en la superficie de la piel o -- alguna mucosa, debido a proliferación en algún nervio terminal: neuroma plexiforme.
2. Engrosamiento difuso o hipertrofia de piel o mucosa; el tegumento cuelga formando pliegues saculares: elefantiasis neuromatosa por neurofibromatosis difusa.
3. Proliferación dentro de envolturas nerviosas que acusa marcado engrosamiento y tortuosidad de nervios; esto puede ser -- acompañado por elefantiasis neuromatosa de la piel suprayacente.

En cuanto a las manifestaciones secundarias podemos mencionar:

1. Lesiones óseas ya sea por destrucción o hipertrofia cuando asienta en órbita, columna o extremidades, precede a deformidad y otras secuelas.

2. Pigmentación de la piel adyacente o lejana al crecimiento-neurofibromatoso; clásicamente adopta la forma de manchas --- irregulares color "café con leche" cuya superficie no se eleva en relación a la piel colindante; la pigmentación es difusa y se debe a la presencia de melanina en capas profundas de la epidermis.

3. Molusco fibroma, el cual consiste en nódulos cutáneos, pequeños, múltiples, localizados; a veces pedunculados debido a simple proliferación de tejido fibroso.

4. Lipoma.

5. Adenoma sebáceo.

No se conocen bien las razones por las que se desarrollan estas manifestaciones secundarias; en el caso de las lesiones óseas, quizá los nervios periósticos participen del -- proceso neurofibromatoso, en los demás casos podría pensarse en reacciones de vecindad o a distancia hacia el crecimiento-tumoral. \_\_\_

El estudio clínico comprende los siguientes síndromes:

A. Cutáneo

B. Neurológico y Psíquico

C. Visceral

D. Endócrino

E. Ocular

F. Oseo

G. Malformaciones congénitas (28)

### A. Síndrome Cutáneo

Es el síndrome más frecuente, generalmente se manifiesta en la pubertad, Nola y Ramio en 1983 - (29) mencionan la coexistencia de una pubertad precóz con la Neurofibromatosis; reportan a una niña de 11 años de edad, -- sin embargo el diagnóstico diferencial se hace con el síndrome de Mc.Cune-Albright, por los antecedentes familiares, la ausencia de lesiones asociadas y las características de las manchas.

Excepcionalmente se han observado formas neonatales, reportadas por Lerman, Bonne y Boissiere, tratandose de un RN - prematuro en el cual la enfermedad se manifestó por tumores cutáneos. En otras ocasiones se manifiesta durante el embarazo o la menopausia.

Es típica de este síndrome la llamada triada sintomática de Landowsky formada por: pigmentaciones, tumores cutáneos y tumores nerviosos; mencionada por Apalategui (30).

1. Pigmentaciones: son el signo más constante, de tamaño variable, preceden a las tumoraciones y predominan sobre éstas. Se observan en el 90% de los enfermos. Para Dunn y Palena (31), la enfermedad comienza a partir de 6 manchas. Se consideran - de tres tipos: a) manchas hepáticas "café con leche"; b) manchas lenticulares -efélides-; c) melanodermias. Las lesiones típicas son manchas hepáticas que se deben a acúmulos anormales de melunina; las manchas lenticulares o puntiformes dan - el aspecto de léntigo banal, pero su predilección por las re-

giones cubiertas las diferencian. Más raramente se observa -- una zona pigmentada o una melanodermia difusa pseudoaddisoniana. Los neurofibromas pueden estar pigmentados, se pueden observar también angiomas, naevi melánicos y piel de zapa (como en la enfermedad de Pringle).

Westerhof (19), refiere como signos adicionales de la Neurofibromatosis, máculas azul-rojo y máculas pseudo-atróficas en dos pacientes, éstas han sido raramente mencionadas en la literatura reciente. Las características histológicas de las máculas azul-rojo mostraron vasos sanguíneos con paredes engrosadas; las máculas pseudo-atróficas mostraron una reducción de la colágena en la dermis reticular, con reemplazo difuso por tejido neuroide. Estos signos clínicos pueden ser detectados tempranamente y son útiles para un diagnóstico precoz.

Yesudian en 1984 (32), observó múltiples máculas melano-cíticas de varios tamaños, presentes sobre la superficie palmar en 42 de 50 pacientes del sur de la India con Neurofibromatosis.

Las características histológicas mostraron áreas localizadas de prolongaciones parecidas a pliegues digitiformes con incremento de la pigmentación.

2. Tumores cutáneos: están representados por los "fibromas molluscum" raramente únicos y por los "nevi molluscum" que son más numerosos y diseminados sin ninguna sistematización sobre la superficie cutánea, con cierta preferencia en el tronco.

Forman salientes redondas u ovaladas, de tamaño de un grano de mijo, al tamaño de una mandarina, sésiles o pediculadas (molusco péndulo). La piel que los recubre es de color normal, algunas veces rosada. Las formaciones son flácidas, blandas, elásticas, raramente se encuentran firmes o duras. Scully (33) reporta un caso en el que las tumoraciones pendulares acusan un olor fétido desde su inicio, sobre todo con la sudoración y -- aún después del aseo.

Las formas moluscoides o tumores reales presentan tres modificaciones: dermatolisis, donde la piel parece haber perdido todo el lazo profundo; mixolioma gelatiniforme localizado, algunas veces sobre los miembros o sobre el tronco, de grandes dimensiones formando grandes pliegues cayendo unos sobre otros (elefantiasis neuromatosa de Virchow) y neurinoma plexiforme, de textura blanda y depresible percibiéndose en su interior -- cordones neuromatosos en forma de "paquetes de hilaza" (34).

3. Tumores nerviosos: son profundos, subcutáneos o subaponeuróticos; se reconocen a la palpación en las extremidades superiores, caras laterales del cuello, nervios intercostales, músculo obturador y la cola de caballo. Son redondeados o fusiformes, bien limitados, del tamaño de un punto al de una cereza, dispuestos en rosario y agrupados a lo largo de un trayecto -- nervioso. Su número es limitado y no crecen. Takiguchi (34) dice que el grado de induración puede ser el mejor signo de degeneración.

En ocasiones se encuentran lesiones en mucosa, pequeñas indoloras y firmes en la lengua. Howard (35), en una revisión bibliográfica encontró 9 casos de tumores en lengua y cita a Baden que en otra revisión encontró 26 casos de este tipo de lesiones en 1955.

### B. Síndrome Psíquico y Neurológico

Se caracteriza por la presencia de tumores nerviosos del 8o. par y del 2o. y 5o. en menor proporción. Los neurinomas del 8o. par, habitualmente bilaterales, producen el cuadro de un tumor del ángulo ponto-cerebeloso, con afección coclear sobre todo en los adolescentes, sordera, alteraciones cerebelosas importantes y en -- ocasiones algún signo radiológico (36).

Eggermont (37), reporta 3 casos con lesión en el 3o. -- par y menciona que para algunos autores estos neurinomas son la única manifestación de la enfermedad.

De las lesiones nerviosas centrales, encontramos que -- una parte son de localización espinal, otras extramedulares y excepcionalmente meningo-cerebelosas. De los tumores espina-- les, Levy distingue tumores de tipo banal, gliosis y schwanno sis difusas, heterotopias y disgenesias como siringomielia y malformaciones septales (38).

Algunos trabajos señalan formas centrales sin signos de localización, más frecuentes en mujeres manifestándose como -- un síndrome de hipertensión intracraneal, cefalea o epilepsia.

En esos casos las lesiones residen sobre todo en la glia de la superficie del epéndimo; pueden permanecer latentes durante largos períodos o dar alteraciones discretas en la electrogénesis (39). En las formas neurológicas francas los signos eléctricos pueden ser disrritmia, paroxia, hipersincronia y en las formas puramente cutáneas se pueden observar alteraciones pequeñas de los trazos. Kissel y Beurey citados por Degos (1) demostraron la mayor frecuencia de las perturbaciones de los trazos electroencefalográficos en otros miembros de las familias.

Existen síndromes encéfalicos no tumorales graves y evolutivos que producen edema cerebral, hipertensión intracraneana y hemiplejías. Para Laws citado por Blatt (40), son debidas a una infiltración difusa de origen glio-ependimaria, citando a Brauly y Tanton que señalan hemiplejías no tumorales en la infancia de enfermos de Neurofibromatosis.

Los nervios periféricos con el origen de los tumores subcutáneos, raramente producen dolor, Robert (33) reporta un caso en el que se tuvo que extirpar un neurofibroma muy doloroso. Los fenómenos de irritación o compresión requieren la liberación quirúrgica del nervio, Blatt (40) presentó un caso con parálisis del nervio mediano izquierdo posterior a la resección de un neurofibroma. Pueden existir neurinomas en troncos gruesos como en el ciático.

Garmendia y Castro (41) reportan dos casos de sarcomas gigantes únicos de la piel cabelluda, uno de los cuales fue -

la única manifestación de la enfermedad dando el diagnóstico-  
el estudio histopatológico.

Charpentier, citado por Nayrac (42), considera que el -  
63% de los enfermos de Neurofibromatosis, presenta afecciones  
psíquicas. Los grandes problemas mentales son precoces, por -  
la debilidad congénita y tardíos por hipertensión intracranea  
na debida a tumores cerebrales o por lesiones degenerativas.  
Riccardi en su experiencia con 250 familias de personas con -  
Neurofibromatosis, muestra las alteraciones psíquicas que son  
variables desde mínimas hasta severas (43).

### C. Síndrome Visceral

Las lesiones viscerales son habi--  
tualmente tumores neurogliomatosos semejantes a los de la piel  
y nervios, múltiples sobre un órgano o sobre visceras diferen  
tes (gliomatosis nodular diseminada de L'hermitte).

Pueden manifestarse como malformaciones congénitas hipo  
o hiperplásicas (angiomas, miomas, lipomas, etc)-  
Las tumoraciones y malformaciones son a menudo latentes, sin-  
embargo, pueden llegar a producir alteraciones funcionales --  
por su volumen y generalmente son descubiertas en autopsias o  
en el curso de una intervención quirúrgica (44).

Los tumores digestivos son más notables y más frecuentes  
que los torácicos, se desarrollan en la mucosa del intestino-  
estómago y recto, con salientes hacia la luz y ocasionalmente  
producen obstrucción. Se revelan por náuseas, dolor, melena,-

hematemesis, síndromes ulcerosos o anemia por sangre oculta - en heces. Hay tendencia a las recidivas después de la extirpación de los tumores, no se encuentran adenopatías por lo que no se cree que se propaguen por las grandes vías linfáticas - (45). Sorensen reporta una tumoración del tracto digestivo y dos schwannomas de estómago.

Las manifestaciones torácicas específicas en la Neurofibromatosis ocurren en el 15% de todos los casos, pueden descubrirse por Rx, se presentan con síntomas broncopulmonares o mediastinales precoces. Pueden ser neurinomas intrapulmonares formando tumores pequeños, redondos y numerosos en el parénquima, desarrollándose in situ (44). Algunas veces son tumores pleurales o bronquiales aislados, la forma más frecuente es la de neurinoma mediastinal que se encuentra en el 5-10% de todos los casos y es más frecuente en el hombre, desarrollándose a partir de nervios raquídeos en la parte postero-superior del mediastino. Sorensen ha demostrado que un neurinoma mediastinal asociado a lesiones cutáneas degenera en la mitad de los casos, mientras que en la forma aislada el pronóstico es mejor (45). Estos tumores generalmente son benignos y hasta 10% sufren cambios de malignización después de una intervención quirúrgica (46). Se ha detectado también la presencia de neurilemoma retroperitoneal como el caso reportado por Steers (47) y las consideraciones de Kumar y Timperley sobre la potencialidad de la enfermedad de desarrollar neurilemomas y neurinomas en prácticamente todo el organismo (48). Riccar-

di en especial hace énfasis sobre la importancia de la localización de las formas atípicas del padecimiento (49).

