

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1. La necesidad de un reconocimiento clínico precoz

Dres. D. G. Pollono, A. Rositto, C. Gómez Peral, R. Drut, S. Gabbi, M. I. Albarracín

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) es una entidad claramente relacionada con la aparición de neoplasias en los niños. La NF-1 ha sido demostrada como factor pronóstico adverso ante neoplasias de nervios periféricos y del sistema nervioso central. El retraso diagnóstico y con ello la disminución en los porcentajes de reseccabilidad, son factores que atentan contra la curación de estos pacientes. Por ello nos pareció oportuno revisar los criterios de diagnóstico, manejo y derivación para detectar en tiempo útil al portador de NF-1 e ingresarlo en seguimiento prospectivo, intentando de esa manera disminuir la morbimortalidad por tumores que ellos presentan.

Palabras Claves: neurofibromatosis tipo 1.

Medicina Infantil 2001; VIII: 281 - 286.

ABSTRACT

Neurofibromatosis-1. A plea for early clinical recognition. Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is clearly related to the development of tumors in children. NF-1 has been shown to represent an adverse prognostic factor when dealing with tumors of the peripheral nerves or central nervous system. Delayed diagnosis implies less resectability, hence less possibility in achieving complete cure. We review the diagnostic criteria, work-up and referring criteria in order to diagnose NF-1 patients in time and include he/she in an adequate follow-up reducing the morbimortality associated with tumors.

Key words: neurofibromatosis-1.

Medicina Infantil 2001; VIII: 281 - 286.

INTRODUCCION

La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) es una enfermedad progresiva multisistémica que se hereda en

forma autosómica dominante con alto grado de penetrancia. Aproximadamente el 50% de los casos representan mutaciones frescas. El gen de la NF-1 está localizado en la región pericentromérica del cromosoma 17 (17q11.2) y codifica una proteína (neurofibromina) que en condiciones normales tiene acción supresora tumoral, regulando otra proteína encargada de la diferenciación y crecimiento celular. La mutación o delección del gen NF-1 deter-

Servicios de Oncología, Dermatología, Anatomía Patológica, Clínica Pediátrica.

Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Recibido: 12-06-01 — Aceptado: 18-09-01

Correspondencia a: Dr Daniel G. Pollono.

Calle 46 n° 1210 - (1900) La Plata - Provincia de Buenos Aires

e-mail: chou@cadema.com.ar

mina la pérdida de su función. La acción supresora se ejerce en los tejidos de la cresta neural. Además el gen NF-1 regula la integridad y actividad de una familia de protooncogenes denominada "ras" que, por mutación a oncogen están ligados a la génesis del rhabdomyosarcoma y leucemias¹. La NF-1 tiene una prevalencia de 1:2500² a 1:4000³ recién nacidos y un riesgo 16 veces superior a la población general en desarrollar un tumor maligno¹. La importancia del reconocimiento precoz y seguimiento adecuado radica en esa probabilidad de malignización.

Dado el polimorfismo de la enfermedad se han consensuado⁴ 7 criterios de diagnóstico, requiriéndose para su confirmación la presencia de 2 ó más de ellos:

1. Seis o más manchas "café con leche" (MCL), de más de 5 mm en edad prepuberal o de más de 15 mm en edades mayores.
2. Dos ó más neurofibromas de cualquier tipo ó 1 neurofibroma plexiforme.
3. Pseudoefélides en región axilar (signo de Crowe), cuello o región inguinal.
4. Glioma en el nervio óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (neurofibromas en el iris).
6. Lesiones óseas como displasia fibrosa del esfenoides o afinamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis (tibia, peroné, etc.).
7. Un familiar directo con NF1 que cumpla los criterios anteriores.

Estos criterios estuvieron presentes en el 94 % de 160 niños estudiados⁵.

El objetivo de esta presentación es mostrar nuestra experiencia con niños portadores de NF-1 y llamar la atención sobre la necesidad del reconocimiento temprano de esta entidad y su pronta derivación a Centros de Referencia para un control coordinado, prospectivo y multidisciplinario de los pacientes. Los pacientes inoportunamente reconocidos suelen arribar al Hospital con complicaciones severas de su enfermedad de base, en etapas avanzadas de la misma o por síntomas secundarios a las neoplasias que lo acompañan, con la morbimortalidad implícita ante estas circunstancias.

MATERIAL Y METODOS

Desde 1987 a 1999 se asistieron en la Unidad de Oncología 115 pacientes con los criterios para el diagnóstico NF-1 previamente citados⁴.

