Neurofibromatosis tipo I asociada a un astrocitoma del cerebelo: Consideraciones generales

Dra. Nancy M. Cárdenas (1, 2)
Dr. Mario W. Pinos (3)
Dra. Danny Suquilanda (4)

(1) Servicio de Neurología, Hospital de Niños "Alejandro Mann"
(2) Profesora del Curso de Post Grado de Pediatría
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
(3) Servicio de Neurocirugía,
(4) Servicio de Dermatología
Hospital de Niños "Alejandro Mann"

Abstracto

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen es el trastorno neurocutáneo más frecuente en la edad pediátrica. Describimos las características genéticas, clínicas y radiológicas de esta enfermedad revisando las complicaciones más importantes que se presentan. Reportamos un escolar de 11 años con criterios diagnósticos para neurofibromatosis tipo 1 asociado a un astrocitoma fibrilar del cerebelo, esta combinación no ha sido publicada previamente.

Palabras claves: Neurofibromatosis tipo 1. Gliomas de vías ópticas. Astrocitoma del cerebelo.

Abstract

Neurofibromatosis type 1 or the von Recklinghausen disease is the most common neurocutaneous disorder of childhood. The genetic, clinical and radiological features are described, and review the most important complications. We report an 11 year old child with diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 associated with a fibrillary cerebellar astrocytoma, this combination has not been published previously.

Key words: Neurofibromatosis type 1. Glioma optic pathways. Cerebellar astrocytoma.

Introducción

Las neurofibromatosis (NF) son desórdenes genéticos, cuya hoja embrionaria selectivamente comprometida es la cresta neural, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, y con un potencial evolutivo variable, susceptibles de originar tumores y/o hamartomas del sistema nervioso, que se asocian, de forma casi constante a anomalías cutáneas (1). El tipo más común, la llamada Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) en la actualidad y previamente conocida como enfermedad de von Recklinghausen o NF periférica, en honor a Friedrich von Recklinghausen, patólogo alemán, que describió por primera vez en 1882 a varios pacientes en los cuales notó múltiples tumores cutáneos que se originaban de los nervios periféricos (1). De herencia autosómica dominante, gran variabilidad en su expresividad clínica y alta penetrancia, su incidencia se estima en 1/3000 individuos (1). El gen se localiza en el cromosoma 17 (2-6). Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la presencia de manchas café con leche en la piel, neurofibromas dérmicos-subdérmicos, existiendo otros neurofibromas denominados plexiformes patognomónicos de la enfermedad; al igual que los nódulos de Lisch en el iris; Así mismo pueden verse afectados el sistema nervioso central (SNC), el sistema nerviosos periférico (SNP), el esqueleto, el sistema endócrino y los tejidos blandos (7). La NF-1 es posiblemente la entidad que presenta complicaciones clínicas, radiológicas y patológicas más floridas y abundantes, que son las que hacen interesante y atrayente este trastorno, desde el punto de vista científico (8,9).

Reportamos un escolar de 11 años de edad con criterios diagnósticos para NF-1, con antecedentes familiares de primer grado y de abuela por línea paterna de la

Correspondencia y Separatas
Dra. Nancy M. Cárdenas.
Servicio de Neurología
Hospital de Niños "Alejandro Mann "
Casilla 4140
Telefax 593-4-327271
Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

enfermedad asociada a un astrocitoma fibrilar del cerebelo, esta combinación no ha sido reportada previamente.

Materiales y Métodos

El caso que presentamos fue admitido en el Hospital de Niños "Alejandro Mann", y atendido por los servicios de Neurología, Neurocirugía y Dermatología.

