



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

"Dr. Federico Gómez"



11237
109
29

**NEUROFIBROMATOSIS, EXPERIENCIA DE 10
AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**

T E S I S

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a :

Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos

Asesor: Dr. Guillermo Dávila Gutiérrez

México, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



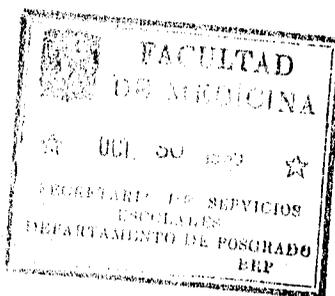
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



[Handwritten signature]
de las pías



A mi padre, de quien obtuve la fuerza y el apoyo que me han hecho alcanzar las metas que he logrado, gracias.

A mi madre, de quien aprendí la paciencia y el sentido humano que tanto necesito en esta carrera, gracias.

A mis hermanos, porque con ellos aprendí el significado de la amistad y del compañerismo, les ofrezco este logro.

A Susana, esposa, compañera y amiga, con quien comparto no solo este éxito, sino toda una vida.

Muy especialmente, a mi hijo, Carlos Manuel, porque desde que llegó a este mundo ha sido fuente de motivaciones y sentido en toda actividad en mi vida.

A todos mis familiares, amigos, compañeros, maestros y, en general, a todas aquellas personas que en algún momento de mi vida han caminado a mi lado, todos son especiales.

A mi país, El SALVADOR y a toda mi gente, que es por quien he continuado mi preparación profesional para poder servirles mejor.

A México, país que me ha dado momentos muy agradables e importantes de mi vida, donde me he sentido como en mi casa.

A todos los niños del mundo, porque de ahora en adelante serán el motivo de mi dedicación.

Un agradecimiento especial al Dr. Guillermo Dávila, guía y maestro, quien con honestidad y paciencia me enseñó el camino, por el cual fue posible llegar a la realización de este trabajo; verdadero autor de esta obra, gracias.

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
HISTORIA	2
GENÉTICA Y HETEROGENEIDAD	5
MATERIA Y METODO	6
RESULTADOS Y DISCUSION	
Edad de inicio y distribución por edad y sexo	6
Manifestaciones dermatológicas	8
Manifestaciones a nivel de Sistema Nervioso	11
Relación con tumores extracraneanos y extramedulares	17
Ojos y sus anexos	18
Defectos craneofaciales y esqueléticos	21
Alteraciones del oído y vías auditivas	22
Alteraciones del aparato cardiovascular	22
Alteraciones endocrinológicas	23
Otras alteraciones	24

TRATAMIENTO	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUCCION:

La Neurofibromatosis es un padecimiento hereditario con alteraciones derivadas fundamentalmente del neuroectodermo y del mesodermo, caracterizadas por pigmentación de la piel, múltiples tumores de la misma (1,2,3), y alteraciones del sistema nervioso central, huesos y partes blandas (4,5,6).

Junto con la Esclerosis Tuberosa, la Angiomatosis Encefalotrigeminal, las melanosís neurocutáneas y otras, forman un grupo de enfermedades (más de 40), conocidas como Síndromes Neurocutáneos, Facomatosis, Displasias Neurocutáneas ó Neuroectodermosis, término que en nuestra opinión, es el más adecuado.

Debido a su penetrancia variable, las manifestaciones clínicas varían considerablemente en los distintos grupos de edad y si bien éstas han sido descritas en forma completa en adultos, en niños ha sido estudiada tan solo recientemente (7,8,9,10). En nuestro medio es frecuente que la enfermedad pase desapercibida, debido a la falta de comprensión y conocimiento del cuadro clínico en edades pediátricas, lo que se refleja en la tardanza de su diagnóstico o de lo inadecuado de su manejo.

La Neurofibromatosis es la neuroectodermosis más frecuente, teniendo una incidencia de 1 por cada 5,000 nacidos vivos (12,13,14), hasta 1 en 2,500 según otros autores (15,16); a pesar de esto, ha recibido poca importancia en

América Latina y los reportes para establecer y definir las características clínicas del niño con Neurofibromatosis en nuestro medio, son escasos.

HISTORIA:

La primera descripción de Neurofibromatosis de la que se tiene referencia, es la de Akenside en 1768, quien publicó un escrito asegurando que era el primer caso de "Neurofibromatosis Múltiple", dando pautas además, para su diagnóstico.

En 1793, Tilesius relata a otro paciente con múltiples tumores fibrosos de la piel, reconocido como portador de la enfermedad por el mismo Von Recklinghausen en su clásica monografía presentada varios años después (7,17). A pesar de haber muchos aportes al conocimiento de la enfermedad después de Tilesius, no es sino, hasta que Friedrich Daniel Von Recklinghausen expone su trabajo ante los miembros de la Sociedad de Patología de Berlín, cuando se comprende la patogenia de los tumores en la enfermedad, aspecto prominente de la misma (3,4,17). Curiosamente Von Recklinghausen no describe a las "manchas café con leche" como un signo básico de la enfermedad en dicho trabajo, en 1882.

En 1849, Smith presenta su trabajo, reportando 2 casos con autopsia, refiriendo por primera vez, la presencia de tumores intracraiales, aunque sin ser capaz de identificar el origen nervioso de los mismos (7,17).

En 1900, Thomson señala la naturaleza hereditaria de la enfermedad, lo que fue corroborado por Adrén en 1901, dando estadísticas para ello. Prieser y Davenport en 1918 establecen que la forma de transmisión de la enfermedad obedece a leyes Mendelianas y no se transmite ligada al sexo como se pensaba (2,17). A partir de entonces se han reconocido nuevos estigmas del cuadro clínico.

Henshen en 1916, asocia la presencia de neurinomas acústicos bilaterales y Cushing en 1917, reconoce la asociación con meningiomas múltiples. En 1940, Davis describe al Glioma óptico como parte de la enfermedad (3,17).

A mediados de este siglo se tenían trabajos razonablemente precisos como los de Barberg (1951), Poser, Crowe, Schull y Neel (1956), pero no fue sino hasta 1978, cuando se creó el primer programa clínico y de investigación dirigido exclusivamente a la Neurofibromatosis, como lo es el Baylor, fundado y dirigido hasta la fecha por el Dr Vincent M Riccardi (2).