Todos los pacientes ingresados fueron evaluados en forma multidisciplinaria con: examen clínico neurológico completo, test psicointelectuales, evaluación con Tomografía Axial Computada (TAC) de SNC y/o Resonancia Nuclear Magnética (RNM) optativa (de acuerdo a hallazgos clínicos), examen dermatológico para determinar número y ubicación de manchas café con leche (MCL), pseudoefélides, neurofibromas y otras lesiones acompañantes, exa-

men ortopédico para evaluar presencia de lesiones de columna vertebral y/o huesos largos, examen oftalmológico con fondo de ojo, campimetría y búsqueda de hamartomas, estudio genético y evaluación oncológica al ingreso con Rx tórax, ecografía abdominal y dosaje de ácido vainillín mandélico en orina de 24hs como screening básico en busca de lesión tumoral.

Los pacientes fueron seguidos regularmente (cada 6 meses) con examen clínico y revaloración con imágenes, en ausencia de lesión que implique seguimiento más estricto y discusión en Comité 1 vez x mes.

En todos los pacientes con diagnóstico de tumor se realizó punción aspiración con aguja fina (PMF) para determinar estirpe (excepto los tumores ópticos) y se estadificaron de acuerdo a ella. Por Ate-neo se determinó la conducta en forma individual. Habitualmente se realizó cirugía al ingreso en los extraoculares, utilizando quimioterapia y/o radioterapia en forma posterior. En presencia de tumores del nervio y / o quiasma óptico se solicitó RNM y potenciales evocados visuales (PEV) para seguimiento.

Todos los grupos familiares fueron evaluados, se examinó a los hermanos del afectado y a parientes cercanos para determinar su compromiso. Todo aquel que cumpliera con los requisitos fue ingresado al estudio.

Fueron excluidos aquellos pacientes, que presentando algún elemento de sospecha (MCL, schwannoma) no cumplieron con los requisitos enunciados para diagnóstico de NF-1. Los mismos fueron también seguidos prospectivamente.

RESULTADOS

Para el presente estudio retrospectivo son evaluables sólo 71 pacientes, dado que 23 tenían ingreso sin seguimiento y en 22 el mismo fue incompleto. El 60% (42 pacientes) fueron varones con una relación M:F de 1,5:1. La edad media de ingreso fue de 8,6 años (6 meses a 17 años).

En la Tabla 1 se muestran los criterios clínicos de diagnóstico y en la Tabla 2 el compromiso de diferentes sistemas y órganos.

TABLA 1: CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE NF-1 EN 71 PACIENTES PEDIATRICOS.

Criterio	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
> 6 manchas "café c/leche"	71	100.0
Pseudoefélides	66	94.2
Neurofibroma	28	38.5
Nódulos de Lisch	54	77.0
Pseudoartrosis	6	8.5

TABLA 2: NF-1. DISTRIBUCION DE LESIONES EN 71 PACIENTES PEDIATRICOS.

Sistema Comprometido	Hallazgos	N° pacientes	Porcentaje (%)
Oseo	Total	30	42
	Escoliosis	18	25
	Pseudoartrosis	6	8,5
	Asimetría	2	2,8
	Malformación torácica	3	4,2
	Destrucción vertebral	2	2,8
Neurosensorial	Total	33	46
	Convulsiones *	5	7,1
	T. de conducta	5	7,1
	Retraso maduración	8	11
	T. de aprendizaje	2	2,8
	Talla baja	2	2,8
	Quiste subaracnoideo	2	2,8
	Hipoacusia	2*	2,8
	Ceguera parcial	4**	5,6
	Compresión medular	2	2,8
	Pubertad precoz	1	1,4
Otros	Total	8	11,4
	Estenosis pulmonar, S. de Turner, criptorquidia, amenorrea	1 c/u	1,4
	Nevus (Spitz, displásico, gigan-te)	1 c/u	1,4
	Esplenomegalia (1 con anemia crónica y hematuria)	2	2,8

* unilateral sin enfermedad tumoral (RNM negativa); ** 2 sin tumor (TAC/RNM normales), 2 con tumor (1 bilateral)

En 14 (18,5%) de los 71 niños con NF-1 se presentó una enfermedad neoplásica. En 12 pacientes se registró un sólo evento, un paciente presentó 2 tumores y el restante 3 en forma consecutiva (Tabla 3).

