

## Neurofibromatosis: una revisión de sus manifestaciones

### Neurofibroma: a review of its representations.

Muñoz Ruben <sup>1</sup>, Benaim Daniel <sup>2</sup>, Basov Ksenia <sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial. <sup>2</sup> Residente de 3er año del Programa de cirugía Bucal y Máxilofacial, nivel Especialización. División de Estudios para Graduados, Facultad de Odontología, Universidad del Carabobo. <sup>3</sup> Odontóloga egresada de la Universidad del Carabobo.  
kisabas@gmail.com

Recibido: 13/04/2015  
Aceptado: 14/10/2015

#### Resumen

El neurofibroma es un neoplasma del nervio periférico, que puede encontrarse de forma solitaria o como parte de un desorden genético llamado neurofibromatosis, la cual puede ser neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o mejor conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, que se presenta en 1 de cada 3500 casos, manifestando características anormales que afectan la piel y al sistema nervioso periférico y la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), que se evidencia en 1 de cada 25000 casos, con la afectación del sistema nervioso central (SNC), originando en algunos casos la pérdida de audición por la presencia de schwannomas bi o unilaterales en el nervio vestibular, y en otros, tumores en tejidos como los meningiomas y gliomas. El objetivo de esta revisión, es la comparación entre los neurofibromas solitarios y los diferentes tipos de neurofibromatosis (NF1), (NF2), a fin de observar las distintas formas en las que se puede presentar la patología.

**Palabras clave:** neurofibromatosis, neurofibroma, enfermedad de Von Recklinghausen.

#### Summary

Neurofibroma is a neoplasm of the peripheral nerve which can be found solitarily or as part of a genetic disorder called neurofibromatosis which can be neurofibromatosis type 1 (NF1) or better known as Von Recklinghausen's disease, this occurs in 1 in 3500 cases, demonstrating atypical features that affect the peripheral nervous system and skin, neurofibromatosis type 2 (NF2) on the other hand occurs in 1 in 25000 cases with the involvement of the central nervous system (CNS), originating in some cases loss of hearing by the presence of schwannomas bi or unilateral vestibular nerve, and others, tumors in tissues such as meningiomas and gliomas. The aim of this review is compare solitary neurofibromas and different types of neurofibromatosis (NF1), (NF2) to observe the different forms in which pathology can be seen.

**Key words:** neurofibromatosis, neurofibroma, Von Recklinghausen disease.

## Introducción

El neurofibroma es una neoplasia del nervio periférico, que puede encontrarse de forma solitaria o como parte de un desorden genético llamado neurofibromatosis<sup>1,2</sup>, la cual puede ser tipo 1 (NF1) o mejor conocida como enfermedad de Von Recklinghausen, que afecta la piel y al sistema nervioso periférico y la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), con la afectación del sistema nervioso central (SNC)<sup>3</sup>. El neurofibroma fue descrito por Smith en el año 1849<sup>4</sup>; en 1863, Virchow realizó las primeras descripciones histopatológicas<sup>5</sup>, por otra parte en 1882 Von Recklinghausen publicaría la primera descripción acerca del desorden genético de la NF1 siendo en el año de 1987, cuando en el National Institute of Health Consensus Development Conference se unificarán criterios para el correcto diagnóstico y se establecieron así dos tipos de neurofibromatosis: la periférica o NF1 y la central o NF2.<sup>4,5</sup>

En ese sentido, se estableció que el neurofibroma es de crecimiento lento, presentándose en la boca más frecuentemente en la lengua, mucosa y labios; por otra parte la NF1 se puede presentar en la mandíbula como un tumor intraóseo, sin embargo, usualmente cursa con máculas de color café o pápulas a nivel de la piel. Los pacientes con NF2 presentan lesiones a nivel del sistema nervioso central, con manifestaciones neuronales más evidentes que en las entidades antes descritas.<sup>1-3</sup>