Pero no solo la literatura médica alude a este padecimiento: también obras de la literatura clásica, como la de Víctor Hugo, "Notre Dame de París", en la cual el personaje principal, Quasimodo, es descrito dentro de un marco de horribles alteraciones esqueléticas y dérmicas, las más sobresalientes de ellas, su giba por la que era conocido como el "Jorobado de París"; al final de la obra, Víctor Hugo describe su esqueleto: "notaron que su columna vertebral era curva, que su cabeza se encontraba entre los hombros y que una pierna era más corta que la otra.



Joseph Merrick, "el Hombre Elefante de Whitechapel"

Es importante mencionar que esta obra fue publicada en 1931, es decir, 51 años antes que Von Recklinghausen expusiera su monografía. Más tarde, Sir Frederick Traves publica sus obras, siendo su personaje principal, Joseph Merrick "El Hombre Elefante de Whitechapel", portador sin duda de la enfermedad, inicialmente en "A case of congenital deformity" (1885) y posteriormente en "The Elephant Man and Other Reminiscences" (1923).

CUADRO I

RESUMEN HISTORICO DE LA NEUROFIBROMATOSIS

AÑO	AUTOR	APORTACION
1768	Akeside	Primera descripción
1793	Tilesius	Describe al primer paciente con tumores fibrosos múltiples
1847	Virchow	Reporta la enfermedad en varios miembros de una familia
1873	Von Michel	Reporta de un glioma óptico.
1882	Von Recklinghausen	Reconoce la patogenia de los tumores aporta el término Neurofibroma
1896	Chauffard	Identifica los cambios pigmentarios de la piel como aspecto primario de la enfermedad.
1900	Thomson	Describe la naturaleza hereditaria de la enfermedad.
1917	Cushing	Estabiece que los meningiomas múltiples y neurinomas del acústico, son parte de la enfermedad

AÑO	AUTOR	APORTE
1956	Crowe	Menciona por primera vez la incidencia de la enfermedad en la población general.
1978	Riccardi	Crea el primer programa para atención especial para el paciente con Neurofibromatosis.
1988	Barker	Reconoce el gen responsable, tanto de la transmisión de la Neurofibromatosis tipo I, como de la tipo II.

ETIOLOGIA Y HEREDENCIA

Ya en 1847, Virchow había notado la presencia de varios miembros de una familia afectados, considerándose desde entonces, como un padecimiento hereditario (2,17), especialmente después de que Davenport y Prieser la atribuyen a la presencia de un gen autosómico dominante con penetrancia del 86% (2,17), que ocasiona la heterogeneidad de la enfermedad, es decir, su gran variabilidad clínica de presentación, que ha sido tratada en muchos estudios previos (18,19).

Como nosotros, la gran mayoría de los autores han encontrado una tasa elevada de casos debidos a mutación "de novo", aproximadamente el 50%; el resto de los pacientes suelen tener otros familiares afectados por la enfermedad. La in-

fibrosis que sobre la gravedad clínica puede tener la transmisión de la enfermedad, por rama materna o paterna, ha sido descartada (2,20,21).

El avance genético más importante reportado recientemente, fue el de Barker y cols. (22,23), localizando el gen responsable para la transmisión de la Neurofibromatosis tipo I a nivel de la región pericentromérica del cromosoma 17 y para la Neurofibromatosis tipo II, a nivel de los brazos largos del cromosoma 22. En la actualidad, el estudio de estos marcadores genéticos y su utilidad en la clínica, se encuentran aún en investigación.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisamos 46 niños y sus expedientes, los cuales reunían los criterios diagnósticos de Neurofibromatosis (2,3,7), vistos en el servicio de Neurología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" desde Enero de 1978 hasta Diciembre de 1987. Se analizaron las manifestaciones clínicas de acuerdo con el órgano ó sistema afectado, comparando nuestros resultados con los descritos hasta el momento, en la literatura universal.

En resumen, no se ameritó más material que los 46 expedientes mencionados, el área física donde se revisaron (el archivo general del Hospital) y el material humano que constituyó exclusivamente por 2 médicos: el revisor (el autor de esta tesis) y el modulador o asesor.

RESUMEN Y DISCUSIÓN

Aproximadamente el 43% de los pacientes con Neurofibromatosis presentan ya al nacimiento, manifestaciones de la enfermedad, y al año de edad, el 63% tendrá algún marcador clínico (2,7). Solo el 8% de los pacientes manifestará la enfermedad después de los 25 años (1,17). En nuestro estudio, el 54% de los pacientes manifiesta al nacimiento, manifestaciones de la enfermedad, siendo las manchas café con leche el dato clínico más frecuentemente encontrado (80%). Al año de edad el 66% de los niños hubiesen podido ser diagnosticados, sin embargo, el diagnóstico en nuestro medio suele realizarse hasta la edad escolar o la adolescencia.

Aunque la hiperpigmentación dérmica suele ser la manifestación clínica más temprana y frecuente, suelen ser *superadas* como motivo de consulta, por las tumoraciones de la piel, las deformidades óseas y las crisis convulsivas, o que las manchas café con leche (MCL) por sí solas no son motivo de preocupación y solo son referidas como *nevos* inofensivos. Los tumores en miembros inferiores pueden encontrarse desde el nacimiento ó en edades tempranas, a diferencia de los neurofibromas faciales, que se hacen presentes en la edad pre-escolar y los de tórax lo hacen durante la edad escolar y la adolescencia.

Las deformidades óseas en miembros inferiores pueden ser notables durante la lactancia, reforzándose con el inicio de la bipedestación. Las deformidades craneo

faciales suelen aparecer a partir de la edad pre-escolar, mientras que las deformidades de la columna y del tórax in nacen en forma más tardía.

No encontramos diferencia significativa en la distribución por sexo, 24 pacientes fueron hombres y 22 mujeres; su edad en la primera consulta varió desde la etapa de recién nacido hasta los 17 años; el diagnóstico fue establecido antes de los 2 años en el 30% de los casos, en el 24% a los 2-6 años y en el 47% entre los 6 y 17 años, lo que pone de manifiesto que el diagnóstico del niño con Neurofibromatosis en nuestro medio, se realiza tarde.

