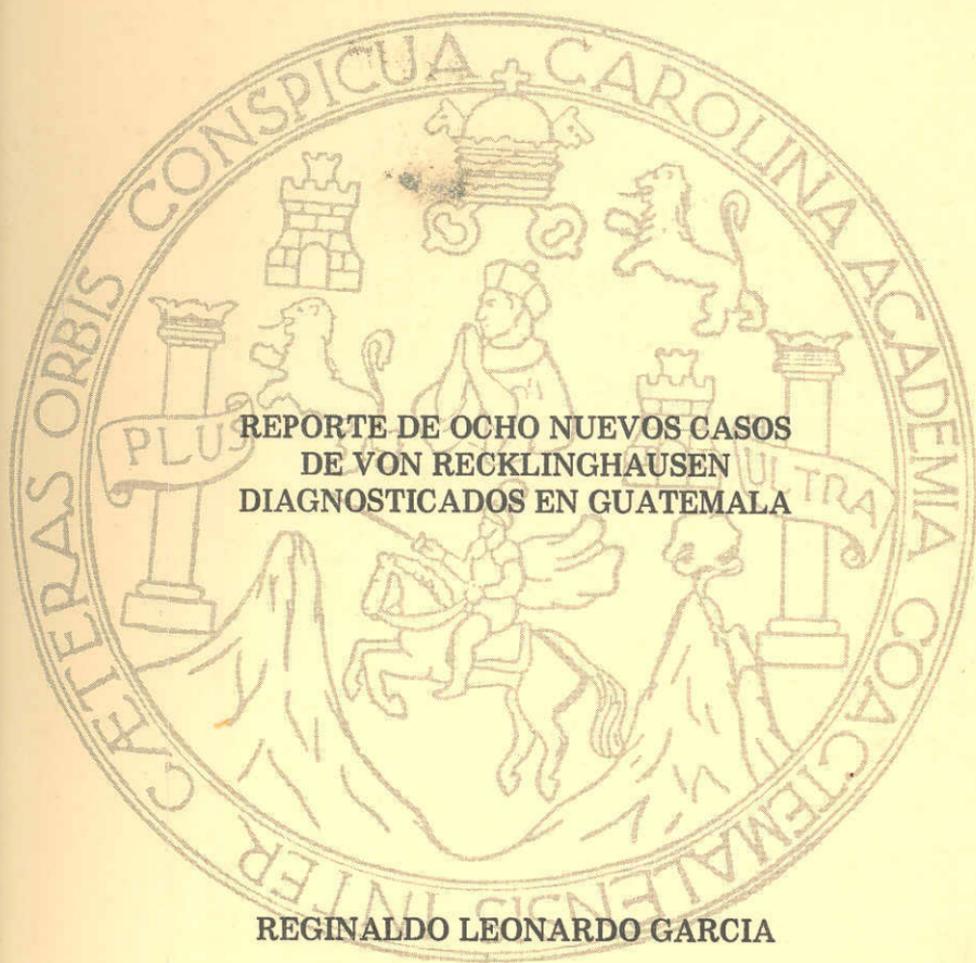


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



**REPORTE DE OCHO NUEVOS CASOS
DE VON RECKLINGHAUSEN
DIAGNOSTICADOS EN GUATEMALA**

REGINALDO LEONARDO GARCIA

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO
3. OBJETIVOS
 - a. Generales
 - b. Específicos
4. TEMA DE TRABAJO
 - a. Definición
 - b. Genética
 - c. Embriología
 - d. Clínica
 - e. Exámenes de ayuda diagnóstica
 - e.1 de laboratorio
 - e.2 de gabinete
 - f. Evolución de la enfermedad
 - g. Patología
 - h. Diagnóstico Diferencial
 - i. Tratamiento
5. MATERIAL Y METODOS
6. RESULTADOS
7. CONCLUSIONES
8. RECOMENDACIONES
9. BIBLIOGRAFIA

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Tengo el singular honor de someter a vuestra consideración mi trabajo de tesis titulado

NEUROFIBROMATOSIS: OCHO NUEVOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN GUATEMALA

Previo a obtener el honroso título de

MEDICO Y CIRUJANO

Dicho estudio de revisión de casos fue efectuado en los Hospitales Dr. Rodolfo Robles y Roosevelt de Guatemala. Con él, pretendo agregar a la casuística Nacional ocho nuevos casos de Neurofibromatosis; poniendo de manifiesto los rasgos de la enfermedad que con mayor frecuencia se presentan en los Guatemaltecos; así mismo proporcionar datos que ayuden a recordar fácilmente el Síndrome.

Dejo constancia de profundo agradecimiento al Dr. J. Rolando Sánchez C. por la orientación y asesoría en la presente tesis.

Honorables miembros del Tribunal Examinador recibid las muestras de mi consideración y respeto.

HE DICHO

INTRODUCCION

Durante la práctica de la Profesión Médica se deben recordar muchas sintomatologías, signos, datos de laboratorio de múltiples enfermedades con el objeto de poder hacer un análisis diferencial y dar un diagnóstico más exacto; nunca hay que menospreciar el valor de una buena historia clínica, siempre será de mucha utilidad, y finalizar con un examen físico completo.

Con el propósito de que esta tesis sea una fuente de información que proporcione una synopsis de la Neurofibromatosis, también llamada Enfermedad de von Recklinghausen; me propongo escribir los datos de más relevancia señalados por la literatura consultada y las historias clínicas revisadas.

Creo contribuir de esta manera a la investigación científica, con el afán de relacionar los parámetros del tema analizado, a través de una revisión de casos con pacientes de nuestro país tratando de observar si estas características, se dan todas o una parte de ellas en nuestros casos.

La Neurofibromatosis es clasificada como hereditaria, algunas veces con grotescos signos visibles reñidos con la estética, es fácil reconocerla cuando el Síndrome se presenta completo. Debe hacerse un estudio cuidadoso del paciente afectado y tener la visión futura de un pronóstico genético.

Es mi deseo que este trabajo sea satisfactorio y pueda servir en algo al mejor entendimiento y comprensión del Síndrome con sus implicaciones para el paciente, su descendencia y sus antecesores.

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Toda actividad humana tiene una justificación ya sea ésta de índole material o intelectual, científica o empírica.

Este trabajo es realizado para dar a conocer la secuencia conductiva de los diferentes signos y síntomas de un Síndrome poco estudiado en nuestro medio y que constituye, hasta el momento, una rareza puesto que son escasos los pacientes diagnosticados pese a que en la literatura se describe un caso por cada 3,000 nacimientos (promedio).

Acá se tratará de hacer una forma fácil de descripción para aprender y conocer de inmediato rasgos básicos y poder identificar dicho Síndrome.

Espero que el lector se dé cuenta de su importancia y quede satisfecho de su lectura.

OBJETIVOS

GENERALES

Proporcionar información sobre la casuística del Síndrome de Von Recklinghausen.

Recordar al Médico General las bases diagnósticas así como el comportamiento de dicha enfermedad.

Contribuir a los estudios científicos en nuestro medio.

Aplicar el método científico para la validez del estudio.

PECIFICOS

Analizar el número de casos diagnosticados como Síndrome de von Recklinghausen en los Hospitales Dr. Rodolfo Robles y Roosevelt.

Poner en evidencia las diferentes lesiones que acompañan al Síndrome en orden de frecuencia.

Edad más frecuente de consulta.

Sexo más afectado

Motivo de consulta relacionado con el diagnóstico de Neurofibromatosis .