## Neurofibroma solitario

La etiología del neurofibroma solitario es desconocida. Se originan de los nervios y pueden presentarse en cualquier zona donde se existan terminaciones nerviosas. Pueden ser proliferaciones de las células de Schwann, células perineurales y fibroblastos endoneurales,

por lo que se puede decir que son proliferaciones policlonales y logran considerarse como hiperplasias de todos los elementos neurales. Esta es una lesión benigna de crecimiento lento que generalmente se manifiesta en los adultos de forma solitaria, sin embargo, también puede encontrarse de forma múltiple. Clínicamente se pueden describir como neoformaciones del color de la piel, salientes o pediculados, de consistencia blanda y pueden ser muy pruriginosas. Representan el 90% de los neurofibromas y generalmente se presentan entre los 20 y 30 años de edad sin predominio de sexo. Con respecto a las células que lo originan, en cortes histológicos se determinaron células fusiformes con núcleos fusiformes en una matriz de tejido conectivo delgado, la cual puede presentar rasgos mixoides y células cebadas dispersas, pudiendo desarrollarse también por proliferaciones de células de Schwann, células perineurales y fibroblastos endoneurales<sup>6</sup>. Con respecto a la inmunohistoquímica, tiene reacción positiva para la proteína s-100<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas incluyen lesiones solitarias a nivel de la piel, las cuales pueden aparecer sin preferencia alguna por la región.

En la cavidad oral, es más común encontrarlas en la cara dorsal de la lengua, en la mucosa bucal, y los labios<sup>6-8</sup>. Pueden aparecer como lesiones únicas bien demarcadas, como un nódulo o masa submucosa de crecimiento lento<sup>9,10</sup> y dependiendo del grado de colagenización, pueden ser de consistencia dura o blanda a la palpación<sup>6,11</sup>; por su parte en cavidad bucal, son blandas y difusas, en algunos casos pueden afectar el hueso alveolar. Radiográficamente se ven como una imagen radiolúcida poco definida unilocular o multilocular<sup>12-14</sup>. Es importante resaltar que los neurofibromas tienen variantes histológicas entre las cuales se encuentra el neurofibroma plexiforme el cual cursa con deformidad facial, usualmente afectando la región orbito temporal con presencia de aumento de volumen en masas circunscritas y/o presencia de maculas asociadas, la resección quirúrgica de

la misma provee mejoría de la estética y la escisión de la lesión con el uso de colgajos libres o pediculados proporciona resultados satisfactorios a largo plazo. Y en la actualidad en grandes deformidades faciales la corrección quirúrgica a través de trasplantes faciales

## Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

La NF1 neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen, es una enfermedad monogénica y multisistémica relativamente común que se presenta en 1 de cada 3500 pacientes por la alteración autosómica dominante del gen NF1 localizado en 17q11.2<sup>15-17</sup>, que codifica la proteína llamada neurofibrina, la cual tiene homología con proteínas que regulan negativamente la actividad de GTPasas, como RAS p21<sup>7</sup>. El papel de la neurofibromina en el cáncer se ha puesto de manifiesto por la presencia de mutaciones en tumores no relacionados con neurofibromatosis. En algunos casos de melanomas, neuroblastomas, en un neurofibrosarcoma, las mutaciones en el gen NF1 presentan un patrón de homocigocidad, lo cual sugiere que NF1 es un gen supresor de tumores<sup>18-20</sup>. La detección de mutaciones en el gen NF1 en tumores distintos a los de la neurofibromatosis, muestra similitud con el gen RB1 y mutaciones en otras neoplasias, como en el carcinoma de células pequeñas de pulmón<sup>7,10</sup>. El 50% de los casos de neurofibromatosis son esporádicos, ya que no se encuentran lesiones en ninguno de los progenitores. Estos casos esporádicos se deben a mutaciones de novo, la mayoría de las cuales se producen en los gametos paternos<sup>21,22,16</sup>. Con respecto a su patrón histológico existen varios subtipos del neurofibroma, entre ellos se encuentra el plexiforme donde las masas entrelazadas extensas de tejido nervioso están apoyadas por una matriz colágena; se pueden reconocer axones delgados entre las células proliferantes de Schwann y las células perineurales.<sup>23-25</sup>