Como en otros estudios (18,19), nosotros encontramos una elevada tasa de casos debidos a mutación "de novo", siendo del 39%. En el 28% de los casos se comprobó la existencia de antecedente de la enfermedad por rama paterna y en el 32% por rama materna, sin apreciarse diferencia en la gravedad del cuadro clínico que se correlacionara con la vía de adquisición de la enfermedad.

1.- Manifestaciones Dermatológicas

A) Hiperpigmentación; la clásica lesión identificada en la Neurofibromatosis es una pigmentación macular color café, con bordes bien definidos, reconocida por Von Recklinghausen, quien paradójicamente no la consideró como parte de la enfermedad. Las características que deben cumplir las manchas hiperpigmentadas para considerar el diagnóstico de la enfermedad son: el encontrarse 6 ó más, con un

diámetro mayor de 1.5 cm, en niños mayores de 5 años; en niños menores, este criterio es menos rígido, ya que se considera que la presencia de 2 manchas mayores de 0.5 cm, establecerán el diagnóstico de probabilidad, por lo que deben ser re-
visados con regularidad. Con la nueva clasificación de la enfermedad (2,7,18), no es indispensable la presencia de las lesiones hiperpigmentadas de la piel para establecer el diagnóstico de Neurofibromatosis, pero sí en la Enfermedad de Von Recklinghausen ó Neurofibromatosis tipo I; en nuestra serie encontramos las MCL en el 100% de los casos, muy similar a lo encontrado por otros autores: 98% para Ricciardi y Dunn, y para otros, hasta en el 99.5% de sus casos (2,7).

La mayor frecuencia de MCL en nuestro estudio puede explicarse en razón a la inexistencia de niños con Neurofibromatosis tipo II.

Otras alteraciones pigmentarias son las pecas ó léntigo, aunque algunos autores las consideran como pequeñas MCL, constituyen otro importante criterio diagnóstico, ya que son considerados como patognomónicos cuando se encuentran agrupadas y localizadas en axilas o en regiones inguinales. Nosotros encontramos a 8 niños con léntigo (18%), similar a lo hallado por Crowe, quien lo reporta en el 20% de sus pacientes. La localización más frecuente fue a nivel de axilas y cuello, solo en un paciente con léntigo inguinal. Nevos gigantes y manchas mongólicas atípicas se encontraron en 8 niños (18%), similar a lo encontrado por otros autores (4,23,25).

B) Hipopigmentación: manchas hipocrómicas como las observadas en la Escleriosis tuberosa (3,14), han sido observadas en pacientes con Neurofibromatosis: solo tres de nuestros pacientes presentaron este tipo de manchas (6.5%).

C) Neurofibromas: dos ó más neurofibromas de cualquier tipo ó la existencia de un neurofibroma plexiforme, constituye otro de los criterios para el diagnóstico de la enfermedad. Los neurofibromas cutáneos subcutáneos se originan por una proliferación anormal de las células de Schwann, originando pequeñas tumores que son atravesadas por axones y que no malignizan y ocasionalmente pueden encontrarse en personas sin Neurofibromatosis como lesiones únicas (2,7,26). Los neurofibromas plexiformes son consideradas lesiones patognómicas (5,7,27), tienen un alto riesgo de transformación maligna, afecta troncos nerviosos importantes o una pequeña rama terminal, se encuentran rodeados de tejido normal o de tejido linfático-hemangiomaso, frecuentemente acompañados de hiperpigmentación suprayacente (8,28). Para Dann, los neurofibromas plexiformes son lesiones congénitas que se hacen manifiestas hasta la adolescencia ó durante el embarazo (7).

Encontramos 20 niños (43%) con neurofibromas, solo 3 de ellos eran menores de 6 años de edad. En 8 el diagnóstico fue ratificado por biopsia de la lesión. En 5 de los 20 niños se encontraron neurofibromas plexiformes, localizados en todos a nivel torácico paravertebral, habiendo causado compresión medular en 2 de ellos, uno de ellos a nivel dorsal y el otro lumbar.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Manchas café con leche	100%
Neurofibromas	43.5%
Léntigos axilares	17.4%
Nevos gigantes	8.7%
Manchas mongólicas atípicas	8.7%
Manchas hipocrómicas	6.5%
Léntigos inguinales	2.1%



Nevo gigante en asociación a manchas café con leche

2.- Manifestaciones a nivel de Sistema Nervioso

En 1827, Wishart describe a un paciente con múltiples tumores en nervios periféricos y a nivel endocraneano, afectando fundamentalmente las meninges. Por su parte, Von Recklinghausen narra alteraciones en la inteligencia en sus dos pacientes presentados en 1882; desde entonces se ha considerado la participación del sistema nervioso, como una característica fundamental de la enfermedad. El grado de afección del sistema nervioso central, así como la causa del mismo, son variables.

Encontramos alteraciones del SNC en el 32% de los niños, siendo las más frecuentes: alteraciones del aprendizaje, retraso en el desarrollo psicomotor, síndrome de atención dispersa, epilepsia, macrocefalia, cefalalgia, síndrome de hipertensión endocraneana, de compresión medular y otras menos frecuentes.

A) Macrocefalia: en la actualidad es considerada como uno de los aspectos más característicos de la enfermedad, referida hasta en el 25% de los casos (5,7, 29). De 46 niños estudiados, en 7 (15.2%) encontramos macrocefalia absoluta, es decir, su perímetro cefálico se encontraba por arriba del percentil 97 y disarmónico para su talla y en otros 5 la macrocefalia era relativa, ya que su perímetro cefálico se encontraba 2 desviaciones standar por arriba de lo esperado para su estatura. Totalizan 12 pacientes (26%), lo cual semeja a lo reportado por otros autores.

La megalencefalia anatómica (2,29) constituyó la principal causa de macrocefalia, encontrándose en 10 de los 12 niños. Es originada por la presencia de tejido hamartomatoso que puede o no identificarse en la tomografía cerebral y más detalladamente con la resonancia magnética.

