



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1: APROXIMACIÓN A SU DIAGNÓSTICO Y NUEVAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO.

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: APPROACH TO DIAGNOSIS AND NEW TREATMENT ALTERNATIVES.

Karla Contreras¹, Karina Torres¹.

¹Interna de medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

RESUMEN

Introducción: La neurofibromatosis consiste en 3 desórdenes hereditarios; en esta revisión bibliográfica se tratará sobre la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), debido a la mayor relevancia de esta, y al amplio nicho que constituye su investigación.

Cuerpo de la Revisión: La NF1 es causada por un defecto en la neurofibromina, lo que desencadena crecimiento celular descontrolado: desarrollo de tumores, manchas café con leche, entre otros. No existe terapia propia de esta enfermedad, los medicamentos actualmente utilizados surgen a partir de la oncología; las nuevas terapias que se están desarrollando atacan las vías que se encuentran hiperactivadas en esta enfermedad. En el ámbito quirúrgico, se recurre a este principalmente para cesar el dolor y la morbilidad asociada a esta condición.

El pronóstico de la enfermedad es variable, y depende principalmente de la carga tumoral que se tenga, es por ello que es necesario realizar seguimiento de estos pacientes con el fin de evaluar su condición actual.

Discusión: Con el advenimiento de nuevas tecnologías utilizadas en investigación, se han descubierto nuevos tratamientos específicos para la NF, lo que permitirá en un futuro una mejor calidad de vida de estos pacientes, sin los efectos adversos de los tratamientos actuales.

PALABRAS CLAVE: *neurofibromatosis 1; diagnóstico; tratamiento.*

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis consists of 3 hereditary disorders; this review is about neurofibromatosis type 1 (NF1), because it is a more important theme than the other disorders and the investigation about it is just starting.

Review's Body: NF1 is caused by a disturbance on neurofibromin, triggering uncontrolled cell growth: tumor development, *café au lait* spots, among other symptoms. Treatment, there isn't an own treatment for this disease, drugs used were developed for the treatment of cancer; new therapies attack the pathways that are hyperaroused in this disease. In the surgical field, this is used to decrease the pain and morbidity.

The prognosis is variable, and it depends on how many tumors the patient has, for this reason it is necessary to monitor these patients to evaluate their current condition.

Discussion: With the new technologies used in research, the investigators have discovered new specific treatments for NF, which will allow in the future a better quality of life for these patients, without the adverse effects of current treatments.



KEYWORDS: neurofibromatosis 1; diagnosis; therapeutics.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis consiste en 3 desórdenes hereditarios autosómicos dominantes: neurofibromatosis tipo 1 (NF1), neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y la schwannomatosis. Estas patologías se caracterizan por alteraciones cromosómicas, en el caso de la NF1 se localiza en el cromosoma 17q y en la NF2 (schwannoma vestibular bilateral) en el 22q (gen SMARCB1 causa la schwannomatosis)⁽¹⁾. Su incidencia varía en cada una de ellas, siendo de 1/3.000 para NF1, 1/25.000 para NF2 y 1/30.000 en la schwannomatosis⁽²⁾.

Neurofibromatosis 1

Trastorno más frecuente dentro del espectro de la neurofibromatosis, cuya prevalencia de diagnóstico es de 1 en 4.150-4.950⁽¹⁾. La NF1 es un síndrome genético autosómico dominante causado por una mutación en los genes que codifican la proteína neurofibromina⁽³⁾, lo que desencadena una serie de consecuencias que vemos expresadas en sus manifestaciones clínicas.

Debido a que es una patología de creciente importancia tanto por su incidencia/prevalencia como por las consecuencias que esta puede traer en la vida de los pacientes; en este artículo se realiza una revisión bibliográfica no sistemática acerca de esta enfermedad, que incluye los nuevos tratamientos para esta, todo con el fin de ayudarnos a dimensionar el amplio nicho de investigación que constituye la NF1.