Reporte del Caso

Escolar masculino de 11 años de edad, producto del cuarto embarazo, sin datos aparentes de hipoxia perinatal. Con retraso madurativo para ciertas adquisiciones motoras. Cursa tercer grado con bajo rendimiento escolar. Presenta múltiples manchas café con leche diseminadas en todo el cuerpo que desde el nacimiento han aumentado en número y tamaño con escasos nódulos cutáneos. Padre y abuela por línea paterna portadores de múltiples tumoraciones dérmicas y manchas café con leche. Un hermano también presenta las mismas lesiones en piel. Dos meses previos al ingreso presenta cefalea holocraneal, naúseas y vómitos que ceden temporalmente con medicación analgésica, posteriormente presenta dificultad progresiva para la marcha. El cuadro clínico se empeora dos semanas antes de ser admitido al hospital, caracterizado por somnolencia y pérdida de peso. En la exploración somática general llama la atención las múltiples manchas café con leche (Figura No. 1) diseminadas en todo el cuerpo entre 2 a 60 mm de diámetro y tumoraciones entre 1-2 cm de diámetro, de características blandas y depresibles compatibles con neurofibromas. La exploración neurológica objetivó un perímetro craneal de 54 cm (percentil 50), el paciente lucía hiporeactivo con su entorno, palabra escandida, obedeció órdenes sencillas, conocía su nombre y edad, fondo de ojo con borramiento de bordes papilares bilaterales, pupilas anisocóricas, aumento del tono muscular en las cuatro extremidades, e hiperreflexia en forma global, repuesta cutánea plantar extensora bilateral así como dismetría en la prueba dedo nariz. Romberg positivo con tendencia a la caída hacia la derecha, marcha atáxica con aumento de la base de sustentación. La tomografía computada (TC) reveló un proceso expansivo quístico en el cerebelo, que comprometía al hemisferio derecho y al vermis, desplazando el cuarto ventrículo ocasionando una dilatación ventricular supratentorial. Posterior a la administración del medio de contraste endovenoso se evidenció un nódulo hipercaptante en la periferia de la lesión (Figura No. 2). El estudio histológico de una de las tumoraciones cutáneas confirmó el diagnóstico de neurofibroma y el cuadro clínico de hidrocefalia hipertensiva fue aliviado con un sistema de derivación de líquido celalorraquideo (LCR), tipo ventrículo-peritoneal (DVP). Es abordado quirúrgicamente realizándose craniectomía suboccipital en línea media y excéresis total de la lesión. El informe de histopatología fue de un astrocitoma fibrilar. El niño ha sido controlado en la consulta externa y el seguimiento a los 18 meses no evidencia focalidad neurológica y la TC de control no muestra recidiva tumoral (Figura No. 3).

Figura No. 1

Manchas café con leche (flechas) diseminadas en tórax y brazo derecho.

Figura No. 2

TC con contraste mostrando proceso expansivo quístico en cerebelo comprometiendo el hemisferio derecho y el vérmis, con nódulo hipercaptante en la periferia.

Figura No. 3

TC con contraste realizada a los 18 meses, post craniectomía suboccipital, no evidencia recidiva de la lesión.

Discusión

La NF-1 corresponde a la forma clásica de neurofibromatosis descrita por Frederick Daniel von Recklinghausen en 1882, siendo uno de los trastornos más frecuentes entre los heredados por vía autosómica dominante. A pesar que la NF-1 se transmite con alta penetrancia (se estima el 95%), la frecuencia de casos esporádicos (mutaciones nuevas) puede ser tan alta como el 50% (1,10), lo cual significa que puede aparecer en cualquier familia, originados la mayor parte de las mutaciones esporádicas en aquellos heredados por vía paterna (11,12). Una vez que la persona es portadora del gen responsable de NF-1, existe la probabilidad del 50%, de que cada hijo herede la enfermedad. Existiendo una extrema variabilidad de NF en la presentación clínica que se observa dentro de los miembros de la misma familia (13). Es decir, la severidad y expresión fenotípica varía ampliamente de un miembro a otro y no es posible determinar quien va a estar más o menos afectado. Por ejemplo, el padre puede presentar una forma leve y su hijo estar severamente afectado (como es nuestro caso) o viceversa. En la actualidad, no hay manera de predecir quien va a estar más afectado o quien desarrollará complicaciones. El gen de NF-1 se localizó en el cromosoma 17 a nivel de la banda cariotípica 17q 11.2 en 1990 (5,6). El gen de la NF-1 tiene un tamaño superior a los 300 Kb, lo constituyen 59 exones. En este fragmento cromosómico se codifica una secuencia de una proteína (neurofibromina), la cual está relacionada con un número de GTP-asas activantes de proteínas (GAP). Datos sobre las mutaciones del gen de la NF-1 en tumores de pacientes con NF-1 y en otros tipos de neoplasias soportan la idea de que el gen NF-1 es un supresor tumoral (13). La proteína de la NF-1 es muy extensa, el dominio de la GTPasa es sólo una pequeña parte de ella, se desconoce porque la NF-1 afecta preferentemente a estructuras derivadas de la cresta neural, el elevado índice de mutabilidad hace suponer que cada familia presenta una mutación específica. La aplicación de nuevos métodos de investigación permite identificar nuevas mutaciones en la NF-1 lo cual demuestra la riqueza de este trastorno, no sólo desde el punto de vista clínico sino también genético.