Los tumores vesicales se observan en la décima parte de los casos, pudiendo ser signos reveladores: oliguria, albuminuria, hematuria, incontinencia vesical, obstrucción uretral o la presencia de una masa subpúbica. La cistoscopia revela una pared vesical deformada, infiltraciones difusas o granos en forma de tapioca. Ha sido mencionada por varios autores la presencia de neurinomas en próstata, cordones espermáticos, pene y albugínea testicular (50).

#### D. Síndrome Endócrino

Los casos endócrinos son raros, y debidos probablemente a una infiltración neurofibromatosa difusa o circunscrita de glándulas endócrinas, originando un tipo de lesiones histológicas diferentes o perturbaciones glandulares imprecisas (51), dando lugar a cuadros variados como: bocio simple o hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal, pero principalmente se han observado tumores del tipo feocromocitoma (52).

Según Degos, el origen neuroectodérmico de las células cromafines de los feocromocitomas, explica esta coincidencia. Estos tumores se revelan por una hipertensión maligna, crisis dolorosas abdominales, vértigos y cefalea. El descubrimiento de calcificaciones suprarrenales, el retroperitoneo, la prueba de la histamina, la dosificación de catecolaminas y la

exploración quirúrgica, permiten localizar el tumor. En ocasiones estos tumores malignizan y dan metástasis. Se calcula un caso de feocromocitoma por cuatro de neurofibromatosis (1) Hasegawa cita a Glushien quien estima una incidencia del 10% de feocromocitoma (53).

Crowe, Levin y Dwight Parkinson, citados por Duchowny - (51) reportan casos de Neurofibromatosis con hipopituitarismo -4-, con síndrome de Addison -10- y con cuadro hipofisario-1- respectivamente.

#### E. Síndrome Ocular

Las manifestaciones oculares son muy frecuentes, no existe ninguna estructura del ojo o sus anexos que no puedan ser afectados. Los hallazgos incluyen manchas "café con leche", de las cejas, neurofibromas y neurilemomas en los párpados, conjuntiva, córnea y órbita; córnea engrosada, hamartomas neuronales y melanocíticos en la malla trabecular, de la uvea, retina y nervio óptico; glaucoma, retinosis pigmentaria sectorial y ausencia de una parte del ala del esfenoides, lo cual puede resultar en exoftálmicos pulsátil; los síntomas y signos frecuentes no aparecen hasta después de la infancia o vida adulta aunque pueden ser congénitos o aparecer tempranamente (54).

La manifestación más frecuente en párpados es el neuroma plexiforme (35), en la conjuntiva pueden aparecer uno o va

rios neurofibromas pequeños; a nivel de la córnea se han descrito dilataciones nodulares representando verdaderos neurofibromas. Sin embargo, es en el Iris donde se encuentra el nódulo de Lisch, que es la manifestación ocular más común del padecimiento y el cual está compuesto de células con mielina indicando que son hamartomas melanocíticos.

Se han descrito cuerpos ovoides que representan secciones entrecruzadas de fibras nerviosas no mielinizadas engrosadas y proliferativas en la coroides (55).

No es rara la asociación del glaucoma congénito y de -- Neurofibromatosis ocular, puede ser congénito o aparecer en cualquier edad, generalmente de ángulo abierto y casi siempre unilateral (56).

La incidencia de gliomas en el nervio óptico varía de 10 a 70% en pacientes con Neurofibromatosis; la retina raramente se encuentra afectada. El neurofibroma es el más común de los tumores orbitarios (57).

#### F. Síndrome Oseo

El 50% de los enfermos con Neurofibromatosis presentan anormalidades óseas. En las formas "frustradas" es frecuente encontrar manifestaciones radiológicas, no así en los casos de Neurofibromatosis florida. Apalategui (41) señala que se encuentra daño esquelético de modo predominante en cabeza, tórax y columna (deformidades craneales, asimetrías faciales, tórax en embudo, xifoescoliosis). Cita a Schinz ---

quien divide las alteraciones en los siguientes tipos:

1) atrofia parcial y desarrollo anormal -hipoplasia- ; 2) hipertrofia parcial y desarrollo anormal -hiperplasia- ; 3) erosiones óseas por la presión ejercida por los tumores; 4) osteoporosis y osteomalacia de huesos largos y de vértebras.

Apalategui (41) considera que es difícil comprender como la Neurofibromatosis produce tantas alteraciones óseas a no ser que se admita una afectación del sistema neuroendócrino. Para Marañón citado por el mismo autor (41), lo primordial de los síntomas óseos es la alteración del armazón proteínico del esqueleto y el defecto congénito que dificulta la conversión del mesénquima en hueso.

Scully concluye que las alteraciones son debidas a una displasia ósea (33). Para Degos (1) las deformidades óseas -- pueden ser debidas a la localización ósea de un proceso neurofibromatoso, a distrofias de otra naturaleza cuando son congénitas o a problemas de origen endócrino cuando son tardías.

La xifoescoliosis puede ser de aparición precoz, hay un agrandamiento considerable de los agujeros de conjugación y -- reducción de los cuerpos vertebrales en forma de cufa, los -- cuales llegan a solidificarse o a erosionarse, produciendo luxaciones de los cuerpos vertebrales adyacentes y provocar dolores intensos, compresiones medulares y problemas cardiorrespiratorios.

Las lesiones craneales pueden ser provocadas por el desarrollo de neurinomas de pares craneales o alteraciones de la trama ósea; los agujeros de la base pueden estar considerablemente hipertrofiados. A nivel del peñasco puede haber lisis de todo el conducto interno, erosión de la cara posterior y de su borde superior. La silla turca puede estar agrandada o deformada por alteraciones hipofisarias o quiasmáticas. Sobre la bóveda craneana se encuentran endostosis en forma de gota de cera en parietal y frontal, así como lagunas y condensaciones de la trama ósea.

Las disgenesias pueden manifestarse como espina bífida, luxaciones de cadera, sindactilias, polidactilias y piernas en sable.

#### G. Malformaciones Congénitas

Además de las mencionadas con anterioridad, otras malformaciones dignas de mencionar son las del aparato urinario: megaureteros, ureteros dobles y alteraciones del sistema pielocalicial.

#### EVOLUCION

La enfermedad de Von Recklinghausen, generalmente tiene un curso benigno. Las formas graves son muy raras sin embargo se han reportado casos de evolución rápida con multiplicación de las lesiones y caquexia, acelerando la muerte en algunos meses (58). En otros casos las alteraciones ner

viosas centrales y los problemas óseos raquídeos, progresan rápidamente produciendo serias complicaciones.

Hay posibilidad de una transformación maligna después de un traumatismo, una biopsia o una intervención quirúrgica, aunque es difícil afirmar su acción nociva, la malignización es espontánea y aparece entre los 30 y 40 años de edad, manifestándose esencialmente por el aumento de volumen de un tumor cutáneo o subcutáneo que se indura o presenta un aspecto inflamatorio; se presenta del 1 al 15% de todos los casos, tiene igual distribución por sexos y no guarda relación con el número de lesiones. En algunos pacientes la degeneración ha sido simultánea en varias tumoraciones, aunque no necesariamente tienen su origen en un neurofibroma.

Es difícil precisar clínicamente la transformación maligna, en ocasiones los tumores pueden encontrarse circunscritos o encapsulados, a veces en el perineurio, pudiendo llegar a desarrollarse en todo lo largo del nervio e invadir los tejidos vecinos.

La frecuencia de localización varía de unos autores a otros. Para unos, son más frecuentes en el cerebro y mediastino para otros, en nervios profundos de miembros, cara, espacio retroperitoneal y a lo largo del tracto intestinal. Para Fournier el sitio preferente es el renal.

Son resistentes a la radioterapia y recidivantes después de la excisión quirúrgica.

Las metástasis se hacen por vía sanguínea y se presentan en un 25 a 50%, en un período tardío generalmente a pulmones. En los casos observados por Blatt, la degeneración maligna ocurrió en 10 de 61 casos y 5 de esos 10 dieron metástasis.

La naturaleza del tumor se presta a discusiones. El aspecto histológico de un fibrosarcoma o de un schwannoma maligno, puede tener el aspecto de un tumor polimorfo, de un tumor de origen muscular o francamente epitelioide. Los términos de fibrosarcoma, neuroepitelioma, glioma y schwannoma maligno -- han sido utilizados en diferentes casos (59-61).

## ASPECTOS GENETICOS

La Neurofibromatosis es uno de los padecimientos autosómico-dominantes más comunes y potencialmente serios en el hombre. Crowe ha estimado que la prevalencia es de 1:2500 a 3300 y de esta cifra se ha calculado un porcentaje de mutación de  $1 \times 10^{-4}$  por gameto, por generación; considerado esto como el porcentaje más alto en humanos. Las manifestaciones fenotípicas consisten en cambios pigmentarios cutáneos y múltiples neurofibromas benignos; los individuos afectados corren riesgo de complicaciones óseas, del sistema nervioso central y de neoplasias. Hay marcada variabilidad clínica, convirtiendo a la Neurofibromatosis en una condición prototipo para el estudio de los mecanismos biológicos de expresividad variable en los padecimientos autosómico-dominantes (62,63).

Dada la diversidad de manifestaciones clínicas, su presentación puede variar desde un niño con síndrome de múltiples anomalías congénitas, hasta el adulto con un tumor sólido maligno. Varios autores han etiquetado a la Neurofibromatosis como una facomatosis, un padecimiento hamartomatoso, una condición neurocutánea y más recientemente una neurocristopatía (64,65). A pesar del reciente interés acerca de la clínica y aspectos biológicos de este padecimiento, los cuales han ido-

en aumento, permanecen aún muchas preguntas sin respuesta.

Varios estudios poblacionales realizados en diversas -- partes del mundo han establecido el mecanismo de transmisión de la Neurofibromatosis como autosómico-dominante con alta penetrancia (62,66-69). En particular, la investigación de Riccardi en Houston consistente en un estudio longitudinal de más de 200 personas afectadas (63).

Principios clásicos de Genética Humana y Neurofibromatosis.

Como se mencionó anteriormente la Neurofibromatosis se considera un padecimiento autosómico-dominante con alta penetrancia y expresividad variable. La evidencia que apoya esta hipótesis resulta del análisis de las genealogías publicadas bien documentadas y del cálculo de porcentaje de segregación clásica en tres grandes estudios poblacionales (60,66-67).