CLÍNICA

Se caracteriza por presentar manchas café con leche, pecas en la región axilar, nódulos de Lisch, y múltiples neurofibromas cutáneos; además de esto, predispone al desarrollo de tumores benignos y malignos en la vaina nerviosa⁽⁴⁾ localizados tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, lesiones vasculares y en otros sistemas⁽⁵⁾. Los criterios diagnósticos se señalan en la **Tabla 1**⁽²⁾.

Las áreas hiperpigmentadas que caracterizan esta enfermedad, comúnmente se encuentran en el tronco, estas son café claro, y son el resultado de la agregación de melanoblastos pigmentados derivados de la cresta neural, en la capa basal de la epidermis. Estas manchas "café con leche" están presentes desde el nacimiento, y su cantidad no se incrementa significativamente después de los primeros años de vida⁽⁵⁾. En general crecen proporcionalmente con el cuerpo del niño, no tienden a malignizarse⁽⁷⁾.

Otra peculiaridad de la NF1 son los nódulos de Lisch del iris (hamartomas benignos café claro-anaranjados), los cuales ocurren tempranamente en la niñez y usualmente preceden a la aparición de neurofibromas cutáneos⁽¹⁾.

Los neurofibromas se originan de una subpoblación de células de Schwann que presentan una inactivación de ambos alelos del gen NF1⁽⁸⁾. Están compuestos por distintos tipos de células en diferentes proporciones, pero todos incluyen: fibroblastos, mastocitos, macrófagos, células perineurales y endoteliales^(2,9). Los neurofibromas pueden ser cutáneos o subcutáneos dependiendo de si se encuentran en la epidermis o dermis respectivamente⁽²⁾.

Glioma óptico, otra manifestación de esta enfermedad, se presenta en general de manera indolente (2/3 con una mínima progresión); dentro de sus síntomas se incluyen pérdida de visión, proptosis y pubertad precoz. Es por esto que inicialmente solo se hace un seguimiento estricto del paciente mediante evaluaciones oftalmológicas y resonancia magnética, para posteriormente si se presentan síntomas, indicar quimioterapia⁽²⁾.

Otros síntomas son: déficit de atención, déficit cognitivo (verbal, no verbal, atención, motor), gliomas de bajo grado, leucemias y complicaciones cardiovasculares⁽²⁾ (**Tabla 2**).

Neurofibromas plexiformes

Por último, una variedad poco común de la NF1, corresponde a los neurofibromas plexiformes (PNF), en la cual el neurofibroma surge desde múltiples nervios. Es un



tumor benigno congénito patognomónico de la NF1⁽¹⁰⁾.

Ocurren en el 30% de los casos de NF1, más frecuentemente en la región cráneo-maxilo-facial. Estas lesiones se manifiestan a temprana edad, y tienden a tener transformación a tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (TMVNP)⁽¹¹⁾; lo cual se ha asociado a la inactivación de ambos alelos de NF1 (gen supresor de tumor) y una parcial inactivación del gen p53⁽⁶⁾. Esta progresión es considerada la principal causa de mortalidad ocurriendo entre un 2-16% de los casos⁽¹²⁾, y podría sospecharse en caso de una fase de rápido crecimiento del tumor o con dolor de nueva aparición⁽¹³⁾.

Las manifestaciones de las lesiones cráneo-maxilo-faciales dependerán de su ubicación, ejemplos de ello sería alteración en la motilidad ocular, disnea, déficit neurológico por compresión de nervios craneales, privación social, depresión, entre otros⁽¹⁴⁾.

La historia natural del PNF se caracteriza desde la infancia por fases de crecimiento alternadas con fases estables⁽¹⁰⁾. Estos tumores rodean de forma difusa la piel y las estructuras que se encuentran por debajo de esta⁽¹⁾; y se presentan como zonas de hiperpigmentación, engrosamiento de la piel, exceso de vello⁽¹⁵⁾ y elasticidad reducida⁽¹⁾, que cuando evoluciona da lugar a una incapacidad funcional y una desfiguración severa. Al ser la historia natural variable, no hay un tratamiento definido para este tipo de tumores⁽¹³⁾.