Once pacientes (Grupo A) ingresaron a tratamiento por su enfermedad oncológica y 3 (Grupo B) estaban en seguimiento por su NF-1 cuando se detectó la complicación. Un paciente (caso 8) que ingresó por tumor, presentó posteriormente 2 eventos más ya en seguimiento.

Del Grupo A la edad media al ingreso fue de 10.9 años. El 82% (9/11) tenían más de 9 años al diagnóstico. El rango fue de 2 a 16 años. Ocho fueron varones y 3 mujeres. La estirpe histológica correspondió a schwannoma maligno en 6 casos (pacientes 1, 2, 3, 4, 5 y 6), glioma de la vía óptica en 4 casos (8, 9, 10 y 11) y 1 astrocitoma (paciente 7). Los schwannoma malignos se ubicaron en la pared torácica en 3 pacientes y 1 en región cervicotorácica, retroperitoneo y pelvis respectivamente.

Un paciente ingresado en posoperatorio inmediato extrahospitalario (paciente 6) fue reintervenido con resección macroscópica incompleta (adendum). De los 5 restantes, 2 recibieron biopsia (irreseca- bles) y 3 resección incompleta con residuo grosero en 2 de ellos. El tamaño fue variable con una media de 17 cm en los intracavitarios. Cuatro pacientes (66%) fallecieron por enfermedad progresiva, local (3) ó a distancia (2) a los 2, 8, 11 y 19 meses del diagnóstico. Los 2 restantes se hallan vivos con

seguimiento de 15 meses (paciente 6) en RCC completa y 9 meses en recaída local y ganglionar.

Cuatro pacientes de este grupo ingresaron por tumor de la vía óptica (1 quiasmático y 3 en nervio óptico) unilateral en 3 y bilateral en el restante. Dos se hallan en remisión completa con 9 y 10 años de seguimiento, habiendo recibido radioterapia (caso n° 8) y expectación el 2° (ceguera post biopsia extrahospitalaria) y 2 tienen enfermedad estable a 3 y 4 años de su ingreso post-expectación. El paciente n° 8 ingresado por glioma del quiasma (biopsia positiva) e irradiado, presentó ya en seguimiento un glioma del nervio óptico izquierdo a los 6 años del primer evento (estable x 4 años) y schwannoma maligno de oído derecho 1 año después, recibiendo cirugía completa y quimioterapia / radioterapia con protocolo IRS II, hallándose en remisión clínica por 3 años.

En resumen en este Grupo A, en 11 pacientes, 5 fallecieron por enfermedad progresiva (4 schwannoma y 1 Astrocitoma con 2 recaídas, la última con histología de glioma con anaplasia y necrosis) y 1 se halla en recaída local y ganglionar con pobre expectativa de sobrevida.

Tres pacientes (grupo B) presentaron tumor durante el seguimiento de la enfermedad de base correspondiente a 1 ganglioglioma de médula cervical (caso 12), 1 astrocitoma de médula lumbar (caso 13) y 1 schwannoma maligno de extremidad (caso 14). En el 1er paciente se realizó biopsia y control, presentando sobrevida de 4 años con secuela mo-