Borberg revisó los casos familiares de Neurofibromatosis previos a 1950. Los hallazgos incluyen concordancia de gemelos monocigóticos, numerosas familias en las cuales están afectadas dos generaciones, 13 familias con tres generaciones afectadas y al menos 6 con 4 generaciones afectadas. Por supuesto los primeros reportes de casos familiares bien conocidos fueron los de von Recklinghausen en 1882. Los propios datos de Borberg documentan 9 familias con 3 generaciones afectadas y 3 con cuatro generaciones afectadas. Los estudios poblacionales de Crowe en Michigan, agregan 11 familias con 3 -

generaciones afectadas y dos con cuatro generaciones afectadas. Previo a estos trabajos, varios autores han postulado herencia dominante irregular e inclusive herencia autosómica recesiva (66). Sin embargo, la expresión moderada no fue bien documentada y la consanguineidad solo fue evidente en un reporte (66). Los resultados del porcentaje de la frecuencia de segregación de descendientes afectados de progenitores enfermos en los tres más grandes estudios poblacionales fueron consistentes con herencia dominante (67).

Penetrancia es el término que se aplica a la habilidad del gen de ser expresado totalmente: es una situación de todo o nada. A pesar de que el gen de la Neurofibromatosis se dice que tiene una alta penetrancia, datos de una estimación directa de esto no están disponibles. Usando la información de 6 familias con tres generaciones afectadas y la genealogía de Crowe, Sergejev estimó directamente que la penetrancia del gen decimiente no puede ser menos de 30% (67). La penetrancia actualmente se cree que es más alta y cercana al 100%. Las familias de Utah que han sido recientemente evaluadas, consisten de 4 genealogías de 3 generaciones y una familia de 4 generaciones, donde se ha observado que el gen tiene penetrancia del 100% y cuando estos datos se agregan al cálculo de Sergejev la estimación mínima de penetrancia se incrementa. Se considera también que la familia reportada por Carey como un ejemplo de penetrancia incompleta, probablemente tuviera el tipo central de Neurofibromatosis (neurinoma acústico).

El término Expresividad se refiere a las manifestaciones clínicas variables de un determinado gen. Crowe y Borberg documentaron la ocurrencia de individuos afectados en forma mínima y los etiquetaron como formas "frustras". Más recientemente otros autores han intentado desarrollar una escala de severidad clínica: dos reportes recientes podrían sugerir que cerca de un tercio de los individuos afectados tienen manifestaciones severas, el resto tiene predominantemente expresión cutánea (68-69).

El concepto de Pleiotropismo se refiere al hecho de que una mutación única, puede tener muchas consecuencias diferentes en un mismo individuo. La correlación clínica de este concepto genético básico se abarca en el término "síndrome".

Una de las afirmaciones más comunmente citadas acerca de la genética de la Neurofibromatosis es que es la mutación-autosómica-dominante más común en el hombre; la cifra más citada es la de Crowe ( $1 \times 10^{-4}$ ). La revisión de las suposiciones de este autor sugieren que esta estimación puede ser demasiado alta. Los argumentos que están a favor y en contra son:

a) La estimación de la prevalencia en el estudio de Crowe surge de información indirecta que involucra un número de suposiciones y por lo tanto un gran factor de error. A pesar de esto, la mayoría de las fuentes toman como definitiva la cifra de 1:2500-3300.

b) La estimación de la prevalencia de Sergeyev, se basa en el examen sistemático de casos consecutivos en muchachos de 16 años para el examen militar en Rusia (67). La cifra de este autor que es de 1:7800 puede también ser una sobrestimación dado que la penetrancia de la Neurofibromatosis puede no ser completa a la edad de 16 años. Consecuentemente mientras que la cifra de prevalencia de Crowe puede ser alta, la estimación de Sergeyev es probablemente baja. Esto aún coloca el porcentaje de mutación de la Neurofibromatosis como uno de los más altos en el hombre, pero cercano ahora a aquellos estimados para la enfermedad de riñones poliquisticos del adulto, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia A.

Por otra parte para calcular el porcentaje de mutación en este padecimiento, también se toma en consideración la frecuencia de casos esporádicos entre los propósitos. La frecuencia de estos casos varía de 0.45 a 0.77, esto es, 45% a 77% de los propósitos representan casos no familiares.

Existe gran evidencia en la literatura que podría sugerir que la edad paterna avanzada se relaciona con la presentación de mutaciones de novo. Este efecto ha sido bien documentado para casos esporádicos de acondroplasia, síndrome de Apert y síndrome de Marfán. Datos de 3 estudios poblacionales de Neurofibromatosis no relacionan un efecto paterno (62, 66-69), mientras que la investigación de Sergeyev si lo documenta (67).

### Efecto materno en la severidad de la Neurofibromatosis.

En 1978, Miller y Hall sugirieron que puede haber un efecto materno en la Neurofibromatosis similar al documentado en la distrofia miotónica (70). En su serie, los descendientes de madres con Neurofibromatosis estuvieron más severamente afectados y tenían una edad más temprana de inicio. Los autores sugieren que uno de los factores que afectan la variación en la expresividad de la Neurofibromatosis puede estar relacionado con el ambiente intrauterino y factores humorales transmitidos a través de la placenta. Reportes subsiguientes que han investigado esta hipótesis no han encontrado datos substanciales al examinar las manifestaciones generales ni específicas.

### Heterogeneidad de la Neurofibromatosis.

Reportes recientes indican que un padecimiento autosómico-dominante de neuromas acústicos bilaterales con signos ocasionales periféricos de Neurofibromatosis es una entidad genética distinta (71,72). Esta condición particular ha sido designada como Neurofibromatosis central o la forma del neuroma acústico. La delineación de este padecimiento como una entidad distinta de la Neurofibromatosis clásica de von Recklinghausen establece la heterogeneidad de la Neurofibromatosis.

La documentación de la heterogeneidad en la historia --

de muchos padecimientos genéticos ha ayudado a clasificar lo que inicialmente fue interpretado como variabilidad en la expresión clínica. Ejemplos de este principio están representados en la clasificación de osteogénesis imperfecta, Ehlers -- Danlos, albinismo y muchos errores innatos del metabolismo.

La línea entre el principio de heterogeneidad en los padecimientos genéticos y la clínica convencional en relación al diagnóstico diferencial podría ser difícil de marcar. Existen padecimientos con características fenotípicas que deberían ser consideradas cuando se valoran a personas con Neurofibromatosis. Estos incluyen el síndrome de McCune-Albright, la neurofibromatosis intestinal autocrómica-dominante y el síndrome de neuroma múltiple de la mucosa (adenomatosis endocrina múltiple tipo III).

#### Aspectos genéticos recientes en Neurofibromatosis.

En relación al estudio realizado por Miller y Hall en 1978 sobre la expresividad de la Neurofibromatosis en hijos de madres afectadas, Riccardi en 1987 analiza 188 casos de propósitos divididos en 3 grupos: de madres afectadas, de padres afectados y casos esporádicos de la enfermedad de von Recklinghausen no encontrando diferencias significativas en cuanto a severidad, probabilidad de severidad en relación a la edad o indicación de una posible influencia prenatal. Los resultados demuestran que la naturaleza y severidad para los 3 grupos estudiados fueron esencialmente las mismas (73).

Riccardi, Kleiner y Lubs, realizaron estudios intrafamiliares e interfamiliares comparándolos con los análisis topográficos individuales y de esa manera relacionar esos hallazgos con las hipótesis de interacción celular y estrategia de consejo genético, encontrando que una persona afectada puede desarrollar complicaciones moderadas o severas en un 25% y un hijo o hija del enfermo puede presentar el mismo grado de severidad en un 12.5%. Por otro lado la expresión variable de la mutación de la Neurofibromatosis, representa una importante oportunidad para explorar la función potencial de interacciones celulares como un modificador epigenético de las mutaciones dominantes en general (5).

Abrahamova, Majsky y Koutecky analizan la relación que existe entre el sistema HLA y la Neurofibromatosis en estudios familiares, realizando tipificación de este antígeno en 18 pacientes afectados con esta enfermedad y en 13 de ellos también tipificaron a otros miembros de su familia. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de ocurrencia de los antígenos de HLA en los 18 pacientes y en el grupo control sano. Los siguientes haplotipos fueron los más frecuentes: A3/B7, A2/B7, A2/B15, A3/B15, A3/Bw35, A10/Bw22 (9).

En 1985 Hafez, Sharaf y cols. utilizando un grupo de pacientes con Neurofibromatosis y un grupo control sano, demuestran que no hay diferencia significativa entre la frecuencia de aberraciones cromosómicas en los dos grupos de manera es--

pontánea; no así cuando se estimulan los linfocitos de ambos grupos con diversas dosis de radiación, resultando en este caso en un incremento en la incidencia de inestabilidad cromosómica manifestada por aberturas (gaps), rupturas y dicéntricos en el grupo de pacientes afectados por la Neurofibromatosis; más aún esta inestabilidad se incrementa al aumentar la dosis de radiación. Los autores no especifican los mecanismos alterados en estos cambios (74).

Woods, McKenzie, Letourneau y Byrne en 1986, analizan -- la sensibilidad de los cultivos de fibroblastos de piel de pacientes con Neurofibromatosis a los agentes que causan daño en el DNA. Los fibroblastos fueron expuestos a radiación gamma, actinomicina D y mitomicina C, posteriormente fueron reincubados de 15 a 40 días y teñidos con azul de metileno al 1%. Algunas líneas celulares mostraron sensibilidad normal a los agentes antes mencionados, otras exhibieron sobrevida disminuida a los diferentes agentes. Estos resultados sugieren -- que las líneas celulares de cultivos de fibroblastos de pacientes con Neurofibromatosis muestran tempranamente alteraciones in vitro que pueden estar asociadas con una incapacidad para manejar ciertos agentes que causan daño al DNA y de esta forma ser causa de la alta incidencia de neoplasias observada en estos individuos (13).

Spence, Marazita, Bader y cols. han realizado estudios sobre ligamiento genético de la Neurofibromatosis basados específicamente en 4 hipótesis: evidencia para ligamiento genético con marcadores para el cromosoma 1, evidencia para liga-

miento con otros marcadores conocidos, evidencia de que la -- Neurofibromatosis clásica está ligada al locus secretor del -- cromosoma 19 y por último a la evidencia de que la Neurofibro -- matosis está ligada al locus Gc al cromosoma 4. Los resulta -- dos no han apoyado ninguna de estas evidencias en relación a -- la Neurofibromatosis. Estos estudios por exclusión de mapeo -- genético han eliminado varias regiones del genoma mediante el -- uso de polimorfismos de DNA para localizar el locus de la Neu -- rofibromatosis, aunque no hay evidencia significativa que su -- giera que más de un gen sea el responsable para la enfermedad -- de von Recklinghausen (10-11).

Existen tecnologías de transferencia de genes que pue -- den ser usadas para construir líneas celulares en las cuales -- la expresión del gen involucrado en la Neurofibromatosis pue -- da ser estudiado in vitro. Lugo, Lesch y Fournier en 1986 uti -- lizaron dos diferentes estrategias para construir células hí -- bridas en las cuales cromosomas humanos individuales o frag -- mentos de ellos son mantenidos por fuerzas directas selecti -- vas. En primer lugar introdujeron un gen resistente a una dro -- ga en cromosomas humanos usando un vector retroviral y trans -- firieron los cromosomas marcados por microcélulas dentro de -- células de ratón. El segundo método fue fusionar células huma -- nas tratadas con radiación gamma con células de ratón para -- producir híbridos que contenían fragmentos del cromosoma X hu -- mano (75).