Establecer por historia y exámen familiar el factor hereditario

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL HUMANO

1. Personal del archivo del Hospital Dr. Rodolfo Robles y Roosevelt.
2. Pacientes de los mencionados Hospitales
3. Personal Médico y Paramédico de los centros hospitalarios seleccionados.
4. Colaboración de los Drs. César Mishan y Julio Cabrera.

MATERIALES

1. Historias clínicas de los pacientes vistos.
2. Biblioteca General de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
3. Biblioteca de la Facultad de Medicina.
4. Biblioteca de Post-grado de Oftalmología.
5. Biblioteca del Hospital de Ojos y Oídos Dr. Rodolfo Robles.
6. Hoja de trabajo.

METODOS

1. Revisión de papeletas de pacientes diagnosticados como Neurofibromatosis o Síndrome de von Recklinghausen.
2. Tabulación de los datos obtenidos.
3. Aplicación del Método Científico en la revisión.

HOJA DE TRABAJO

DATOS GENERALES:

CASO No. _____ REGISTRO MEDICO _____

NOMBRE _____

HOSPITAL _____

SEXO M

F EDAD _____

ORIGINARIO DE _____

MOTIVO DE CONSULTA: _____

ANTECEDENTES: _____

MEDICOS _____

QUIRURGICOS _____

TRAUMATICOS _____

HEREDITARIOS _____

PARENTEZCO FAMILIAR CON EL PACIENTE:

MADRE TIA PRIMA SOBRINA ABUELA HNOS.

PADRE TIO PRIMO SOBRINO ABUELO HNAS.

OTROS ESPECIFICAR _____

HIPERTENSION ARTERIAL SI INTERVALO DE VARIACION
NO DE A:

GNOS

ANCHAS CAFE AU LAIT SI LOCALIZACION _____
NO

BROMAS SI
NO LOCALIZACION _____

EUROMA PLEXIFORME SI
NO LOCALIZACION _____

FTALMOS SI EXOFTALMOS SI PULSATIL SI
NO NO NO

LAUCOMA CONGENITO SI SOPLO ORBITARIO SI
NO NO

ELANOMAS SI
NO LOCALIZACION _____

MBIOS EN EL CAMPO VISUAL SI OJO AFECTADO OD
NO OS

GUDEZA VISUAL INICIAL _____
VALUACIONES POSTERIORES _____

ELINIZACION DE FIBRAS OPTICAS _____

USENCIA DEL TECHO SI ALARGAMIENTO DEL SI
E LA ORBITA NO NERVIO OPTICO NO

TROPION DE LA UVEA SI
NO

DIAGNOSTICO: _____

TRATAMIENTO:

BIOPSIA SI
NO

RESULTADO DE ANATOMIA PATOLOGICA _____

TRATAMIENTO POSTERIOR _____

RADIOGRAFIAS:

DE CRANEO	DAÑO OSEO	SI	<input type="checkbox"/>	TIPO DE DAÑO
		NO	<input type="checkbox"/>	

DE TORAX	DAÑO OSEO	SI	<input type="checkbox"/>	TIPO DE DAÑO
		NO	<input type="checkbox"/>	

DE HUESOS LARGOS	DAÑO OSEO	SI	<input type="checkbox"/>	TIPO DE DAÑO
		NO	<input type="checkbox"/>	

EVOLUCION DEL PACIENTE _____

TEMA DE TRABAJO

NEUROFIBROMATOSIS O SINDROME DE VON RECKLINGHAUSEN

Es una enfermedad heredo familiar congénita clasificada dentro de un grupo mayor de ellas conocido como FACOMATOSIS,* HAMARTOMATOSIS, DISPLASIA NEUROECTODERMICA o SINDROME NEUROECUTANEO CONGENITO (3) (6) (11) (13) (17), que consiste en signos visibles de áreas hiperpigmentadas de la piel (3)(13) más de seis y mayores de 1.5 cms. de diámetro (7) y/o nódulos subcutáneos (10) que pueden ser únicos (múltiples) llamados Neurofibromas (diseminados en todo el cuerpo).

GENETICA

El Síndrome de Von Recklinghausen es una alteración congénita, hereditaria, ocasionalmente familiar (15); mendeliano autosómica dominante (7) (11) (13) (22); con amplio grado de expresividad en signos y síntomas, un miembro de la familia puede presentar todos los signos mientras que otro sólo unos de ellos (7) (10) (13) (17); factores desencadenantes: a) embarazo (17), (13), b) traumas y enfermedades infecciosas (13); puede presentarse al nacer o hacerse aparente en la primera década de la vida, entre los dos y cinco años (16).

Los casos comunes (típicos) son esporádicos; su tasa de

* Del Griego $\varphi\alpha\tau\alpha\tau\alpha$ = Mancha matriz

mutación por gameto por generación es 1×10^{-4} (El más alto conocido para el hombre) y su frecuencia se estima en $1 \times 2,500$ a $3,300$ nacimientos (7) y/o $1 \times 2,000$ a $3,000$ nacimientos (6).

La oportunidad de transmisión es del 50o/o de un padre afectado a su descendencia. Si el gen mutante no se detecta, es no penetrante y será considerado como salto de generación, estos casos son menos severos en pronóstico (7) (10).

El hecho de ser un gen mutante es indicativo que se da como heterocigoto y una doble afección se da en estado Homocigoto.

El carácter dominante y recesivo se refiere al Fenotipo del individuo (7) (10) (22).

EMBRIOLOGIA

El desorden genético transmitido se refleja en una anomalía del tubo neuroectodermal (8) (15) del que se originan las estructuras a) Sistema Nervioso Central, b) Sistema Nervioso Periférico, c) Epitelio sensorial de los órganos de los sentidos. También se origina piel (uñas, pelo y glándulas sebáceas), capa de esmalte de los dientes y revestimiento epitelial de otros órganos; además la vesícula auditiva y la del cristalino (11). Este desorden incluye hasta la quinta generación (Frank 1947) (5), consiste en proliferación de las células de Schwann que recubren los nervios (vainas) (8) que arrastran melanocitos (8) del mismo origen, depositándolos en la periferia del tejido nervioso constituyendo las manchas café au lait y el crecimiento de los tumores (neurofibromas).

CUADRO CLINICO

La neurofibromatosis es un síndrome hereditario autosómico dominante que puede manifestarse de varias formas, desde el

nacimiento o la pubertad; el cuadro presenta una masa que se localiza preferentemente en la órbita (Neurofibroma) y que puede estar asociada a algunas tumoraciones múltiples diseminadas en el resto del cuerpo; de crecimiento lento y progresivo, con localización más común en uno de los ojos, incluyendo el párpado superior (lesión típica característica) que provoca Ptosis y anestesia de la piel de la frente y párpados, (es un signo excelente pero inconstante) (8).

Si la lesión es extensiva (Neuroma Plexiforme) se podrá provocar exoftalmos y buftalmos así como hemihipertrofia facial homolateral hasta la región temporal del cráneo, dando al paciente una grotesca deformidad de la cara.

Los neurofibromas pueden aparecer en una extremidad hipertrofiando los tejidos vecinos aumentando por ende el volumen de la misma lo cual se conoce como Elefantiasis Neuromatosa.

Se localizan en forma inmediata o tardíamente manchas pardo-rojizas de la piel, diseminadas en todo el cuerpo o en un área determinada; son pequeñas zonas maculares, con características definidas, son estigmas del síndrome en un número mayor de seis y con diámetros de 1.5 cms.; se han llamado manchas café au lait (manchas café con leche).