TABLA 3: NF-1. TIPOS DE TUMORES MALIGNOS EN 14 PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Grupo A (Pacientes con presentación clínica por el tumor)							
Nº caso	Edad/sexo	Histología	Tamaño	Localización	Cirugía	QT/RDT	Evolución
1	11 años/M	Schwannoma a maligno	8 x 6cm	Cervicotorácico	Biopsia	IRS III, 50Gy	Fallece EP 11 meses Mts
2	14 años/F	Schwannoma a maligno	20 x 11 cm	Retroperitoneo	Resección Incompleta	MMT95, 50 Gy	Fallece EP 19 meses Mts + RL,
3	14 años/M	Schwannoma a maligno	12 x 12 cm	Pared tórax	Resección Incompleta	IRS II, 50 Gy	Fallece 8 meses Mts pulmón
4	16 años/F	Schwannoma a maligno	20 x 25 cm	Pared tórax	Biopsia	No aceptado	Fallece EP 2 meses
5	14 años/M	Schwannoma a maligno	20 x 24 cm	Mediastino	Resección incompleta	50Gy VAC +	Vivo con recaída local y ganglionar
6	2 años/M	Schwannoma a maligno	10 x 10 cm Cirugía previa	Pelvis	Resección incompleta	MMT95 (953) 45 Gy	Vivo, 17 meses
7	9 años/M	Astrocitoma H. Cerebral	3 x 3 cm	Temporal izquierdo	Resección completa	PDN-VCR-BCNU 50Gy	RL 15 meses Fallece x GH 4 años
8	14 años/M	Glioma Bajo Grado	3 x 3 cm	Quisma óptico	Biopsia	50 Gy	Vivo RCC 10 años
9	15 años/M	Glioma Bajo Grado	4 x 4 cm	Nervio óptico	Biopsia previa	Expectación	Ceguera RCC 9 años
10	12 años/M	Glioma Bajo Grado	2 x 1 cm	Nervio óptico	No	No	Estable 3 años
11	2 años/M	Glioma Bajo Grado	1 x 1 cm 1 x 1,3 cm	Nervio óptico Bilateral	No	No	Estable 4 años
Grupo B (Pacientes con NF-1 en seguimiento)							
12	2 años/F	Ganglioglioma	6 x 3 cm	Cervical	Resección parcial	No	Viva 4años con secuela
13	15 años/M	Astrocitoma I	7 x 3 cm	Lumbar	Resección incompleta	50 Gy CBDA/VP I 6	Vivo 3 años con enfermedad
14	10 años/M	Schwannoma maligno	5 x 7 cm NF previo	Pierna	Resección completa	IRS II 50Gy	Fallece en RCC x intercurencia 12m
8	16 años/M	Glioma Bajo Grado	1,5 x 1 cm	Nervio óptico	Biopsia	Expectación	Vivo 4 años. Estable
8	18 años/M	Schwannoma maligno	4 x 4 cm	Oído derecho	Resección completa	IRS III 50Gy	Vivo RCC 3 años

M: masculino, F: femenino, QT: quimioterapia, RDT: radioterapia, IRS: Intergroup rhabdomyosarcoma Study, Gy: 100 rads, MMT: Mesenchymal Malignant Tumors (SIOP), PDN: prednisona, VCR: vincristina, EP: enfermedad progresiva, RCC: remisión clínica completa, GH: glioblastoma.

tora. En el 2º caso se realizó radioterapia, hallándose vivo a 3 años con lesiones diseminadas supra e infratentoriales, asintomático y el 3º en remisión clínica completa (RCC) luego de cirugía completa y protocolo IRS II, falleció por cuadro infeccioso a los 12 meses de su diagnóstico (extrahospitalario).

Si sumamos a este grupo los 2 tumores (caso 8) del grupo anterior en las 5 oportunidades se obtuvo la remisión de enfermedad en primera instancia, 3 pacientes se hallan vivos y 1 falleció por una intercurencia en RCC.

Si evaluamos el tipo histológico vemos que 4 de 5 schwannomas fallecieron por enfermedad progresiva en el grupo A (promedio 17 cm) y que 2/2 obtuvieron la RCC luego de cirugía y otro tratamiento en el Grupo B (promedio 5,5 cm).

La resecabilidad estuvo relacionada con el tamaño y la ubicación, siendo entonces claro que aquellos que obtuvieron la resección completa fueron los que se hallaban en seguimiento por su enfermedad de base, siendo el tumor resecable y menor de 5 cm en la cirugía.

DISCUSION

La NF-1 presenta manifestaciones clínicas polimorfas. El diagnóstico puede establecerse en edades muy tempranas siguiendo los criterios mencionados en la introducción⁴.

Por tratarse de un desorden progresivo, la evaluación del paciente debe hacerse periódicamente por la probabilidad de aparición de nuevos signos. No es raro que el paciente al nacer presente sólo una MCL y luego vayan apareciendo otras. Es frecuente que los pacientes con NF-1 lleguen al dermatólogo por una afección banal y se detecten por primera vez las MCL diagnósticas, a pesar de los contactos pediátricos previos habituales. Recordar que el 10% de la población sana puede tener al menos 1 MCL⁵. Otras veces la derivación proviene de un neurólogo (convulsiones, alteración de la conducta o aprendizaje), ortopedista (escoliosis, pseudoartrosis), oftalmólogo (glaucoma, hamartomas en el iris), endocrinólogo (pubertad precoz, talla baja), o patólogo (tumores particulares). También pueden ser derivados por una tumoración superficial o profunda en el trayecto de un nervio⁶. En ese caso es imprescindible reconocer los otros componentes de la enfermedad para rotularla adecuadamente^{7,8}. Por ej: un schwannoma maligno o un glioma del nervio óptico son raros en ausencia de NF-1, por eso su presencia debe alertar para estudiar al paciente en forma completa⁴.