Existen reportes de dos familias con 3 generaciones afectadas en las cuales la distrofia miotónica y la Neurofibromatosis de von Recklinghausen parecen segregarse juntas, sugiriendo que las enfermedades pueden estar ligadas. La primera familia fue reportada por Ichikawa en 1981 (76). La segunda familia fue reportada por Rivas en el séptimo congreso de mapeo de genes humanos (77).

Si las suposiciones clínicas en esas familias son correctas esto apoyaría que los genes para estos padecimientos están ligados. El gen para la distrofia miotónica forma parte de un grupo bien estudiado de ligamiento en el cromosoma 19, ésta fue la primera enfermedad genética autosómica para la cual se estableció ligamiento genético.

En 1954, Mohr sugirió ligamiento entre la distrofia miotónica, el grupo sanguíneo Lutheran (Lu) y la secreción de -- substancias del grupo sanguíneo ABH (Se). Este ligamiento fue confirmado por los estudios de Renwick y cols. (78) en 1971 y Harper y cols. (79) en 1973. Estudios posteriores de ligamiento agregan el grupo sanguíneo Lewis (Le) y el tercer componente del complemento humano (C3) a este grupo, asignándose al cromosoma 19 en 1982 por Whitehead y cols. (80-81). A partir de entonces varios loci han sido asignados a este grupo de ligamiento incluyendo la peptidasa D (PepD) (82), las apolipoproteínas E (ApoE) y CII (ApoC2) (83-84).

Para investigar el posible ligamiento entre Neurofibromatosis y distrofia miotónica, Hanson, Meredith, Sarfarsazi y -

cols. (85) estudiaron la segregación de 5 marcadores en este grupo de ligamiento en familias con Neurofibromatosis, no encontrando una clara evidencia de ligamiento para todos los marcadores estudiados, excluyendo así el gen de la Neurofibromatosis de la región de la distrofia miotónica en el cromosoma 19 (86).

El factor de crecimiento nervioso ( $\beta$ -NGF) juega un papel crítico en el desarrollo y metabolismo de las neuronas simpáticas y algunas sensoriales; es también un factor clave en el crecimiento o regeneración de neuritas y mediado por receptores de alta y baja afinidad (87-88).

En 1967 la proteína del  $\beta$ -NGF fue aislada de la glándula submandibular del ratón, está presente como una multisubunidad compleja, 7SNGF, la cual contiene el dímero activo del  $\beta$ -NGF, dos copias de una subunidad semejante a la tripsina ( $\gamma$ -NGF), dos copias de una subunidad proteasa séptica ( $\delta$ -NGF) y dos iones de zinc. La proteína del  $\beta$ -NGF es procesada de un prepro-NGF de 33 kilodaltons a través de una serie de pasos a una forma monomérica de 13.5 kilodaltons.

El  $\beta$ -NGF ha sido implicado en varios síndromes en los cuales el crecimiento o desarrollo de los nervios periféricos se encuentra alterado: desarrollo alterado de nervios simpáticos y sensoriales en la disautonomía familiar (39); neurofibromas displásicos e hiperplásicos en Neurofibromatosis diseminada y ganglioneuromatosis intestinal (90-91); así como neuroblastoma y otras neoplasias.

La identificación y clonación del gen del  $\beta$ -NGF (92), - ha hecho posible nuevos acercamientos para demostrar la alteración del gen  $\beta$ -NGF en esos desórdenes: Brakefield reportó - la exclusión del locus  $\beta$ -NGF en la disautonomía familiar por análisis de ligamiento discordante.

El gen del  $\beta$ -NGF ha sido mapeado en el cromosoma lp22.1 en proximidad al N-ras (93).

Darby, Goslin, Riccardi y cols. han estudiado en 1986 - el ligamiento entre cinco marcadores del cromosoma lp y la -- Neurofibromatosis diseminada. Los resultados de estos estudios muestran que solamente se puede excluir aproximadamente 123 - centimorgans del brazo corto del cromosoma 1 para el ligamen to con Neurofibromatosis, dado que el resto del brazo no ha - sido estudiado en forma precisa, esto no puede ser excluido - totalmente (94-95).

#### Expresión de Oncogenes en Neurofibromatosis.

El cáncer es una de las complicaciones más serias en la enfermedad de von Recklinghausen; siendo los más frecuentes - en niños: gliomas, astrocitomas, ependimomas, meningiomas, -- neurofibrosarcomas, rabdomiosarcomas y leucemias no linfocíti cas (96). En adultos los más frecuentes son: gliomas, astrocí tomas, ependimomas, neurofibrosarcomas y feocromocitomas (97).

Los oncogenes son una clase de genes estructurales que se supone juegan un papel importante en la presencia de neo-- plasia. Los 20 oncogenes conocidos actualmente han sido reco nocidos por dos formas:

La primera es su reconocimiento en el genoma de RNA de virus tumorales.

La segunda es su reconocimiento en DNA de células tumorales.

Se piensa que los oncogenes virales surgen de los oncogenes celulares, éstos existen en células normales como protooncogenes. Su papel fisiológico se conoce pobremente, pero la regulación de la diferenciación celular, posiblemente de un modo tejido-específico ha sido propuesta. En muchas líneas celulares tumorales, el fenotipo maligno se asocia con una mutación en un protooncogen o con hiperexpresión secundaria a algunos otros cambios genéticos. En tejidos tumorales frescos, los mismos tipos de cambios pueden encontrarse, pero los datos son limitados.

De los síndromes hereditarios que predisponen a la neoplasia, la Neurofibromatosis es la más conveniente para el análisis porque se hereda en forma dominante e involucra múltiples tumores de diversos tipos y en sitios accesibles.

Considerando lo anterior Rowley, Kosciolk y Bader analizan en 1986 la expresión de oncogenes en un neurofibrosarcoma y en tejido de un paciente con Neurofibromatosis; los resultados de esta investigación revelan que el oncogen *Sis* y el *N-ras*, fueron moderadamente hiperexpresados; *raf*, *Blym* y *erbA* fueron levemente hiperexpresados y *abl*, *erbB*, *fos/fps*, *fgr*, *fos*, *mos*, *myb*, *myc*, *N-myc*, *ras<sup>H</sup>*, *ras<sup>K</sup>*, *ros*, *src* y *yes* no fueron hiperexpresados en el tumor comparados con el teji-

do del paciente control.

A pesar de que deberán estudiarse más tumores antes de emitir conclusiones, puede ser significativo que los dos genes que fueron hiperexpresados sean sospechosos de jugar un papel patogenético en los tumores del sistema nervioso. Vale la pena mencionar que el oncogen *N-ras* al parecer causa malignidad por cambios estructurales más que por simple hiperexpresión, por lo que la significancia de hiperexpresión en el tumor de Neurofibromatosis no es obvia (98).

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes referidos al servicio de Genética durante el período comprendido entre Julio de 1982 a Julio de 1987, para detectar los casos diagnosticados como Enfermedad de von Recklinghausen considerando como criterios de inclusión: todos los pacientes con diagnóstico de Neurofibromatosis Múltiple, que su expediente estuviera completo y que no hubieran sido estudiados previamente.

Los criterios de exclusión consideraron los casos con expediente incompleto o extraviado así como los expedientes que se encontraron fuera de la fecha de estudio. Se eliminaron los casos en los que el diagnóstico inicial no se confirmó.

El tamaño de la muestra fue de 50 expedientes de pacientes egresados en el período antes mencionado, tratándose de un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

El análisis de datos se llevó a cabo mediante interpretación de la cédula de recolección específica, obteniéndose los resultados que a continuación se muestran.

## RESULTADOS

En la muestra de 60 pacientes, se observó que el 38.3 % correspondieron al sexo masculino y 61.6 % al sexo femenino - (fig. 1)

Se formaron 6 grupos de edad; el paciente de menor edad tuvo 2 años y el mayor 58 años, con la media situada en 21 -- años. No obstante, el grupo más afectado fue el comprendido - entre los 11 a 20 años (fig. 2)

La ocupación se distribuyó en 8 grupos encontrando la - mayor frecuencia entre el grupo de estudiantes con 25 casos - que corresponden al 41.67 % (fig. 3)

La distribución más alta por año fue observada en 1936 - con 26.27 % y en 1932 se observa la menor frecuencia siendo - esta del 10 % (fig. 4)

Para detectar la procedencia se formaron 4 grupos:

- 1) D.F.
- 2) Zona Norte del País
- 3) Zona Sur del País
- 4) Zona Centro del País

Localizándose en el D.F. la mayor incidencia, correspon - diendo ésta al 50 % (fig. 5)

En lo que respecta a antecedentes familiares, estos fue - ron positivos en 20 casos lo cual es un porcentaje de 33.33 % (fig. 6)

Dentro de las manifestaciones clínicas se detectaron -- fundamentalmente manchas "café con leche" y neurofibromas; -- creándose 3 grupos para su distribución:

- 1) Negativas            2) + a ++            3) +++ a ++++

Encontrándose que el grupo 3 fue el más frecuente (73. 34%) en relación a los pacientes que presentaron manchas "café con leche" (fig. 7); y el grupo 2 (41.67%) en relación a la presencia de neurofibromas (fig. 8)

Sólo uno de los pacientes (1.67%) presentó complicaciones hasta el momento del estudio correspondiendo a un tumor mediastinal el cual requirió cirugía mayor (fig 9)

Los servicios de referencia fueron:

- |                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| 1) Pediatría        | 5) Cirugía General |
| 2) Dermatología     | 6) Neurología      |
| 3) Oftalmología     | 7) Neumología      |
| 4) Cirugía Plástica | 8) Ortopedia       |

El porcentaje más alto de referencia fue para el servicio de Dermatología con 29 pacientes que corresponden al 33.33% (fig. 10)

En lo referente al diagnóstico integral únicamente el 6.66% (4 pacientes) ha sido valorado por todos los servicios, el resto (93.34%) no ha asistido a sus consultas subsecuentes (fig. 11)

Como se observó en los antecedentes familiares, la transmisión familiar se detectó en 20 casos (33.33%): en 39 casos (66%) la enfermedad no debió a mutaciones de novo y en un caso (1.67%) se ignoran antecedentes ya que se trata de una adopción

SEXO  
tabla 1

Masculino	23	38.33 %
Femenino	37	61.67 %
Total	60	100.00 %

figura 1

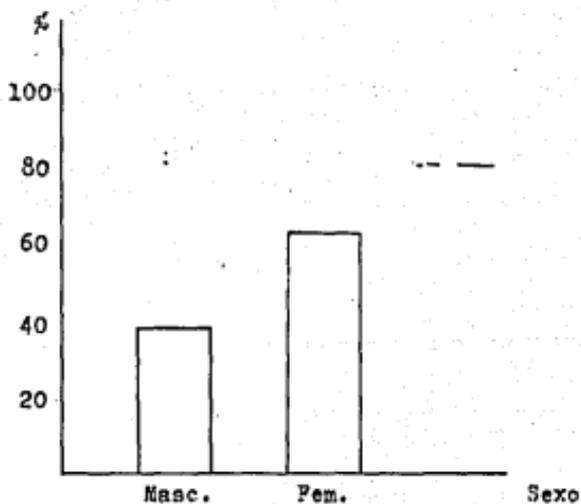


tabla 2                      GRUPOS DE EDAD

a	0 - 10	10	16.67 %
b	11 - 20	21	35.00 %
c	21 - 30	17	28.33 %
d	31 - 40	6	10.00 %
e	41 - 50	3	5.00 %
f	51 - 60	3	5.00 %