Otro subtipo histológico es el plexiforme, el cual se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos o tejido fibroblástico con apariencia mixoide, en el que cada nódulo tiene una pseudocápsula que reviste el perineuro. Cuando estos nódulos encapsulados son predominantemente mixoides en apariencia, las lesiones son referidas como neurotekeoma. Las características clínicas principales son la presencia de manchas color café (crecimiento anómalo de melanocitos) o la presencia de neurofibromas dérmicos, los nódulos de Lisch (hamartomas en el iris). Entre los signos secundarios se encuentran la corta estatura, y la presencia de macrocefalia, además de una elevada incidencia de neurofibrosarcomas malignos (derivados de neurofibromas benignos) y gliomas ópticos (derivados de células gliales), anomalías óseas como la cifoescoliosis (por displasia vertebral), problemas respiratorios de tipo restrictivo o alteraciones cardíacas, retraso mental, dificultades para el aprendizaje, predisposición al desarrollo de otros tumores como el tumor de Wilms, leucemia mieloide Philadelphia (asociada a xantogranulomas múltiples), retinoblastoma o rhabdomyosarcoma, entre otros y feocromocitomas (derivados de médula suprarrenal) con lo que favorece la aparición de la hipertensión, la cual puede originarse también secundaria a la estenosis de la arteria renal.<sup>3,8,9</sup>

Esta patología es importante a nivel odontológico y máxilofacial, ya que puede afectar los huesos faciales presentando asimetría, hipertrofia, atrofia, quistes óseos, y maloclusión dentaria.<sup>26-28</sup>. Por otra parte, también puede afectar huesos de la bóveda craneal, siendo la más común la displasia de las alas esfenoidales o ausencia parcial o completa de la misma; con ello la forma orbitopalpebral cambia, variando el tamaño en la pared pósterolateral de la órbita y facilitando el prolapso del lóbulo temporal hacia la órbita, que con el tiempo conduce a un exorbitismo pulsátil<sup>10,29-30</sup>. Sin embargo, en algunos casos, si predomina el defecto orbitario

lateral, el paciente puede presentar enoftalmos. Esta patología puede asociarse con lesiones craneales como el glioma del nervio óptico y quistes aracnoideos, contribuyendo a la propulsión del ojo.<sup>31-33</sup>

En este sentido, la órbita afectada es de mayor tamaño, y en la radiología convencional presenta la característica de forma ovalada, producida por la hipoplasia del hueso malar, así como el descenso del hueso orbitario. Por otra parte, puede existir afección de los senos paranasales, secundaria a la afectación de la órbita<sup>37-39</sup>. Existen casos descritos de afectación primaria que cursan con obstrucción nasal, dolor, inflamación facial y proptosis. A pesar de sus rasgos característicos, se debe tomar en cuenta como diagnóstico diferencial a la Neurofibromatosis tipo 2<sup>40,41</sup> (por la presencia de neuromas acústicos, sordera, catarata posterior capsular, retinopatía pigmentaria, gliomas retinales y schwannomas), el Síndrome de Proteus<sup>42,43</sup> (por presentar hemangiomas, lipomas, linfangiomas, varicosidades, hemihipertrofia, macrodactilia, macrocefalia, lesiones giriformes del pie, etc), el Síndrome de McCune-Albright<sup>44,45</sup> (ya que cursa con pigmentaciones irregulares de la piel, múltiples áreas de displasia fibrosa, pubertad precoz y otras anomalías endocrinas) y la displasia endocrina múltiple tipo 2B<sup>46,47</sup> (MEN2B), que presenta neurinomas múltiples de mucosas, anomalías musculoesqueléticas, feocromocitomas y diversas manifestaciones endocrinológicas.<sup>34-36</sup>

