

Femenino de tres años de edad en estado de coma con manchas cutáneas color café con leche

M.C. Luis Fernando **Kieffer Escobar**,*

Tte. Cor. M.C. Mariana **Flores Aragón**,** Tte. Cor. M.C. Melchor **Sánchez Mendiola*****

Sesión clinicopatológica del Hospital Central Militar. Ciudad de México
Junio 29, 2002

RESUMEN

Paciente preescolar femenina de tres años de vida, que ingresó por el Servicio de Urgencias con 15 días de evolución después de una caída con un traumatismo en región occipital, con pérdida del conocimiento durante dos minutos. Cinco días después tuvo marcha atáxica y temblores finos en las extremidades. Cursó con deterioro neurológico progresivo ingresando al Hospital Regional Militar de Irapuato con pérdida de la visión y vómitos, crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas acompañadas de anisocoria, pupilas arreflécticas, sin respuesta verbal ni a estímulos dolorosos, se intubó y se trasladó por vía terrestre al Hospital Central Militar. A su ingreso se confirmó el deterioro neurológico grave y se observaron en piel más de 10 manchas de color café con leche de más de 0.5 mm de diámetro a nivel de abdomen y miembros inferiores. Fue valorada por el Servicio de Neurología Pediátrica y Neurocirugía corroborando el estado de coma y muerte cerebral, con deceso 24 horas después de su ingreso. Se realizó el abordaje diagnóstico siguiendo las guías propuestas por Eddy. Se identificaron los signos, síntomas y datos del expediente clínico relevantes. Los dos signos pivotes fueron estado de coma no-traumático y manchas café con leche. Se realizó una búsqueda de la literatura para identificar las estrategias diagnósticas más efectivas y eficientes en este grupo de enfermedades. Como resultado del ejercicio diagnóstico se identificó a una neoplasia del sistema nervioso central como la causa más probable del cuadro clínico. En cuanto a las manchas café con leche la neurofibromatosis se consideró como la causa más probable. El estudio anatómico-patológico corroboró el diagnóstico de astrocitoma grado III

A three year old girl with non-traumatic coma and café au lait spots

SUMMARY

A three year old girl was admitted to the emergency department with a history of fall with head trauma in the occipital region with loss of consciousness for two minutes. Five days after the fall she had motor ataxia, tremors, with progressive neurological deterioration, and was admitted to the Regional Military Hospital in Irapuato with vision loss and vomiting, generalized seizures with anisocoria, arreflectic pupils and no verbal or pain response. She was intubated and transported to the Central Military Hospital by ground ambulance. The severe neurological deterioration was confirmed and more than ten café au lait spots of more than 0.5 mm of diameter were identified on the legs and abdomen. She was assessed by a pediatric neurologist and a neurosurgeon diagnosing coma and brain death. She died 24 hours after admission. The diagnostic approach was done following the sequence proposed by Eddy. The most relevant signs and symptoms were identified. The two pivotal signs were non-traumatic coma and café au lait spots. A search of the literature was done to identify the most effective and efficient diagnostic strategies in the two groups of diseases. As a result of the diagnostic exercise a central nervous system neoplasm was identified as the probable cause of the clinical findings. With respect of the café au lait spots a neurofibromatosis was considered as the most likely cause. The anatomicopathologic study confirmed a type III astrocytoma (ana-

* Residente de Tercer año del curso de Pediatría Médica, Becario de la República de Bolivia. ** Jefe del Departamento de Patología del Hospital Central Militar (HCM). *** Jefe del Departamento de Medicina Crítica Pediátrica, Hospital Central Militar.

Correspondencia:

M.C. Luis Fernando Kieffer Escobar

Av. Bernardo Quintana #500, PH 2 - Torre 1. Col. La Loma Santa Fe, Delegación Álvaro Obregón, CP 01210, México D.F., México. Correo electrónico: luiskief@avantel.net

Recibido: Abril 1, 2003.

Aceptado: Septiembre 16, 2003.

(anaplásico), tumor del sistema nervioso central que se asocia a la neurofibromatosis tipo I.

Palabras clave: estado de coma no-traumático, manchas café con leche, neurofibromatosis, astrocitoma.