Entre las manifestaciones clínicas, las manchas café con leche son el signo más frecuente y precoz de la NF-1, se encuentran presentes desde el nacimiento o se adquieren generalmente en el primer año de vida, se localizan preferentemente en las axilas, ingles y cuello, y junto con las pecas (freckling) con predilección en los pliegues axilares constituyen las características definitorias mayores (14). Ambas resultan del acúmulo de melanocitos originados en la cresta neural, fuertemente pigmentados ubicados en la dermis. No esta aclarado si los macromelanosomas, o los gránulos gigantes pigmentados en el citoplasma de los melanocitos constituyen un marcador específico de NF-1(2,5).

Los nódulos de Lisch son pequeños hamartomas melanocíticos, pigmentados del iris, patognomónicos de la enfermedad, su frecuencia aumenta con la edad, encontrándose tan solo en el 20% de los niños (14).

La NF-1 es sin duda el trastorno neurocutáneo más proclive a asociarse con tumores del SNC, SNP, y de

cualquier otro órgano. Los tumores de las vías ópticas, son mal llamados gliomas ópticos, ya que a veces no son los nervios ópticos los que resultan involucrados, sino el quiasma y aún las vías retroquiasmáticas. Son a mucha distancia del resto de los tumores, los más frecuentes. Se presentan entre el 14% (15,16) y el 15% (17) de los niños con NF-1, la mayoría de ellos diagnosticados como astrocitomas pilocíticos benignos (18), constituyéndose en el sustrato anatomopatológico más frecuente, su crecimiento es perineural, circunferencial, y a pesar de su estirpe glial, en la inmensa mayoría de casos nada tiene que ver la anatomía patológica de estos tumores con auténticos gliomas, lo que no ocurre cuando se trata de estas neoplasias, fuera del contexto de la NF-1 (15). Su tratamiento es controversial, proponiéndose para algunos autores (19,20) una conducta esencialmente conservadora, expectante, como alternativa primera a la intervención quirúrgica, la misma que estaría indicada si el tumor aumenta de tamaño, produce estasis papilar o disminución progresiva de la agudeza visual. La radioterapia (RT) no parece dar buenos resultados y en muchas ocasiones es responsable de complicaciones neuroendócrinas.

Jaans et al (21), en su revisión concluye, que los gliomas de vías ópticas y su tratamiento, causan una significativa morbilidad a largo plazo en niños, la quimioterapia (QT) aplaza la RT en forma eficiente, y esta demora podría reducir la morbilidad neurológica. Pascual Castroviejo et al (22), en su serie de 31 pacientes, reporta que el crecimiento de estas neoplasias fue muy poco evidente en un seguimiento a veinte años, no mostrando diferencias, entre los que fueron sometidos a RT y los que no recibieron tratamiento, desarrollando desórdenes endocrinológicos aquellos que si recibieron RT. Otras localizaciones pueden existir en cualquier zona del cerebro, tronco cerebral y médula espinal, correspondiendo histológicamente al igual que los tumores de vías ópticas a astrocitomas pilocíticos, de naturaleza benigna en la mayoría de los casos (9,22). Otras neoplasias en pacientes portadores de NF-1 son ependimomas, meningiomas e inclusive tumores neuroectodérmicos primitivos. Sakaida et al (23), reporta dos pacientes con NF-2 asociados a múltiples neoplasias cerebrales y en médula espinal, uno de los pacientes presentó un astrocitoma en el cerebelo. La asociación de NF-1 y astrocitoma cerebeloso, como es nuestro caso, no ha sido publicada. Los tumores del SNP son neurofibromas compuestos por células de Schwann, fibroblastos y también numerosas células perineurales, endoteliales, mastocitos y células melánicas.