Como criterios diagnósticos para diferenciar las patologías, la NF1 debe presentar dos o más de las siguientes características: un número mayor a seis manchas café con leche mayores de 1,5 cm después de la pubertad o mayores de 0,5 cm antes de la pubertad, más de dos neurofibromas dérmicos, o más de un neurofibroma plexiforme, efélides axilares o inguinales, glioma óptico, más de dos nódulos de Lisch, una lesión ósea característica y un familiar de primer grado con

NF1250. Estos criterios se establecieron en 1988 en una conferencia organizada por el NIH (National Institute of Health) y se encuentran vigentes actualmente.<sup>48</sup>

## Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

El primer caso de neurofibromatosis tipo 2 (NF2) fue descrito por el cirujano escocés Wishart (1822) mediante el hallazgo de un joven de 21 años con sordera bilateral, que previamente cursó con la pérdida de visión de un ojo<sup>49-51</sup>. Mediante la autopsia se evidenciaron tumores duros en la entrada de ambos nervios estatoacústicos en el ángulo pontocerebeloso, así como en las meninges y en el cerebro<sup>52-54</sup>. En 1917, Cushing identificó que los tumores acústicos situados en el ángulo pontocerebeloso sin la presencia de manchas café con leche, debían ser considerados también dentro de las características de un paciente con neurofibromatosis. Posteriormente a esto, a finales de la década de los 80, se consideraron como entidades distintas mediante el análisis genético, el cual mostraba discrepancia en la localización en los cromosomas de ambos síndromes.<sup>55-57</sup>

En ese sentido, la afección del cromosoma 17 correspondía a la NF1 y en el cromosoma 22 la NF2. Por otra parte, se le nombró como central a la NF2 y periférica a la NF1. La incidencia de la NF2 también es diferente a la NF1; mientras la NF1 se presenta en 1 de cada 3500 pacientes, la NF2 se presenta en 1 de cada 25000, por la alteración autosómica dominante del gen NF2 localizado en 22q12.2 la cual codifica el schwannomin, gen que es más pequeño que el 17q11.2 lo que explica la mayor incidencia de NF1 con respecto a la NF2. La principal característica clínica del NF2 es la pérdida progresiva de la audición, dada la afectación del nervio vestibulococlear mediante la presencia de schwannomas (fig. 1 y 2). Histológicamente contienen vasos y células Antoni A y Antoni B,

que se tiñen con proteína S-100 y con vimentina y células de Schwann neoplásicas que crecen alrededor de la rama superior del brazo vestibular del octavo nervio craneal, aumentando de tamaño muy lentamente. Aunque este tumor puede malignizarse espontáneamente, al igual que con la NF1, ello ocurre con una frecuencia diez veces mayor si el tumor ha sido previamente irradiado. En cualquier caso, la malignización en la NF2 es mucho menos frecuente que en la NF1.<sup>7,57,49</sup>

Adicional a esto, para identificar el síndrome y poder diferenciarlo de otros, se establecieron como criterios diagnósticos en la Reunión de Consenso de 1987, publicada en 1988, la presencia de las siguientes alteraciones: masas bilaterales del octavo nervio craneal (provocando trastornos de audición y equilibrio), bien objetivables por los adecuados medios de imagen, un familiar en primer grado con NF2, y la reunión de al menos dos, de los criterios siguientes: presentar neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, u opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil. Entre sus manifestaciones se pueden encontrar la presencia de lesiones cutáneas. Sin embargo, estas no son lo suficientemente grandes ni alcanzan el número o la importancia que tienen en la NF1, por lo tanto no requieren de extirpación. Por otra parte, la sintomatología tiene lugar entre los 17 y los 22 años<sup>58</sup>, es infrecuente en niños (15-30% de los casos), generalmente se caracteriza por pérdida de audición, al principio unilateralmente y algunos años más tarde se hace bilateral. Además del schwannoma coclear<sup>59-61</sup>, puede observarse también schwannoma de otros nervios craneales, espinales y de nervios periféricos, meningiomas intracraneales de cualquier localización en la que haya meninges, algunos afectando a la zona de los nervios ópticos a los que pueden presionar y atrofiar, e intrarraquídeos, y algunos tumores del sistema nervioso central (SNC) de bajo grado que pueden malignizar (ependimomas y gliomas).<sup>62-64</sup>