Al iniciar la Historia Clínica se conoce el antecedente familiar dando al paciente 50o/o de probabilidades de afección al haber sido engendrado por un padre afectado; ambos pueden manifestar uno o varios signos del síndrome. También puede establecerse antecedentes de retraso mental, epilepsia, o trastornos sistémicos que se asocian con su padecimiento.

Dentro de su evaluación médica encontraremos, uno o más neurofibromas localizados o diseminados, asociándose manchas café au lait y leve o extensiva deformidad del área donde esté el

neurofibroma. Generalmente es un ojo el afectado y entonces habrá deformidad de todos sus elementos o de pocos según la invasividad del tejido hipertrofiado. Se podrá encontrar: 1) baja de agudeza visual 2) exoftalmos 3) buftalmos 4) gliomas del nervio óptico y otras estructuras del globo ocular 5) glaucoma congénito 6) opacidad de la córnea 7) cataratas 8) ceguera unilateral 9) fibras mielinizadas. Luego se hará el diagnóstico diferencial del caso.

A través de los análisis de laboratorio y gabinete se tratará de establecer, estado general del paciente, existencia de tumores en otros órganos y daño óseo secundario.

Después de hacer el estudio pertinente sobre la severidad del caso, tomando en cuenta vascularización del tumor, se ofrecerá cirugía menor (biopsia del tejido afectado) para confirmar el diagnóstico. Algunos autores recomiendan cirugía plástica paliativa, otros sólo observación pues siempre existe la posibilidad de recidiva y degeneración maligna del área operada.

Por último se tendrá al paciente bajo control con citas periódicas para conocer su evolución y de ser posible investigar personalmente el resto de familia que se encuentre afectado.

CLINICA

Bases para el diagnóstico

1. Neuroma Plexiforme
2. Neurofibromas diseminados
3. Manchas café au lait
4. Malformaciones óseas
5. Gliomas del Nervio Optico y Cerebro

El Neuroma Plexiforme es una neoformación difusa del endoneuro de los nervios en el tejido subcutáneo. Está formado por los troncos nerviosos gruesos y enroscados localizándose por lo general en la cabeza y el cuello. Algunas veces aparece una proliferación blanda de tejido conjuntivo que aumenta el volumen de una área determinada (forma especial de elefantiasis) puede darse megacolon, apéndice gigante (2).

Es una lesión que está al nacer y crece lentamente incrementándose velozmente en la pubertad (5) su textura acordonada se asocia con hipertrofia del tejido celular subcutáneo, aparece en el párpado superior extendiéndose por la fosa temporal, a menudo con falta o crecimiento excesivo del hueso subyacente; envuelve todo un lado de la cara. Cuando esto sucede se denomina Elefantiasis Neuromatosa (10) (20), lesión típica ocular de la Neurifibromatosis, es altamente vascularizada (5) (20). Los párpados están engrosados y pueden convertirse en masas grandes y alargadas de cuerda fibrosas y tumores provocando Ptosis palpebral con grotesca deformidad de la cara (Hipertrofia facial homolateral) (11) (12) (20).

Los Neurofibromas también se les llama SCHWANOMAS,* NEUROLIMOMAS (10), NEURINOMA y HAMARTOMATOSIS (11).

Pueden dividirse en: 1) Neurofibromas cutáneos (2) Neurofibromas de los troncos nerviosos subcutáneos y profundos (2).

Los Neurofibromas cutáneos suelen ser únicos, firmes, nodulares, tamaño variable, lisos, redondos o lobulados, blandos o duros (2) (10) a menudo muy dolorosos (2) se pueden oprimir en el tejido celular subcutáneo y regresar a su posición inicial (pulsador de timbre) al suspender la presión sobre él (10) (13); son de crecimiento lento y progresivo, pueden permanecer estacionarios y exacerbarse en la pubertad, pueden envolver los nervios por una considerable

distancia y emergen alrededor del tejido dérmico.

La piel que recubre el tumor puede ser generalmente normal o pigmentada, a veces adherida a planos profundos de la masa (10) (16). A menudo están encapsulados y circunscritos en dermis y tejido celular subcutáneo (5) (11). Son tumores benignos de tejido conectivo que crecen de las vainas de los nervios periféricos (4) y craneales (11) sobresaliendo en la piel (4).

Parece afectarse, en cierto grado, todos los elementos que componen el nervio, posiblemente por deficiencia de la función aislante de la vaina de Schwann (13). Los tumores de vainas nerviosas no son descubribles en los primeros años de la vida. La mayoría son asintomáticos (10) a menos que por su tamaño y localización comprometan las estructuras vecinas y provoquen molestias (10).

Por el hecho de existir múltiples neurofibromas cutáneos en todo el cuerpo ha dado lugar a llamar el Síndrome de Von Recklinghausen como MOLUSCO FIBROSO (2). Es importante considerar que se habla de una Neurofibromatosis vascular, según Feyter (16) se trata de una Neurofibromatosis genuina; Reubi (16) dice que es una vasculopatía peculiar de la Neurofibromatosis, lo cual considero más lógico dado que también puede estar afectado el tejido vascular.

Los tumores de troncos nerviosos subcutáneos son menos frecuentes que la forma cutánea, tienden a malignizarse; se describen como Neurosarcoma o Sarcoma Neurógeno (2).

La localización más común y típica es en los párpados y órbita (10) (11) (13) (16) (20) ocasionalmente accesible a la palpación en esta última (9). La más frecuente son ramas de los nervios cutáneos, tronco nervioso del tórax, plexo braquial y lumbar, extremidades (2).

También hay intracraneales, pero son del todo raros (11) aún así se describe el octavo par craneal como el más afectado a nivel del ángulo cerebelo pontino (2) (10) (20). (Neuroma Acústico).

Hay Neurofibromatosis en el nervio óptico, con participación vascular intensa (4) (11) (13), retina, quiasma, hipotálamo (20), iris (Nuger y Petruscka) (4) (13), córnea, esclera, coroides, cuerpo ciliar (12), conjuntiva bulbar y tarsal (4) (12).

La localización en el mediastino posterior se inicia de los nervios periféricos de la médula espinal extendiéndose por los agujeros intervertebrales, pudiendo producir compresión medular, formando una gran masa (Tumor en reloj de arena) (10). Algunos autores opinan que este tumor no se asocia a Neurofibromatosis generalizada (14).

Se ha reportado localización en vulva, tubo digestivo, esqueleto; raramente en el motor ocular común y externo (13).

Las Manchas café au lait son áreas de hiperpigmentación pardo-rojizo que semejan lunares (2), con bordes irregulares y definidos, no se decoloran a la presión, diseminadas en varias áreas del cuerpo debiendo ser un número mayor de seis y diámetro de 1.5 cms. (7) (10) (13), maculares, apareciendo simultáneamente con los Neurofibromas. Estas pueden ser única manifestación de la Enfermedad de Von Recklinghausen (22).

Como Regla: "La única evidencia de Neurofibromatosis en niños pueden ser las manchas café au lait". Deberá recordarse que tiene una amplia forma de expresividad y por lo tanto pueden aparecer como signos únicos (1); al igual que los Neurofibromas o alguna malformación ósea (Osteítis Fibrosa) (2) (22).

En un estudio reportado de 50 casos (Mortada (16)) se presentaron las manchas café au lait de distribución generalizada en 70o/o y Neurofibromas de la piel 50o/o. Consideran que los signos pueden presentarse al final del primer año de vida pero se considera que se manifiestan mejor durante la pubertad (12) (16).

MALFORMACIONES OSEAS

Estas parecen resultar de un defecto en el desarrollo del hueso pero en otros casos puede estar relacionado con la proliferación neurofibromatosa (10) (20). Estas se dan en el esqueleto frecuentemente en niños (10) y particularmente en la bóveda craneal.