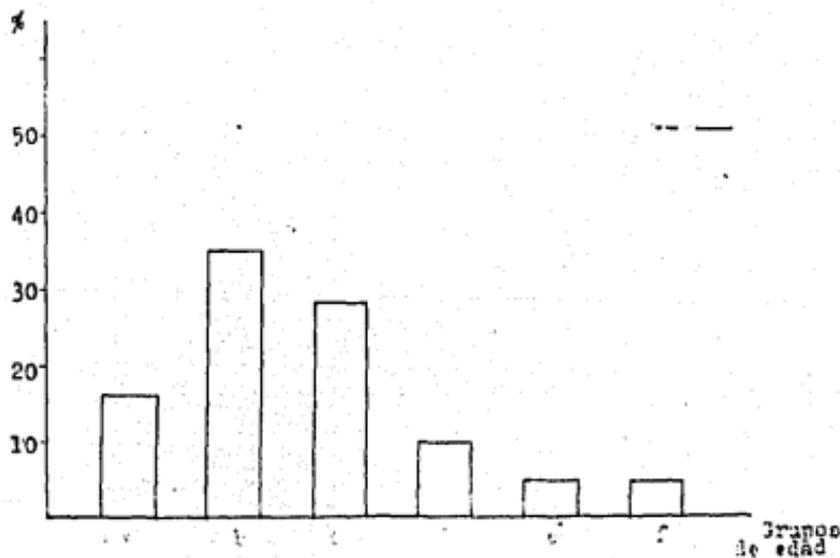
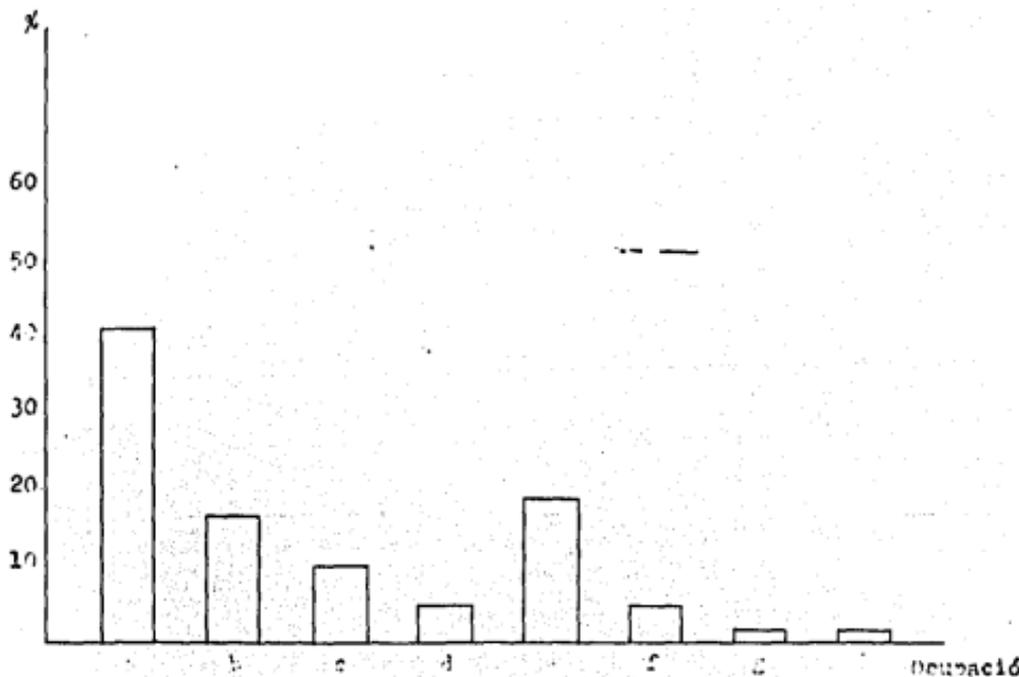


tabla 3

## OCUPACION

a	Estudiante	25	41.67 %
b	Hogar	10	16.67 %
c	Obrero	6	10.00 %
d	Pre-escolar	3	5.00 %
e	Emplendo	11	18.32 %
f	Desempleado	3	5.00 %
g	Comerciante	1	1.67 %
h	Camposino	1	1.67 %

figura 3

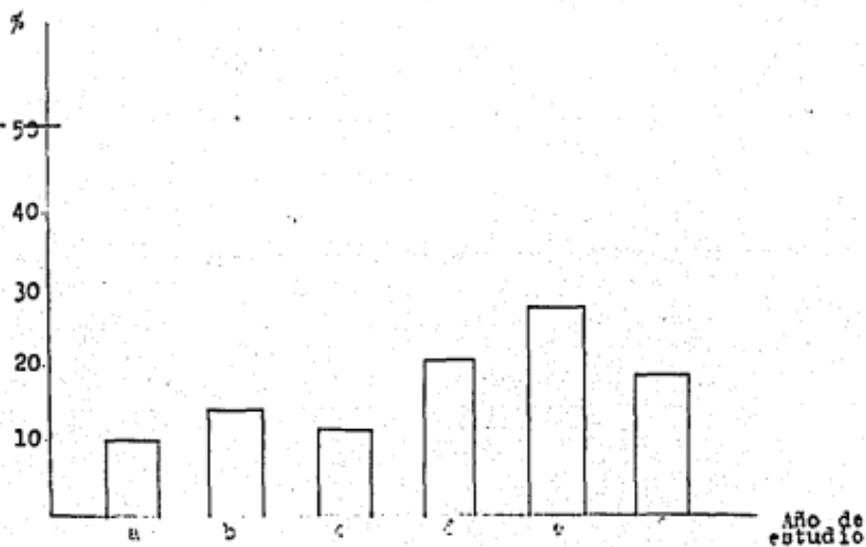


## AÑO DE ESTUDIO

tabla 4

a	1982	6	10.00 %
b	1983	8	13.33 %
c	1984	7	11.67 %
d	1985	12	20.00 %
e	1986	16	26.67 %
f	1987	11	18.33 %

Figura 4

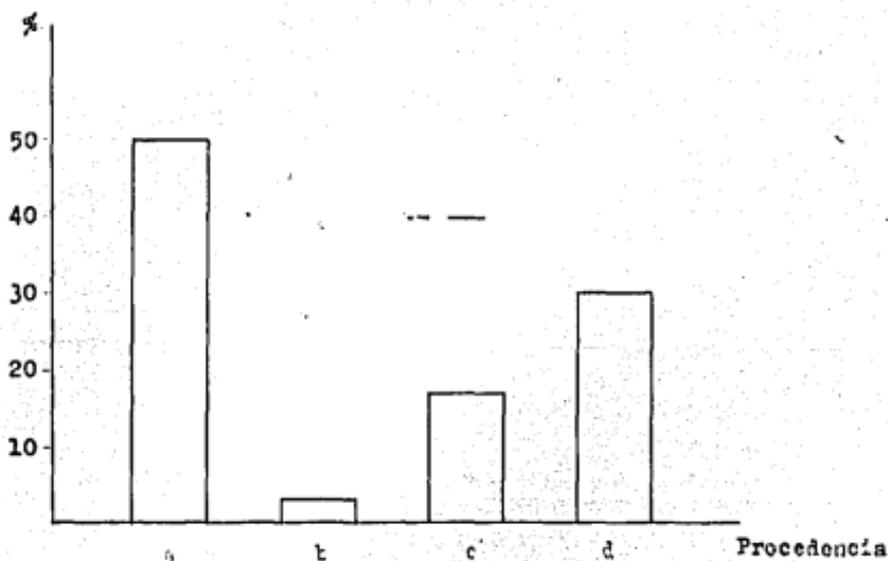


## PROCEDENCIA

tabla 5

a	D. F.	30	50.00 %
b	Zona Norte	2	3.33 %
c	Zona Sur	10	16.67 %
d	Zona Centro	18	30.00 %

