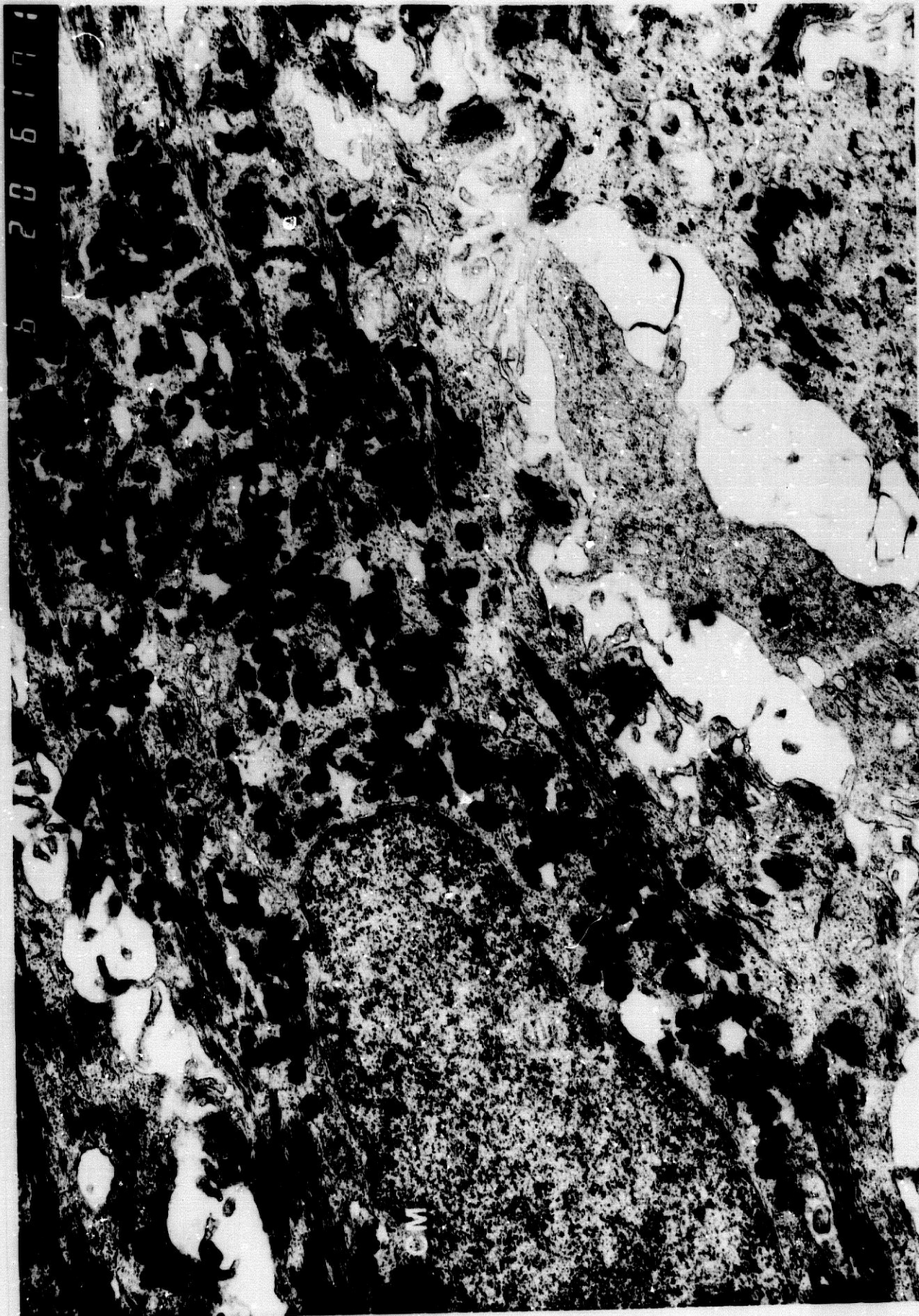




FIG. 54: M.E. Queratinocitos. Obsérvese la presencia de un complejo melanosómico grande, formado por la agrupación de diversos melanosomas maduros. (C.M). (x 20.000).



las melánicas, aunque sí, complejos melanosómicos voluminosos. En dermis, las células macrofágicas si presentaban voluminosos complejos melanosómicos (FIG. 55), algunos electrodensos de forma homogénea similares a los denominados macromelanosomas (FIG. 56). Los macromelanosomas observados parecen corresponder a complejos melanosómicos en diferente estadio de degradación, presentando inicialmente varios melanosomas maduros con diferente grado de densidad (FIG. 55 - 1); después muestran material electrodense homogéneo en el cual se observan algunos melanosomas maduros (FIG. 55 - 1, 2 y 3). En un estadio posterior desaparecen los melanosomas, advirtiéndose la pérdida de material electrodense (FIG. 55 - 4, 5 y 6 y FIG. 57 - 7) de aspecto lipídico (GRAFICA 47).

2.- Tumores cutáneos y subcutáneos: Encontramos los siguientes tipos:

a.- Neurofibroma localizado: Neoformación ubicada en dermis superior y media, bien limitada aunque no encapsulada. Queda separada de la epidermis por una banda más o menos gruesa de dermis superficial (FIG. 58).

La tumoración se caracteriza por elementos celulares alargados de núcleo fusiforme, sustancia mucosa y fibras de colágena. Según la proporción de dichos elementos podemos distinguir una variante más frecuente que muestra una proporción idéntica de éstos (FIG. 59 y 60). En ocasiones se advierte gran cantidad de elementos celulares de iguales características separadas entre sí por fibras colágenas y escaso material mucoso (FIG. 61 y 62). Cuando

FIG. 55: M.E. Macrófago con grandes heterofagosomas en los que se pueden distinguir diferentes estadios evolutivos (1, 2 y 3; MM: macromelanosoma; C.M: complejo melanosómico). (x 30.000).

306177



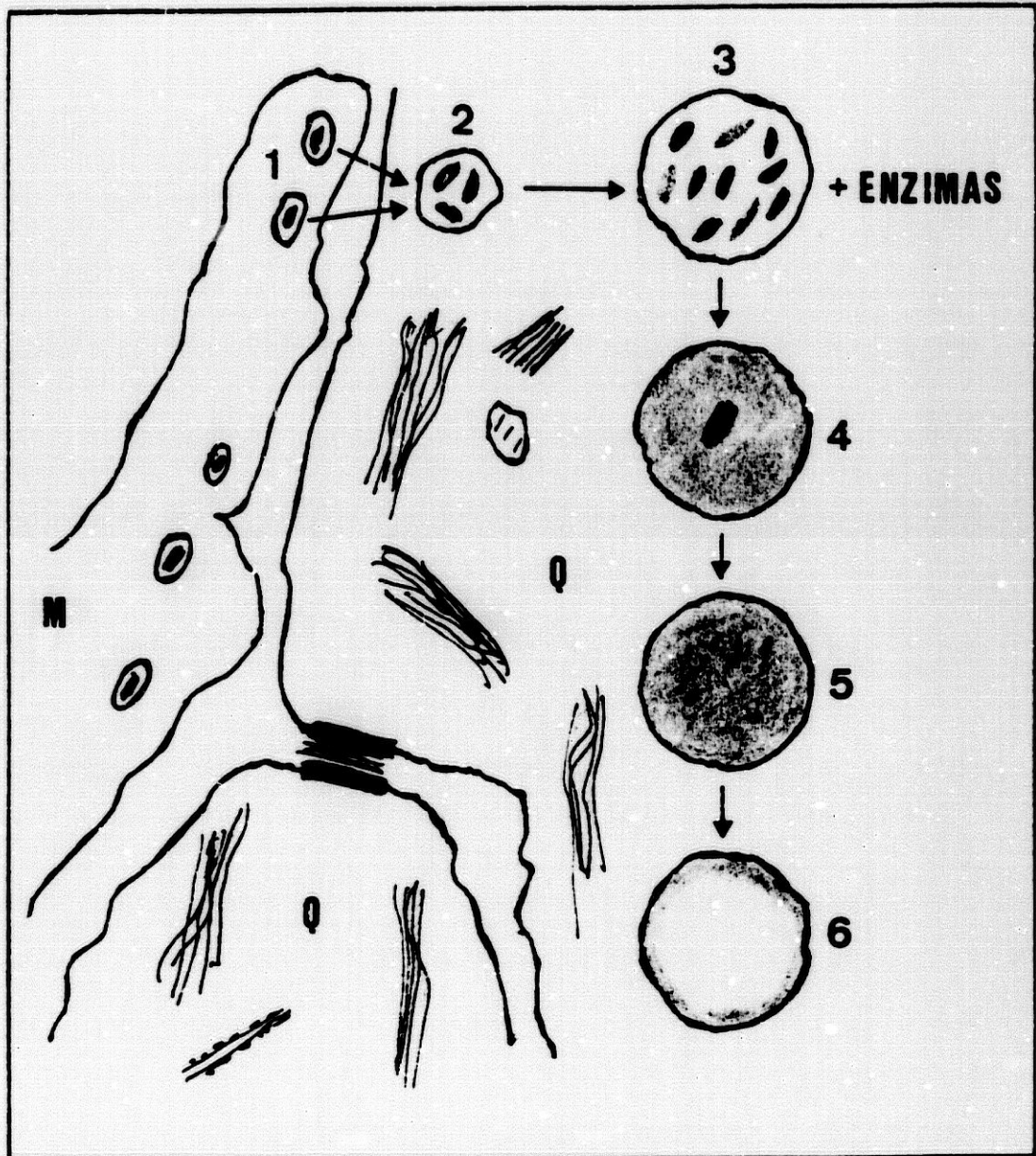
FIG. 56: M.E. Macrófagos, heterofagosomas en diferente
estadio evolutivo (4, 5 y 6). (x 50.000).