La mayoría de los neurofibromas son cutáneos o subcutáneos. Puede haberlos tronculares, radiculares y los plexiformes de la cara y orbitarios que incluimos en las formas órbito-cráneo-faciales (OCF) de la enfermedad. La malignidad de un neurofibroma troncular o, más frecuente, la aparición de un neurofibrosarcoma primitivo es posible aunque raro en pacientes con NF-1; menos del 5% desarrollaron neurofibrosarcomas. La mayoría de los tumores tronculares son diagnosticados a partir de la tercera década de la vida y poseen, por consiguiente poco interés pediátrico; pudiendo coexistir con malignidad a cualquier nivel topográfico y en este caso el tratamiento es la excéresis radical (1).

Los neurofibromas radiculares pueden ser únicos o múltiples, estos últimos pueden estar presente en la infancia y ser clinicamente asintomáticos por años, evolucionando lentamente, siendo excepcional la malignidad. Pueden presentarse complicaciones posteriores a intervenciones quirúrgicas destinadas a la excéresis de los neurofibromas radiculares múltiples (1,7). Existen formas familiares y esporádicas de NF-1 en las cuales predomina la forma radicular múltiple, de predominio cervical. La tumoración en forma de "reloj de arena" puede crecer a veces hasta adquirir dimensiones voluminosas en el interior de la cavidad torácica. Ha de establecerse la indicación quirúrgica, la misma que va dirigida a la tumoración única con síntomas de compresión medular y de carácter progresivo (19). Debemos recalcar que la neurofibromatosis radicular múltiple constituye una situación no evolutiva, desapercibida clinicamente a lo largo de la vida, encontrándose como un hallazgo de autopsia (24).

El neurofibroma plexiforme se presenta en sus dos formas principales: el neurofibroma del párpado superior (NPPS) y el neurofibroma primitivo de la órbita (NO) coexistiendo con malformaciones OCF, las mismas que se presentan en un 6-8% de todos los pacientes con NF-1 (25). El NPPS se manifiesta, ya desde el nacimiento, en forma de ptosis e hipertrofia hemifacial homolateral, sin exoftalmos. Suelen existir anomalías óseas, no sólo de la base del cráneo, con aplasia de la pared posterior de la órbita y agrandamiento del agujero óptico, sino también del maxilar inferior. Esta variedad de neurofibroma no evoluciona, permanece estacionario y excepcionalmente puede ser bilateral.

El NO es la forma más frecuente de OCF, se presentan a partir de los primeros años de la vida y lo hace en forma de exoftalmos en general no pulsátil, y se asocia con aplasia de la pared posterior de la órbita no ocasionando anomalías faciales, pero si de la propia bóveda craneal (9,22). Los resultados quirúrgicos en los pacientes con NPPS no son satisfactorios, por la tendencia a recidivar; en el caso de los NO son altamente satisfactorios.

La hidrocefalia no tumoral es frecuente en pacientes con NF-1, el mecanismo de la misma puede ser, por estenosis del acueducto de Silvio (EAS) o por malforma-

ción basicraneal. La causa más frecuente de la dilatación ventricular sería la EAS, la que es considerada de originarse por una gliosis periacueductal (9).

Las crisis convulsivas pueden ser consideradas como una complicación menor de la NF-1, y se caracterizan por ser crisis parciales complejas, espasmos en flexión e hipsarritmia y crisis de ausencia. Su prevalencia, excluyendo las provocadas por procesos expansivos, ocurre entre el 3% (7) y el 3.5% (9). Un 12% de pacientes con NF-1 pueden presentar alteraciones electroencefalográficas no específicas (1).

El retardo mental ha sido visto en un 8% de los pacientes con NF-1 (1); así como trastornos del aprendizaje en un 40% de los escolares con esta enfermedad (1,26). La causa precisa del bajo grado de coeficiente intelectual, con dificultad en el área cognitiva, es difícil de precisar y es posible que tenga que ser considerado multifactorial. Se han invocado trastornos de la migración neuronal, macrocefalia/hidrocefalia, trastornos psiquiátricos, psicológicos reactivos, entre otros.