Otras de las complicaciones de esta afección, puede ser la presencia de cataratas, anomalías retinianas, estrabismo, opacidad corneal, parálisis de los músculos oculomotores por un meningioma en la zona de clinoides anteriores o de la pared de senos cavernosos, hipertensión intracraneal o sintomatología neurológica por la presencia de meningioma o de otros tipos de tumores distintos al schwannoma y la atrofia muscular sectorial con neuropatía periférica, no relacionada con tumor concomitante.<sup>65-67</sup>

Entre los exámenes complementarios, se considera la resonancia magnética (RM) en T1 o en T2 y cuando es enriquecida con gadolinio, muestra con mucha claridad la presencia de los schwannomas en los ángulos pontocerebelosos y sus características, así como también los restos tumorales cuando se ha realizado previamente una extirpación incompleta. Son necesarios igualmente los estudios por audiometría para saber la evolución de los schwannomas, e incluso para detectarlos en fases tempranas, aún antes de ser muy notoria la sordera.<sup>67</sup>

Con respecto al tratamiento en el caso del schwannoma, se considera la cirugía directa sobre el schwannoma vestibular y la radiocirugía, cada uno con su indicación; así por ejemplo, la cirugía directa se considera cuando el tumor es voluminoso, con un tamaño superior a 3 cm de diámetro y, por tanto, sin opciones para la radiocirugía. Con respecto a las opciones quirúrgicas, éstas se eligen dependiendo de la zona del crecimiento tumoral, siendo las dos vías más utilizadas la translaberíntica y la suboccipital. El riesgo mayor de la cirugía lo constituye la alta posibilidad de daño a estructuras vecinas, especialmente nervios craneales como el facial, que suele estar englobado en el tumor y que es lesionado en un porcentaje elevado de casos, el neumogástrico, el glossofaríngeo, y en menor grado el hipogloso y el espinal. Los vasos sanguíneos, especialmente ramas de las arterias vertebrales, tampoco están

exentas de riesgos. El tronco cerebral también puede ser lesionado y/o afectado funcionalmente, tras la eliminación de una masa que lo comprima y a veces lo desplaza. Es frecuente la presencia de cefalea, mareo y/o vértigo, inestabilidad, nistagmus, estrabismo, y a veces problemas para la marcha tras la extirpación de un schwannoma del nervio vestibular. En muchos casos se complementa este tratamiento con radioterapia o con radiocirugía, por ejemplo, cuando existen residuos de masas tumorales inferiores a 30 mm en la extirpación parcial. En este sentido, la radiocirugía tiene como indicaciones que el tamaño del tumor tenga un diámetro inferior a 30 mm, que el paciente tenga pérdida de la audición por el oído ipsilateral, si existe riesgo de compresión del tronco cerebral o disfunción. Sin embargo, existe el riesgo de complicaciones neurológicas tras el tratamiento con la radiocirugía en la zona del nervio acústico, siendo la afectación del facial y del trigémino las más frecuentes, condicionado al tamaño del tumor y las dosis de radiación utilizadas. En el caso del meningioma que es el segundo más frecuente, tiene como tratamiento la cirugía, tanto en las lesiones intracraneales como en los espinales. La recurrencia del meningioma, sin embargo, es muy alta tras la cirugía pese a los avances en microcirugía experimentados en los últimos años. Como se mencionó anteriormente, los tumores pueden malignizarse y la probabilidad aumenta tras la radioterapia.<sup>58,67</sup>

**Conclusiones**

Ambas neurofibromatosis son enfermedades monogénicas con herencia autosómica dominante, la cual es de penetrancia completa, es decir, que se manifiesta en el fenotipo al encontrarse en el genotipo y las manifestaciones pueden aparecer en su mayoría en la infancia o en la adolescencia. La persona afectada de NF, tiene un riesgo del 50 % de transmitirla a sus

hijos, siendo la más frecuente en presentarse la NF1. La NF2 por su parte, es mas infrecuente y a diferencia de la anterior, puede no presentar manifestaciones a nivel de la piel, afectando principalmente los nervios craneales siendo el más notorio el vestibulococlear.<sup>7,15,57</sup>

Figura 1. . Tomografía corte axial de paciente masculino 7 años de edad con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 2. Se puede observar una imagen radiodensa próxima a globo ocular compatible con un shwannoma.