524905



FIG. 57: Macrófagos con heterofagosomas. Obsérvese la transformación lipídica de uno de ellos (7). (x 30.000).





GRAFICA 47.- FORMACION Y EVOLUCION DE LOS MACROMELANOSOMAS OBSERVADOS.

M.- MELANOCITO.

1.- Melanosomas maduros.

Q.- QUERATINOCITO:

2.- Complejo melanosómico.

3.- Macromelanosoma.

4, 5 y 6.- Diferentes estadios de degradación.

FIG. 58: Neurofibroma localizado, la
la neoformación situada en dermis
superior y media, aparece bien de-
limitada sin cápsula. H.E x 100).

FIG. 59: Neurofibroma localizado, obsérvese las células
fusiformes separadas por sustancia mucoide y moderada
cantidad de colágeno. H.E x 200.

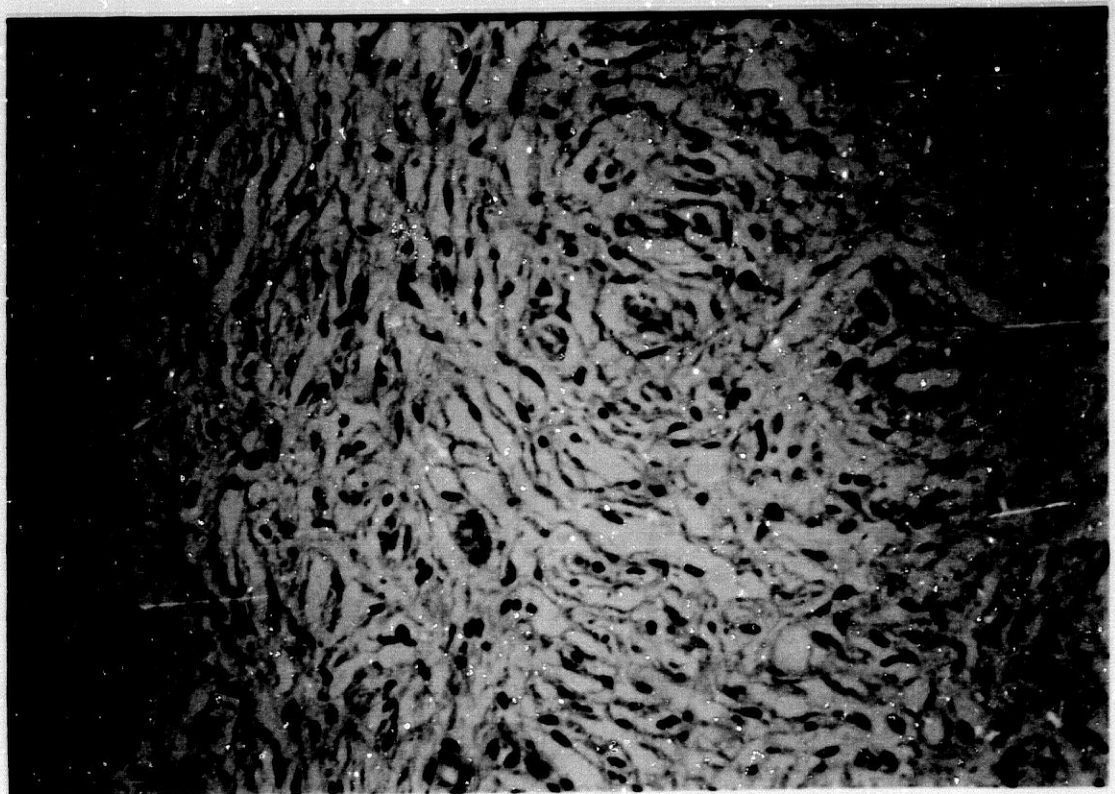


FIG. 60: Neurofibroma localizado (Tricrómico).
Moderada cantidad de colágeno y sustancia mu-
coide. (x 200).

FIG. 61: Neurofibroma localizado, las célu-
las fusiformes aparecen separadas por tractos
colágenos y escasa sustancia mucoide. H.E x
250).