Las lesiones en el neurofibroma plexiforme pueden clasificarse como difusas o nodulares. Los difusos son tumores poco definidos que se extienden hacia el tejido conectivo y otras estructuras sin destrucción invasiva⁽⁴⁾. Es importante aclarar que los neurofibromas plexiformes difusos son referidos como elefantiasis neurofibromatosa cuando hay asociación entre un sobrecrecimiento del tejido circundante, con piel rugosa, que cae en forma pendular sobre este tejido⁽¹⁶⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Los tumores propios de esta enfermedad son causados por la inactivación de ambas copias del gen de NF1, que lleva a la pérdida de la proteína neurofibromina⁽¹⁾, la que se expresa normalmente en los vasos sanguíneos, puntualmente en las células endoteliales y músculo liso donde mantiene y repara los vasos⁽⁴⁾. Al perderse esta supresión de tumor, estos pacientes presentan un alto riesgo de desarrollar tumores originados de la cresta neural y las manchas café con leche⁽¹⁾, debido a que ambos tejidos (tejido nervioso y piel) se originan de la misma capa germinal, el ectodermo⁽⁵⁾. Niños con tempranas manifestaciones de enfermedad tumoral múltiple son probablemente de peor evolución y esta puede ser manifestación de una pérdida temprana de la copia normal del gen NF1 o de haber heredado una mala combinación de genes modificados⁽¹⁾ (**Figura 1**).

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de esta enfermedad son los señalados previamente en la **Tabla 1**.

En el caso de los neurofibromas, se utilizan distintas herramientas: la resonancia magnética (RM) y tomografía computada (TC) sirven para la evaluación no invasiva de estos tumores, determinando el sitio, medida, y tasa de crecimiento de la lesión, su relación con las estructuras circundantes, y permite ver si éstas son altamente sugerentes de una transformación maligna. La angiografía, como una herramienta de diagnóstico, es útil para distinguir entre 2 variedades de PNF: aquellas con vasculatura normal de otras con gran vasculatura, además de ver los elementos neurales y fibrosos; la angiografía por RM es el estudio más común para determinar la vascularidad del tumor por ser muy precisa y menos invasiva que la angiografía. Tomografía de emisión de positrones (PET) con fludesoxiglucosa es un método



altamente sensible y no invasivo para la detección de cambio maligno en los tumores de la vaina nerviosa periférica en pacientes con NF 1. La incorporación de C metionina al PET aumenta la especificidad en los casos dudosos⁽¹⁰⁾.

TRATAMIENTO

La neurofibromatosis es una enfermedad que requiere abordar sus múltiples manifestaciones debido a las consecuencias que esta significa en la vida de los pacientes. Para el manejo del dolor intolerable se pueden usar grandes dosis de analgésicos narcóticos como la gabapentina; operar los neurofibromas que tengan indicaciones para ello y realizar rehabilitación post-operación⁽⁴⁾.

Actualmente no existe un tratamiento propio de esta enfermedad; los fármacos utilizados en esta, han derivado de la oncología con los múltiples efectos colaterales que esto conlleva.

Los agentes utilizados en la NF, son aquellas drogas que usan las vías que están hiperactivadas, las cuales son las mismas que se activan en los cánceres malignos como RAS, receptor de crecimiento epidermal, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros. Es por ello que el desarrollo de nuevas terapias tanto para el cáncer como para la NF pueden servir para ambas patologías, un ejemplo es el uso de un inhibidor ultra específico de la vía RAS desarrollado para NF1, y posteriormente usado para el cáncer de pulmón de células no pequeñas o melanoma resistente a drogas⁽²⁾.

Existen 4 marcadores que podrían ayudarnos a distinguir entre sujetos normales y con NF1, como el receptor del factor de crecimiento epidermal, interferón-gamma, IL-6, TNF-alfa. 2 marcadores adicionales serían potenciales predictores de riesgo temprano de desarrollar TMVNP, *insulin-like growth factor binding protein 1* y RANTES (*Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*); se han encontrado mayores concentraciones de estos marcadores en pacientes con NF1 y TMVNP⁽¹¹⁾, por lo que podrían ser *target* para las nuevas terapias a

desarrollar.