En el esqueleto tenemos cifoescosis, se puede incluir cifoescosis neurógena y puede presentarse espina bifida; anomalías vertebrales y gigantismo local. Anormalidades y defectos del contorno de los huesos largos (quistes óseos periósticos y subperiósticos), pseudoartrosis de la tibia (4) (10) (12) (13) (16).

En la bóveda craneal se presenta la característica deformidad de las estructuras óseas prequismáticas como lo es el alargamiento del foramen óptico. Defecto de la pared de la órbita, con herniación del cerebro, cielo y punto. La erosión o ausencia del desarrollo de los huesos del piso de la órbita pueden dar exoftalmos pulsátil por transmisión del pulso craneal al ojo y contenidos orbitales: agenesia de una parte del hueso esfenoides.

Se han descrito agrandamientos de las fisuras normales y pequeñas aberturas de la órbita y foramen.

Las alas mayor y menor del esfenoides ausentes del lado afectado, hueso sigomático delgado (5) (10) (12) (13) (16) (19) (20). Hay alargamiento de la silla turca (4-16).

Se describe hipertrofia del maxilar superior y borde alveolar con distorsión del crecimiento dental, expansión significativa de la fosa craneal media lado izquierdo (20). De igual forma (Mortada (16)) hace notar hemangiomas y Myeloma en su revisión de casos. Anotó que los cambios óseos de órbita estuvieron ausentes en el 60o/o de los casos y fueron congénitos desde el nacimiento 20o/o.

En resumen en la bóveda craneal se describe:

1. Agenesia completa, más frecuente del hueso temporal u Occipital.
2. Defecto erosivo en el hueso contiguo al neurofibroma que mide por lo general de 5 a 15 mm.
3. La formación quística es menos frecuente.
4. Lesiones óseas por invasión neoplásica, y su transformación secundaria.
5. Alargamiento de los diámetros orbitales y ocasionalmente engrosamiento excesivo del hueso subyacente al neurofibroma. (9) (10) (12) (16).

El tipo de lesión ósea es de la forma Osteítis Fibrosa Quística o Displasia Fibrosa (1) (2) (10) (12).

En la literatura consultada se describen las lesiones óseas como deformidad de los huesos o agenesias a consecuencia de poca cantidad de calcio existente en la economía o su malformación hística, a lo que se asocia en el hiperparatiroidismo u otro problema hormonal glandular también es descrita como Enfermedad de von

Recklinghausen u Ostitis Fibrosa Quística (1) (2) (17) (22).

GLIOMAS CEREBRALES Y NERVIIO OPTICO

La complicación de las estructuras oculares más frecuente es el glioma del nervio óptico, probablemente el 10o/o a 20o/o de ellos se asocian con los del quiasma óptico; pequeño porcentaje de pacientes tienen gliomatosis de la ruta óptica anterior y casi todas las lesiones se hacen aparentes en menores de 12 años (se consideran hamartomas no neoplásicos).

Si el tumor envuelve el nervio óptico inmediatamente por detrás de la lámina cribosa puede dar apariencia de papiledema o tumor de la cabeza del nervio óptico.

Los gliomas del nervio óptico son tumores de crecimiento lento derivados de células astrocíticas y oligodendrocíticas.

Hay una elevada incidencia de gliomas malignos y meningiomas.

El 10o/o de los casos con gliomas del nervio óptico están en la Neurofibromatosis. (3) (4) (6) (10) (17) (18) (20).

ASOCIACIONES

El Glaucoma congénito ipsilateral ocasionalmente acompaña al párpado neurofibromatoso, hay pérdida unilateral de la visión, atrofia óptica, leve proptosis que se asocia con pulso del globo ocular sincrónico con el pulso radial (4) (6) (20). También puede haber Glaucoma Congénito acompañado de buftalmos monocular, y astrocitomas en el fondo de la retina que aparecen como hemiesferas refráctiles (4) (10) (11) (12) (13) (18).

El buftalmos se considera como expresión primaria del gigantismo regional posiblemente por resultar el problema óseo (10) (12) (13) hay también exoftalmos unilaterales eventualmente pulsátil.

Se asocia bilateralmente el neuroma del nervio acústico con mucha frecuencia (4) (20) así como clara asociación del glioma del nervio óptico con envolvimiento bilateral (Davis (11)).

Se reporta incidencia de Feocromocitoma (10) (20), menos del 5o/o de los casos publicados han sido en niños (17), 20o/o bilaterales

(17). Existe la opinión de que el 50o/o de pacientes con Feocromocitoma presentan Neurofibromatosis. La coexistencia de Neoplasia tiroidea hace tiempo que se reconoce, siendo el tipo Medular la clasificación de la Neoplasia; también se ha descrito hiperplasia paratiroidea (2-17).

Se ha reportado un caso asociado a Embriotoxon Posterior y otro en el cual coexistió Feocromocitoma, Glioma del Nervio óptico y Neurofibromatosis (4-6).

EXAMENES DE AYUDA DIAGNOSTICA

DE LABORATORIO

- 1) Detectar el AVM (ácido vanil mandélico) para determinar Feocromocitoma asociado. (6).
- 2) Hematología, heces y orina para tener una visión general del estado del paciente.

DE GABINETE

- 1) Placas Radiográficas
 - a) De cráneo y cara, para ver el estado óseo del foramen óptico, silla turca, huesos esfenoides, occipital, temporal y frontal (9) (12) (20).
 - b) De tórax para tratar de visualizar tumores del mediastino.
 - c) De huesos largos para ver estado estructural de las tibias (arqueamiento) por displasia fibrosa (12).
- 2) Arteriografía Carotídea Bilateral en busca de tumores

localizados en continuidad con la órbita, aneurismas y agrandamientos arteriales o Neurofibromatosis vascular (5-12).

EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

Se presenta más frecuente en la primera década de la vida, de progresión lenta, pueden aparecer inicialmente sólo algunos signos, presentándose otros más tarde. Existe la posibilidad de surgir únicamente un tumor aislado o deformidad ósea o manchas café au lait sin otra manifestación, ser vistos en un examen médico rutinario sin diagnosticarse como von Recklinghausen.

Durante la pubertad tienden a exacerbarse; el embarazo, los traumatismos y las infecciones también empeoran el cuadro. Pueden existir grandes deformaciones de los sitios donde se localizan los tumores y producir también daño en las estructuras óseas vecinas aumentando el problema del paciente.

En la vida adulta tiende a ser estacionaria y en la vejez algunas veces la Sintomatología decrece.

La Cirugía es paliativa ya que el tumor tiende a recidivar y presentar degeneración maligna. La radiación no está aceptada ante la resistencia de la lesión. En casos como el Molusco Fibroso se limitará a la observación del paciente, con la esperanza de que se produzca una detención del proceso.

PATOLOGIA

NEUROFIBROMAS:

No destruyen los nervios de los cuales crecen (13), pueden variar de firmes a suaves cuando ocurre degeneración quística. Sus núcleos generalmente largos y delgados, con una matriz fibrilar en

forma sólida (Antoni A), a veces focos hialinizados pueden aparecer (cuerpos de Verocay). Una degeneración mucosa de tejido conectivo con apariencia de microquistes son característico de la forma suave (Antoni B) (11).

Hay haces de fibras disponiéndose en número variable de células fusiformes (11), sobre-puesto a este tejido hay cantidad variable de tejido Neurofibromatoso con empalizadas y remolinos. Las fibras nerviosas atraviesan la masa tumoral, la estructura reticular (malformación) a menudo experimenta degeneración hialina gela tiniforme (13).