La cefalea es relativamente común entre los pacientes con NF-1, muchas son de la variedad de cefalea tensional (1). Las lesiones manisfestadas por hiperseñales en imágenes potenciades en T2, corresponden a la alteración más común en neuroimagen por IRM en pacientes con NF-1, representan entre el 38 al 62% (27). Se las ha denominado como objetos brillantes no identificados (UBOs) en terminología anglosajona. Son considerados por algunos como marcadores de la NF-1, siendo lesiones asintomáticas, no evolutivas y de localización en los ganglios de la base, en el tálamo, en el tronco cerebral y en la substancia blanca subcortical, no se modifican con la administración del contraste, y no ocasionan efecto de masa (28). Los tumores del tronco cerebral en NF-1 son menos comunes que los UBOs y que los tumores de vías ópticas.

Entre las alteraciones óseas, las lesiones raquídeas en un 30 al 40%, son las más frecuentes, la escoliosis con o sin cifosis, puede provocar problemas medulares, a veces paraplejía o cuadriplejía, el scalloping, término designado para indicar excavación cóncava posterior de los cuerpos vertebrales; la displasia basioccipital; la pseudoartrosis presente en cualquiera de los miembros, de predominio en antebrazos y piernas. La displasia facial presente en el 3% de los casos y un pequeño porcentaje de casos presentan hemihipertrofia facial y/o generalizada.

Los tumores digestivos representan la mayor parte de las anomalías viscerales, suelen ser de origen neurofibromatoso y se manifiestan por hemorragias digestivas. Entre las neoplasias endocrinológicas múltiples, las más frecuentes consisten en carcinoma tiroideo de células c, feocromocitoma (constituye el trastorno más frecuente), el adenoma paratiroideo, y los adenomas hipofisiarios.

Las anomalías otorrinolaringológicas y respiratorias comprenden macroglosia, neurofibroma o angioma en territorio rinofaringolaríngeo. Las manifestaciones vasculares comprenden las angiodisplasias, que comprometen a vasos de cualquier calibre y pueden originar ictus isquémicos a cualquier edad. Se han descrito casos asociados a aneurismas intracraneales múltiples y asociados a un síndrome de estenosis progresiva múltiple de los vasos cerebrales.

Entre las enfermedades neurológicas asociadas a NF-1 están la esclerosis múltiple (EM), y la enfermedad de Charcot-Marie tipo 1 (CMTA 1).

Los criterios para el diagnóstico clínico de NF-1 fueron establecidos en 1988 por el National Institute of Health Consensus Devolpment (Tabla 1) (29). Dos criterios como mínimo son necesarios.

Tabla No. 1

- Neurofibromas o neurofibroma plexiforme, mínimo 2
- Manchas "café con leche", mínimo 6
- Pecas (freckling) axilares e inguinales
- Glioma del nervio o quiasma óptico
- Hamartomas del iris (nódulos de Lisch) mínimo 2
- Lesiones óseas evocadoras:
  Displasia del esfenoides
  Cortical de un hueso largo adelgazada
  Pseudoartrosis
- Familiar con NF tipo 1

Criterios diagnósticos para neurofibromatosis tipo 1.

Comentario

El paciente que reportamos presenta 4 criterios diagnósticos para NF-1: Más de 6 manchas café con leche; neurofibromas cutáneos; pecas axilares y padre, hermano y abuela por línea paterna portadores de una NF de este tipo. El interés de esta presentación reside en lo excepcional de la asociación entre NF-1 y astrocitoma de cerebelo. Hemos realizado una búsqueda de literatura a través de Medline y no encontramos ningún caso reportado hasta la actualidad. Podemos afirmar que la NF-1 puede suscitar una notoria variabilidad de manifestaciones neurológicas, las mismas que no son forzosamente de mal pronóstico en virtud de su poca evolución, carácter histopatológico benigno y escasa tendencia a la malignidad.

Bibliografía

1.- Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore: John Hopkins Univ Press; 1986; 29-36.

2.- Seizanger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. Cell 1987; 49:589-94.

3.- Seizanger BR, Tanzi RE, Gilliam TC, et al. Genetic linkage of neurofibromatosis using DNA markers. Amn NY Acad Sci 1986; 486:304-10.