Las MCL estuvieron presentes en el 94,2% de nuestra serie (Tabla 1). La enfermedad suele acompañarse de otras lesiones pigmentarias nevus (displásico, gigante, de Spitz), como se observó en el 4% de nuestros pacientes (Tabla 2).

La NF-1 predispone a ciertas enfermedades oncológicas. El Children s Internacional Cancer Inventory identificó 38 pacientes pediátricos con NF-1 en un total de 4900 casos (casos esperados 1,6)⁹. Blatt y col.¹⁰ refirieron 121 niños con NF-1 y una incidencia de 20% de tumores: 17 tumores del sistema nervioso central (10 casos de glioma del óptico, 9 en menores de 10 años), 3 sarcomas de partes blandas y 2 casos de leucemia mieloide aguda.

Baptiste y col.¹¹ compararon 388 pacientes con NF-1 y 676 controles sanos, encontrando 13 tumores del sistema nervioso central en el primer grupo y ninguno en el control.

Shearer y col.¹² identificaron 32 niños con NF-1 en un total de 6678 pacientes con cáncer tratados en una institución en 29 años, con un total de 35 con enfermedades malignas, cuando el número esperado era de 1,7 casos.

Matsui y col.¹³ hallaron en el Registro Japonés de Cáncer Pediátrico un aumento en la incidencia no sólo de schwannomas malignos y gliomas del nervio óptico sino también de otros astrocitomas en el sistema nervioso central. En este trabajo se demostró que la incidencia de rhabdomyosarcoma en

pacientes con NF-1 es de 243 / millón cuando en la población general es de 4,5 / millón. En su extensa serie hallaron 6 pacientes con NF-1 y rhabdomyosarcoma urogenital (1,36%) y dos pacientes con schwannoma maligno con diferenciación rhabdomioblástica (tumor de Tritón) pélvico, similar al presentado por uno de nuestros pacientes (ver adendum) todos menores de 10 años.

Los tipos tumorales más frecuentemente asociados a NF-1 incluyen: astrocitomas, schwannoma maligno (neurofibrosarcoma), rhabdomyosarcoma, fectromocitoma y meningiomas en adultos, pero también hay riesgo aumentado de desarrollar leucemia mieloide¹⁴ y otros síndromes mieloproliferativos, mielodisplasia y, particularmente, leucemia mielomonocítica crónica con monosomía 7¹⁵. También se ha descrito su asociación con neuroblastoma¹⁶, nefroblastoma¹⁷, tumores testiculares¹⁸, glioma del tronco cerebral¹⁹ y otros sarcomas de partes blandas diferentes del rhabdomyosarcoma⁹.

La incidencia de segundos tumores también está incrementada en pacientes con NF-1. Maris (citado en 4, no publicado) encontró en su serie de 65 niños con cáncer y NF-1, 7 con uno ó más segundo tumor (incidencia 10,3%), con frecuencia elevada de primarios de tipo embrionario (6/8). La leucemia mieloide y el osteosarcoma son las variedades más comunes de encontrar, quizás en relación con la poliquimioterapia y/o radioterapia utilizada.

Heyn y col.²⁰ por el contrario, en 3 pacientes con rhabdomyosarcoma y NF1 hallaron como segundo tumor los típicos tumores primarios de la NF-1, tales como glioma del tronco cerebral, astrocitoma y schwannoma maligno.

Otros dato que fundamenta la necesidad del diagnóstico precoz es que el tamaño del tumor inicial (>5 cm) y su no resecabilidad son factores pronósticos adversos^{21,22}. Como ocurrió en nuestra población, aquellos ingresados por enfermedad tumoral sin diagnóstico previo de NF-1 presentaron tumores mayores de 5 cm y ninguno tuvo resección completa, el 80% falleció por recaída de enfermedad, a sabiendas que la respuesta a la quimioterapia y/o radioterapia es pobre.

Korf²⁵ reporta a la cirugía como el tratamiento más efectivo, acompañado necesariamente de un diagnóstico precoz.

La evolución de los schwannomas malignos es diferente en pacientes portadores de NF-1 o sin ella. Diversos autores²²⁻²⁴ han demostrado diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad a 5 años entre los portadores de schwannoma maligno con NF-1 (16%) o sin ella (53%).