figure 5

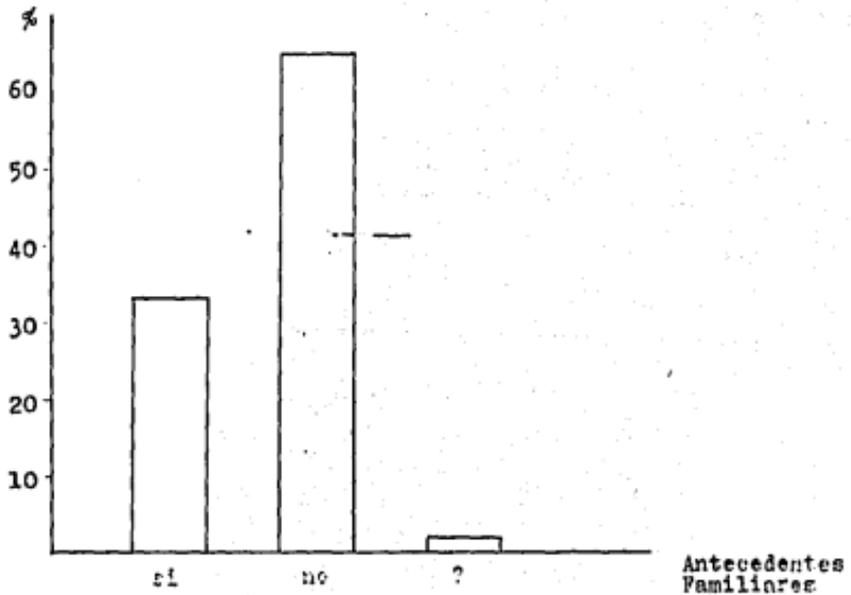


## ANTECEDENTES FAMILIARES

tabla 6

Si	20	33.33 %
No	39	65.00 %
Se desconoce	1	1.67 %

figura 6



## MANCHAS CAFE CON LECHE

tabla 7

a	No	2	3.33 %
b	Si (+ a ++)	14	23.33 %
c	Si (+++ a ++++)	44	73.34 %

figura 7

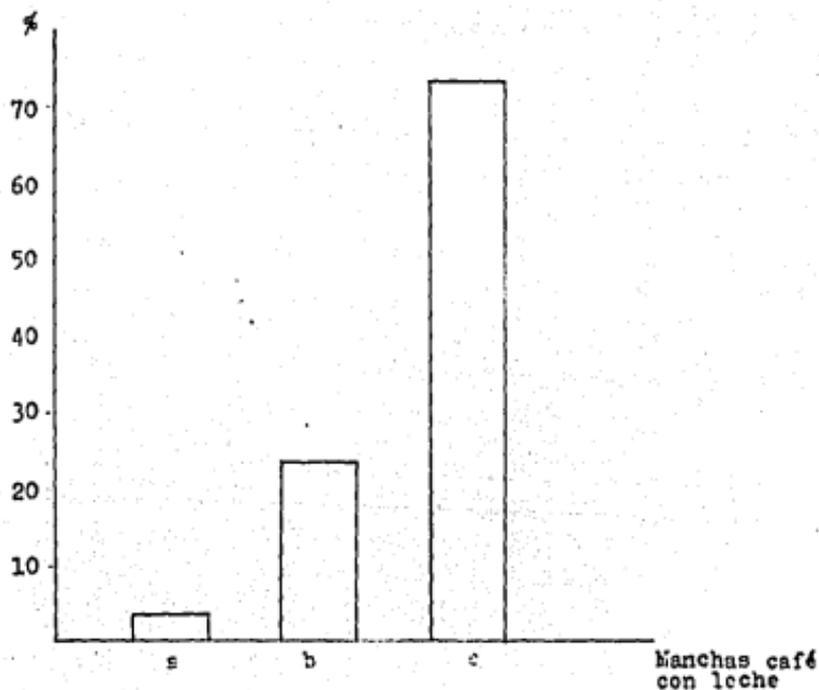


tabla 8  
NEUROFIBROMAS

a	No	18	30.00 %
b	Si (+ a ++)	25	41.67 %
c	Si (+++ a ++++)	17	28.33 %

figura 8

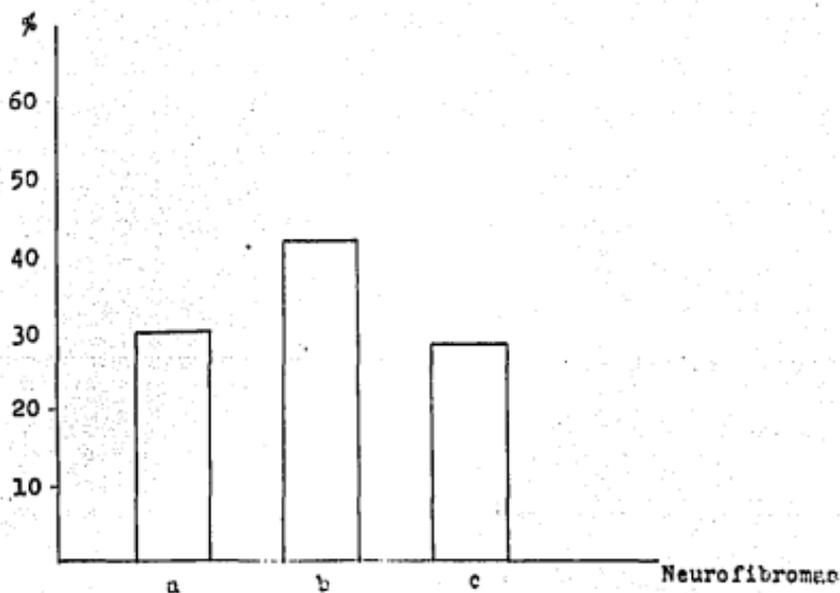


tabla 9  
COMPLICACIONES

Si	1	1.67 %
No	59	98.33 %

figura 3

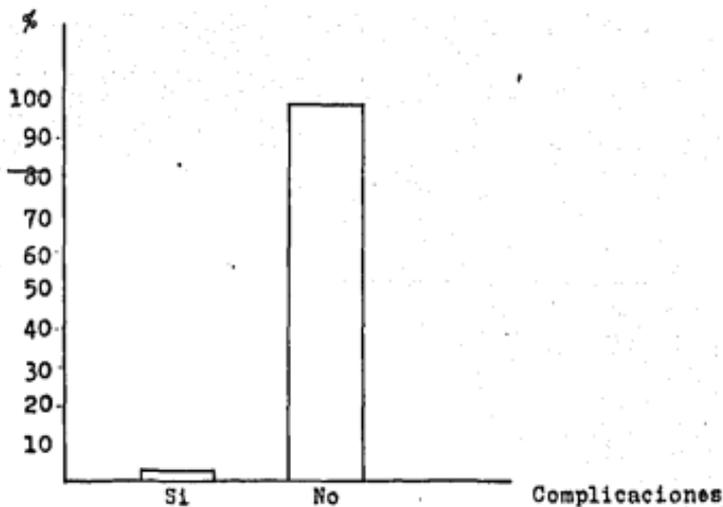
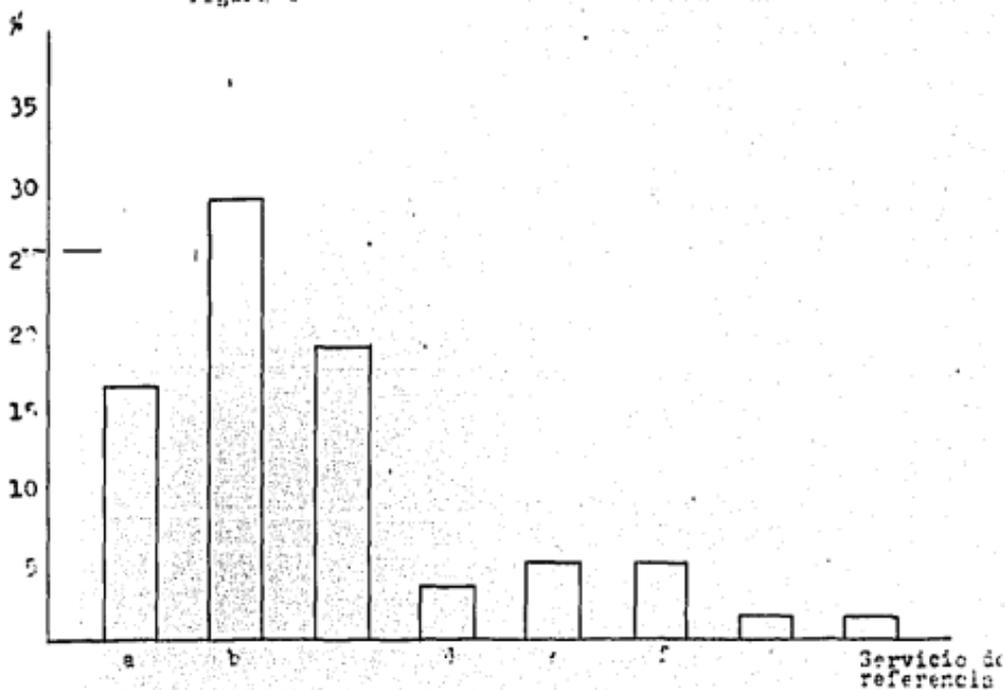


tabla 10      SERVICIO DE REFERENCIA

a	Pediatría	10	16.67 %
b	Dermatología	29	28.33 %
c	Oftalmología	11	18.33 %
d	Ortopedia	2	3.33 %
e	C. Plástica	3	5.00 %
f	C. General	3	5.00 %
g	Neurología	1	1.67 %
h	Neumología	1	1.67 %

Figura 10



## DIAGNOSTICO INTEGRAL

tabla 11

Si	4	6.66 %
No	56	93.34 %

figura 11

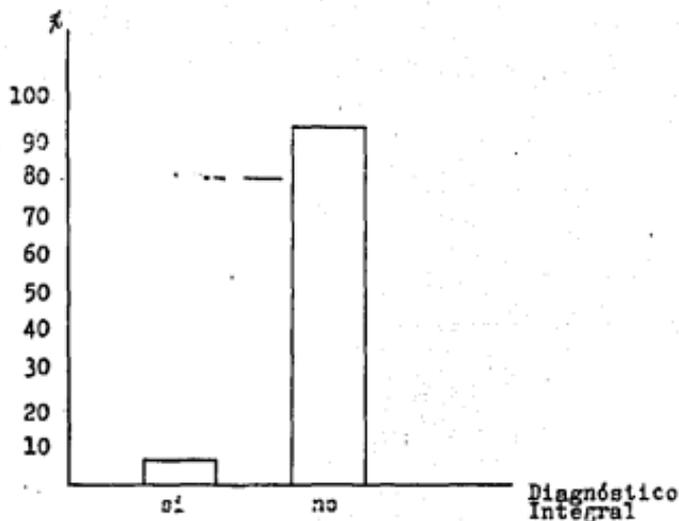
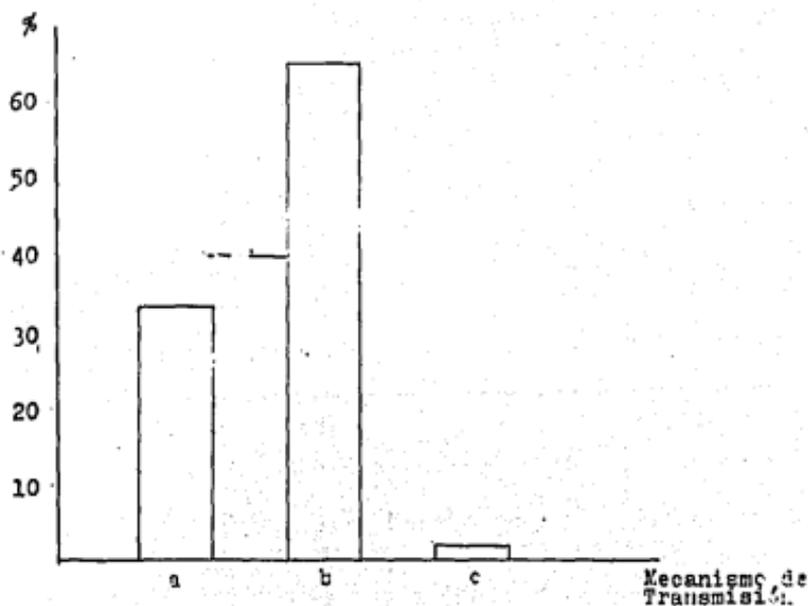


tabla 12 MECANISMO DE TRANSMISION

a	T. Familiar	20	33.33 %
b	Mutación de novo	39	65.00 %
c	Se desconocen antecedentes fam.	1	1.61 %

Figura 10



## DISCUSION

Los casos de Neurofibromatosis observados en el servicio de genética, corresponden aproximadamente al 2.4 % del total de pacientes que fueron valorados durante los últimos cinco años; no pudiéndose establecer comparación alguna en relación a otras series y mucho menos a la incidencia reportada en la población del Hospital General (62,67).

En cuanto al sexo más afectado, a diferencia de los resultados mencionados por Samuelsson las mujeres en nuestro estudio fueron las que tuvieron una mayor incidencia (99).

Brasfield (28), considera que la edad más frecuente en la que se expresa la Neurofibromatosis está entre 1 mes a 5 años; observándose en el presente estudio que la edad promedio en la que acudieron a nuestro servicio fluctúa entre 11 a 20 años, aunque la mayoría refiere la presencia de manchas "café con leche" desde la lactancia. Brasfield particularmente presenta un grupo de 110 pacientes en los que en el 23.6 % la enfermedad se detectó en el periodo neonatal; esto sugiere que debe elaborarse una historia clínica cuidadosa y exploración física completa en aquellos neonatos en los que se detecten manchas "café con leche" a fin de establecer el diagnóstico. Es conveniente mencionar que la Neurofibromatosis es un padecimiento que generalmente se manifiesta en forma plena -- después de la pubertad.

El grupo problema se dividió en 8 ocupaciones que fueron: estudiantes, obreros, empleados, comerciantes, campesinos, desempleados, personas dedicadas al hogar y menores (pre escolares) y fue en el grupo de estudiantes donde se encontró la mayor frecuencia probablemente debido a que se encuentran en la pubertad y adolescencia, épocas en las que como se sabe la enfermedad se manifiesta en forma florida; otra causa es que su nivel cultural les motiva a buscar atención médica, -- otro factor podría atribuirse a cuestiones estéticas y otra razón es la sospecha de que se trate de un padecimiento infecto-contagioso.