4.- Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987; 236:1100-2.

5.- Wallace MR, Marchuk DA, Collins FS, et al. Type neurofibromatosis gene: Identification of a large transcript disrupted en three NF-1 patients. Science 1990; 249:181.

6.- Viskochi ID, Buchberg AM, White R, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990; 62:187.

7.- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305: 1617-1627.

8.- Pascual-Castroviejo I, López-Martin V, Tendero A, et al. Epidemiología y experiencia personal de los trastornos neuroectodérmicos. En Pascual-Castroviejo I ed. Trastornos neuroectodérmicos. Barcelona: Prous 1989; 1-71.

9.- Pascual-Castroviejo I. Complications of neurofibromatosis Type 1 in a series of 197 children. En Fukuyama Y, Suzuky Y, Kamoshita S, Casaer P, eds. Fetal and perinatal neurology. Basel, Karger 1992; 162-173.

10.- Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklingausen neurofibromatosis: incidence of iris hamartoma. Ophthalmology 1981; 88:348-54.

11.- Jadayel D, Fain P, Upadhaya M, et al. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. Nature 1990; 343:558-559.

12.- Lázaro C, Ravella A, Gaona A, et al. Neurofibromatosis type 1 due to germ-like mosaicism in a clinical normal father. N Engl J Med 1994; 331:1403-1407.

13.- Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessor and descendants. Am J Hum Genet 1988; 428: 284-289.

14.- Riccardi VM.: Pathophisiology of neurofibromatosis. J. Am. Acad Dermatol 1980; 3: 157-166.

15.- Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glower TW. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumor suppresor gene hypothesis. Nat Genet 1993; 3:122-126.

16.- Huson SM, Comston DAS, Clark P, Harper PS. A study on von Recklinghausen neurofibromatosis in southeast Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate and effect of parental transmission on severity. J Med Genet 1989; 26:704-711.

17.- Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Sterley NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. J Pediatr 1989; 114:788-792.

18.- Borit A, Richardson P Jr. The biological and clinical behaviour of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. Brain 1982; 105:161-187.

19.- Pou Serradel A. Evolución natural de las facomatosis en la edad adulta. Rev Neurol 1996; 24(133):1085-1127.

20.- Kuenzle C, Weissert M, Roulet E, et al. Follow-up of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Neuropediatrics 1994; 25:293-300.

21.- Janss AJ, Grundy R, Cnaan A, Savino PJ, et al. Optic pathways and hypotalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6 year follow-up. Cancer 1995; 75:1051-9.

22.- Pascual-Castroviejo I, Martinez Bermejo A, López Martin V, et al. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1 (NF-1). Presentación de 31 casos. Neurología 1994; 9: 173-7.

23.- Sakaida H, Janakita J, Suwa H, Nagayasu S, Nishi S, Ohta F. Two cases of von Recklinghausen's diseases with multiple brain and spinal tumors. No-Shinkei-Geka 1992; 20:51-6.

24.- Pascual-Castroviejo I, Vélez A, de la Cruz Medina M, et al. Neurofibromatosis y tumores del sistema nervioso central (SNC). Neurología (Barc) 1986; 1:6-10.

25.- Pou Serradel A. Las manifestaciones orbitofaciales en las displasias neuroectodérmicas. Estudio de 3 casos personales. Rev Neurol (Barc) 1983; 48: 13-30.

26.- Riccardi VM: Neurofibromatosis as a model for investigating hereditary versus environmental factors in learning disabilities. In the Developing Brain and Its Disorders. Tokyo, University of Tokyo Press, 1984; 171-181.

27.- Di Mario FJ, Ramsby G, Greenstein R, Langshur S, Dunham B. Neurofibromatosis type 1: magnetic resonance imaging findings. J Child Neurol 1993; 8:32-39.

28.- Menor F, Marti-Bonmati L, Mulas F, Cortina H, Olague R. Imaging considerations of central nervous system manifestations in pediatric pacients of neurofibromatosis type 1. Pediatr Radiol 1991; 21:389-394.

29.- National Institutes of Health Consensus Development Conference; neurofibromatosis conference statement. Arch Neurol 1988; 45:575-578.