Caso clínico

Paciente preescolar de tres años de vida, de sexo femenino, trasladada del Hospital Regional de Irapuato, Guanajuato, el día 29 de marzo del año 2002. Fue producto del tercer embarazo, el cual fue controlado no complicado, finalizado por cesárea a las 40 semanas de gestación, complicada con aspiración de meconio, ameritando su hospitalización durante ocho días, siendo dada de alta sin más complicaciones. Su desarrollo neuropsicomotriz fue normal, su vacunación fue completa según la cartilla nacional de vacunación, negó alergias, hemotransfusiones y patologías que ameritaran su hospitalización. Sin antecedentes familiares de importancia.

La paciente ingresó por el Servicio de Urgencias con un cuadro de 15 días de evolución, que según el padre se inició después de una caída de aproximadamente 25 cm de altura, sufriendo un traumatismo en la región occipital, con pérdida del conocimiento durante dos minutos. Cinco días después presentó marcha atáxica y temblores finos en miembros inferiores y superiores acudiendo a la consulta con un médico neurólogo quien indica manejo con deflazacort sin ninguna mejoría. Durante la siguiente semana presentó un deterioro neurológico progresivo caracterizado por somnolencia, adinamia e hiporexia, presentando el día de su ingreso al HRM de Irapuato pérdida de la visión y vómitos, motivos por los cuales se decidió su encame en ese nosocomio. Durante sus primeras horas de hospitalización, la paciente presentó un evento de crisis convulsivas tónico-clónica generalizadas controladas con diazepam y difenilhidantoína, observándose después la presencia de anisocoria, las pupilas arreflécticas, sin respuesta verbal ni a estímulos dolorosos, decidiendo su orointubación y traslado terrestre a un centro hospitalario de tercer nivel, por no contar con el equipo necesario para su diagnóstico y tratamiento.

Ingresó a este nosocomio orointubada y apoyada con presión positiva. Sus signos vitales y datos antropométricos registrados fueron los siguientes: Peso: 9.5 kg. (pc 25). Talla: 85 cm (pc 50). FC: 132 latidos/minuto. FR: 60 respiraciones/minuto. TA: 84/52 (65) mm Hg. Temp.: 36.5 °C. A la exploración física, las pupilas se observaron midriáticas, sin respuesta a la luz y el fondo de ojo con borramiento total de las papilas. Con arreflexia y atonía generalizadas, sin respuesta a estímulos verbales ni nociceptivos. La exploración cardiopulmonar fue normal, así como la exploración del abdomen y genitales. Se observaron a nivel de la piel más de 10 manchas de color café con leche, la mayoría de más de 0.5 mm de diámetro distribuidas a nivel de abdomen y miembros inferiores.

plasic), a central nervous system tumor that is associated with the type I neurofibromatosis.

Key words: Non-traumatic coma, café au lait spots, neurofibromatosis, astrocytoma.

Los estudios de laboratorio que se tomaron a su ingreso reportaron una biometría hemática con un recuento de leucocitos de 5,100, a expensas de segmentados de 72%, linfocitos de 22%, bandas 0%; Hb: 14.3 g/dL, Hct: 41.5% y plaquetas de 335,000. Los electrolitos séricos reportan un Na de 136 mEq/L, K 3.4 mEq/L, Ca de 9.9 mg/dL y Cl de 109 mEq/L. La química sanguínea reportó una glicemia de 168 mg/dL, creatinina de 0.3 mg/dL; la densidad urinaria de 1.003. Se le tomó una radiografía simple de tórax y simple de abdomen, así como una tomografía axial computarizada de cráneo.

Ingresó a la Unidad de Cuidados Críticos Pediátricos en donde fue apoyada con ventilación mecánica. Fue valorada por el Servicio de Neurología Pediátrica y Neurocirugía corroborando el deterioro del estado neurológico, persistiendo la anisocoria y arreflexia de las pupilas, persistiendo el fondo de ojo con borramiento total de las papilas así como ausencia de pulso venoso. Se observó además la ausencia de los reflejos oculocefálicos, oculovestibulares, corneales y tusígeno-nauseoso, así como atonía del esfínter anal. Se tomaron dos electroencefalogramas en 24 horas en los que se observó la ausencia de actividad cerebral. La paciente presentó un deterioro de sus constantes vitales progresivo y falleció el día 30 de marzo del año 2002.