Los fibromas pueden experimentar degeneración maligna sarcomatosa (2) (13) (17), hay opinión de que ésta es excepcional (5) aunque otros opinan que es 60/o (16) y 100/o (10).

El Neurilemoma de la órbita no se asocia con Von Recklinghausen en los adultos.

NEUROMA PLEXIFORME

El Neuroma Plexiforme es engrosamiento de cordones nodulares de tejido nervioso que se compacta con una masa de tejido conectivo. En el individuo afectado por Neurofibromatosis ocular se ve hiperplasia difusa de los elementos neuroectodermales localizados en iris, coroides, esclera, córnea, nervio óptico y órbita (12).

Histológicamente es hipertrofia de todos los elementos celulares del tronco nervioso (5).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial deberá hacerse con todas las causas de pérdida de la visión, en especial ceguera unilateral, defectos en

campos visuales, atrofia óptica, papiledema, estrabismo, proptosis, alargamiento del foramen óptico, deformidad de la silla turca (en forja de J) (19).

De los síndromes clasificados en la Facomatosis, los Gliomas, Neurilemomas principalmente del adulto, el cual no es asociado a Von Recklinghausen cuando aparece en la órbita (16).

De la Tuberosis Esclerosa pues además de tener Hamartomas del riñón, corazón, pulmón y otros tejidos corporales, presenta gliomas de cerebro y retina, manchas café au lait (20) adenoma cebáceo, deficiencia mental, epilepsia (3) y parches verde brillante (localizados en la región lumbo sacra y elevados sobre la piel).

El cuadro radiográfico de cráneo revela piedras cerebrales que son relacionadas con plaquetas escleróticas (20).

De la Angiomatosis de la retina y cerebelo por tener hamartomas angiomatosos, además hay ataxia, nistagmo, jaqueca, náusea, vómito y papiledema.

De la Angiomatosis Encefalotrigeminal por presentar Nevus Fameus, angioma ipsilateral de las meninges y cerebro, hemangioma coroidal ipsilateral, glaucoma congénito ipsilateral, ataques súbitos Jacksonianos contralaterales; además hay pequeña evidencia de ser hereditaria (20).

De los Gliomas por ser vistos en la primera década de la vida (3) (11) presentar exoftalmos, atrofia óptica, pérdida unilateral de la visión, borramiento del disco óptico con tumores sobre la cabeza del nervio. Puede haber nistagmo vertical unilateral, a veces ambliopía. Presenta alargamiento del foramen óptico y deformación en calabaza de a silla turca. Son de mal pronóstico.

De los Neurilemomas descartándolos por biopsia del tejido afectado.

El diagnóstico definitivo será dado en el informe de anatomía patológica.

TRATAMIENTO

Basados en el tipo de tumor y las características que lo rodean 1) Multiplicidad del tumor 2) Vascularización 3) recidiva 4) degeneración maligna 5) insensibilidad a la radiación, debemos optar por decidir entre las dos escuelas existentes.

Una de ellas es observación del paciente y la otra efectuar Cirugía Plástica Paliativa para mejorar el aspecto cosmético, excluyendo el Molusco Fibroso.

También se realiza Cirugía decompresiva de aquellas estructuras que se encuentren afectadas por la proliferación celular y el aumento de volumen del tumor. No se debe olvidar que la Cirugía en General influye en la recidiva y la malignización de estos tumores, haciendo un pronóstico malo de la Enfermedad de von Recklinghausen.

En realidad se piensa que no existe tratamiento quirúrgico de valor para este Síndrome; por lo tanto debe notarse los riesgos operatorios de una biopsia necesaria para el diagnóstico definitivo.

Cabe mencionar que estos tumores no responden satisfactoriamente a la radioterapia.

De los Neurilemomas descartándolos por biopsia del tejido afectado.

El diagnóstico definitivo será dado en el informe de anatomía patológica.

TRATAMIENTO

Basados en el tipo de tumor y las características que lo rodean 1) Multiplicidad del tumor 2) Vascularización 3) recidiva 4) degeneración maligna 5) insensibilidad a la radiación, debemos optar por decidir entre las dos escuelas existentes.

Una de ellas es observación del paciente y la otra efectuar Cirugía Plástica Paliativa para mejorar el aspecto cosmético, excluyendo el Molusco Fibroso.

También se realiza Cirugía decompresiva de aquellas estructuras que se encuentren afectadas por la proliferación celular y el aumento de volumen del tumor. No se debe olvidar que la Cirugía en General influye en la recidiva y la malignización de estos tumores, haciendo un pronóstico malo de la Enfermedad de von Recklinghausen.

En realidad se piensa que no existe tratamiento quirúrgico de valor para este Síndrome; por lo tanto debe notarse los riesgos operatorios de una biopsia necesaria para el diagnóstico definitivo.

Cabe mencionar que estos tumores no responden satisfactoriamente a la radioterapia.

SEXO

Número de casos	sexo	o/o
6	masculino	75
2	femenino	25

En este estudio el sexo masculino fue el más afectado pero deberá recordarse el aspecto genético (7-22) de transmisión que es autosomal dominante y no ligado al sexo.

ORIGEN

Caso No.	Lugar de origen	rural	urbana
1	Huehuetenango	1	
2	Ciudad Capital		1
3	Retalhuleu	1	
4	El Quiché	1	
5	Ciudad Capital		1
6	Quezaltenango	1	
7	Salamá	1	
8	Morales Izabal	1	
		6	2
Porcentaje		75o/o	25o/o

Se puede observar que el 75o/o de los casos son del área rural pero debe considerarse que esta población es de mayor número de individuos.

1	Abultamiento del ojo izquierdo, crecimiento progresivo; no mira.	Neurofibromatosis de la órbita izquierda	1) Neurofibroma 2) Neurilemoma
2	Masa en el párpado superior derecho de cinco años de evolución.	Neurofibromatosis Ptosis ocular derecha	1) Osteoma 2) Neurofibroma
3	Masa en párpado superior izquierdo que creció desde el nacimiento con períodos de secreción purulenta.	Neurofibromatosis.	1) Neurofibroma
4	Desde hace ocho años le dio mal de ojo derecho y le inició crecimiento del mismo	Neurofibromatosis	1) Neurofibroma 2) Lipoma
5	Deformidad del lado derecho de la cara	Fibrodisplasia ósea Neurofibromatosis	1) Neurofibroma
6	Pequeña masa en el lado izquierdo de la tiroides y región umbilical inferior.	Síndrome de Von Recklinghausen	1) Neurofibroma Plexiforme
7	Ojo derecho más grande que el izquierdo	Síndrome de Von Recklinghausen Glaucoma Congénito derecho	1) Neurofibroma Plexiforme

Caso	Motivo de consulta	Diagnóstico	Anatomía Patológica
8	Edema y dolor constante en miembro inferior derecho	Neurofibroma del tercio inferior de pierna derecha Miositis Proliferativa	1) Neurofibromatosis 2) Neurofibrosarcoma

Todos los motivos de consulta fueron por deformidad en el ojo afectado excepto el último caso que presentó deformidad en una extremidad.

Un autor opina que 1/3 de los casos se descubren por accidente sin tener síntomas otro tercio por consulta cosmética y el resto por Síndromes Neurológicos (10).