En 2 casos la macrocefalia fue originada por hidrocefalia no comunicante lentamente progresiva. Uno de ellos correspondió a un adolescente de 17 años con macrocefalia e hipertensión endocraneana de larga evolución, su radiografía de cráneo mostraba un incremento muy importante de las impresiones digitales y una silla turca muy amplia. Mediante una Tomografía cerebral y una neumoencefalografía se diagnosticó estenosis del Acueducto de Silvio originada por nódulos gliofibrilares subependimarios, asociación reconocida y que ha sido objeto de reportes de casos individuales. El otro caso correspondía a una niña de 12 años de edad, con macrocefalia, hipertensión endocraneana crónica y diplejía espástica, cuya tomografía cerebral mostró la existencia de una tumoración vascular a nivel diencefálico que obliteraba los agujeros de Monro. El estudio histopatológico de la tumoración confirmó que se trataba de un astrocitoma grado I con malformación arteriovenosa, asociación infrecuente pero reconocida en pacientes con Neurofibromatosis (7,30).

B) Hidrocefalia: ha sido reportada hasta en el 2.3% de los niños con Neurofibromatosis (2,7,28), siendo la mayor parte de las veces de tipo no comunicante, originada por tumores tejido glial o hamartomatoso que obstruye el flujo normal

del líquido cefalorraquídeo; la encontramos en 3 pacientes: los 2 casos descritos con anterioridad y otra niña de 10 años con síndrome cerebeloso originado por un astrocitoma quístico.

C) Cefalalgia: por alguna razón aún no bien determinada suele ser más frecuente en la población con Neurofibromatosis; algunos autores la llegan a reportar hasta en el 25% de sus casos (1,2,7).

Por sí misma no constituye un dato que nos permite llegar al diagnóstico de Neurofibromatosis, pero por otra parte, si hay macrocefalia ó vómitos, puede ser un síntoma que nos permite sospechar la existencia de hidrocefalia o de un tumor endocraneano.

El 13% de nuestros pacientes presentó cefalalgia siendo de tipo vascular, crónica, intermitente y no progresiva; en un 4% fue crónica progresiva, esta última siempre asociada con hipertensión endocraneana, originada a su vez por tumores cerebrales.

D) Tumores del Sistema Nervioso Central: la asociación de tumores endocraneales con Neurofibromatosis fue propuesta por Wishart en 1822; 52 años más tarde, Von Michael reporta la existencia de hiperplasia glial del quiasma en la autopsia de una persona con Neurofibromatosis. Subsecuentemente, en 1882, Von Recklinghausen postula la patogenesis de esos tumores.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Tumores del SNC

Glioma óptico	4.3%
Astrocitoma infratentorial	2.1%
Astrocitoma supratentorial	2.1%
Neurofibroma canal medular	2.1%
Hemangioma hipofisiario	0 %
Neurinoma del acústico	0 %
<hr/>	
TOTAL	12.7%
<hr/>	

Astrucitosaa grade I en asociación a una Malformación arteriovenosa a nivel
diencefálico



La detección temprana de los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), es una faceta esencial en el manejo y estudio de la enfermedad. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) permiten precisar y delimitar la extensión del tumor y localizar otras áreas con tejido anormal.

El más común de los tumores del SNC en los niños con Neurofibromatosis, es el glioma del nervio óptico y el glioma hipotalámico. Otros tumores gliales (Schwannoma del octavo par, meningiomas, astrocitomas, ependimomas, gliomas difusos de los hemisferios cerebrales, de fosa posterior ó de médula), ocurren ocasionalmente. Todos estos tumores crecen lentamente y pueden estar presentes por años antes de causar síntomas (2,31,32). En diversos estudios (1,3,7), la frecuencia de tumores endocraneanos oscila de un 10 á 12%; la frecuencia en el presente estudio fue del 10%: un glioma del nervio óptico en un niño de 3 años, un glioma del puente en un niño de 10, un glioma hipotalámico descrito con anterioridad, un astrocitoma quístico del cerebelo y un hamartoma hipotalámico en un adolescente de 17 años con retraso puberal. Hasta el momento no hemos tenido Schwannomas del acústico, ya que esta tumoración es más frecuente en la población adulta (Neurofibromatosis tipo II); ante su sospecha la TAC cerebral, de oídos, el estudio de potenciales auditivos, la audiometría, etc., son importantes para el diagnóstico.

Dos de nuestros pacientes presentaron síndrome de compresión medular en la segunda década de la vida, ambos consultaron por paraparesia lentamente

evolutiva, en ambos la mielografía determinó el nivel de la compresión y la tomografía computarizada subyacente objetivizó la lesión. En los 2 pacientes las biopsias de la lesión correspondieron a neurofibromas plexiformes.

Es importante mencionar que, contrario a lo descrito por otros autores (1,2) todos los pacientes con tumores que afectaban al SNC, tenían manifestaciones dermatológicas floridas de la enfermedad.

Se consideraron como criterios diagnósticos de la enfermedad: la presencia de un glioma del nervio óptico o quiasma óptico, a bien la presencia de dos tumoraciones a nivel del SNC, de estirpe glial.

E) Epilepsia: a diferencia de lo que sucede con otros síndromes neurocutáneos, las crisis convulsivas se asocian a Neurofibromatosis con mucho menos frecuencia. Borberg la informa en el 10% de sus pacientes, Van Wander y Das Gupta en el 7.7%, Canale en el 12% y Riccardi en el 5%.

Solo 3 de nuestros pacientes (6.5%), presentaron crisis convulsivas acreditadas a la Neurofibromatosis; dos tenían epilepsia tónico-clónica y 1 espasmos masivos infantiles.

El 12% de los estudios electroencefalográficos efectuados, mostraron alteraciones. En un caso existía hiparritmia y en otros 2, paroxismos de ondas lentas

de alto voltaje generalizadas. En 4 pacientes las alteraciones eran aparentes e inespecíficas, sin que los pacientes presentaran crisis convulsivas.

f) Otras alteraciones neurológicas: la Neurofibromatosis se ha relacionado con retraso psicomotor, alteraciones del aprendizaje, de conducta y déficit cognitivo, que encuentran su sustrato anatómico en las alteraciones de la formación cortical. En autopsias, Rosman y Pearce (33) han demostrado la existencia de alteraciones en la orientación neuronal, desajustes en la laminación cortical y heterotopias subcorticales. Por su parte, Rubinstein (32) ha demostrado que algunas malformaciones se asocian con la enfermedad, incluyendo: la presencia de células gliales atípicas, nódulos gliofibrilares subependimarios, gliosis, cambios micronodulares a nivel de los capilares, lesiones hamartomatosas, quistes aracnoideos y depósitos de Calcio.