Abordaje diagnóstico

El abordaje diagnóstico que se utilizó se realizó siguiendo las guías propuestas por Eddy en el artículo de revisión publicado a principios de los años ochenta en el *New England Journal of Medicine*.¹ En este artículo, que es un estudio observacional, se determinó cuáles eran los pasos que los comentaristas clínicos expertos seguían para llegar a un diagnóstico al momento de presentar una sesión clinicopatológica.

Para llegar al diagnóstico presentado en este caso se siguieron los siguientes pasos:

Primer paso. Agrupación de los hallazgos

La intención de este primer paso es la de reducir el tamaño del problema mediante la identificación de los signos, síntomas y datos del expediente clínico más relevantes para agruparlos en complejos sintomático o sindromáticos, con la intención de encontrar una explicación o causa a los hallazgos encontrados. En este caso, los hallazgos más relevantes que se consideraron fueron los descritos en el *cuadro 1*. Estos hallazgos fueron obtenidos tanto de los signos y síntomas que presentó la paciente a su ingreso, así como de

Cuadro 1. Agrupación de los hallazgos.

Preescolar
Ataxia
Crisis convulsivas
Deterioro del estado de conciencia
Síndrome de cráneo hipertensivo
Manchas café con leche
TAC de cráneo: Masa infiltrativa supratentorial
EEG: Ausencia de actividad eléctrica

los resultados de los estudios de gabinete que se le realizaron a su ingreso.

Segundo paso. Selección de un pivote

El segundo paso se considera como el más importante de este ejercicio diagnóstico, y consiste en utilizar los hallazgos previamente elegidos en el primer paso para seleccionar un síndrome o signo que consideramos esencial para poder llegar al diagnóstico definitivo.

En este caso los pivotes que se seleccionaron fueron:

1) *Estado de coma no traumático*: con base en el deterioro del estado de conciencia que presentó la paciente, así como los datos de cráneo hipertensivo, el cual condicionó a que caiga en un estado de coma que ameritó su traslado a un hospital de tercer nivel descartando mediante la tomografía de cráneo una etiología traumática.

2) *Manchas café con leche*: éste fue un hallazgo al momento de la exploración física pudiendo ser su significado muy importante al momento de integrar algunos diagnósticos sindrómicos.

Con base en estos dos pivotes se realizó la búsqueda de la información con la intención de sustentar nuestras afirmaciones clínicas con las publicaciones más relevantes de la literatura mundial. Para esto, realizamos dos preguntas clínicas:

1) ¿En niños con estado de coma no traumático, cuáles son las posibles etiologías?

2) ¿Cuál es el valor diagnóstico de las manchas café con leche?

Hechas estas dos preguntas, se accedieron varias herramientas de búsqueda en Internet utilizando los términos MESH: *children, etiology* y *non-traumatic coma*, así como la palabra de texto: *café au lait spots*, término utilizado para referirse a las manchas café con leche. Se accedió Medline-Pubmed (Clinical Queries), *New England Journal of Medicine*, OVID, MdConsult y libros de texto de pediatría y neurología.

Tercer paso. Generar una lista de causas

El tercer paso consiste en utilizar los pivotes previamente seleccionados y formular una lista de las posibles causas que podrían explicar o llevarnos a un diagnóstico utilizando la

literatura obtenida durante la búsqueda de información. En el caso del estado de coma se buscaron las posibles causas que pudieron haber desencadenado el estado de coma no traumático así como la frecuencia con la que se presentaba el mismo en los niños preescolares. La lista de causas que se formuló fue la propuesta por Swaiman² (*Cuadro 2*) y la frecuencia con la que se presentan estas patologías se obtuvo del estudio poblacional realizado por Wong,³ en el que se determinó en una población de 284 niños la incidencia, etiología y el resultado de pacientes con el diagnóstico de coma no traumático. De éstas, las etiologías más frecuentes fueron infecciones, causas desconocidas, epilepsias, traumas, intoxicaciones, alteraciones metabólicas, alteraciones congénitas y otras dentro de las que se encuentran las neoplasias del sistema nervioso central.