HISTORIA FAMILIAR

Caso	Historia Familiar	Parentezco con el paciente	Hallazgos
1	—	—	—
2	—	madre	Manchas café au lait y neurofibromas diseminados en todo el cuerpo
3	—	—	—
4	—	—	—
5	—	—	—
6	—	?	?
7	—	—	—
8	—	—	—

Respecto a este importante parámetro considero que no se hizo las anotaciones pertinentes en la papeleta. Posiblemente no se interrogó sobre los antecedentes familiares del paciente.

En un caso se logró determinar antecedentes familiares del síndrome.

MANCHAS CAFE CON LECHE

Caso No.	Manchas café au lait	Localización
1	+	abdomen y piernas
2	+	abdómen y tórax
3	+	diseminadas en todo el cuerpo
4	+	diseminadas en todo el cuerpo
5	+	diseminadas en todo el cuerpo
6	+	en el tórax
7	+	diseminadas en todo el cuerpo
8	+	cara, tórax y abdomen

Las lesiones de la piel se encontraron en el 100o/o de los casos; 50o/o de los cuales las presentaron diseminadas en todo el cuerpo.

NEUROFIBROMAS

Caso No. Neurofibroma Localización

1	+	órbita izquierda, supraclavicular izquierda, dorso del tórax y mastoides izquierda.
2	+	párpado superior derecho, ectopion de la uvea iris del ojo derecho.
3	+	párpado superior izquierdo
4	+	párpado superior derecho, región temporal derecha, iris ojo derecho
5	+	Temporo parietal derecha, párpado superior derecho, iris ojo derecho
6	+	Neuroma Plexiforme en párpado superior derecho. Lado izquierdo de la tiroides, región umbilical inferior derecha.
7	+	Frontal derecha y supraclavicular derecha.
8	+	Tercio inferior de pierna derecha y región dorso lumbar.

Al igual que las lesiones hiperpigmentadas de la piel, el 100o/o de los pacientes presentaron neurofibromas visibles. Ningún caso los presentó en el cerebro, nervio óptico o retina; tampoco hubo mielinización de las fibras del nervio óptico.

CLAUCOMA CONGENITO EXOFTALMOS Y OTRAS

LESIONES OCULARES PRESENTES

Caso No.	Glaucoma Congénito	Exoftalmos		Otras lesiones oculares presentes	Localizac
		pulsa	no pulsa		
1	-	-	x	ptosis, exotropia, cristalino opaco, parálisis del recto interno	ojo izqui
2	-	-	-	Opacidad de formas variadas de la cápsula posterior del cristalino	ojo derec
3	-	-	-	---	---
4	-	-	-	Proptosis y baja de agudeza visual	ojo derec
5	x	-	x	Ptosis, elefantiasis, vascularización de la cornea, opacidad del cristalino, pupila amaurótica, ceguera	ojo derec
6	-	-	-	---	---
7	x	-	-	Proptosis, Elefantiasis Neuromatosa, cornea opaca, tensión ocular elevada	ojo derec
8	-	-	-	---	---

El 25o/o de los casos presentaron Glaucoma Congénito y en igual porcentaje presentaron Exoftalmos no pulsátil.

La Ptosis y opacidad del cristalino la presentaron el 50o/o de los casos. Un caso con tensión ocular elevada. Tres casos sin hallazgos oftalmológicos.

DEFORMIDADES OSEAS

Caso No.	Deformidad	Localización	Rx
1	-		tórax y cara son normales
2	+	Cráneo, silla turca en J, forámen óptico agrandado. Suturas orbitarias separadas anormalmente. Destrucción ósea a nivel de la escama temporal derecha. Adelgazamiento del piso superior de la órbita. Destrucción de región ósea fronto parietal derecha que se expande a expensas de la tabla interna con pérdida de substancia ósea.	cara normal cráneo anormal tórax y cráneo normales cráneo normal
3	-		tórax y cráneo normales
4	-		cráneo normal
5		Cráneo: osteodistrofia fibrosa, destrucción quística deformando región derecha del ala mayor del esfenoides. Desplazamiento lateral de la escama del temporal, elevación del ala menor del esfenoides; desmineralización de los huesos frontales vecinos a la zona de desplazamiento. Agrandamiento del foramen óptico engrosamiento del arco sigomático, cambios óseos internos	Cráneo anormal tórax normal Huesos largos Nls.

REVISION DE OCHO NUEVOS CASOS DIAGNOSTICADOS
COMO SINDROME DE VON RECKLINGHAUSEN EN GUATEMALA.

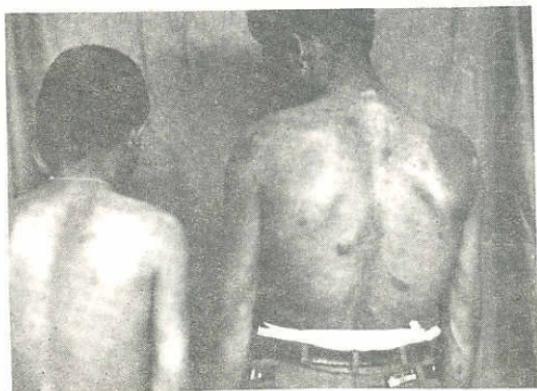


Foto No. 1

Ilustra la transmisión hereditaria del Síndrome, nótese los múltiples neurofibromas y manchas café au lait diseminados en el dorso del tronco del padre. El niño presenta las manchas en menor cantidad.



Foto No. 2

Además de las manchas cafés, el niño presenta deformidad del lado izquierdo de la cara (Neuroma Plexiforme).



Foto No. 3

Corresponde a uno de los pacientes bajo estudio, presenta ptosis y deformidad de la cara. Bajo el párpado superior hay una masa de ± 4 cms. de diámetro, lobulada, dura, móvil, poco dolorosa, moderadamente vascularizada.



Foto No. 4

Caso No.	Deformidad	Localización	Rx
6	-		tórax normal
7	-		Cráneo, tórax y huesos largos normales
8	-		tórax y cráneo normales.

El 25o/o presentaron cambios óseos detectados. Un caso presentó muchas de las características del Síndrome.

CASO ESPECIAL2

DG. Oscar P.S. de 3 años 10 meses, masculino, originario de esta Ciudad.

MC. Refiere la madre del paciente que a la edad de tres meses un pollo le picó el ojo derecho al niño, a los dos años inició edema del párpado superior derecho y bastante lagrimeo; luego apareció una masa en dicha región, el crecimiento de la masa fue progresivo al igual que el edema a tal grado que produjo deformidad de la cara.

ANTECEDENTES:

El niño es producto de embarazo a término y parto normal con asistencia médica especializada; pesó al nacer 7 lbs. 14 onzas. No se encontraron defectos físicos. La madre presenta Fibroma Molluscum y manchas café au lait diseminadas en todo el cuerpo.

EXAMEN FISICO:

Se encontró asimetría facial con tumefacción en área temporal derecha, edema del párpado superior derecho y ectropión del inferior.

DIAGNOSTICO:

Osteoma Temporo Frontal Derecho.

EXAMENES PARA EL DIAGNOSTICO:

Arteriograma Carotideo Derecho (Lesión que destruye región ósea fronto-parietal derecha y que se expande a expensas de la tabla interna y con pérdida de la sustancia ósea. Hay desplazamiento de la rodilla de la cerebral media que la empuja hacia arriba y a la línea

media. No hay evidencia de Neurofibroma Vascular) Rx de cráneo (Silla turca aumentada de tamaño con erosión de su dorso; desproporción entre el tamaño de la bóveda craneal y maciso facial).

I.C. Tumor intra o supra ciliar. Rx de cara (Orbita derecha: Asimetría en región frontal derecha con reacción ósea. Silla turca grande y en forma de J, suturas anormalmente superadas).