Alteraciones en el lenguaje han sido referidas hasta en el 16% de la población con Neurofibromatosis (1,2,7); nosotros lo encontramos en el 8.6% de los casos. Ocasionalmente son derivadas ó debidas a tumoraciones intraorales ó alteraciones de los pares craneales.

Alteraciones en el aprendizaje fueron encontradas en el 36% de los casos y estuvieron correlacionadas con 2 situaciones fundamentalmente: el déficit cognitivo y la atención dispersa. El coeficiente intelectual del niño con Neurofibromatosis oscila entre 80 y 90 y alrededor de un 5% tienen deficiencia mental.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

Alteraciones del aprendizaje	36.9%
Macrocefalia	26.1%
verdadera (15.2%)	
relativa (10.9%)	
Retraso psicomotor leve	21.7%
Cefalalgia	13 %
Alteraciones del lenguaje	8.7%
Alteraciones de pares craneales	8.7%
Crisis convulsivas	6.5%
Hidrocefalia	6.5%
Parestesias	4.3%
Retraso mental moderado a grave	4.3%

habitualmente leve e infrecuentemente moderada o severa. En 2 pacientes (6.6%) se comprobó la deficiencia mental, uno de ellos con deficiencia profunda, que fué el niño con los espasmos masivos y la hipsarritmia en el EEG, con lo que ya se integra el diagnóstico de Síndrome de West.

Las alteraciones de la conducta son frecuentes y multifactoriales, las encontramos en más del 50% de los niños, relacionándose con los problemas antes descritos y durante la adolescencia con los cambios cosméticos originados por la enfermedad y con el conocimiento adecuado o no, de la misma.

3.- Relación con tumores extracraneales y extramedulares

La aparición de sarcomas neurogénicos o la transformación maligna de un neurofibroma plexiforme constituye otra de las características de la enfermedad. Su aparición es frecuente en la segunda década de la vida (5,7,31), por lo que consideramos necesario la revisión completa y periódica del adolescente con Neurofibromatosis. La asociación con tumores malignos ha sido reportada hasta en un 19% de los pacientes pediátricos (31,34,35), incluyendo entre otras: Rabdomiosarcomas, Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia Mielógena Crónica, Melanoma, Tumor de Wilms, Feocromocitoma, Neuroblastoma, Carcinoma de Tiroides, etc.

Tuvimos cuatro pacientes (8.6%) con tumoraciones que no afectaban al sistema nervioso central: dos Schwannomas malignos a nivel torácico, uno de ellos en



Neurofibroma que ocluye la visión

una adolescente de 16 años de edad que sufrió una transformación maligna de un neurofibroma localizado a nivel de la cara lateral del tórax y que desafortunadamente infiltraba diafragma, mediastino y nervio frénico.

El otro Schwannoma torácico maligno fue descubierto en un adolescente de 14 años de edad, afectaba cara lateral y anterior de tórax, deformando esta región en forma importante, crecía rápidamente, se fijaba a planos profundos y su consistencia era leñosa. La tomografía de tórax mostró que la tumoración afectaba estructuras intratorácicas y desplazaba al mediastino de derecha a izquierda.

Un Schwannoma maligno a nivel abdominal, fue diagnosticado en un niño de 11 años de edad, la tumoración ocupaba mesogastrio, fianco izquierdo y fosa ilíaca izquierda, era leñosa y adherida a otros planos, la tomografía computada de abdomen ayudó a determinar su localización y extensión; la resección fue parcial y en la actualidad recibe quimioterapia. Otro tumor abdominal abdominal fue diagnosticado mediante biopsia, como un ganglioneuroblastoma.

5.- Ojos y sus anexos

El ojo, la musculatura extraocular y la vía visual, frecuentemente son afectadas por la enfermedad. A nivel del iris puede encontrarse la única manifiesta-

ción patognomónica de la enfermedad, los nódulos de Lisch, que son pequeños hamartomas fácilmente identificables mediante la observación con lámpara de hendidura. Se considera que el 10% de los niños con Neurofibromatosis tienen hamartomas del iris a los 6 años de edad, el 50% los presentan a los 29 años y después de los 60 años, siempre están presentes (7,36,37). Los nódulos de Lisch fueron identificados en el 13% de la población estudiada y notamos que habitualmente no son buscados en forma intencionada por el Pediatra. Otras lesiones del ojo han sido reportadas en otras series, como son: inervación corneal, hamartomas de coroides y el glaucoma congénito (7,37).

Los músculos extraoculares pueden estar limitados en su función causando endo u exodesviaciones oculares por la presencia de neurofibromas orbitarios, la hiperplasia de los mismos, la existencia de displasia del esfenoideas con alteraciones morfológicas de la órbita o por la presencia de un glioma del nervio óptico con proptosis. Cuatro de nuestros pacientes (8.6%) presentaron desviaciones oculares por neurofibromas orbitarios demostrados mediante tomografía computada de órbitas. La hiperplasia de músculos extraoculares se observó en un solo paciente.

Los párpados con relativa frecuencia son afectados por neurofibromas; tres de los pacientes presentaban neurofibromas a nivel de párpados, causando problemas cosméticos, siendo la frecuencia de este problema similar a lo reportado por Riccardi (1,2).