Con respecto al segundo dato pivote que se eligió, la lista de patologías que se asocian a la presencia de manchas café con leche es extensa, siendo las más comunes las citadas por Tekin⁴ y Landau⁵ en sus artículos de revisión (*Cuadro 3*).

Cuarto paso. Depurar la lista de causas

Utilizando la información obtenida de la historia clínica y de los estudios de laboratorio y gabinete se fueron descartando las posibles patologías que se consideraron en la lista de causas, previamente formuladas. En el caso del estado de coma las causas posibles se eliminaron de la siguiente forma, según su frecuencia de presentación:

1) *Infecciones*: no existió ningún antecedente de un cuadro infeccioso previo a la hospitalización de la paciente y tampoco se encontraron datos sugerentes de un proceso infeccioso activo en los estudios de laboratorio de ingreso.

2) *Trauma*: con el estudio de imagen tomográfico se pudo descartar esta posibilidad, ya que en el mismo se observaba la presencia de una masa infiltrativa cerebral.

Cuadro 2. Lista de causas para el estado de coma.

Estructurales-Intrínsecas	Metabólicas-Tóxicas
Trauma	Hipoxia-isquemia
Neoplasias	Alteraciones metabólicas
Enfermedades vasculares	Venenos o toxinas
Infecciones focales	Infecciones
Hidrocefalia	Alteraciones paroxísticas

Cuadro 3. Lista de causas de las manchas café con leche.

Ataxia telangiectásica
Síndrome de McCune Albright
Esclerosis tuberosa
Anemia de Fanconi
Síndrome de Bloom
Síndrome de Silver-Russell
Síndrome de Leopardo
Neurofibromatosis

3) *Venenos o toxinas*: no existió ningún antecedente de una posible ingesta de alguna sustancia venenosa o tóxica.

4) *Alteraciones metabólicas*: los estudios laboratoriales a su ingreso se encontraban todos dentro de los límites de los valores de referencia.

5) *Hipoxia-isquemia*: no hubo ningún antecedente de un evento hipóxico, y la instalación del estado de coma fue progresivo.

6) *Enfermedades vasculares*: nuevamente las imágenes de la tomografía de cráneo no mostraban datos sugerentes de algún accidente vascular.

7) *Hidrocefalia*: las imágenes tomográficas mostraban una hidrocefalia compensatoria, secundaria a la masa infiltrativa, siendo aquella poco probable como la causa del estado de coma.

8) *Alteraciones paroxísticas*: dentro de éstas, las epilepsias se podrían descartar ya que no existían antecedentes de crisis convulsivas.

Realizada esta valoración de cada una de las posibles causas del estado de coma, la causa más probable fue la presencia de una neoplasia del sistema nervioso central, la cual sí se podía considerar tanto por las imágenes tomográficas (*Figura 1*) como por la presentación clínica del estado comatoso progresivo de la paciente.

Con respecto a las manchas café con leche y a las posibles causas que podrían explicar su presencia, se fueron descartando las diferentes patologías de la siguiente forma:

1) *Ataxia-telangiectasia*: esta patología se caracteriza por la presencia de telangiectasias cutáneas y oculares, además de acompañarse de ataxia cerebelosa y de alteraciones inmunológicas; clínicamente se descartó esta patología al no presentar ninguno de los datos antes mencionados.

2) *Síndrome de McCune-Albright*: este síndrome se asocia con alteraciones endocrinológicas y una displasia fibrosa polioestótica, mismas que la paciente no presentaba.

3) *Esclerosis tuberosa*: se caracteriza por alteraciones multiorgánicas, retraso mental, manchas hipopigmentadas y tuberosidades calcificadas periventriculares. Se descartó esta posibilidad diagnóstica por la ausencia de estas características en la paciente.

4) *Anemia de Fanconi*: esta patología se presenta con una anemia aplásica, alteraciones óseas, renales y oftálmicas, alteraciones que la paciente no presentó.