Agujeros Opticos: (Hay signos de insuflación de la fosa orbitaria derecha y agrandamiento del agujero óptico del mismo lado).

TRATAMIENTO:

Craneotomía (Craneotomía Temporal Derecha: Se encuentra quiste aracnoideo y destrucción ósea a nivel temporal derecho y patología orbitaria derecha).

Luego se efectúa Operación de Nafziger (Se hace decompresión orbital y se encuentra adelgazamiento del piso superior de la órbita).

Anatomía Patológica reporta Osteocondroma.

Evaluated tres años después se encontró deformación hemicraneana derecha, elefantiasis, párpado superior ojo derecho bastante engrosado y con Neurofibromas, Ptosis que cubre medio área pupilar, pupila con buena respuesta a la luz, ectropión de la uvea en región nasal superior. Papila derecha más pálida que la izquierda, Neurofibromas en el iris, opacidad en formas variadas en la cápsula posterior del cristalino.

OS: Normal.

Se agregan manchas café au lait en abdomen y tórax

R.C. Síndrome de von Recklinghausen. Se toma biopsia y el resultado de Anatomía Patológica es: Neurofibromatosis.

El paciente continúa evolucionando lentamente.

CASO ESPECIAL₅

DG. Ana P.V. de 6 años 8 meses, femenino, originaria de esta Ciudad.

MC. Deformidad del lado derecho de la cara, desde el nacimiento.

HCl. Refiere la madre que la niña nació con deformidad del lado derecho de la cara, una masa subcutánea en región temporoparietal del mismo lado, ojo saltado y manchas cafés diseminadas en todo el cuerpo.

ANTECEDENTES:

Nació de embarazo a término, pesó 8 lbs., con asistencia hospitalaria. No hay antecedentes familiares de la Enfermedad.

EXAMEN FISICO:

Inspección: Deformidad del lado derecho de la cara, exoftalmos, masa en región temporoparietal derecha que a la palpación es blanda, móvil, no dolorosa, no adherida a planos profundos, con diámetro de 0.5 cms. Múltiples manchas café au lait diseminadas en todo el cuerpo.

Evaluación Oftalmológica: OD: Elefantiasis, Neuroma Plexiforme con mal desarrollo del párpado superior derecho, buftalmos, glaucoma congénito, neurofibromatosis del iris, catarata,

vascularización de la córnea, ptosis palpebral, ceguera e hidrocefalia.

OS: gruesamente normal.

DIAGNOSTICO:

Fibrodisplasia Osea.

Neurofibromatosis

EXAMENES PARA EL DIAGNOSTICO:

Rx de cráneo y cara (Osteodistrofia fibrosa, desnutrición quística deformando la región derecha del ala mayor del esfenoides, desplazamiento lateral de la escama del temporal, elevación del ala menor del esfenoides, desmineralización de los huesos frontales vecinos a la zona del desplazamiento, agrandamiento de la órbita y engrosamiento del arco sigomático).

Rx de tórax normal

Rx de huesos largos normal.

Biopsia de la piel y hueso temporoparietal derecho, reportada como Neurofibroma sin cambios patológicos.

TRATAMIENTO:

Radiación (a dosis antiinflamatorias por Diagnóstico Clínico de Reticulosis).

Con la radiación la masa se redujo casi totalmente pero recidivó y su evolución no fue satisfactoria.

La paciente falleció cuatro años después a la edad de once años; su diagnóstico de defunción fue Bronco Neumonía. No se efectuó Necropsia por suceder el deceso en su casa.

CASO ESPECIAL₈

DG. César G. de 9 años, masculino, originario de Morales, Izabal.

MC. A la edad de 8 años inició dolor constante fuerte en el muslo derecho y región lumbar de 3 meses de evolución. Refería debilidad en el miembro inferior derecho con deformidad en el tercio distal de la pierna del mismo lado.

ANTECEDENTES:

Todos sus familiares son sanos.

EXAMEN FISICO:

Inspección: Edema y deformidad del tercio inferior de la pierna derecha, siendo ésta de mayor tamaño que la izquierda; se halló una masa en esa misma región y en la columna lumbo-sacra.

Hubo dolor a la palpación en la pierna, rodilla y cadera del lado derecho.

La masa de la pierna era dura, dolorosa, moderadamente hipertérmica, no depresible, de ± 15 cms. de diámetro. La masa de la región lumbo-sacra midió ± 30 cms. de diámetro, de bordes poco definidos, moderadamente dolorosa. Se encontró manchas café au lait en cara, tronco y abdomen. Corazón: Se auscultó soplo mesosistólico G II más audible en foco aórtico. Como dato importante se asoció hipertensión arterial variando de 140/90 a 210/190 mm Hg.

DIAGNOSTICO:

Miositis Proliferativa

Neurofibrosarcoma

EXAMENES PARA EL DIAGNOSTICO:

Rx de tórax y cráneo normales

Pielograma normal

Dos biopsias del tumor del miembro inferior derecho.

TRATAMIENTO:

Amputación de la pierna derecha.

Radiación.

EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD:

Al paciente se le efectuó biopsia del tumor de la pierna derecha, enviándose al Departamento de Patología para su estudio, reportando Fibromatosis Juvenil (Proceso Proliferativo Tumoral de carácter Benigno).

El tumor recidivó y se tomó nueva biopsia la cual fue reportada como Neurofibrosarcoma por lo que se efectuó amputación de la pierna derecha 5 cms. arriba de la rodilla. El informe de Anatomía Patológica del miembro amputado fue Neurofibrosarcoma.

El dolor lumbosacro persistió entonces se efectúa radioterapia, al inicio de la cual la evolución fue estable y al llegar a 2.000 rds con 250 Kv. mejoró y luego se usó Telecobalto 60 por dos semanas hasta llegar a 4,000 rds completando la dosis paliativa, haciendo saber que esta clase de tumor no responde a radiación. El paciente ya no evolucionó satisfactoriamente y quedó en malas condiciones generales.

Es importante notar que este proceso se acompañó de

hipertensión arterial la que se trató con Reserpina y Lassix, pero no mejoró. Se realizó los métodos para descubrir la causa que produjo la tensión arterial elevada, no encontrándose.

CONCLUSIONES

1. La edad más frecuente en los casos revisados es la primera década de la vida.
2. El sexo masculino es el más afectado. Esto está de acuerdo con la opinión de un autor (13) y con el resultado de la revisión de estos casos. Esto es contrario a la teoría genética de transmisión.
3. Los neurofibromas se presentaron en el 100o/o de los casos.
4. Un paciente presentó Neurofibroma del muslo, con degeneración maligna.
5. Se presentó un caso con Neurofibroma de tiroides.
6. Un caso presentó hemihipertrofia facial del mismo lado donde apareció el Neurofibroma.
7. El 87.5o/o de los casos presentaron Neurofibromas en uno de los ojos.
8. Las manchas café au lait aparecieron en el 100o/o de los casos.
9. El área rural fue la más afectada en este estudio.
10. Es notoria la expresividad en signos y síntomas de la Enfermedad de Von Recklinghausen.

1. No se estableció el estado de la agudeza visual con exámenes posteriores ya que los pacientes no acudieron a sus citas.
2. Un caso presentó hipertensión arterial asociada, no encontrándose la causa.
3. Dos casos se trataron con radiación.
4. Las características malformaciones óseas de cráneo se presentaron en el 25o/o de los casos.