El tratamiento farmacológico de los neurofibromas está aún en desarrollo, algunas alternativas que se barajan actualmente son:

- *Imatinib mesylate*: Se ha visto una reducción de más de un 50% en el tamaño de los neurofibromas con el tratamiento oral con este inhibidor de kinasa (26% de los pacientes). Esto se ha visto luego de 6 meses o más usándolo (lo adecuado son 12 meses), pero los grandes tumores han tenido una leve respuesta. Un 52% de los tumores se mantuvieron estables (<20% de reducción o aumento de volumen) y un 36% progresó (>20% de incremento en su tamaño). Si bien este medicamento tiene modestos beneficios, su eficacia podría mejorar en combinación con otros agentes. Existen otros candidatos probables para ser usados en esta enfermedad como los inhibidores de mTOR, interferón pegilado, inhibidor MEK, otros inhibidores de kinasa e inhibidores de VEGF⁽¹⁸⁾.
- Tamoxifeno: la neoplasia maligna más común asociada a NF1 son los TMVNP⁽¹⁹⁾, cuyas células expresan 2 receptores de estrógenos (ER y G-acoplado a la proteína ER-1 [GPER]) y enzimas biosintéticas claves del estrógeno. El tamoxifeno posee potentes efectos antitumorales en un modelo de xenoinjerto ortotópico de TMVNP humanos, ya que uno de sus metabolitos, 4-hidroxi-tamoxifeno, inhibe la proliferación (en concentraciones micromolares bajas) y la supervivencia (en concentraciones nanomolares altas) de las células de TMVNP a través de un mecanismo ER-independiente. Inhibidores de la calmodulina (Trifluoperazina y W-7) tienen los mismos efectos del tamoxifeno, apoyando este mecanismo, lo cual es consistente con estudios previos en los que se han encontrado que 2 enzimas calmodulina-reguladas, la calcineurina y CaMK, promueven la mitogénesis de TMVNP. Aun no se puede concluir definitivamente que la inhibición de la calmodulina es el mecanismo del tamoxifeno; pero dada la extensa experiencia clínica de este medicamento en pacientes con cáncer de mama, el hecho de que es bien tolerado, su



relativa falta de toxicidad y ausencia de efectos adversos en el sistema nervioso periférico normal, el tamoxifeno es un candidato fuerte para el tratamiento de TMVNP asociada a NF1 y esporádica⁽²⁰⁾.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, este tiene como objetivos la restauración de la función, reducción del dolor, mejorar la estética⁽¹⁰⁾, limitar la desfiguración y morbilidad asociada con las grandes lesiones⁽¹³⁾. La cirugía es una alternativa, en los casos en que existe una lesión benigna asintomática cuando esta se encuentra adyacente a importantes estructuras anatómicas⁽⁵⁾; o cuando es superficial para evitar de este modo la posible progresión⁽¹³⁾. En la población pediátrica, es deseable el tratamiento definitivo siempre que sea posible, minimizando así la morbilidad funcional y psicológica; ya que los síntomas pueden incluir déficits neurológicos, dolor, trastornos psicológicos debido a la anatomía anormal, y la interferencia con las actividades de la vida diaria⁽¹⁰⁾.