El pronóstico se correlaciona con el tamaño tumoral y la resección en la cirugía. Wanebo²⁵ no halló en su estudio esta diferencia significativa entre pacientes con schwannoma con o sin NF-1, pero si se relacionó la resección total inicial con la sobrevida.

La NF-1 es una enfermedad frecuente, en la cual la primera función médica es diagnóstica. Su detección temprana, aún sin síntomas, se sospecha por la presencia en el 100% de los casos de MCL. Ante su presencia es imprescindible reconocer los riesgos del paciente si no es evaluado exhaustivamente en forma rápida. Para ello debería ser derivado y seguido durante su crecimiento en un centro especializado.

Las complicaciones neurológicas, ortopédicas, endocrinológicas y oncológicas aparecen tarde o temprano en un número importante de niños con NF-1. Antes se aceptaba que estas últimas aparecían en la segunda década (10-20 años). Ahora sabemos que pueden ocurrir antes, como el glioma del nervio óptico y el rhabdomio-sarcoma entre otros (adendum). Si las mismas son buscadas activamente su detección es más rápida y los resultados terapéuticos mejores. Korf⁵ concluye en su trabajo que el más efectivo tratamiento de los schwannomas que acompañan a los pacientes con NF-1 son el diagnóstico precoz y la cirugía. El diagnóstico tardío involucra tumores de mayor tamaño, de difícil resecabilidad y de pronóstico pobre por la sabida quimio y radioresistencia

REFERENCIAS

1. Tortajada JF, Garcia I, Castell J et al. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *An Esp Pediatr* 1999;50:4-13.
2. Schneider M, Obringer AC, Zackai E, et al. Childhood neurofibromatosis: risk factor for malignant disease. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;21 :347-54.
3. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore. John Hopkins University Press, 2nd Edition. 1992: 1 -31.
4. National Institutes of Health Neurofibromatosis. National Institutes Consensus Development Conference Statement. Bethesda, Md: The Institute. July 13-15; 1987,6:1-19.
5. Korf BR. Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. *The Oncologist* 2000;5 :477-85.
6. Bader JL, Meadows AT, Lemerle J et al. Neurofibromatosis and other genetic defects associated with childhood cancer (abstracts). *Am J Hum Genet* 1980;32: 97^a.
7. Eldridge R, Denckla M, Bien E, et al. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): neurologic and cognitive assessment with sibling controls. *Am J Dis Child* 1989;143:833-7.
8. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981; 305:1617-28.
9. Crawford AH, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop* 1986;6:72-88.
10. Blatt J, Jaffe R, Deutsh M et al. Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer* 1986;57:1225-9.
11. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Brit J Cancer* 1994;70:969-72.
12. Shannon KM, Watterson J, Johnson P et al. Monosomy 7 myeloproliferative disease in children with neurofibromatosis type 1: epidemiology and molecular analysis. *Blood* 1992;79: 1311 -8.
13. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993;72:2746-54.
14. Baptiste M, Nasca P, Metzger MS et al. Neurofibromatosis and other disorders among children with CNS tumors and their families. *Neurol* 1989; 39:487-92.
15. Shearer P, Parham D, Kovnar E et al. Neurofibromatosis type 1 and malignancy: review of 32 pediatrics cases treated at a single institution. *Med Ped Oncol* 1994;22:78-83.
16. Witzleben CL, Landy R. Disseminated neuroblastoma in a child with Von Recklinghausen's disease. *Cancer* 1974;34:786-90.
17. Stay EJ, Vawter G. The relationship between nephroblastoma and neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease). *Cancer* 1977; 39:2550-5.
18. Groot-Loonen JJ, Voute PA, Kraker J. Testicular tumor concomitant with Von Recklinghausen s disease. *Med Ped Oncol* 1988;16:116-7.
19. Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Neurology* 1996; 46:1652-9.
20. Heyn R, Haeberlen V, Newton W et al. Second malignant neoplasms in children treated for rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11 :262-70.
21. Ghosh BC, Ghosh L, Huvos AG, Fortner JG. Malignant schwannoma: clinicopathologic study. *Cancer* 1973;31:184-90.
22. Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI. Malignant schwannoma: clinical characteristics, survival, and response to therapy. *Cancer* 1981;47:2503-9.
23. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgrass DG et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Cancer* 1986; 57:2006-21.
24. Meis JM, Enzinger FM, Martz KL et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (malignant schwannomas) in children. *Am J Surg Pathol* 1992 ;16:694707.