5) *Síndrome de Bloom*: los pacientes con este síndrome cursan con fotosensibilidad, baja talla, inmunodeficiencias y altos índices de malignidad, datos ausentes en la paciente.

6) *Síndrome de Silver-Russell*: la paciente no tenía antecedentes de retardo en el crecimiento intrauterino, ni alteraciones óseas, ni asimetrías, características de este síndrome.

7) *Síndrome de LEOPARD*: no se observaron manchas lentiginosas, alteraciones electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, datos sugerentes de estenosis pulmonar, anomalías a nivel de los genitales, retardo en el crecimiento ni sordera que son las características clínicas de esta patología.

Descartando todas estas posibilidades la neurofibromatosis queda como la causa más probable que se caracteriza principalmente por la presencia de manchas de color café con leche en número mayor de seis de más de 5 mm de diámetro, las cuales se observaron al realizar la exploración física de la paciente.

Quinto paso. Selección del diagnóstico clínico

Una vez realizada la depuración de las posibles causas, los antecedentes, las características clínicas y las imágenes tomográficas dejan como la causa más probable de esta enfermedad a una neurofibromatosis del tipo 1 asociada a un tumor del sistema nervioso central. Esta última asociación se pudo corroborar y ampliar con los estudios anatomopatológicos:

Comentario de Patología. En el Departamento de Anatomía Patológica se realizó el estudio postmortem en el cuerpo de una preescolar del sexo femenino. A la apertura de cavidades llamó la atención el tamaño y la asimetría del cerebro, en el que se realizaron cortes coronales y se identificó con mayor detalle la asimetría de los hemisferios a expensas del aumento del volumen del hemisferio izquierdo con relación al derecho que mostraba edema cerebral. En el hemisferio izquierdo en la cara dorsal se identifica aplanamiento de circunvoluciones y borramiento de los surcos, se observó una neoplasia infiltrante difusa que producía pérdida de la interfase sustancia gris-sustancia blanca, que se extendía desde el lóbulo frontal e involucraba la rodilla del cuerpo calloso, masas grises centrales (putamen, globus pallidum, núcleo caudado y tálamo), y se extendía a los lóbulos temporal y parietal. Esta neoplasia tenía bordes infiltrantes y mal definidos de consistencia blanda y con zonas hemorrágicas (*Figura 2*). El resto del parénquima cerebral muestra datos de hipoxia (cerebro de respirador). Se identificó, además, hernia del cíngulo, quinta circunvolución temporal y amígdalas cerebelosas.



Figura 1. Tomografía axial computarizada de cráneo. Se observa hidrocefalia compensatoria y la presencia de una masa ocupativa en la región frontotemporal derecha.

El corte histológico de esta neoplasia muestra gran celularidad, matriz fibrilar y proliferación vascular (*Figura 3*), a mayor aumento las células son grandes y pleomórficas, con

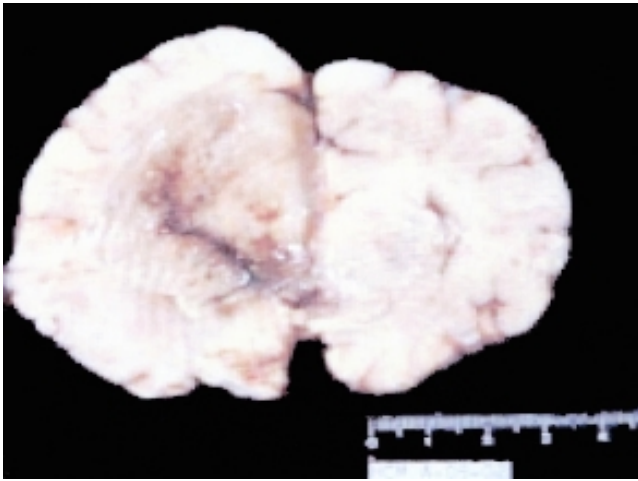


Figura 2. Pieza patológica. Masa cerebral neoplásica.