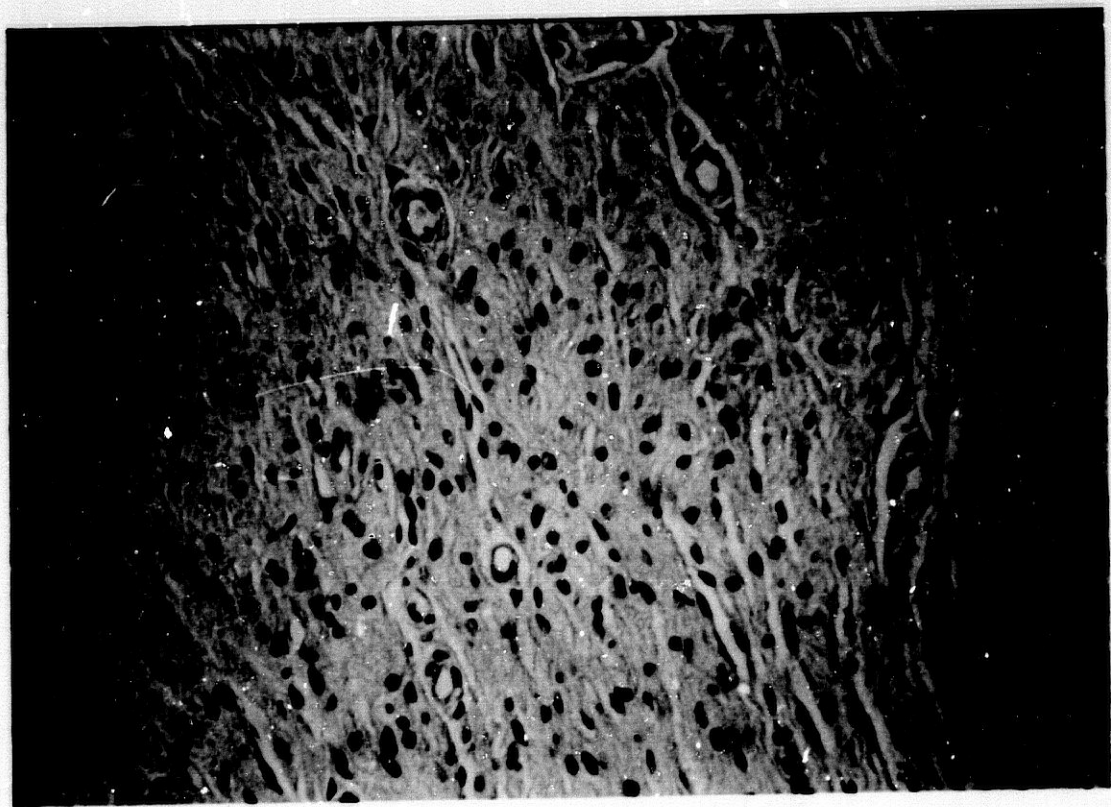
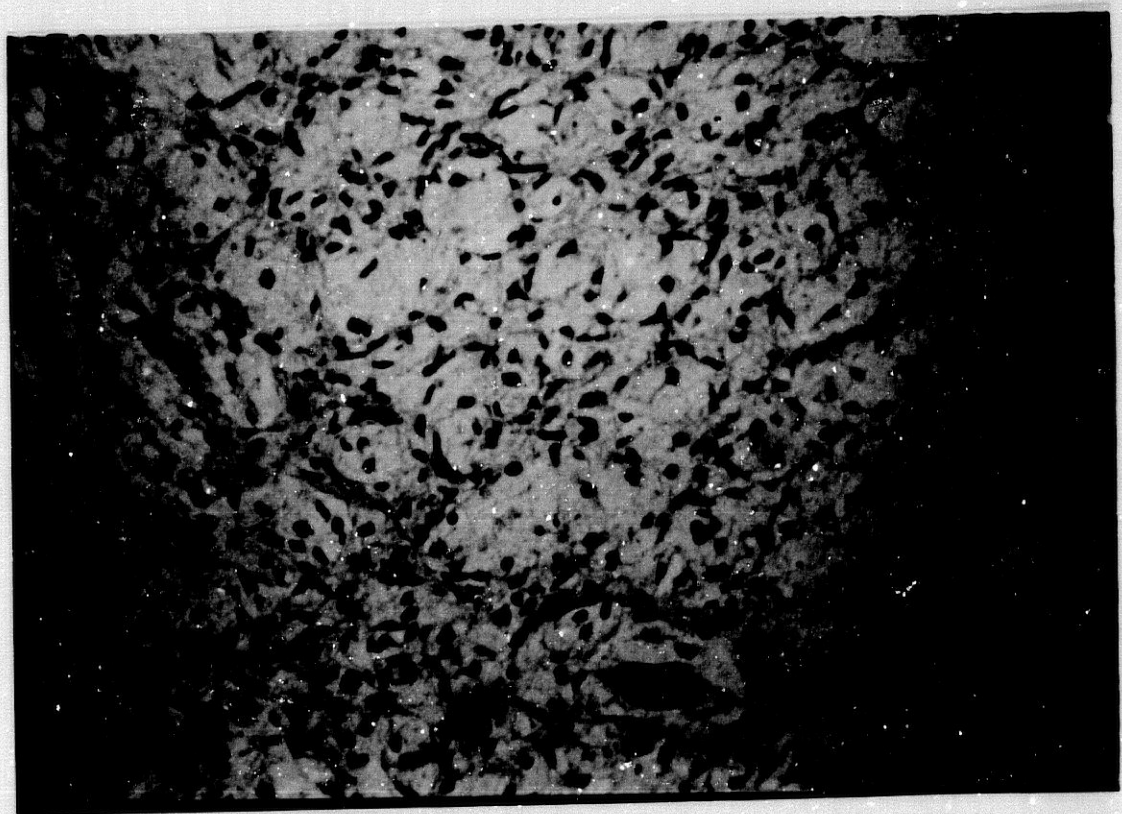
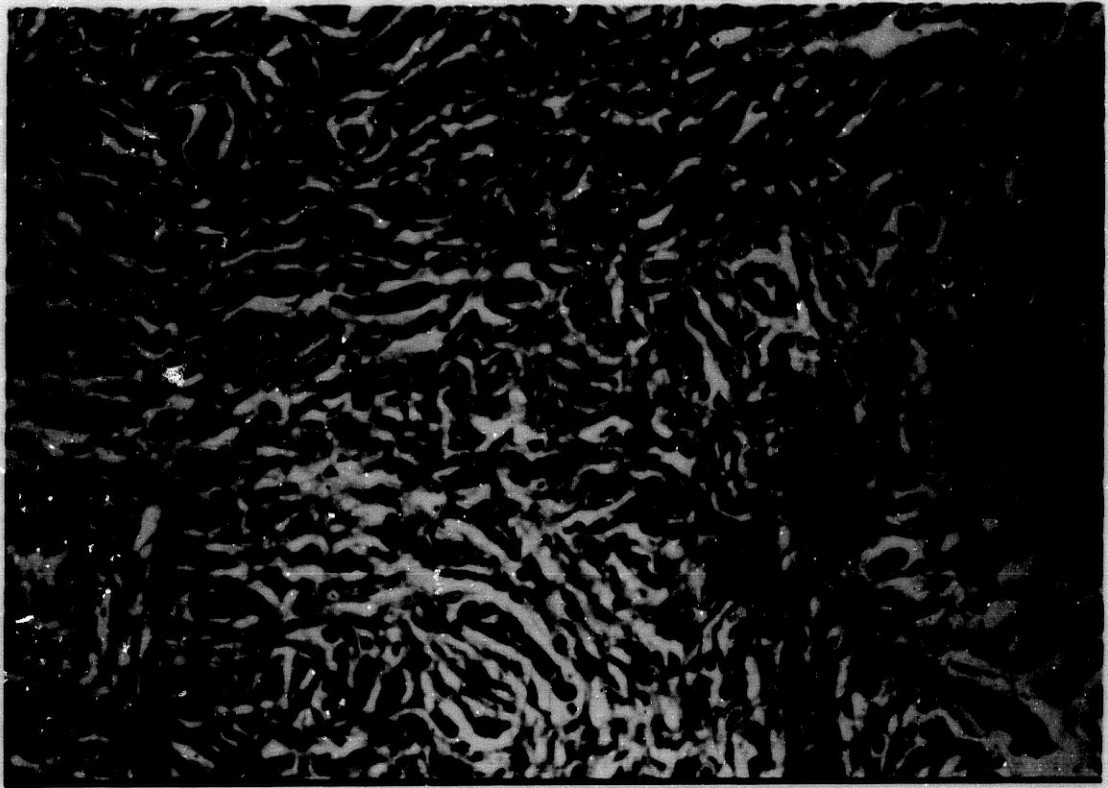


FIG. 62: Neurofibroma localizado (Tricrómico)
abundante colágena entre las células neoplási-
cas (x 250).

FIG. 63: Neurofibroma localizado, elementos
celulares fusiformes y estrellados separados
por abundante sustancia mucoide y escasa co-
lágena . H.E x 200.



el componente mucoide es muy intenso las células adquieren un aspecto estrellado y fusiforme, de apariencia mixoide (FIG. 63 y 64). Las células proliferantes envuelven y comprimen los anejos cutáneos: folículos pilosos (FIG. 65), glándulas sudoríparas (FIG. 66) y pequeños nervios, los cuales muestran hiperplasia de células endoneurales (FIG. 67) sin desestructuración del mismo.

b.- Neurofibroma plexiforme: En un sólo caso, se observó la afectación difusa y ramificada con engrosamiento de un nervio periférico grueso. Este aparecía engrosado con proliferación de células fusiformes, gran cantidad de sustancia mucoide (FIG. 68) y delimitada por una condensación de células perineurales (FIG. 69). Dichos nervios, están embebidos en un fondo de tejido neurofibromatoso.

En cuatro casos, hemos advertido en el contexto de una lesión neurofibromatosa, hiperplasia de estructuras de nervios pequeños, consistentes en proliferación celular, discreta fibrosis (FIG. 70), e hiperplasia de las células perineurales, que se entremezclan con los elementos celulares del neurofibroma (FIG. 71 y 72), dando un aspecto de neurofibroma plexiforme que involucre pequeños nervios.

c.- Neurofibroma difuso: Se presenta como una tumoración mal delimitada que afecta a dermis e infiltra hipodermis (FIG. 73), constituida por células fusiformes, alargadas, que en algunas áreas se encuentran separadas por abundante colágeno (FIG. 73 y 74), mientras que en otras

FIG. 64: Neurofibroma localizado. Tricrómico de un área mixoide (x 200).

FIG. 65: Neurofibroma localizado, obsérvese cómo la neoformación rodea y comprime un folículo piloso. H.E x 200.