Por otra parte llama la atención que la frecuencia observada anualmente presentó un incremento, ya que en 1982 el porcentaje fue de 10 % y para 1986 asciende al 26.67 %; esto puede deberse a que el conocimiento e importancia acerca de la enfermedad a sido mayor por parte de las diferentes especialidades.

Para detectar la procedencia, se distribuyó la población en 4 grupos, encontrándose la mayor frecuencia en el D.F. situación que puede estar condicionada por diversos factores: la mayor cantidad de población que acude al Hospital General es originaria del D.F, las personas que viven en el área urbana tienen mayor acceso a los servicios médicos; existe una -- gran densidad de población y acuden personas de todo el país a este Hospital; aún cuando algunos autores reportan que la distribución geográfica del padecimiento es similar para todos los casos (99).

En la serie estudiada se encontró que el 65 % no tuvo antecedentes familiares de la enfermedad por lo que se acepta que se traten de mutaciones de novo. En el 33.33% se establece la transmisión autosómica-dominante; en estudios seguidos por Samuelsson se reporta que del 40 a 50% de sus pacientes presentan historia familiar y resalta la alta frecuencia de mutaciones en Neurofibromatosis hasta del 70% lo cual coincide con nuestros resultados.

En 96.67% de los pacientes se presentaron cambios en la pigmentación, variando el número de manchas y observándose el porcentaje más elevado en el grupo 3 (pág.52), presentando una frecuencia similar a la reportada en otros trabajos (28). Es importante mencionar el hecho de que un número alto de manchas "café con leche" se relaciona con un pronóstico desfavorable.

Los neurofibromas estuvieron presentes en el 70% de los pacientes con distribución más alta para el grupo 2 (pág. 53), a diferencia de otros estudios en los cuales el porcentaje más alto de pacientes correspondió a un número mayor de neurofibromas (69).

Un paciente referido del servicio de Neumología, presentó una complicación manifestada por un tumor mediastinal el cual requirió cirugía; el pronóstico en este paciente es incierto ya que muchos de estos tumores presentan recidivas y en ocasiones tras la extirpación quirúrgica presentan malignización (15). Sin embargo, el 98.33% de nuestra serie había evolucionado hasta la fecha del estudio sin complicaciones compresivas ni obstruccionales.

La mayoría de los pacientes son referidos por el servicio de Dermatología a nuestro servicio, probablemente porque el signo más constante y notado por los pacientes es el cambio en la pigmentación y presencia de tumoraciones cutáneas (100).

Un alto porcentaje de los pacientes no ha sido valorado en forma integral; no obstante, ellos han recibido asesoramiento genético fundamentado en el estudio histológico y la genealogía. Sin embargo, dada la expresión variable de la enfermedad deben ser valorados en forma minuciosa por otros servicios

Es importante mencionar que todos los pacientes vistos en nuestro servicio, corresponden a la forma clásica o enfermedad de von Recklinghausen. Estos resultados son semejantes a los informados en otras series en las cuales el 90% de los casos corresponden a formas clásicas. Por otra parte no podemos establecer si los otros tipos (NF-II a NF-VIII) no son referidos a nuestro servicio por desconocimiento de las diferentes especialidades o bien no se han observado en la población mexicana.

## CONCLUSIONES

La Neurofibromatosis o Enfermedad de von Recklinghausen es un padecimiento de expresividad variable, estudiado desde hace 100 años debido a su participación cutánea, visceral y neurológica.

Inicialmente valorado por el dermatólogo, requiere sin embargo de un equipo interdisciplinario para el diagnóstico y manejo adecuado del paciente.

Las manchas "café con leche" continúan siendo la manifestación más constante y precoz para sospechar la enfermedad.

De pronóstico y expresividad variable requiere el estudio de las diferentes especialidades involucradas a fin de efectuar un diagnóstico integral, destacándose la función que debe desempeñar el especialista en genética médica.

Con patrón de herencia autosómica-dominante confirmado, se observan hasta en un 60% mutaciones de novo.

Hasta la fecha no se ha identificado el locus específico para el gen de la Neurofibromatosis.

Se han hecho estudios con marcadores genéticos para el mapeo del gen de la Neurofibromatosis, aunque esto aún no ha sido definido.

Ante la alta incidencia de neoplasias en la evolución del padecimiento, se ha estudiado la expresión de oncogenes -

concluyéndose que es necesaria una mayor investigación acerca de los mecanismos patogénicos que intervienen en la activación de dichos genes.

Una vez identificada la forma de Neurofibromatosis, todos los pacientes deben recibir consejo genético adecuado sobre la evolución y expresión de la enfermedad, riesgo de hijos afectados y la ausencia de un tratamiento radical.

## BIBLIOGRAFIA

1. Degos, R: Dermatologie. Ed. Medicale Flammarion 22, Paris. 812-5, 1953.
2. Fournier, A.M: Neurofibromatosis. Its radioclinical polymorphism. J Radiol Electr. 44: 513-21, 1970.
3. Rubenstein, A.E: Neurofibromatosis. A review of the clinical problem. Ann N Y Acad Sci. 486: 9-13, 1986.
4. Riccardi, V.M: The pathophysiology of neurofibromatosis. - IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations. Am J Med Genet. 13: 169-76, 1984.
5. Riccardi, V.M., Kleiner, B., Lubs, M.L: Neurofibromatosis: variable expression is not intrinsic to the mutant gene. Birth Defects. XV. 5B: 283-39, 1979.
6. Riccardi, V.M., Wald, J.S: Discounting an adverse maternal effect on severity of neurofibromatosis. Pediatrics. 79, 3: 386-93, 1987.
7. Riccardi, V.M.: Von Recklinghausen Neurofibromatosis. New Eng J Med. 305, 27: 1617-26, 1981.
8. Riccardi, V.M: Neurofibromatosis. Arc Dermatol. 123: 882-3 1987.

9. Abrahamova, J., Majsky, A., Koutecky, J: HLA sistem and - Neurofibromatosis: von Recklinghausen disease; familial - studies. Czech Med. 8,2: 68-77, 1985.
10. Spence, M.A., Parry, D. M., Bader, J.L., Marazita, M.L., Bocian, M., et al: Genetic linkage analysis of neurofibromatosis. Ann N Y Acad Sci. 486: 287-91, 1986.
11. Seizinger, B.R., Tanzi, R.E., Gilliam, T.C., Bader, J.L., Parry, D.M., et al: Genetic linkage analysis of neurofibromatosis with DNA markers. Ann N Y Acad Sci. 486: 304 - 10, 1986.
12. Rowley, P.T., Kosciulek, B., Bader, J.L: Oncogene expression in neurofibromatosis. Ann N Y Acad Sci. 486: 327-31 1986.
13. Woods, W.G., McKenzie, B., Letourneau, M.A., Birne, T.D: Sensitivity of cultured skin fibroblasts from patients with neurofibromatosis to DNA-damaging agents. Ann N Y Acad Sci. 486: 337-47, 1986.
14. Carey, J.C., Baty, B.J., Johnson, J.P., Morrison, T., et al: The genetic aspects of neurofibromatosis. Ann N Y Acad Sci. 486: 45-55, 1986.
15. Hope, D.G., Mulvihill, J.J: Malignancy in neurofibromatosis. Adv Neurol. 29: 33-53, 1981.

16. Lever, F: Histology of the skin. J.B. Pippincott company  
Phyladelphia, London, Montreal. 363-68, 1982.
17. Brownstin, S., Little, J.M: Ocular neurofibromatosis. Op-  
thalmology. 91 (12): 1595-99, 1983.
18. Efrain, R.S: Consideraciones clínicas y genéticas de 8 ca-  
sos de neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghau-  
sen) encontrándose en una familia compuesta de 10 miem-  
bros. Asociación para evitar la ceguera en México. 61-74,  
1971.
19. Westerhof, W., Konrad, K: Blue-red macules and pseudoatro-  
phic macules. Arch Dermatol. 113: 577-81, 1982.
20. Perry, H.D., Font, R.I: Iris nodules in von Recklinghau-  
sen's neurofibromatosis, electron microscopic confirmation  
of their melanocytic origin. Arch Ophtalmol. 100: 1635-40  
1982.
21. Fialkow, P.J., Sagebiel, R.W., Gartler, S.M., Rimoin, D.L:  
Multiple cell origin of hereditary neurofibromas. New Eng  
J Med. 284 (6): 298-300, 1971.
22. Peltonen, J., Marttala, T., Vihersaari, T., Renvall, S.,  
et al: Collagen synthesis in cells cultured from von Reck-  
linghausen's neurofibromatosis. Acta Neuropathol. (Berl)  
55: 183-87, 1981.

23. Kurkinen, M., Alitalo, K: Fibronectin and procollagen produced by a clonal line of Schwann cells. FEBS Lett. 102: 64-8, 1979.
24. Friedman, J.M., Fialkow, P.J., Greene, C.L., Weinberg, M. N: Probable clonal origin of neurofibrosarcoma in a patient with hereditary neurofibromatosis. JNCI 69 (6): 1289-91, 1982.
25. Peltonen, J., Penttinen, R., Larjava, H., Aho, H.J: Collagens in neurofibromas and neurofibroma cell cultures. Ann N Y Acad Sci. 486: 260-69, 1986.
26. Uitto, J., Katsuoka, L.Y., Chu, M.L., Pihlajaniemi, T., Prockop, D.J: Connective tissue biochemistry of neurofibromas. Ann N Y Acad Sci. 486: 271-86, 1986.
27. Roth, R.R., Martinez, R., James, W.D: Segmental neurofibromatosis. Arch Dermatol. 123: 917-20, 1987.
28. Brasfield, S.A., Mulvihill, J.J., Nielsen, A: Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. New Eng J Med. 314: 16, 1010-15, 1986.
29. Nolla, R., et al: Pubertad precoz en el sexo femenino y neurofibromatosis, diagnóstico y tratamiento. Rev Clin Esp. 169 (3): 147-50, 1983.

30. Riccardi, V.M., et al: The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age as a factor in the origin of -- new mutations. *Am J Med Genet.* 18: 169-76, 1984.
31. Dunn, B.G., Ferrelli, R.E: A genetic linkage study in 15 - families of individuals with von Recklinghausen. *Am J Med Genet.* 22: 403-7, 1985.
32. Yesudian, P: Palmar melanotic macules. *Int J Dermatol.* 23: 468-71, 1984.
33. Scully, R.E., Mark. E.J: Case records of the Massachu---- setts General Hospital. *New Eng J Med.* 23: 520-27, 1983.
34. Takiguchi, P.S., Ratz, J.L: Bilateral dermatomal neurofi- bromatosis. *Am Acad Dermatol.* 10 (3): 451-53, 1984.
35. Howard, B.R: Neurofibromatosis of the tongue. *Plast Rec \_ Surg.* 35: 657-65, 1965.
36. Vela-Arvizu, R.J: Enfermedad de von Recklinghausen y le-- siones oculares. *Sociedad mexicana de oftalmología. Hosp. No. 1 I.M.S.S. Acapulco, Gro.* 177-30, 1975.
37. Eggermont, J.J., Don, M: Mechanisms of central conduction time prolongation in brain-stem auditory evoked potential *Arch Neurol.* 43 (2): 116-20, 1986.