Las alteraciones que puede sufrir el nervio óptico son variables, siendo la más importante, el glioma, que se debe sospechar en presencia de proptosis, disminución de la agudeza visual, desviaciones del globo ocular y la ampliación de los agujeros ópticos demostrada radiográficamente. Lewis (7,38), estudiando con Tomografía de órbitas, cerebral y de fosa posterior a 217 personas con Neurofibromatosis, encuentra evidencia de glioma del nervio óptico o de las vías ópticas en el 15% de los pacientes, aún sin evidencia clínica, por lo que en la actualidad hay quienes efectúan el estudio rutinariamente; nosotros preferimos utilizarlo solo en presencia de manifestaciones clínicas, ya que la mayor parte de las veces se trata de astrocitomas con bajo grado de malignidad. Así, la tomografía de órbitas es de gran ayuda para diagnosticar el glioma del nervio óptico y diferenciarlo del meningioma, schwannoma, hamartoma y de la hiperplasia del nervio óptico. Habitualmente el glioma y la hiperplasia del nervio óptico adquieren una configuración fusiforme, acompañada de ampliación del agujero óptico; su diferenciación puede ser hecha con ayuda de los potenciales evocados visuales, que no se encuentran alterados en el caso de la hiperplasia. Cuando se trata de un meningioma, la elongación del nervio es difusa y suele acompañarse de erosión ósea y calcificaciones.

En uno de nuestros pacientes, masculino de 2 años de edad, demostramos con tomografía de órbitas y potenciales visuales evocados, la existencia de un glioma del nervio óptico. La manifestación principal y motivo de la consulta fue la proptosis del ojo derecho, la cual fue progresiva

6.- Defectos craneofaciales y esqueléticos

Las alteraciones en la forma del cráneo y la cara son habitualmente el resultado de una displasia del hueso esfenoides o la presencia de neurofibromas que originan asimetrías, alteraciones en la morfología de las órbitas y exoftalmos pulsátiles. La tomografía computada en 6 de los pacientes (13%) mostró asimetría de la fosa temporal y alteraciones en la configuración de la órbita. En la literatura esta alteración ha sido reportada con mucha menos frecuencia (7,37,39).

Aunque la escoliosis no es una característica definitiva de la enfermedad se reporta su presencia hasta en el 30% de los niños con Neurofibromatosis, constituyendo el defecto esquelético más frecuente (2,5,6). Observamos escoliosis en el 28.6% de los niños estudiados, siendo su gravedad variable, en casos extremos puede originar compresión medular y habitualmente se acompaña de neurofibromas.

Otras alteraciones vertebrales reportadas en Neurofibromatosis son: los aplastamientos, las lisis, displasias y alteraciones de las meninges a este nivel (6, 7).

La pseudoartrosis se reporta con una frecuencia de 3% (1,6,7), afectando a la tibia principalmente; en esta serie la encontramos en un solo paciente (2.8%) afectando la región mencionada.

MANIFESTACIONES OCLIARES

Ametropía	21.7%
Estrabismo	8.7%
Neurofibroma en órbita	8.7%
Exoftalmos	8.7%
Nódulos de Lisch	13 %
Gloma óptico	4.3%

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS

Deformidades óseas	50 %
Talla baja	50 %
Escoliosis	28.2%
Pseudartrosis	2.1%

ALTERACIONES DEL OIDO Y VÍAS AUDITIVAS

Neurofibroma del pabellón auricular	2.1%
Neurinoma del acústico	0 %

7.- Alteraciones del oído y vías auditivas

Las más frecuentes son los neurofibromas del pabellón auricular y el schwannoma del nervio acústico, que constituye la característica fundamental de la Neurofibromatosis tipo II. No tenemos hasta el momento un solo paciente con neurinoma del VIII par y solo hemos observado un caso de neurofibroma que afectaba al pabellón. Para el estudio de estas alteraciones son de utilidad los potenciales evocados del tallo y la tomografía lineal y computada del oído, midiendo la amplitud del conducto auditivo interno.

B.- Alteraciones del aparato cardiovascular

Alteraciones cardíacas y vasculares en pacientes con Neurofibromatosis han sido reportadas por Riccardi hasta en un 5% (1,10,40). Dos de nuestros pacientes (5.6%) asociaron una cardiopatía, uno de ellos una Comunicación Inter-auricular (CIA) y el otro una Persistencia de Conducto Arterioso (PCA) con Coartación de Aorta.

Los vasos arteriales pueden sufrir estenosis por defectos intrínsecos o compresión extrínseca por tumores, habitualmente schwannomas o ganglioneuromas que se manifiesta en niños con hipertensión arterial y alteraciones clínicas ocasionadas por isquemia.

Las lesiones vasculares pueden comprometer a la arteria aorta, pulmonar, celiacaca, mesentérica, carótida y arterias cerebrales; al afectar las carótidas se ha encontrado un patrón angiográfico cerebral del tipo de la enfermedad de Moya-Moya. En ausencia de Feocromocitomas y existencia de hipertensión arterial debemos sospechar estenosis de los vasos renales o de la arteria aorta. Tres de nuestros pacientes presentaron hipertensión arterial (8.6%), uno de ellos tenía una coartación de aorta que fue corregida quirúrgicamente, otro un ganglioneuromatoma y el otro un schwannoma maligno abdominal de gran tamaño que causaba compresión de muchas estructuras adyacentes.

9.- Alteraciones endocrinológicas

La disfunción endocrina es variable pero no constituye una característica importante de la enfermedad; ha sido reportada la asociación relativamente frecuente de talla baja (que observamos hasta en el 50% de la población que estudiamos), alteraciones en la adquisición de los cambios puberales, tanto retraso como pubertad precoz. En general pueden estar afectadas todas las glándulas (1,3,17), por lo que pueden sobreponerse síndromes de neoplasia endocrina múltiple. Pueden existir alteraciones menstruales, obesidad, carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo, etc.

Quince de los pacientes estudiados alcanzaron la adolescencia y dos de ellos presentaron retraso en la adquisición de los caracteres sexuales, en uno de

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

Soplos (benignos)	15.2%
Hipertensión arterial sistólica	6.5%
Cardiopatías congénitas	4.3%

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Talla baja	50 %
Retraso puberal **	13.3%

** Se toma en cuenta únicamente los pacientes que alcanzaron la adolescencia (población= 6 pacientes).

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Constipación	4.3%
Schwannoma intra-abdominal	2.1%
Ganglioneuroblastoma	2.1%

ellos se demostró a la edad de 18 años, la presencia de un hamartoma diencefálico, por medio de tomografía computada cerebral.