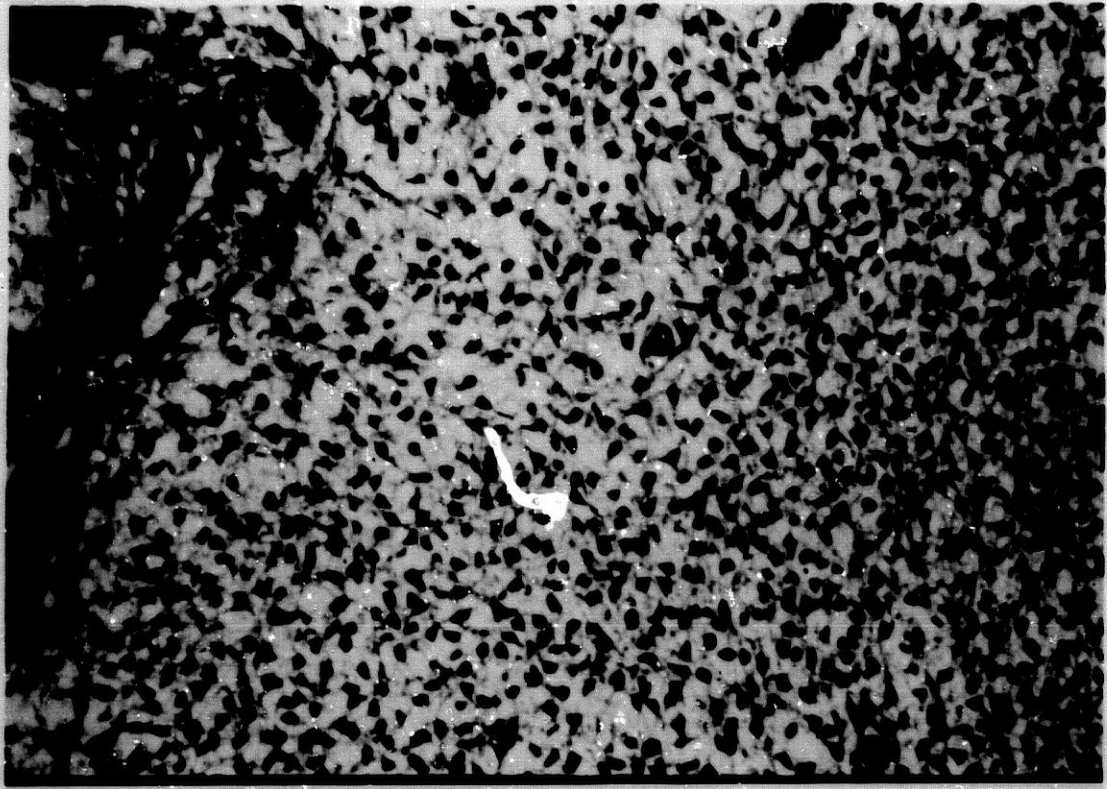


FIG. 66: Neurofibroma localizado. Conductos ecrinos inmersos en la neoformación. H.E x 200).

FIG. 67: Neurofibroma localizado. Presencia de un pequeño nervio en el seno de la neoformación, que conserva su estructura normal, con discreto hipercromatismo de las células de Schwann. H.E x 250.

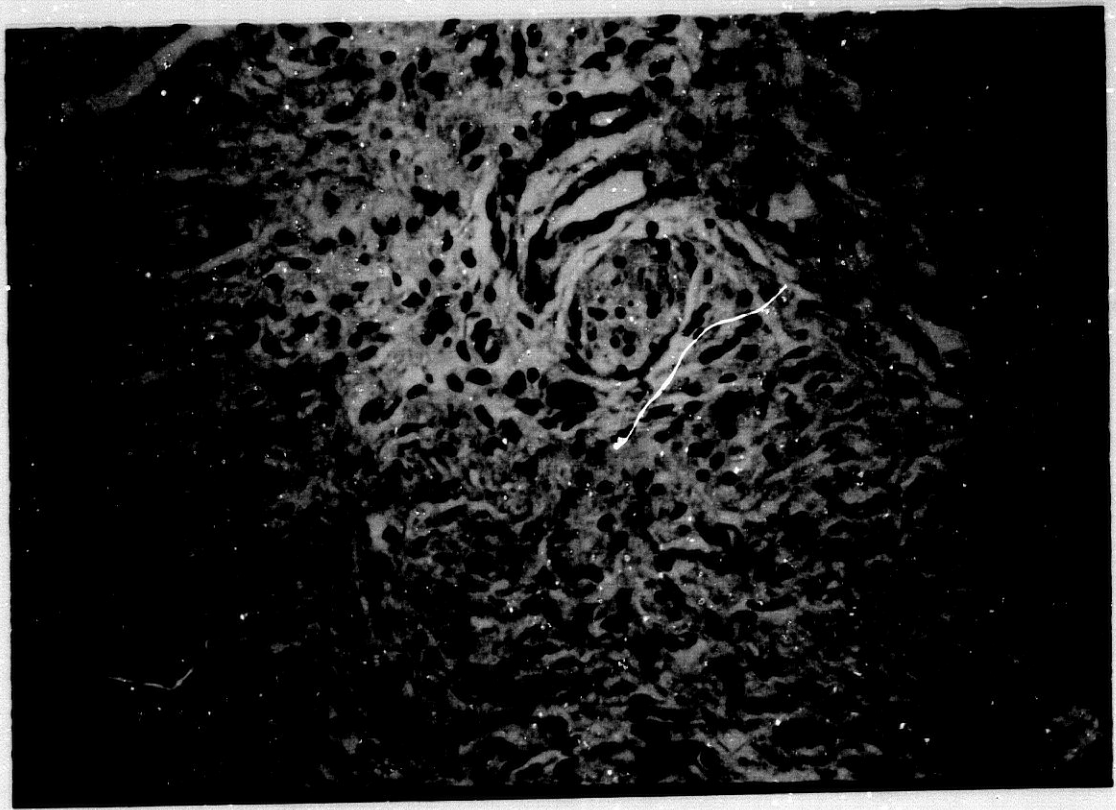
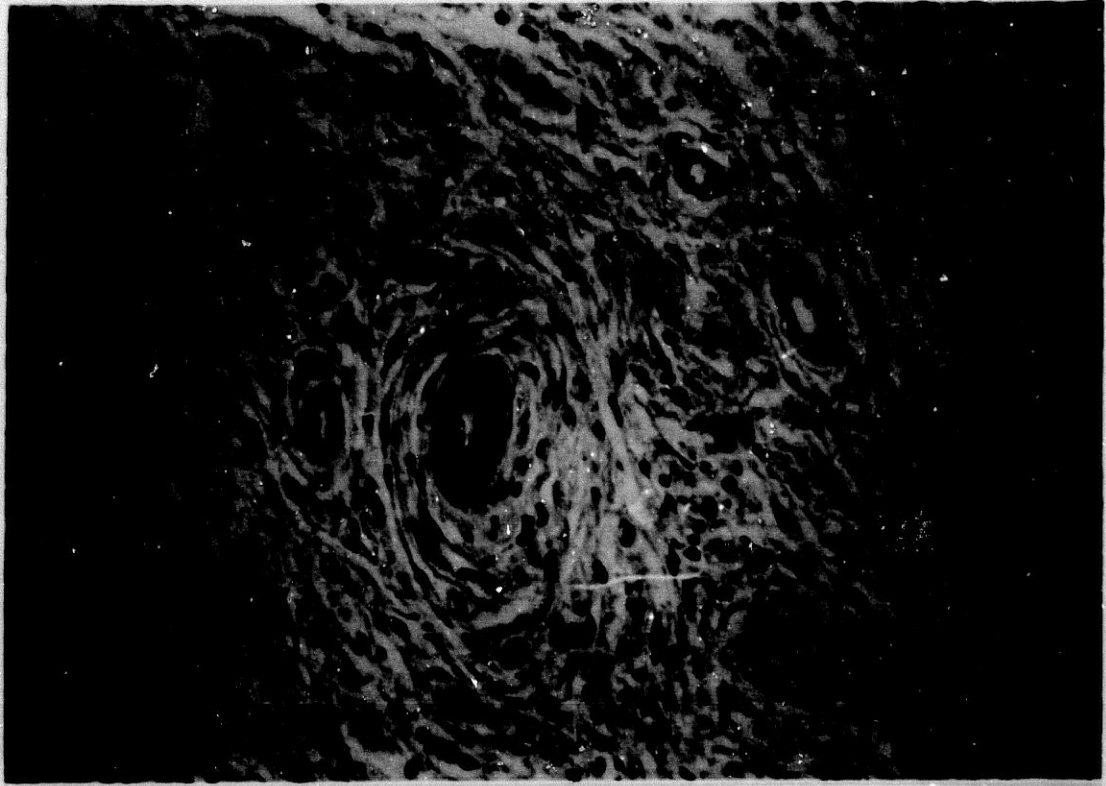


FIG. 68: Neurofibroma plexiforme a grandes nervios: el engrosamiento tortuoso del nervio rodeado por una neoformación de aspecto neurofibromatoso . H.E x 50.