RECOMENDACIONES

1. Tratar de establecer los antecedentes familiares y anotarlos en las papeletas.
2. Agotar los exámenes pertinentes a fin de establecer las asociaciones descritas con el Síndrome.
3. Hacer seguimiento de pacientes hasta ver su mejoría o de tensión de los procesos que los afectan.
4. Solicitar la evaluación inmediata del Oftalmólogo al sospechar el caso para descubrir prontamente cualquier daño localizado en el globo ocular.
5. Hacer conciencia en los padres y pacientes sobre la forma de transmisión del Síndrome y su oportunidad de heredarla, así como de las deformidades que presenta y su pronóstico.
6. Intentar la anotación de archivo de estos casos, por ser de relativamente baja incidencia, para tener datos estadísticos a nivel nacional señalando todos los casos que presenten lesiones típicas y el mayor número de ellas.
7. Dar a conocer los casos interesantes diagnosticados a través de la literatura médica nacional.
8. Poner mucho cuidado con los pacientes que presenten sólo las manchas café au lait, teniendo un examen físico normal pues muchas veces son casos de Neurofibromatosis y no se

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSON W.A.D. SYNOPSIS OF PATHOLOGY. 6a. EDICION. SAINT LOUIS U.S.A. THE C.V. MOSBY COMPANY, 1964. pp 234-235-763.
2. BOYD WILLIAM. TRATADO DE PATOLOGIA. 3a. EDICION EN CASTELLANO. BUENOS AIRES, ARGENTINA. EDITORIAL EL ATENEO, 1965. pp 246-1051-1241-1263.
3. COGAN DAVID G. NEUROLOGY OF THE VISUAL SYSTEM. SIXTH PRINTING. SPRINGFIELD ILL. U.S.A. CHARLES C. THOMAS PUBLISHER, 1974. pp 191-194.
4. DONALDSON. ANOMALIAS ASOCIADAS CON ENFERMEDADES CONGENITAS. FOTOCOPIA. pp 20-22-48-49.
5. DUKE-ELDER STEWZRT SIR. TEXT-BOOK OF OPHTHALMOLOGY. EDITION 1952. LONDON. HENRY KIMPTON. VOL. V. pp 5102-5107-5582-5588.
6. FLEDELIUS HANS AND JORGENSEN PAUL ELDRUP. OPTIC NERVE GLIOMA AND PHAECHROMOCYTOMA ASSOCIATED WITH VON RECKLINGHAUSEN DISEASE. BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, 1977. LONDON. VOL. 61, NUMERO 3. pp 240-243.
7. GOODMAN RICHARD M. AND GORLIN ROBERT J. THE

FACE IN GENETIC DISORDERS. 1970. SAINT LOUIS
U.S.A. THE C.V. MOSBY COMPANY. pp 6-118-119.

HAM ARTUR W. TRATADO DE HISTOLOGIA SEXTA
EDICION 1970. MEXICO D.F. NUEVA EDITORIAL
INTERAMERICANA S. A. de C. V. pp. 525

HARTMANN EDWARD AND GILLES EVELYN
ROENTGENOLOGIC DIAGNOSIS IN OPHTHALMOLOGY
PHILADELPHIA U. S. A. J.B. LIPPINCOTT COMPANY
1959. pp. 321.

0. HARRISON. MEDICINA INTERNA. 4a. EDICION EN
ESPAÑOL. MEXICO D. F. LA PRENSA MEDICA
MEXICANA 1973. DOS TOMOS . pp. 578-688-2056-2058

1. HOGAR MICHEL J. AND ZIMMERMAN LORENZ B
OPHTHALMIC PHATHOLOGY ATLAS AND TEXT-BOOK
SECOND EDITION. PHILADELPHIA P. A. U.S.A. W.B.
S A U N D E R S C O M P A N Y 1 9 6 2 . p p
106-109-207-209-443-447.

2. HOYT CREIG S., BILLSON FRANK A. BUPHTALMOS I
NEUROFIBROMATOSIS: IS IT AN EXPRESION O
REGIONAL GIANTISM? JOURNAL OF PEDIATRI
OPHTHALMOLOGY. JULY/AUGUST 1977. NEW JERSEY
U. S. A. PUBLISHED BI-MONTHLY BY CHARLES
SLACH. VOL. 14 NUMERO 4. pp. 228-234.

3. KORTING GUNTER W. DERMATOLOGI
OFTALMOLOGICA. BARCELONA ESPAÑA. EDITORIA
CIENTIFICA MEDICA 1970 pp. 138-140

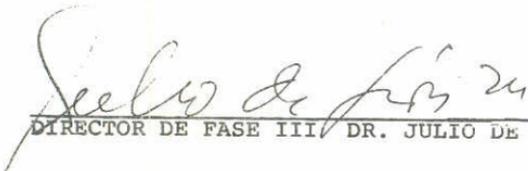
14. KRUPP MARCUS A. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. 8a. y 11a. EDICIONES. MEXICO D. F. EL MANUAL MODERNO 1973 y 1976. pp. 157-716-765.
15. LANGMAN JEAN. EMBRIOLOGIA MEDICA, 2a. EDICION 1969. MEXICO D. F. NUEVA EDITORIAL INTERAMERICANA S. A. de C.V. pp. 49-52-56-86.
16. MORTADA ALY NEUROFIBROMATOSIS OF LID AND ORBIT IN EARLY CHILDHOOD CAIRO EGYPT. JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY, MAY/JUNE 1977. NEW JERSEY U. S. A. PUBLISHED BY-MONTHLY BY CHARLES B. SLACK. VOL. 14 NUMERO 3. pp. 148-150.
17. NELSON, VAUGHAN, MC KAY. TRATADO DE PEDIATRIA SEXTA EDICION, BARCELONA ESPAÑA. SALVAT EDITORES, S. A. 1973. pp. 1256-1317-1318.
18. NEWELL FRANK W. OPHTHALMOLOGY PRINCIPLES AND CONCEPTS SAINT LOUIS U. S. A. THE C. V. MOSBY COMPANY 1965. pp. 241-276.
19. PFAFFENBACH DAVID D., KEARNS THOMAS P. AND HOLLENHORST, ROBERT W. OPTIC NERVE-CHIASMAL GLIOMA, AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY. THIRD. SERIES FOUNDED BY EDWARD JACKSON. MINNESOTA U. S. A. SEPTEMBER 1972. VOL. 74 NUMERO 3. pp. 523-525.
20. SMITH J. LAWTON, NEURO-OPHTHALMOLOGY SYMPOSIUM OF THE UNIVERSITY OF MIAMI AND THE BASCOM PALMER, EYE INSTITUTE. SAINT LOUIS, U. S. A. THE C. V. MOSBY COMPANY 1965. pp. 223-268.

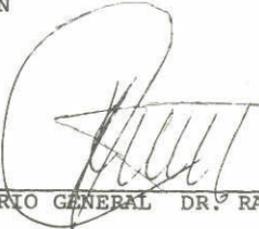
21. SUROS J. SEMIOLOGIA MEDICA Y TECNI
EXPLORATORIA. 5a. EDICION. 1973. BARCELO
ESPAÑA, SALVAT EDITORES, S. A. pp. 17-18.
22. DR. JULIO CABRERA. GENETISTA, COMUNICACI
VERBAL.


Br. REGINALDO LEONARDO GARCIA


ASESOR DR. ROLANDO SANCHEZ CABRERA
OFTALMOLOGO


REVISOR DR. FERNANDO RENDON


DIRECTOR DE FASE III DR. JULIO DE LEON


SECRETARIO GENERAL DR. RAUL A. CASTILLO

Vo.Bo.


DECANO DR. ROLANDO CASTILLO MONTALVO