En un estudio realizado en Beijing, China, donde se analizó el tratamiento quirúrgico de 8 casos de neurofibromas gigantes en cara y tronco entre 2011 y 2014, con el fin de evitar las complicaciones operatorias de los pacientes⁽¹⁷⁾; se entrega una ruta de los pasos a seguir en estos casos:

- Preparación pre operatoria: consulta a los departamentos de anestesia, transfusión sanguínea y radiología intervencional. Estimación de la cantidad de sangre que se perderá en el intra-operatorio y abastecerse de la sangre necesaria. Examen detallado de la coagulación del paciente, para ver si es necesario el uso profiláctico de transfusión sanguínea. Angiografía pre-operatoria en el área afectada, para visualizar vasos que eventualmente se podrían bloquear por medio de radiología intervencional.
- Procedimiento intra-operatorio: una aguja de cobre puede ser usada para minimizar la hemorragia; estas se insertan en los sinusoides sanguíneos a 2cm de distancia durante 30min bajo 4-5V; el tejido de alrededor del polo positivo se vuelve negro y se inyecta una sustancia parecida a la espuma, luego se retiran las agujas.

- Manejo quirúrgico: marcación previa del área que se removerá (no corresponde a todo el tejido afectado), remoción del tumor, hemostasia y sutura de la zona.
- Transfusión sanguínea: el tromboelastograma es útil para evaluar los cambios dinámicos en la sangre, incluyendo la formación de fibrina, la tasa de disolución y la intensidad; con ello se puede saber con precisión los componentes de transfusión necesarios.
- Departamento de anestesia: ajuste de fluidos y medicación de acuerdo a los cambios en signos vitales.
- Vendaje compresivo para minimizar la hemorragia.

Cuidados post-operatorios: monitorización mediante electrocardiograma por al menos 3 días. Observar hemorragias a través de drenaje o a través de herida operatoria, considerar una re-intervención o transfusión⁽¹⁷⁾.

PRONÓSTICO

Los pacientes con esta enfermedad pueden nunca desarrollar una complicación grave. La esperanza de vida se reduce en gran medida debido al riesgo que se tiene de desarrollar un TMVNP en la edad adulta; esto es más probable dependiendo de la carga tumoral a los 15-20 años y de si el paciente tiene una gran delección del gen NF1. Cuando estos pacientes tienen hijos, el riesgo de transmisión a su descendencia es de un 50%, pero como el curso de la enfermedad es variable, no se puede predecir su gravedad⁽¹⁾.

SEGUIMIENTO

En niños se realiza cada 6 meses hasta los 6 años, a menos que exista una seria complicación. Los exámenes incluyen resonancia magnética en pacientes sintomáticos⁽¹⁾.

DISCUSIÓN

La NF1 es una enfermedad de creciente importancia en la actualidad, debido a que las consecuencias que puede traer marcan la vida de los que la padecen, y afectan además de





manera económica tanto a ellos como a los países en los que residen. He ahí la necesidad de tener terapias para el manejo de la NF1.

Actualmente el manejo de esta enfermedad ha surgido a partir de la oncología, pero al ser esta una condición de por vida, se hace muy difícil mantener en el tiempo estas terapias que tienen diversas reacciones secundarias que hacen insostenible tener una terapia continua, por lo que no podemos evitar aun el desarrollo de sus consecuencias. Con el advenimiento de nuevas técnicas de biología molecular, se ha entendido de mejor manera la fisiopatología de la NF1, desarrollándose una nueva área de investigación al respecto, que está dando luces acerca de futuros tratamientos que pueden implementarse con un *target* más específico, pudiendo de esta forma atacar la base de esta enfermedad, sin las consecuencias de la terapia oncológica tradicional.

Es importante visualizar que la relevancia de todo esto radica no solo en las nuevas terapias que puedan surgir para la NF1, si no que también puede ser una herramienta para tratar otras enfermedades, todo en pro de la salud de la población mundial.





| |
|---|
| Criterios diagnósticos (2 o más): |
| <ul style="list-style-type: none"> • 6 o más manchas café con leche sobre 5 mm de diámetro mayor en pre-púberes, y sobre 15 mm después de la pubertad. |
| <ul style="list-style-type: none"> • 2 o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pecas en región axilar o inguinal (de 1-3 mm de diámetro) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Glioma óptico |
| <ul style="list-style-type: none"> • 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas en iris) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones óseas distintivas como displasia esfenoidal, adelgazamiento de la corteza de huesos largos con o sin pseudoartrosis, escoliosis distrófica, macrocefalia, displasia orbitaria. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pariete de primer grado (padres, hermanos o hijos) con NF1 de acuerdo a los criterios antes mencionados. |

Tabla 1. Criterios diagnóstico de NF1^(2,6).