FIG. 69: Neurofibroma plexiforme a grandes nervios: Obsérvese la existencia de abundante edema intercelular y la hiperplasia de células perineurales que tienden a conexionalarse con la neoformación. H.E x 150.

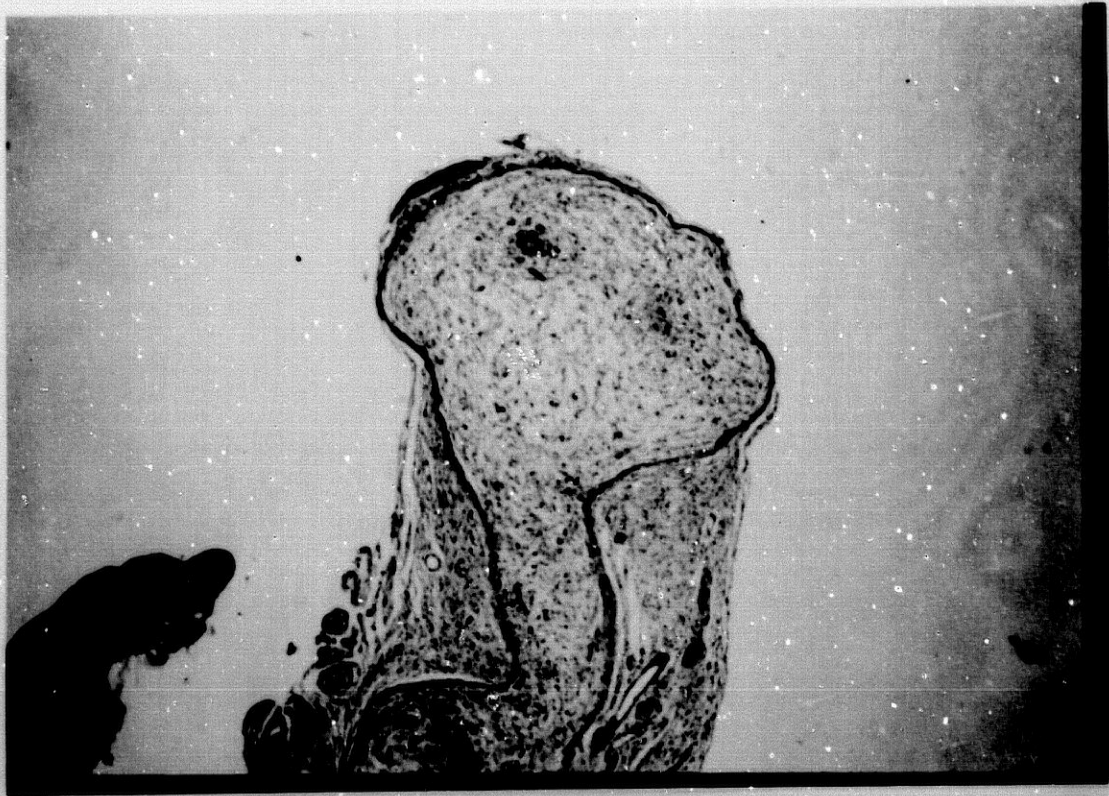


FIG. 70: Neurofibroma plexiforme a pequeños nervios. Adviértase la existencia de una estructura nerviosa con hiperplasia de las células endoneurales en el seno de una neoformación neurofibromstosa. H.E x 150.

FIG. 71: Neurofibroma plexiforme a pequeños nervios. A mayor aumento se observa cómo las células perineurales se entremezclan con la neoformación. H. E x 200.

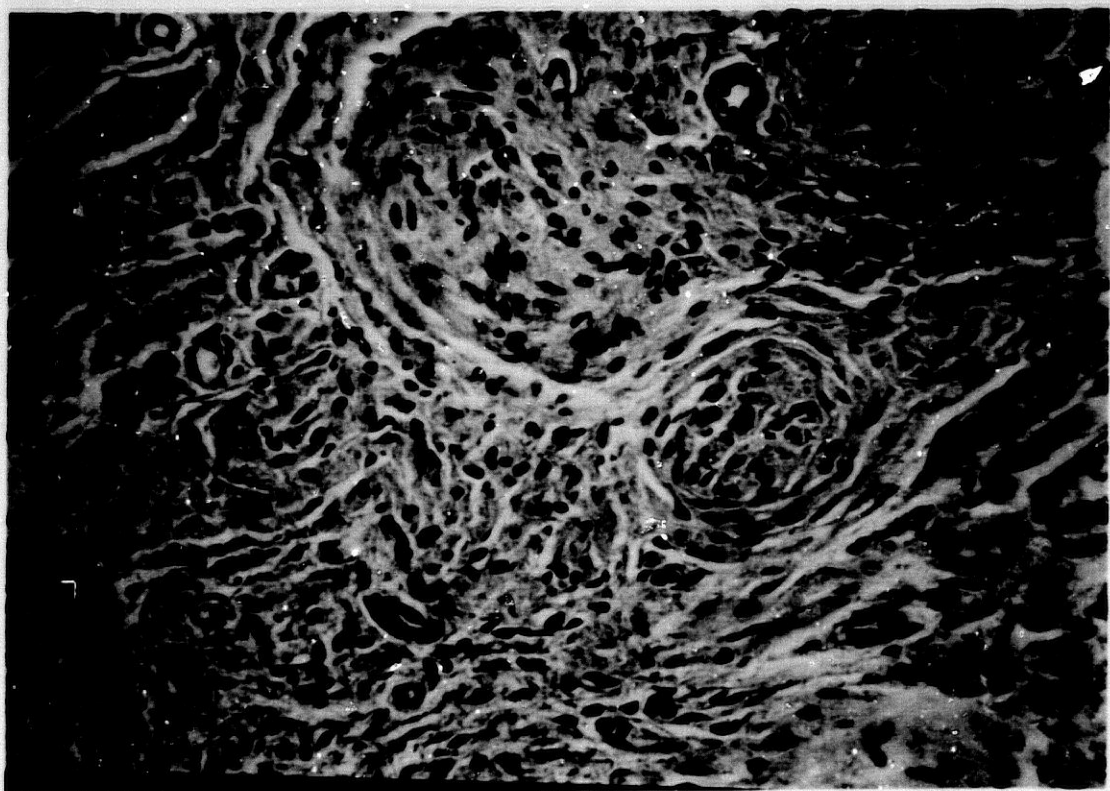


FIG. 72: Neurofibroma plexiforme a pequeños nervios. Obsérvese la existencia de axones en los nervios hipertróficos (flecha). H.E x 250.

FIG. 73: Neurofibroma difuso. La hipodermis aparece infiltrada por la neoformación. H.E x 150.