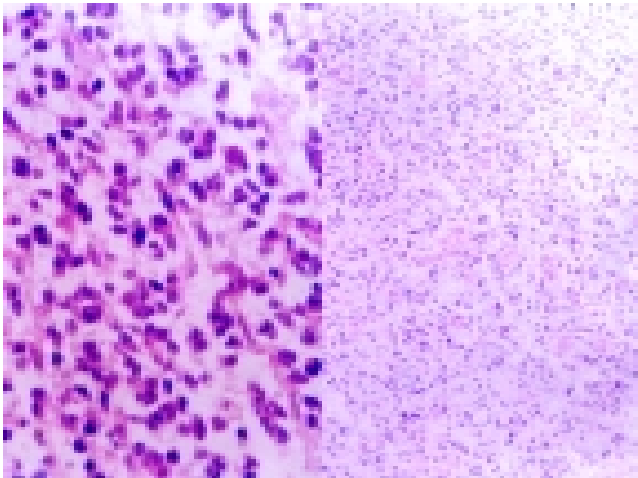


Figura 3. Corte histopatológico. Se observa aumento de la celularidad, matriz fibrilar y proliferación vascular.

núcleo hiper cromático, abundantes figuras de mitosis y en la matriz fibrilar se observan ovillos eosinófilos que se aglutinan formando fibras de Rosenthal.^{6,7} Se realizaron reacciones de inmunohistoquímica, las cuales fueron positivas para proteína fibrilar glial ácida y proteína S-100, la vimentina fue negativa. A consecuencia del gran efecto de masa que producía esta neoplasia, se observó en el tallo cerebral hemorragia en astilla o hemorragia de Duret. En el resto de órganos y sistemas únicamente observamos datos anatómicos del estado de shock como son necrosis tubular aguda, hipolipoidización de corteza suprarrenal y congestión visceral generalizada.

Con los datos anteriores se integraron los siguientes diagnósticos anatómicos finales: 1) astrocitoma grado III (anaplásico) en la clasificación de la OMS; 2) hemorragia secundaria en el tallo cerebral; 3) hernia del cíngulo quinta circunvolución temporal y amígdalas cerebelosas y 4) datos anatómicos del estado de shock.

Sexto paso. Validación del diagnóstico clínico

La enfermedad de Von Recklinghausen o neurofibromatosis de tipo 1 es una alteración autosómica dominante que se presenta en aproximadamente uno de cada 3,000 individuos y afecta a todas las razas, uno u otro sexos y se puede presentar en todas las edades. El gen identificado para este síndrome se encuentra en el cromosoma 17q11.2, pero es poco lo que se conoce sobre las bases biológicas de este padecimiento, lo cual conlleva a un difícil manejo por la diversidad de sistemas que pueden ser afectados, haciendo que un seguimiento adecuado de estos pacientes sea aun más complicado.⁸ En 1988, un panel de expertos llegó a un consenso en cuanto a los criterios diagnósticos de este padecimiento (*Cuadro 4*).⁹

Sin embargo, a pesar de estos criterios, su aplicación en todos los pacientes no ha sido posible, ya que en los niños menores de ocho años se considera que hasta en 46%, estas manifestaciones clínicas aún no se han presentado, haciendo que la presencia de algunos de estos datos sea suficiente para sospechar el diagnóstico y realizar un seguimiento adecuado.⁷ En el caso de esta paciente, ella solamente cumplía con

Cuadro 4. Criterios diagnósticos del Instituto Nacional para la Salud de los EUA para neurofibromatosis tipo 1.

6 o más manchas café con leche de 5 mm de diámetro en prepúberes y más de 15 mm en pacientes pospúberes.

2 o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.

Efélides en la región inguinal y/o axilar.

2 o más nódulos de Lisch (Hamartomas en el iris).

Gliomas ópticos.

Alteraciones óseas: displasia esfenoidal o adelgazamiento de la corteza ósea con o sin pseudoartrosis.

Familiar en primer grado con los criterios antes mencionados.

el primer criterio diagnóstico que era la presencia de más de 10 manchas color café con leche, la mayoría de más de 5 mm de diámetro, signo que obligó a sospechar en el diagnóstico ya que a los tres años de edad solamente 60% de los pacientes presentan dos o más de los criterios diagnósticos publicados por el NIH.⁹ El resto de las manifestaciones no se observaron al momento de explorar a la paciente y algunos como la presencia de los nódulos de Lisch no se detectaron.