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| SNC | Glioma óptico Macrocefalia | Estenosis acueductal Epilepsia |
| Óseas | Escoliosis Pseudoartrosis de tibia/fíbula | Displasia del ala del esfenoides Defectos en la sutura lambdoidea |
| Cardio-vasculares | Estenosis de la arteria renal Sangrados y eventos cardiovasculares Enfermedad de Moyamoya post radioterapia | |
| Hematológicas | Leucemia mieloide crónica juvenil | |
| Endocrinas y otras | Tumores endocrinos duodenales Feocromocitoma Tumores del estroma gastrointestinal | |
| Problemas educativos | Dificultades en aprendizaje particularmente en la lectura y/o una mínima discapacidad intelectual. | |

Tabla 2. Enfermedades y/o complicaciones asociadas al NF-1⁽¹⁾.



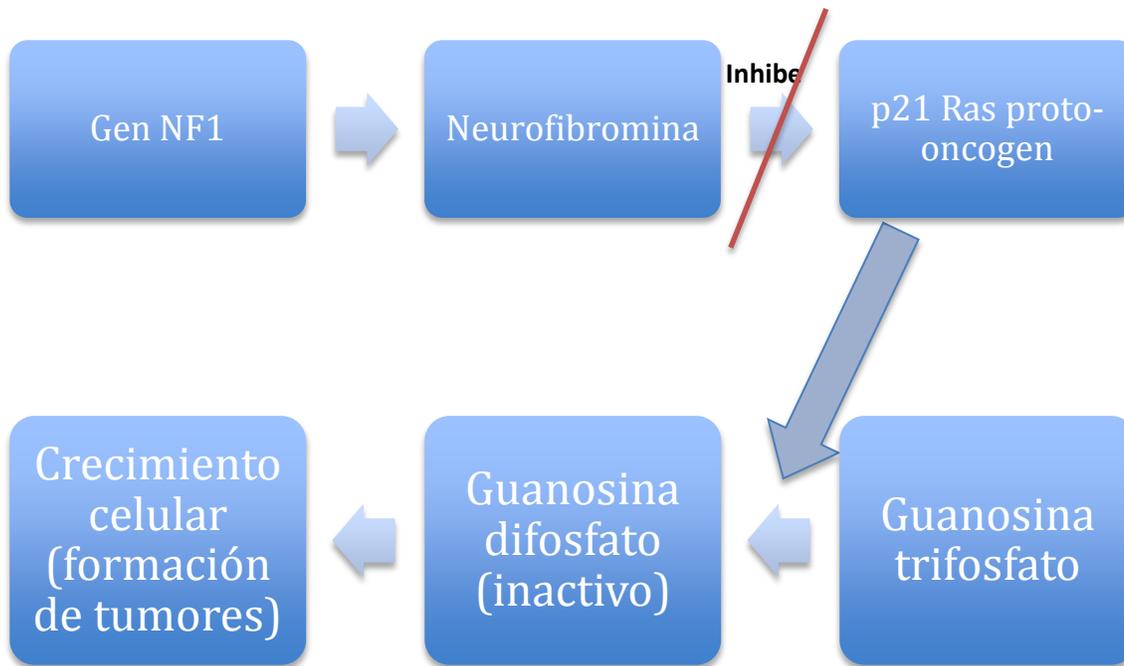


Figura 1. El gen NF1 produce neurofibromina la que normalmente inhibe a p21 Ras proto-oncogen, en esta enfermedad, al no encontrarse esta supresión, este proto-oncogen acelera la conversión de guanosina trifosfato ligado a Ras a su forma inactiva (guanosina difosfato). Por lo tanto, Ras activo hace que haya un incremento en el crecimiento celular y facilita la formación de tumores⁽¹⁷⁾.