Figura 2. Tomografía corte axial de paciente masculino 7 años de edad con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 2.





## Referencias

1. Singhal D, Chen YC, Chen YR, Chen PK, Tsai YJ: Soft tissue management of orbitotemporal neurofibromatosis. *J Craniofac Surg.* 2013;24(1): 269-72
2. Singhal D, Chen YC, Fanzio PM, Lin CH, Chuang DC, Chen YR, et al: Role of freeflaps in the management of craniofacial neurofibromatosis: soft tissue coverage and attempted facial reanimation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(12):2916-22
3. Gerber PA, Antal AS, Neumann NJ, Homey B, Matuschek C, Peiper M, Budach W, Bölke E. Review Neurofibromatosis, *Eur J Med Res.* 2009;14:102-5.
4. Sapp JP, Eversole LR, Wysocky GP. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology.* 2ed. Missouri: Mosby; 2004;
5. Joseph H. Hersh, and the Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *PEDIATRICS* 2008; 121:633-42.
6. Fuentes RC, López RI. Neurofibromatosis Reporte de un caso. *Rev Med Hondur.* 2006; 74:86-9.
7. Castroviejo IP. Neurofibromatosis. 1ra ed. Madrid: Editorial Fundación Once; 2001. Disponible en: [http://www.sepeap.org/archivos/libros/NEUROFIBROMATOSIS/CD\\_Libro\\_Neurofibromatosis.pdf](http://www.sepeap.org/archivos/libros/NEUROFIBROMATOSIS/CD_Libro_Neurofibromatosis.pdf)
8. Beiro AC, Carvalho JF, Conte NN, Bastos NM, Scarso F J. Neurofibromatose: uma desordem hereditária: relato de caso de ocorrência em mãe e filha. *Rev Ciênc Méd Biol.* 2008; 7(2):193-7.
9. Listernick R, Charrow J. The neurofibromatosis. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
10. Gómez G, Fernández J, Martín R, Patiño B, López JL. Neurofibroma plexiforme en mucosa yugal: Presentación de un caso clínico. *Med Oral.* 2004; 9:263-7.
11. Tonsgard JH, Short MP, Yamini B, et al: Surgical treatment of neurofibromatosis, in Schmidek HH, Roberts DW (eds): *Schmidek and Sweet's Operative Neurosurgical Techniques, 5th Edition,* Amsterdam: 2006.
12. Jeyaretna DS, Oriolowo A, Smith ME, Watkins RM. Solitary neurofibroma in the male breast. *World J Surg Oncol.* 2007; 5:23-5.
13. Martínez Estrada V, Richaud Manificio C. Neurofibroma mixoide solitario. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2002; 11:97-100.
14. Albarrán F, Rodríguez M, Merelo V, Cervantes A, Garibay A. Neurofibroma solitario. Comunicación de dos casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004 May;13(2):99-102
15. Ahn, Sung K, Hyung J, Kim TH, Hwang SM, Choi EH, Lee SH . Intratumoral fat in neurofibroma. *Am J Dermatopathol.* 2002; 24: 326-9.
16. Inaba, Mayumi, Yamamoto, Tetsuji et al. Pigmented neurofibroma: Report of two cases and literature review. *Path Internal* 2001; 51: 565-9.
17. John D. Pfeifer, D. Ashley Hill, Carlos V. Ramos, Franz J. Wippold II, Louis P. Dehner. Meningioma presenting as an intraoral mass in a patient with neurofibromatosis type 1. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 898-901.
18. Singhal D, Chen YC, Seselgyte R, Chen PK, Chen YR: Craniofacial neurofibromatosis and tissue expansion: long-term results. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012; 65(7): 956-9.
19. Gutmann DH, Blakeley JO, Korf BR,