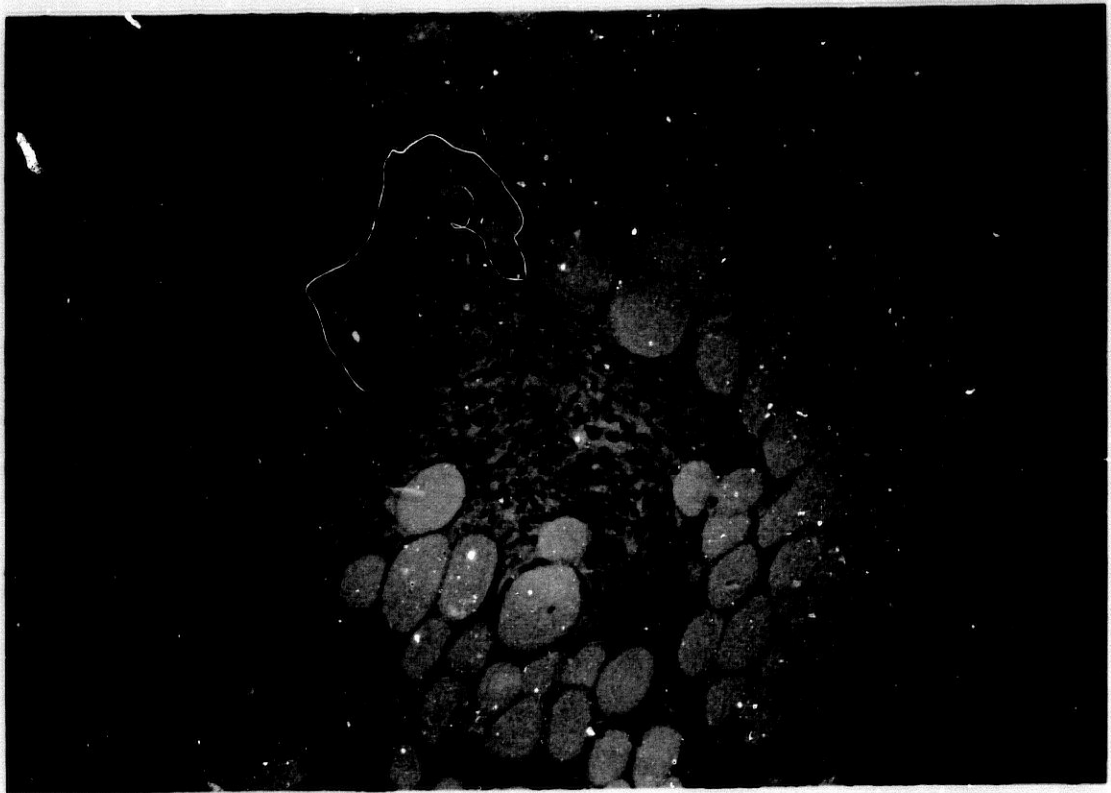
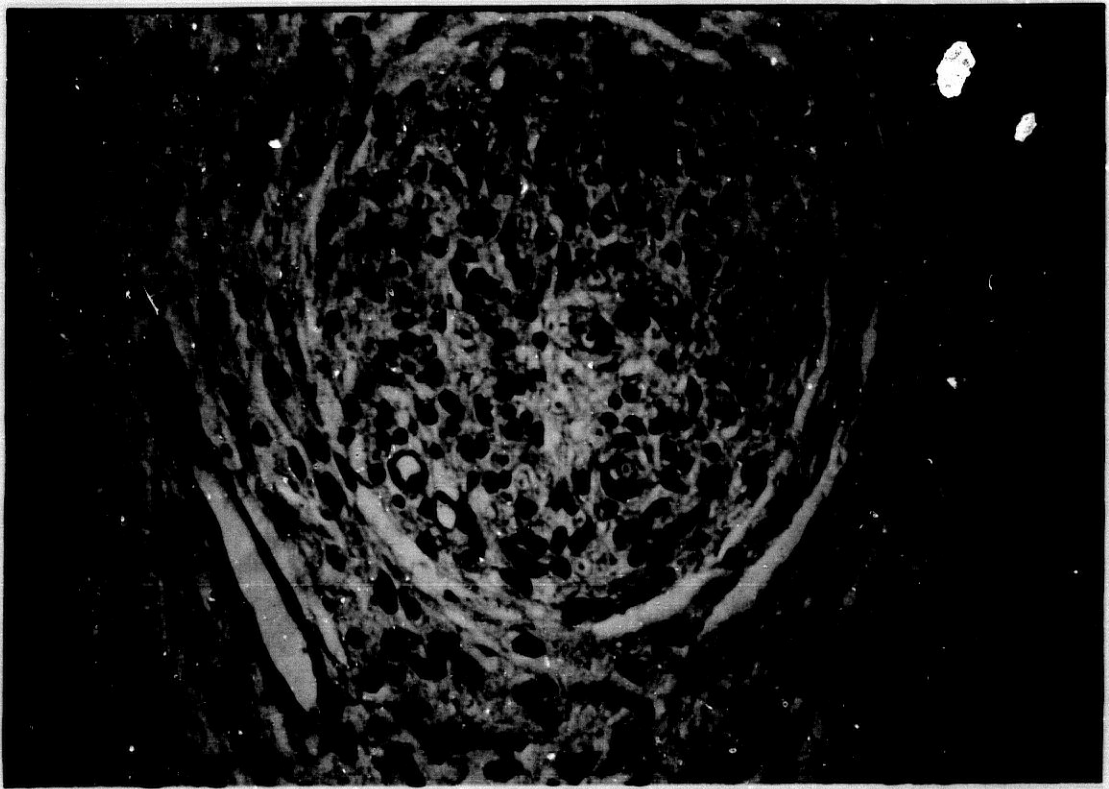


FIG. 74: Neurofibroma difuso en el seno de un patrón neurofibromatoso. Se advierten abundantes Cuerpos de Meissner. H.E x 200.