10.- Otras alteraciones

El aparato respiratorio puede sufrir restricciones en su función por la presencia de neurofibromas mediastinales, fibrosis intersticial pulmonar o por una severa escoliosis.

A nivel del tracto gastrointestinal pueden presentarse compresión, constipación, obstrucción intestinal, ictericia, dolor abdominal, etc., ninguno de éstos es específico ni fundamenta el diagnóstico.

Las complicaciones urológicas, aunque no son frecuentes, suelen estar en relación con la presencia de neurofibromas pélvicos que pueden originar obstrucción, hematuria y dolor.

TRATAMIENTO

Debido al pleomorfismo clínico de la Neurofibromatosis, el estudio y el tratamiento de cada paciente debe individualizarse, tratando de reintegrarlo como sujeto productivo a la sociedad a cada enfermo. Considerando su transmisión genética, los pacientes y sus familiares deben ser orientados adecuadamente sobre su situación y futuros riesgos de transmisión. Así, cada niño nacido de una persona afectada tiene un 50% de posibilidades de padecer la enfermedad.

El tratamiento debe ser multidisciplinario, dirigido por el Pediatra o por el Neurológico, tratando de evitar los frecuentes e innecesarios procedimientos quirúrgicos mutilantes a las que son sometidos estos pacientes.

Los neurofibromas, la asimetría facial, las alteraciones orbitarias, las alteraciones esqueléticas originan defectos cosméticos que pueden alterar la estabilidad psicológica del enfermo; por lo que el tratamiento médico y quirúrgico debe acompañarse de apoyo psicológico. En presencia de alteraciones de conducta, aprendizaje y lenguaje, se requiere de una valoración neuro-psicológica encaminada a determinar el manejo más adecuado para el paciente.

El uso de férulas y aparatos ortopédicos debe ir dirigido a evitar en lo posible, la estructuración de las alteraciones esqueléticas que son fundamentales: la xifoescoliosis y la pseudoartrosis de la tibia.

La tomografía computada de la órbita y de cerebro, la resonancia magnética, el estudio de potenciales evocados visuales y las radiografías de agujeros ópticos resultan de utilidad para determinar la existencia, tamaño y características de tumores de órbita, vías visuales y displasia de esfenoides. En el caso de tratarse de un quiste del nervio óptico, el tratamiento estará indicado si existe compresión o alteraciones de las estructuras vecinas, ya que la mayoría de veces se trata de astrocitomas de bajo grado de malignidad. Alvord y cols. opinan que el tratamiento quirúrgico es mejor que la radioterapia, en términos de

recurrencia, pero no para la preservación de la función. La radioterapia es de ayuda sobretudo en aquellos gliomas que no están localizados en el quiasma: la quimioterapia está siendo recientemente utilizada, pero hasta el momento los resultados obtenidos no son alentadores.

Ante la sospecha de neurinoma del acústico, los estudios de más utilidad son: la tomografía computada cerebral con cortes de mastoides, magnificaciones y mediciones del conducto auditivo interno, la resonancia magnética, la audiometría, las pruebas vestibulares, la tomografía lineal de oídos y el estudio de potenciales evocados de tallo cerebral. El tratamiento es quirúrgico, tratando de no dañar la función; si el tumor es bilateral (Neurofibromatosis tipo II) y la resección quirúrgica del primer tumor es exitosa, sin dañar la audición, estará indicada la intervención del segundo; de ocurrir lo contrario, resulta conveniente vigilar la evolución del segundo tumor.

El uso de anticonvulsivos únicamente se justifica si existen crisis convulsivas, eligiendo el medicamento de acuerdo al tipo de crisis y en base a la respuesta del enfermo; frecuentemente se comete el error de dar tratamiento al estudio electroencefalográfico, que frecuentemente es anormal, sin que necesariamente exista correlación clínica.

Analgésicos de varios tipos pueden ser utilizados cuando hay cefalea, pero su presencia obliga a descartar hipertensión endocraneana. En ocasiones se requerirá el empleo de ansiolíticos, antidepresores, metilfenidato, etc.

Cuando enfermedades neoplásicas son descubiertas en niños con Neurofibromatosis, el tratamiento será similar al utilizado en la población general; debido a que los tumores cerebrales en estas pacientes frecuentemente son irresecables en su totalidad, la cirugía solo se recomienda cuando existe compresión a estructuras vecinas o hipertensión endocraneana.

Los neurofibromas plexiformes pueden sufrir transformación maligna en la segunda década de la vida; por lo tanto, el examen periódico del adolescente es fundamental para poder diagnosticarlos oportunamente. La biopsia y otros estudios de extensión permitirán planear cada tratamiento. Muchos neurofibromas no sufrirán la transformación maligna y la cirugía estará indicada si existe problemas de estética muy importante o si causa alguna molestia, como los localizados en las palmas de las manos.

Por último, la rehabilitación en todas sus facetas, es muy importante en pacientes postoperados, con secuelas neurológicas, problemas musculoesqueléticos o alteraciones sensoriales.

CONCLUSIÓN

Desconocemos la frecuencia de la Neurofibromatosis en nuestro medio, es muy probable que similar a la de otros países (2,7), ya que la enfermedad tiene una distribución universal, sin respetar edad, sexo o raza. Las características clínicas determinadas en nuestros pacientes son muy similares a las reportadas

por Dunc, Riccardi y otros autores; diferimos únicamente al encontrar una mayor proporción de Lalla baja y de megalencefalia.

Las complicaciones malignas de la enfermedad, ya sean extracerebrales o no, suelen aparecer en la segunda década de la vida, por lo que sugerimos una vigilancia clínica estrecha del paciente adolescente, portador de la enfermedad.

Otras situaciones prevalentes en nuestro medio están en relación con el inadecuado conocimiento de la enfermedad. El diagnóstico suele ser inoportuno, frecuentemente se abusa de procedimientos quirúrgicos, lesiones tan importantes como las hamartomas del iris o el léntigo inguinal o axilar no son identificadas y frecuentemente las complicaciones son diagnosticadas en forma tardía.