- Packer RJ. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22: 443–62.
20. Arun D, Gutmann DH. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17(2):101-5.
  21. Santana BP, Candia CR, Paredes CF, Quezada DF, García GJ. Neurofibromatosis tipo 1: Una entidad fascinante. Reporte de 4 casos y revisión de literatura. *Revista ANACEM* 2007; 12(1):52-5.
  22. Suárez GM, Pereira GG. Neurofibromatosis de von Recklinghausen en la niñez. *MEDISAN* 2010; 14 (5):719.
  23. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Seminars in Paediatric Neurology* 2006; 13(1):2-7.
  24. Felício ML, Liberalesso PB, Spinosa MJ. Neurofibromatose tipo 1: revisão atualizada dos critérios diagnósticos. *J Bras Med*. 2009; 96(6):11-5.
  25. Beltrán MA, Barría C, Contreras MA, Wilson CS, Cruces KS. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en una paciente con neurofibromatosis tipo 1. *Rev Méd Chile*. 2009; 137(9): 1197-200.
  26. García DR, Cervini AB, Pierini AM. Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 1. *Arch Argent Pediatr*. 2003; 101(2):127-32.
  27. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*. 2013; 108: 193–8.
  28. Nunes FT, Costa RP, Navarro FC. Von Recklinghausen's disease with urogenital manifestation. *Int Braz J Urol* 2005;31 (2): 153-4
  29. Munhoz EA, Cardoso CL, Tolentino ES, Centurion BS, Gonçalves ES, et al. Von Recklinghausen's disease - Diagnosis from oral lesion. *Neurofibromatosis I. Int J Odontostomat* 2010; 4(2):179-83.
  30. Alwan, S, Tredwell, SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin. Genet*. 2005; 67:378-90.
  31. Puiu I, Mustafa G, Niculescu C, Nicolescu V, Nastasie R et al. Von Recklinghausen's disease in child. A case report. *jurnalul pediatriei*. 2005; VIII: 31-2.
  32. Gupta S, Bhattacharya SK, Amatya U, Vinay KJ, Shyam BK. A case of von recklinghausen disease. *Nepal Med Coll J*. 2007; 9(1):1-4
  33. Evans DG. Are we ready for targeted early breast cancer detection strategies in women with NF1 aged 30-49 years? *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 3054–55.
  34. Parkes Weber F. Cutaneous pigmentation as an incomplete form of Recklinhausen's disease, with remarks on the classification of incomplete and anomalous forms of Recklinhausen's disease. *Br J Dermatol*. 1909; 21:3.
  35. Cutting L, Clements A, Lightman A, Yerby-Hammack P, Denckla M. Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: Rethinking nonverbal Learning disabilities. *LDRP*. 2004;19:11
  36. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, et al. [Neurofibromatosis 1: recommendations for management]. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2002; 9:49–60.
  37. Javier Moreno UJ. Transformación maligna de neurofibroma plexiforme mediastinal en un paciente con enfermedad de von recklinghausen. a propósito de un caso. *Med Int Mex* 2010; 26(4): 401-5.
  38. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of