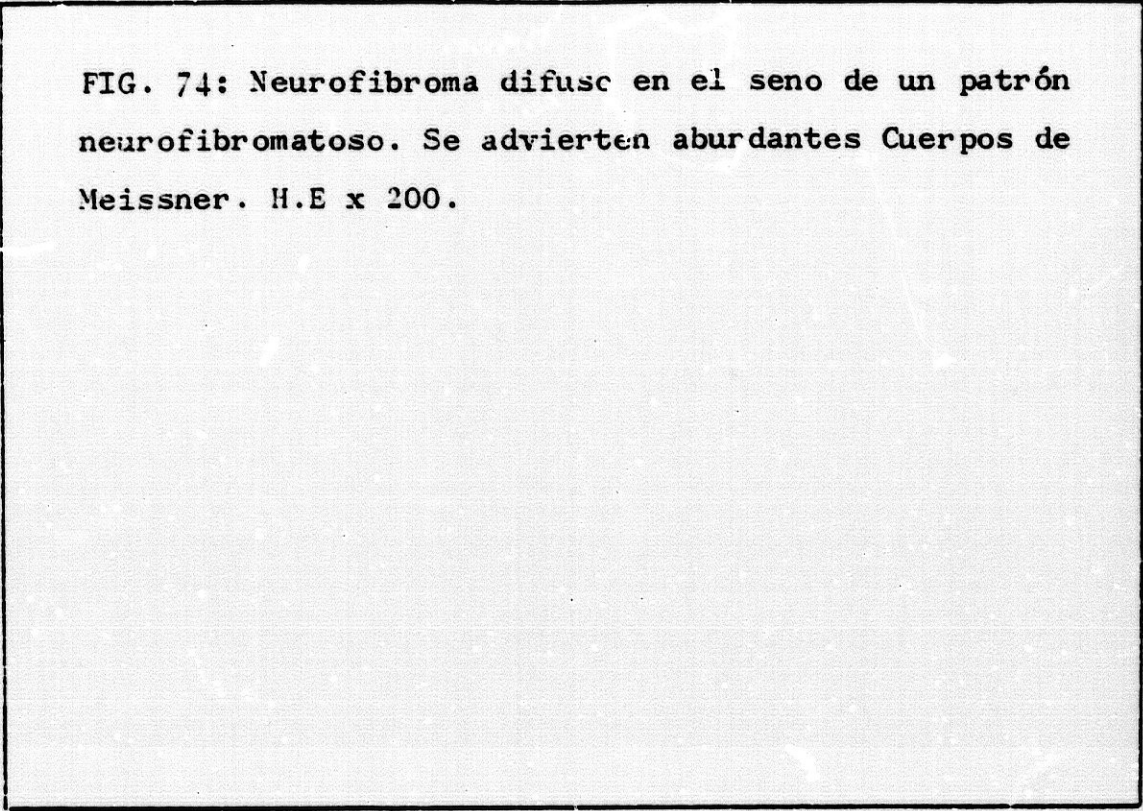
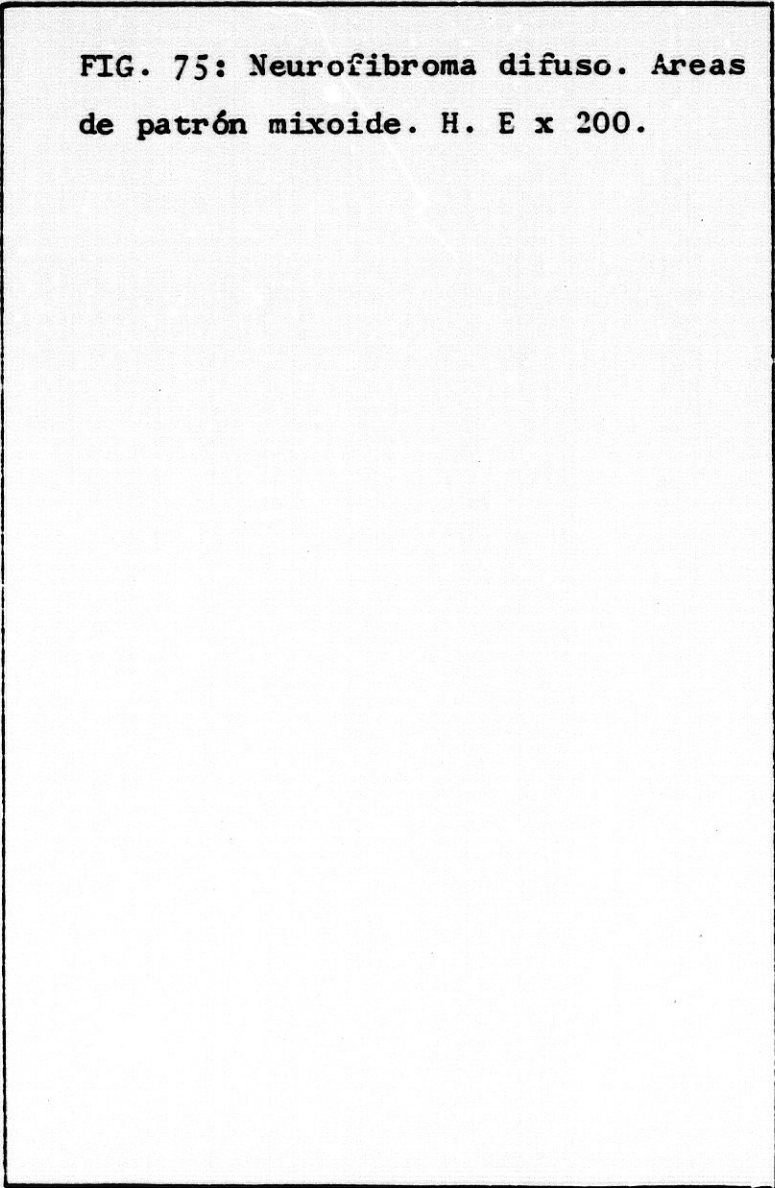
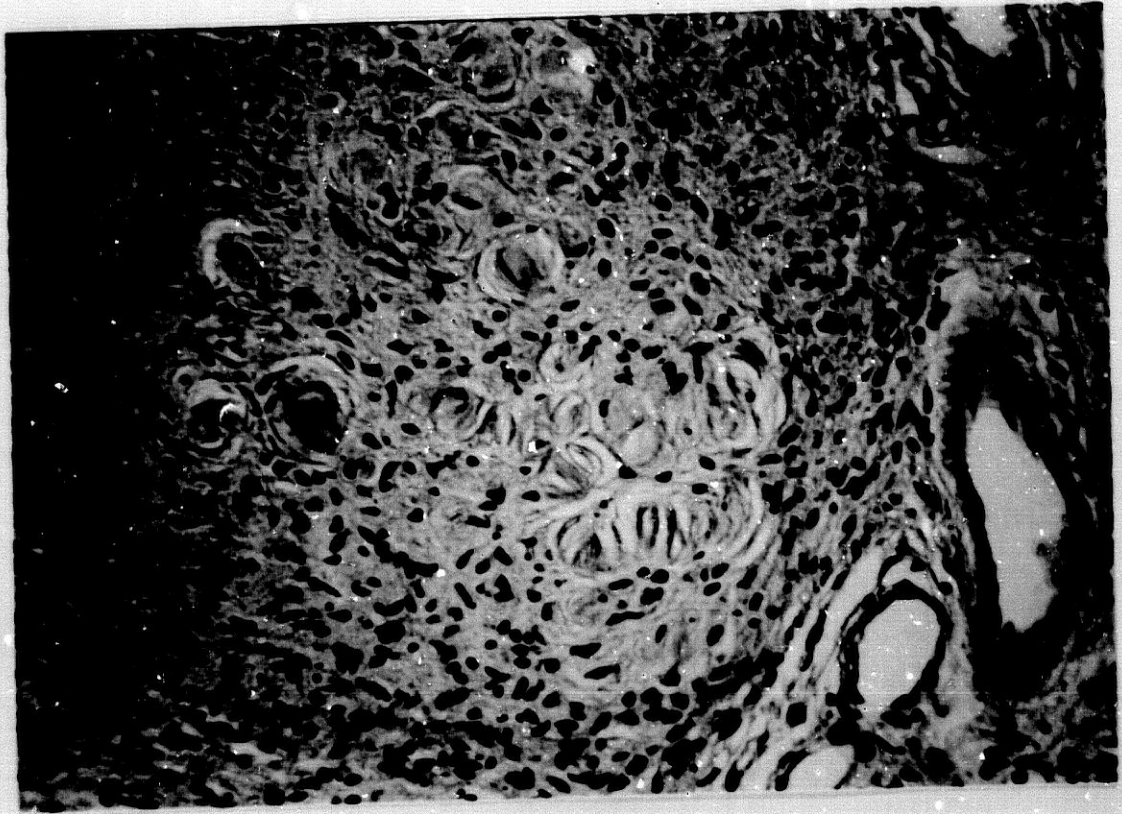


FIG. 75: Neurofibroma difuso. Areas de patrón mixoide. H. E x 200.





pueden presentar un aspecto de neurofibroma mixoide (FIG. 75).

Los elementos proliferantes tienden a reproducir estructuras neuroides diferenciadas, similares a los denominados "cuerpos de Meissner" (FIG. 74).

En algunas areas se advirtieron irregularidades celulares, tales como: binucleación, hipercomatismo, no observándose figuras de mitosis atípicas (FIG. 76).

En todos los tipos de neurofibromas se observó un incremento de mastocitos (FIG 77).

De las tres formas, el más frecuente era el localizado (TABLA LXXV), presente en 16 casos, de ellos, 11 habían sido diagnosticados de fibromas molluscum, uno de tumor royal, que tenía la base de implantación muy estrecha (FIG. 23), otro dudoso, por ser incipiente, y dos de neurofibromas, pues morfológicamente semejaban fibromas molluscum con pedículo amplio, al tacto se apreciaban engrosamientos duros, pequeños, como perdigones. El otro caso, era atípico, habiendo sido diagnosticado de dermatoleiomioma.

Todos los tumores de nuestra casuística, tenían un patrón mixto, con células fusiformes, areas mucoides, y fibras colágena. La forma común, la encontramos en 13 casos, con predominio de colágeno en dos , y mixoide en uno.

En los neurofibromas plexiformes, los cinco ca-

FIG. 76: Neurofibroma difuso. Presencia de células atípicas, anisocitosis e hipercromatismo nuclear. H.E x 150.

FIG. 77: Neurofibroma (azul de toluidina). Se observó un incremento de mastocitos. H.E x 150.