38. Levy, M.J., Latchaw, J., Hahn, J.P: Spinal neurofibromatosis, report of 66 cases and a comparison with meningiomas. *Neurosurgery*. 18 (3): 331-4, 1986.
39. Palena, P.V: Neurofibromatosis. *Clin Ophthalmol*. 34 (3): 5-7, 1982.
40. Blatt, J., Jaffe, R., Deutsch, M: Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer*. 15: 57 (6): 1225-9, 1986.
41. Apalategui, G: Craneopatia neuroendócrina y neurofibromatosis múltiple. *Act dermosifil*. 43: 397, 1961.
42. Hayrac, P., Huriez, C: Les hémiplegies non tumorales de la maladie de Recklinghausen. *Bull Dermat Syph*. 69: 468, 1960.
43. Riccardi, V.M: Pathophysiology of neurofibromatosis. IV. Dermatologic insights into heterogeneity and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 3: 157-66, 1980.
44. Domart, A., Walfrom, R., Et Tourneur, R: Localization gastroduodénales et pulmonaires au cours de l'évolution d'une neurofibromatose de Recklinghausen. *L'Press Medicale*. 47: 1746-8, 1977.
45. Sorensen, J.A., Mulvihill, J.J: Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis, survival and malignant-neoplasms. *New Eng J Med*. 314 (16): 1010-15, 1986.

46. Asselain, I: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis in a mother and son with von Recklinghausen's disease. *Thorax*. 20: 153, 1965.
47. Steers, W.D., Hodge, G.B., Johnson, D.E., Chaitin, B.A., Charnsangavej, Ch: Bening retroperitoneal neurilemoma --- without von Recklinghausen's disease: a rare occurrence. *J Urol*. 133 (5): 346-48, 1985.
48. Kumar, D., Timperley, W.R: Neurilemmomatosis and neurofibromatosis syndrome. *Ind J Ped*. 52: 549-52, 1985.
49. Riccardi, V.M: Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer*. 7: 1-35, 1982.
50. Benson, P., et al: Neurofibromatosis. *Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb. Interamericana* 2 (573): 2770-80, - 1983.
51. Duchowny, M.S., Katz, R: Hypothalamic mass and gigantism in neurofibromatosis. Treatment with bromocriptine. *Ann Neurol*. 15 (3): 302-4, 1984.
52. Stewart, P.A: Adrenal pheochromocytoma in familial neurofibromatosis with initial control of hypertension by labetalol. *J Roy Soc*. 75: 276-8, 1982.

53. Hasegawa, H., Bitoh, S., Otsuki, H: Catecholamine-secreting malignant schwannoma in a patient with multiple intracranial aneurysms. Case report. *J Neurosurg.* 60 (5): 1089-94, 1984.
54. Slamovits, T.L: Letter to the editor. *Ophtalmol.* 92 (7): 984, 1985.
55. Kurosawa, A., Kurosawa, H: Ovoid bodies in choroidal neurofibromatosis. *Arch Ophtalmol.* 100: 1939-41, 1982.
56. Pui-Solanes, H: Síndromes oculocutáneos. *An Soc Mex Oftal.* 1-38, 1964.
57. Krohel, G.B., Rosemberg, P.N., Wright, J.E: Localized orbital neurofibromas. *Am J Ophtalmol.* 100 (3): 453-64, 1985
58. Unger, P.D., Taff, M.L: Sudden death in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Am J Forensic Med Pathol.* 5 (2): 175-9, 1984.
59. Harkin, J.C: Pathology of nerve sheath tumors. *Ann N Y Acad Sci.* 486: 147-55, 1986.
60. Dales, R.L., Mc Ever, V.W., Quispe, G., Davies, R.S: Update on biologic behavior and surgical implications of neurofibromatosis and neurofibrosarcoma. *Surg Gynecol Obstet* 156: 636-40, 1983.

61. Epstein, N.E., Rosenthal, A.D., Selman, J., et al: Moderate grade astrocytoma presenting in a 4 month-old child -- with a family history of von Recklinghausen's neurofibromatosis spanning four generations: a case report. Neurosurgery. 13 (6): 692-5, 1983.
62. Crowe, F.W., Schull, J., Neel, J.V: A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Charles C. Thomas. Springfield III. 1956.
63. Riccardi, V.M: Neurofibromatosis: an overview in new directions in clinical investigations. Adv Neurol. 21: 1-9, 1981.
64. Bolande, R.P: The neurocristopathies: A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. Hum Pathol. 5: 109-29, 1974.
65. Bolande, R.P: Neurofibromatosis--the quintessential neurocristopathy: pathogenic concepts and relationships. Adv Neurol. 29: 67-75, 1981.
66. Borberg, A: Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Acta Psychiatr Neurol (Suppl) 71: 1-239, 1951.
67. Sergeev, A.S: On the mutation rate of neurofibromatosis. Hum Genet. 28: 129-38, 1975.

68. Riccardi, V.M., Kleiner, B: Neurofibromatosis: A neoplastic birth defect with two ages peaks of severe problems. Birth Defects. 13 (3C): 131-8, 1971.
69. Carey, J.C., Laub, J.M., Hall, B.D: Penetrance and variability in neurofibromatosis: a genetic study of 60 families. Birth Defects. 15 (5B): 271-81, 1979.
70. Miller, M., Hall, J.G: Possible maternal effect on severity of neurofibromatosis. Lancet. 2: 1071-3, 1978.
71. Eldridge, R: Central neurofibromatosis with bilateral --- acoustic neuromy. Adv Neurol. 29: 57-65, 1981.
72. Seizinger, B.R., Rouleau, G., Czelius, L.J., et al: Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. Science. 236 (17): 317-9, 1987
73. Riccardi, V.M., Dobson, C.E., Chakroborty, M., et al: Pathophysiology of neurofibromatosis: paternal age as a factor in the origin of new mutations. Am J Med Genet. 18: 169-76, 1984.
74. Hafez, M., Sharaf, L., Abd El-nabi, S.M., El-wehedy, G: Evidence of chromosomal instability in neurofibromatosis. Cancer. 55 (10): 2434-36, 1985.
75. Lugo, T. G., Leach, R.J., Fournier, R.E.K: Parasexual --- approaches to the study of human genetic disease. Ann N Y Acad Sci. 486: 293-303, 1986.

76. Ichikawa, K., Crosley, C.J., Culebras, A., Weitkamp, L.: Coincidence of neurofibromatosis and myotonic dystrophy - in a kindred. *J Med Genet.* 18: 134-8, 1981.
77. Rivas, M.L., Di Liberti, J.H.: Genetic linkage between myotonic dystrophy and neurofibromatosis. *Birth Defects.* 20: 570, 1984.
78. Renwick, J.H., Bunday, S.E., et al: Confirmation of the linkage of the loci for myotonic dystrophy and ABH secretion. *J Med Genet.* 8: 407-16, 1971.
79. Harper, P.S., Rivas, M.L., Bias, W.B., et al: Genetic linkage confirmed between the locus for myotonic dystrophy - and the ABH secretion and Lutheran blood group loci. *Am J Hum Genet.* 24: 310-16, 1972.
80. Eiberg, H., Mohr, J., Nielsen, L.S., Simonson, N: Genetics and linkage relationships of the C3 polymorphisms. Discovery of C3-3e linkage and assignment of LB3-C3-DX-3e-PSPD Lu syntony. *Clia Genet.* 24: 159-70, 1983.
81. Whitehead, A.S., Solomon, E., Chambers, S., et al: Assignment of the structural gene for the third component of human complement to chromosome 19. *Proc Nat Acad Sci. USA.* - 79: 5021-25, 1982.
82. O'Brien, T., Ball, J., Sarfarazi, M., et al: Genetic linkage between the loci for myotonic dystrophy and peptidase D. *Ann Hum Genet.* 47: 117-21, 1983.

83. Gedde-Dahl, T., Olaisen, B., Telsberg, P., et al: The locus for apolipoprotein E (APOE) is close to the Lutheran (Lu) blood group locus in chromosome 19. Hum Genet. 67: 178-82, 1984.
84. Myklebost, O., Rogne, S., Olaisen, B., Gedde-Dahl, T., -- Prydz, H: The locus for apolipoprotein CII is closely linked to the apolipoprotein E locus on chromosome 19 in man Hum Genet. 67: 309-12, 1984.
85. Huson, S.M., Meredith, A.L., Sarfarazi, M., et al: Evidence against linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis and chromosome 19 markers. Ann N Y Acad Sci. 486: 349-52, 1986.
86. Huson, S.M., Meredith, A.L., Sarfarazi, M., Shaw, J.J., et al: Linkage analysis of peripheral neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) and chromosome 19 markers linked to myotonic dystrophy. J. Med Genet. 23: 55-57, 1986.
87. Thoenen, H., Barde, Y.A: Physiology of nerve growth factor Physiol Rev. 60: 1284-1335, 1980.
88. Sutter, A., Riopelle, M.J., Harris-Warrick, R.M., Shooter E.M: Nerve growth factor receptors: characterization of two distinct classes of binding sites on chick embryo sensory ganglia cells. J Biol Chem. 254: 1516-23, 1979.

89. Schwartz, J.P., Breakfield, X.O: Altered nerve growth factor in fibroblasts from patients with familial dysautonomia. Proc Nat Acad Sci. USA. 77: 1154-58, 1980.
90. Schenkein, I., Bueker, E.D., Helson, L., et al: Increased nerve growth factor stimulating activity in disseminated-neurofibromatosis. N Engl J Med. 290: 613-14, 1974.
91. DeSchryver-Kecsckemeti, D., Clouse, R.E., Goldstein, M.N., et al: Intestinal ganglioneuromatosis. A manifestation of overproduction of nerve growth factor? N Eng J Med. 308: 635-39, 1983.
92. Ullrich, A., Gray, A., Berman, C., Dull, T.J: Human B nerve growth factor gene sequence highly homologous to that of mouse. Nature. 303: 821-25, 1983.
93. Francke, U., Coussens, L., Ullrich, A: The human gene for the B subunit of nerve growth factor is located on the -- proximal short arm of chromosome 1. Science. 222: 1248-50 1983.
94. Darby, J.K., Goslin, K., Riccardi, V.M., Huson, S.M., et al: Linkage analysis between the B-nerve growth factor gene and other chromosome 1p markers and disseminated neurofibromatosis. Ann N Y Acad Sci. 486: 311-25, 1986.
95. Darby, J.K., Feder, J., Selby, K., Riccardi, V.M., et al: A discordant sibship analysis between B-NGF and neurofibromatosis. Am J Hum Genet. 37: 52-9, 1985.

96. Mays, J.A., Neerhout, R.C., Bagby, G.C., Koler, R.D: Juvenile chronic granulocytic leukemia. Am J Dis Child. 134: 654-58, 1980.
97. Bader, J.L: Neurofibromatosis and cancer. Ann N Y Acad Sci. 486: 57-65, 1986.
98. Rowley, P.T., Kosciulek, B., Bader, J.L: Oncogene expression in Neurofibromatosis. Ann N Y Acad Sci. 486: 327-31 1986.
99. Samuelsson, B., Axelsson, R: Neurofibromatosis, a clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. Acta Dermatol Venereol. (Stockholm) Suppl. 95: 67-71, 1981.
100. Kumar, D., Timperley, W.H: Neurofibromatosis and neurofibromatosis syndrome. Ind J Ped. 52: 549-52, 1985.