- neurofibromatosis 1 in german children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141(1):71-4.
39. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005; 65:205-11.
  40. Noble F, Kornberg AJ, Elder JE, Delatycki MB. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 55-9.
  41. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1421-5.
  42. Wise J, Patel S, Shah J. Management issues in massive pediatric facial plexiform neurofibroma with neurofibromatosis type I. *Head & Neck* 2002; 207-11
  43. Valle R, Valencia V, Huamán MJ. Neurofibromatosis tipo 1 asociado a tumor maligno de la vaina de nervio periférico y a carcinoma de colon. *An Fac Med.* 2009;70(3):211-6
  44. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1. *Ann Intern Med.* 2006; 144:842-9.
  45. Merchán R, Cacabelos P, Delgado C, Alañá M. Neurofibromatosis con metástasis pulmonares en paciente con neurofibromatosis tipo1. *An Med Int.* 2008; 25(3):152.
  46. Hwangbo S, Kim J, Kim H, Kang C, Lee H. Two separated ileal adenocarcinomas in neurofibromatosis type 1. *Yonsei Med J.* 2007;48(6):1039-42.
  47. Gareth D, Evans R. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009 jun; 4:16:1-11
  48. Kalamarides M, Niwa-Kawakita M, Leblois H, et al. Nf2 gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev* 2002; 16:1060-5.
  49. Derlin T, Tornquist K, Münster S, et al. Comparative effectiveness of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Clin Nucl Med* 2013; 38: e19-25.
  50. Hagel C, Lindenau M, Lamszus K, et al. Polyneuropathy in neurofibromatosis 2: clinical findings, molecular genetics and neuropathological alterations in sural nerve biopsy specimens. *Acta Neuropathol (Berl.)* 2002; 104:179-87.
  51. Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, et al. Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 2002; 71:715-23.
  52. Sperfeld AD, Hein C, Schroder JM, et al. Occurrence and characterisation of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 2002; 125:996-1004.
  53. Slusarz KM, Merker VL, Muzikansky A, Francis SA, Plotkin SR. Long-term toxicity of bevacizumab therapy in neurofibromatosis 2 patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(6):1197-1204.
  54. Gareth D, Evans R, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet* 2000; 37:897-904.
  55. Plotkin SR, Albers AC, Babovic-Vuksanovic, Blakeley JO, Breakefield XO, Dunn CM. Update from the 2013 international neurofibromatosis conference. *Am J Med Genet A.* 2014; 164(12): 2969-78.
  56. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: the clinical spectrum and outcome of treatment. *Neurology.* 2003; 61:696-8.

57. Khachemoune A, Al Aboud K, Al Hawsawi K. Diffuse plexiform neurofibroma in a 13-year-old girl. *Dermatol Online J* 2003; 9(5): 23.
58. Murarescu DE, Luminita I, Mihailovici MS, Neurofibroma, Schwannoma or a hybrid tumor of the peripheral nerve sheath? *Rom J Morphol Embryol*. 2005; 46(2):113–6.
59. Harper JI, Trembath RC. Genetics and genodermatoses. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffith C eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. London: Blackwell Science; 2004. p.12.1-85.
60. Morrison H, Sherman LS, Legg J, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev* 2001; 15:968-980.
61. Shaw RJ, Paez JG, Curto M, et al. The NF2 tumor suppressor, merlin functions in Tac-dependent signaling. *Dev Cell* 2001;1:63-72
62. Singhal D, Chen YC, Tsai YJ, Yu CC, Chen HC, Chen YR, Chen PK. Craniofacial Neurofibromatosis: Treatment of the midface deformity, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2013; 42(5):595-600.
63. De Groot LJ, Jameson JL, Burger HG, Loriaux DL, Marshall JC, Melmed S, et al. *Edocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.; 2001.
64. Weiss SW, Goldblum JR: Benign tumors of peripheral nerves, in Weiss W, Goldblum JR (eds): *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4th Edition. St Louis: Mosby; 2001.
65. Andrews DW, Suárez O, Goidman HW, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50:1265-78.
66. Randhawa S, Van Stavern GP. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Curr Op Ophthalmol*. 2008; 19:445-53.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS PARA GRADUADOS**



- **Especialidad en Odontopediatría**
- **Especialidad en Endodoncia**
- **Especialidad en Cirugía Bucal y Maxilofacial**
- **Especialidad en Ortopedia Dentolabial y Ortodoncia**
- **Maestría de Biología Oral**

**Información:** Prof. Belkis Dommar, Directora de Estudios para Graduados. Universidad de Carabobo. Facultad de Odontología, Campus Universitario Bárbula. Pabellón 7. Municipio Naguanagua, Estado Carabobo. Apartado Postal 2005.

**Telf.: +58-0241-867.0074/ 867.3935 / 867.4103**