Lejos de ser un tratado de la enfermedad, el presente estudio pretende orientar al Pediatra, tratando de que el niño con Neurofibromatosis en nuestro medio sea atendido oportunamente y en forma adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Riccardi VM, Von Recklinghausen Neurofibromatosis. N Engl J Med, 1981;305: 1617-1626.
- 2.- Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore; Johns Hopkins Press, 1986.
- 3.- Gómez MR. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Boston; Butterworths, 1987
- 4.- Riccardi VM. Pathophysiology of Neurofibromatosis: Dermatologic insights into heterogeneity and pathogenesis. J Am Acad Dermatol, 1980; 3: 157-166
- 5.- Rosman NP, Pearce J. The brain in multiple Neurofibromatosis: a suggested neuropathological basis for the associated mental defect. Brain, 1967; 90: 829-837.
- 6.- Crawford AH, Bagamery N. Osseous manifestations of Neurofibromatosis in childhood. J Pediatr Orthop, 1986; 6: 72-78.
- 7.- Dunn BB. Neurofibromatosis in childhood. Curr Probl Pediatr, 1987; 3: 447-488.
- 8.- Crawford AH. Neurofibromatosis. Acta Orthop Scand, 1986; 57: 218.
- 9.- Flannan ML, Yacovae WC. Neurofibromatosis in childhood. J Pediatr, 1970; 76:339.
- 10.- Holt JE. Neurofibromatosis in children. AJR, 1978; 131: 165.
- 11.- Chao DH. Congenital neurocutaneous syndromes in childhood neurofibromatosis. J Pediatr, 1959; 55: 189.
- 12.- Crowe RW, Schull MJ, Noel JV. A clinical, pathological and genetic study of multiple Neurofibromatosis. Springfield, Ill; Charles C. Thomas, 1956.

- 13.- Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS. Prevalence of congenital nevus like nevi-nevi spill and café au lait spots. Arch Dermatol, 1985; 121: 766-772.
- 14.- Borberg A. Clinical and genetic investigations into Tuberous Sclerosis and Von Recklinghausen's Neurofibromatosis. Acta Psychiatr Neurol, 1951; 71: 1-239.
- 15.- Samuelsson B. Neurofibromatosis: a clinical psychiatric and genetic study. Doctoral Dissertation, University of Göteborg, Sweden, 1981.
- 16.- Sergeev AS. On the mutations rate of Neurofibromatosis. Hum Genet, 1975; 28: 129-138.
- 17.- Wauder JV, DasGupta FK. Neurofibromatosis. Curr Probl Surg, 1977; 14:1-81.
- 18.- Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. Curr Probl Cancer 1982; 7: 1-34.
- 19.- Ritter D, Riccardi VM. Von Recklinghausen Neurofibromatosis (NF-1): an argument for very high penetrance and a comparison of sporadic and inherited cases. Human Genet, 1985; 37: 135.
- 20.- Miller M, Hall JG. Possible maternal effect on severity of Neurofibromatosis. Lancet, 1978; 2: 1071-1073.
- 21.- Hall JG. Possible maternal and hormonal factors in Neurofibromatosis. AVD Neurol, 1981; 29: 125-131.
- 22.- Barker D, Weight E, Nguyen K. Gen for Von Recklinghausen Neurofibromatosis in the pericentromeric region of chromosome 17. Science, 1987; 236: 1100-1103.
- 23.- Rouleau GA, Bartelocki W, Haines JL. Genetic linkage of bilateral acoustic-Neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature. 1987; 329: 266-268.

- 24.- Riccardi VM. The multiple forms of Neurofibromatosis. *Pediatr Rev*, 1982; 3: 293.
- 25.- Heber FP. Cutaneous pigmentation as an incomplete form of Von Recklinghausen's disease, with remarks on the classification of incomplete and angamous forms of Recklinghausen's disease. *Br J Dermatol*, 1909; 21:49.
- 26.- Lot IT, Richardson EP. Neuropathological findings and the biology of Neurofibromatosis. *ADV Neurol*, 1981; 29: 21-23.
- 27.- Knight PJ, Reiner CB. Superficial lumps in children: what, when and why?. *Pediatrics*, 1983; 72: 147-150.
- 28.- Griffith BH, McKinney P, Monroe CN. Von Recklinghausen's disease in children. *Plast Reconstr Surg*, 1972; 49: 647.
- 29.- Weichert KA, Dine MS, Benton C. Macrocranium and Neurofibromatosis. *Radiology*, 1973; 107: 163-166.
- 30.- Levisohn PM, Mikhapf MP, Rothman SM. Cerebrovascular changes in Neurofibromatosis. *Dev Med Child Neurol*, 1978; 20: 789-793.
- 31.- Asger SS, Mulvihill SS, Hosen P. Long term follow up of Von Recklinghausen Neurofibromatosis: surgical and malignant neoplasms. *New Engl J of Medicine*, 1986; 314: 1010-1015.
- 32.- Rubenstein AE, Mytilineus C, Yahr MD. Neurological aspects of Neurofibromatosis. *ADV Neurol*, 1981; 29: 23-32.
- 33.- Blatt J, Saffe R. Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer*, 1986; 57: 1225-1229.
- 34.- Gray J, Swaiman KF. Brain tumors in children with Neurofibromatosis: Computer tomography and Magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurol*, 1987; 3: 335-341.

- 35.- Flüpfer V, Bollshausen E. Iris hamartoma as diagnostic criterion in Neurofibromatosis. *Neuropediatrics*, 1986; 17: 183-185.
- 36.- Brownstein S, Little JM. Bcular Neurofibromatosis. *Ophthalmology*, 1983; 90: 1595-1599.
- 37.- Lewis RA, Riccardi VM, Gerson LP, Van Rucklinghausen Neurofibromatosis II. Incidence of optic nerve glioma. *Ophthalmology*, 1984; 91: 929-933.
- 38.- Binet EF, Klaffer SA, Martin SH. Orbital dysplasia in Neurofibromatosis. *Radiology*, 1969; 93: 829-834.
- 39.- Neima HC, Mena E, Holt SF. Neurofibromatosis and congenital heart disease. *AJR*, 1974; 122: 146-148.
- 40.- Alvord EC, Lofton S. Gliomas of the optic nerve of chiasm. *J Neurosurg*, 1988; 68: 85-98.