Información sobre el artículo

Recibido el 7 de septiembre de 2016.

Aceptado el 1 de octubre de 2016.

Publicado el 29 de noviembre de 2016.

Autor corresponsal: Karla Contreras Miranda, karlitajcm@gmail.com.

Las autoras declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Contreras K, Torres K. Neurofibromatosis tipo 1: aproximación a su diagnóstico y nuevas alternativas de tratamiento. Rev Chil Estud Med. 2016 Nov;9(3):525-534.

Referencias

1. Evans DGR. Medical management of neurofibromatosis. Paediatr Child Health Oct 2011;21(10):459-465.
2. Bakker A, La Rosa S, Sherman L, Knight P, Lee H, Pancza P, Nievo M. Neurofibromatosis as a Gateway to better treatment for a variety of malignancies. Prog Neurobiol. 2016. [Epub ahead of print].
3. De Schepper S, Boueneau J, Vander Haeghen Y, Messiaen L, Naeyaert JM, Lambert J. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: hyperpigmentation of a different kind?. Arch Dermatol Res Feb 2006; 297:439-449.
4. Ross A, Pathaki Z, Levi A. Surgical management of giant plexiform neurofibroma of the lower extremity. World Neurosurg May-Jun 2011;75(5-6):754-757.
5. Naraghi MA. Neurofibroma of the sciatic nerve with neurofibromatosis type 1. Acta med Iran 2011;49(7):480-482.
6. Ferner R, Hudson S, Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet Feb 2007;44(2):81-88.
7. De Schepper S, Boucneau J, Vander Haeghen Y, Messiaen L, Naeyaert J, Lambert J. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: hyperpigmentation of a different kind?. Arch Dermatol Res. Apr 2006; 297(10): 439-449.
8. Serra E, Rosenbaum T, Winner U, Aledo R, Ars E, Estivill X, Lenard H, Lázaro C. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations. Hum Mol Genet. Oct 2000;9(20):3055-3064.
9. Ferner R. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. Lancet Neurol. 2007;6:340-51.
10. Canavese F, Krajčich JI. Resection of plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis type 1. J Pediatr Orthop. 2011;31(3):303-311.
11. Tchernev G, Atanasova A, Patterson JW, Bakardzhiev, Wollina U, Tana C. Plexiform neurofibroma, a case report. Medicine. 2016;95(6).
12. Sabatini C, Milani D, Menni F, et al. Treatment of neurofibromatosis type 1. Curr Treat Options Neurol. 2015; 17:355.
13. Power KT, Giannas J, Babar Z, McGrouther DA. Management of massive lower limb plexiform neurofibromatosis- when to intervene?. Ann R Coll Surg Engl. 2007; 89(8):W3-W5.
14. Ferner R, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1: diagnosis and management. Handb Clin Neurol. 2013; 115:939-955.
15. Gutmann DH, Aylsworth A., Carey JC., Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2.





- JAMA. 1997;278:51-57.
16. Harper JJ. Genetics and genodermatoses. In: Champion, Burton, Burns, Breathnach editors. Textbook of Dermatology. UK: Blackwell Science, Oxford; 1998. p.378-384.
 17. Xu M, Chen B, Song H, Gao Q. Clinical experience of surgically treating giant neurofibromatosis-1. *Int Wound J*. 2016. [Epub ahead of print].
 18. Ardern-Holmes SL, North KN. Treatment for plexiform neurofibromas in patients with NF1. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1175-1176.
 19. Carroll SL, Stonecypher MS. Tumor suppressor mutations and growth factor signaling in the pathogenesis of NF1-associated peripheral nerve sheath tumors. I. The role of tumor suppressor mutations. *J Neuropath Exp Neurol*. 2004;63:1115-1123.
 20. Byer S, Eckert J, Brossier N. Tamoxifen inhibits malignant peripheral nerve sheath tumor growth in an estrogen receptor-independent manner. *Neuro Oncol*. 2011;13(1):28-41.