En cuanto a la presencia de un tumor del sistema nervioso central, la neurofibromatosis del tipo 1 es una enfermedad con una predisposición a desarrollar malignidad hasta en 5% de los pacientes siendo los tumores tanto malignos como benignos del sistema nervioso central (SNC) los más comunes.^{8,10} Según la literatura revisada, en 2-15% de estos pacientes se puede desarrollar un astrocitoma antes de los cinco años de vida.^{10,11} Este tumor se considera como el más frecuente en los niños de tres a cinco años de vida según la Organización Mundial para la Salud, con una frecuencia de hasta 50%, y de éstos el pilocítico es el más frecuente hasta en 33%.^{8,12}

Esta elevada asociación de los astrocitomas en los pacientes con neurofibromatosis del tipo 1 se puede explicar ya que en esta patología se ha demostrado que el producto del gen de la neurofibromatosis tipo 1, la neurofibromina, tiene similitudes tanto estructurales como funcionales con las proteínas activadoras de la GTPasa (GAPs), las cuales regulan la función de un protooncogén, el p21-*ras*, el cual se ha implicado en el control de crecimiento y la diferenciación celular. La capacidad de la neurofibromina de regular al p21-*ras* sugiere que la pérdida de esta proteína puede conllevar a un crecimiento celular descontrolado y a la formación de tumores. En la neurofibromatosis de tipo 1, las mutaciones somáticas que aparecen dan como resultado la pérdida de la neurofibromina, lo que propicia la proliferación celular incluyendo la de los astrocitos y la formación de astrocitomas.^{8,10}

Con todo lo antes comentado, una neurofibromatosis del tipo 1 complicada con la formación de un tumor del sistema nervioso central del tipo de los astrocitomas es el diagnóstico final de esta paciente. La agresividad del tumor en este

caso no es la regla en estos pacientes, en los cuales las tasas de supervivencia son hasta de 72% a cinco años de seguimiento, y en el caso de los astrocitomas de bajo grado (pilocítico y fibrilar), que son los más frecuentes, existen estudios en los cuales después de un seguimiento a seis años se observó tasas de supervivencia de hasta 97%.^{12,13} El seguimiento a los familiares de la misma es de suma importancia, ya que la posibilidad de que uno de sus hermanos padezca esta misma enfermedad es muy alto, y está claro que el éxito de cualquier tratamiento en esta patología depende de un diagnóstico temprano, lo cual mejora el pronóstico así como la calidad de vida de estos pacientes.

Referencias

1. Eddy DM. The art of diagnosis: Solving the clinicopathologic exercise. *N Engl J Med* 1982; 306: 1263-67.
2. Swaiman KF. *Pediatric neurology: Principles & Practice*. 3rd. ed., 1988.
3. Wong CP, Forsyth RJ, Kelly TP, Eyre JA. Incidence, aetiology, and outcome of non-traumatic coma: A population based study. *Arch Dis Child* 2001; 84: 193-9.
4. Tekin M. Café au lait spots: The pediatrician's perspective. *Pediatr Rev* 2001; 22.
5. Landau M, Krafchik BR. The diagnostic value of café-au-lait macules. *J Amer Acad Derm* 1999; 40: 6.
6. Pérez Ortiz L, Galarraga J, Gómez Suárez H, Tamayo Suárez JD. Classification of the astrocytic gliomas. Brief comments. *Rev Neurol* 2000; 16(12): 1180-3.
7. Collins VP. Gliomas. *Cancer Surv* 1998; 32: 37-51.
8. Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis 1. In: Scriver. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 877-96.
9. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608-14.
10. Li J, Perry A, James CD, Gutmann DH. Cancer-related gene expression profiles in NF1-associated pilocytic astrocytomas. *Neurology* 2001; 56: 885-9.
11. Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses? *Lancet* 1999; 353: 9159.
12. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nerv Syst* 2001; 17: 503-11.
13. Yule SM, Hide TAH, Cranney M, Simpson E, Barrett A. Low grade astrocytomas in the West of Scotland 1987-96: treatment, outcome, and cognitive functioning. *Arch Dis Child* 2001; 84: 61-4.