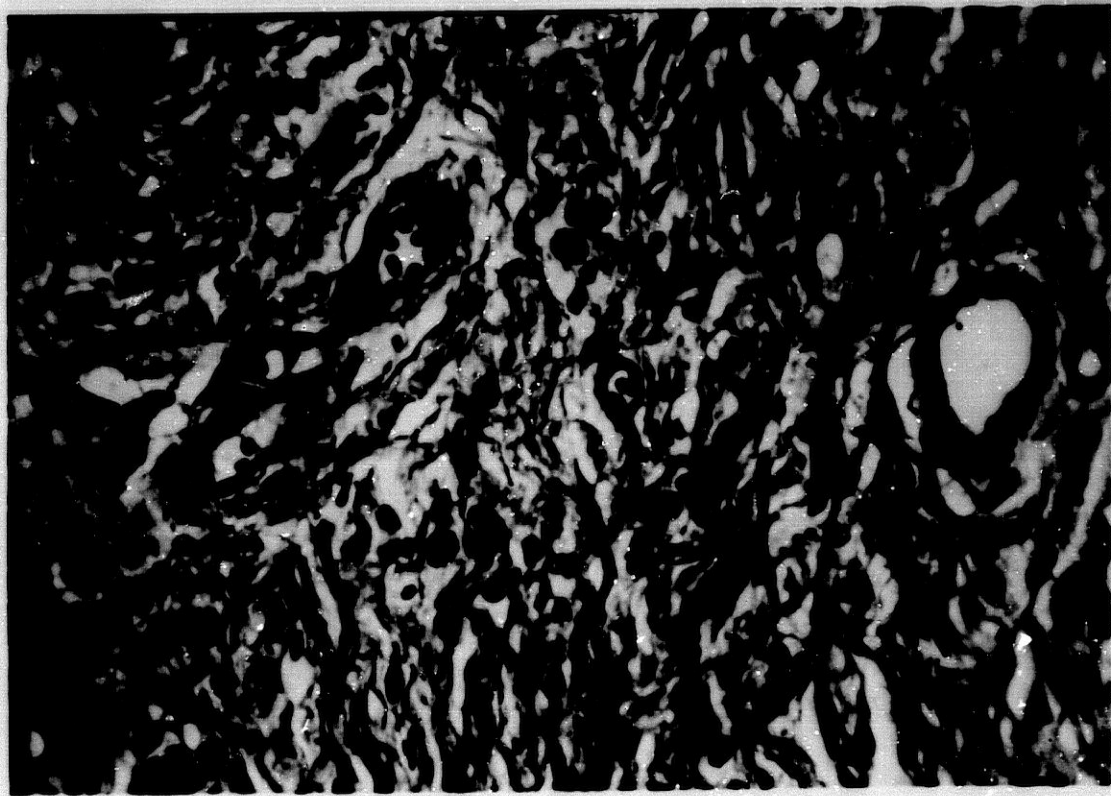
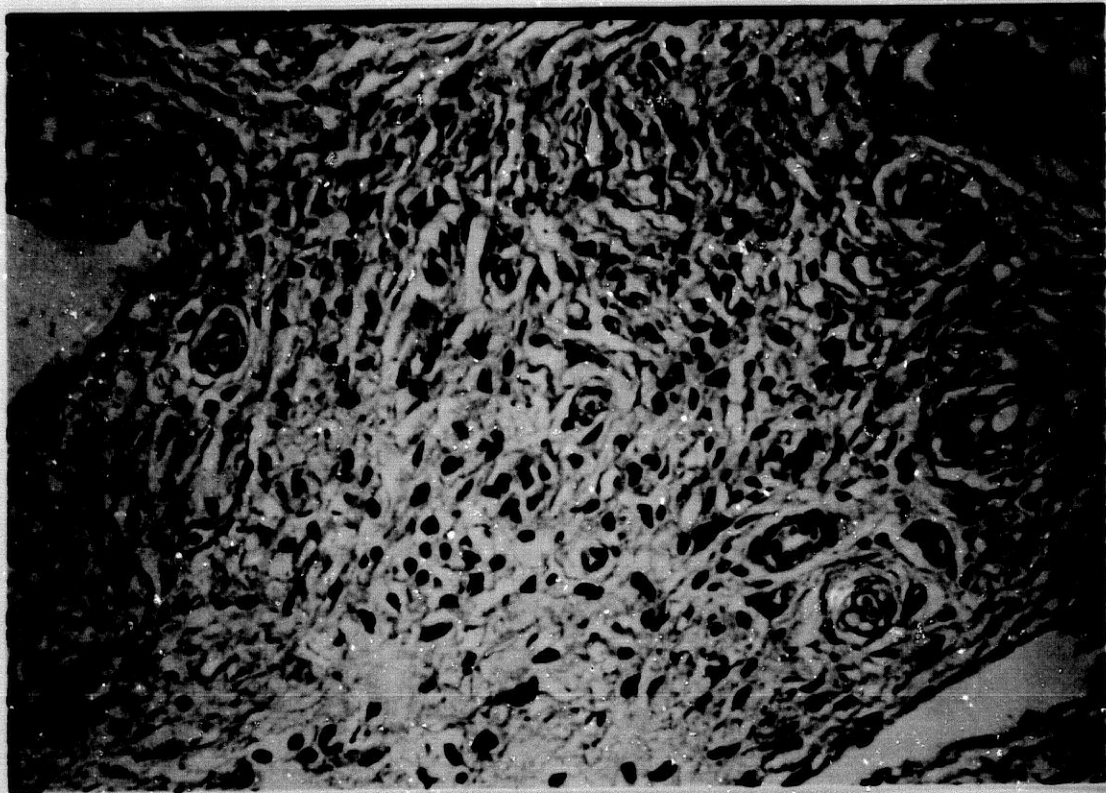


TABLA LXXV		
NEUROFIBROMAS		
Nº BIOPSIA	DIAGNOSTICO CLINICO	DIAGNOSTICO ANATOMO-PATOLOGICO
1.253	FIBROMA MOLLUSCUM	NEUROF. LOCALIZADO
3.623	" "	" "
5.837	" "	" "
5.353	" "	" "
5.099	" "	" "
5.583(1)	DERMA TOLEIMIOMA	" "
5.709(1)	FIBROMA MOLLUSCUM	" "
5.712	" "	" "
5.234	" "	" "
3.875	" "	" "
5.709(2)	" "	" "
4.919	" "	" "
5.583(2)	NEUROFIBROMA ?	" "
4.040(1)	FIBROMA MOLLUSCUM	" "
4.040(2)	NEUROFIBROMA ?	" "
1.889	TUMOR ROYAL	" "
3.957	NEUROFIBROMA	N. PLEXIFORME P. N.
4.005	"	" " "
7.146	"	" " "
4.839	"	" " "
5.207	T. SUBCUTANEO	" G. N.
3.623	NEUROFIBROMA G.	NEUROF. DIFUSO
6.475(1)	"	" "
6.475(2)	"	" "
3.459	TUMOR ROYAL	" "
6.156(1)	TUMOR ROYAL	" "
6.156(2)	NEUROFIBROMA	" "
5.353	NEUROFIBROMA	" "

Los otros fueron diagnosticados de neurofibromas, y el de grandes nervios como subcutáneo. Los otros cuatro, clínicamente correspondían a ligeras elevaciones de la piel, de escasa prominencia, tonalidad azulada, tamaño de 1 a 2 cm., apreciándose al tacto tumoraciones densas, con pequeños nódulos duros en su interior.

Los difusos, los hallamos en siete casos. De ellos, cinco eran neurofibromas de mayor tamaño que los anteriores, placas sobreelevadas, que deformaban la zona, haciendo protuberancias en su superficie. Consistencia blanda, con nudosidades espaciadas, mayores que las anteriores, y menor dureza.

Otros dos, eran tumores royal, uno subcutáneo, y otro con implantación amplia (FIG. 22 y 24).

De los tres tumores royal, dos eran neurofibromas difusos, y uno era localizado difuso infiltrante. Los tres presentaban atipias celulares, sin figuras de mitosis atípicas.

Para el estudio ultraestructural, se realizaron cortes semifinos de todos los casos, seleccionándose siete por presentar material adecuado. Corresponden a: dos neurofibromas localizados, dos plexiformes a pequeños nervios y tres difusos.

En todas las variantes encontramos los mismos elementos celulares: células de Schwann y células perineurales, separadas por un estroma colágeno (FIG. 78) o floculoso con menor cantidad de colágeno (FIG. 79).

FIG. 78: M.E: Célula de Schwann (S) de citoplasma denso, con núcleo redondeado u ovoide y células perineurales (P) con largas prolongaciones citoplásmicas. Entre las células se observa gran cantidad de fibras colágenas. (x 5.000).

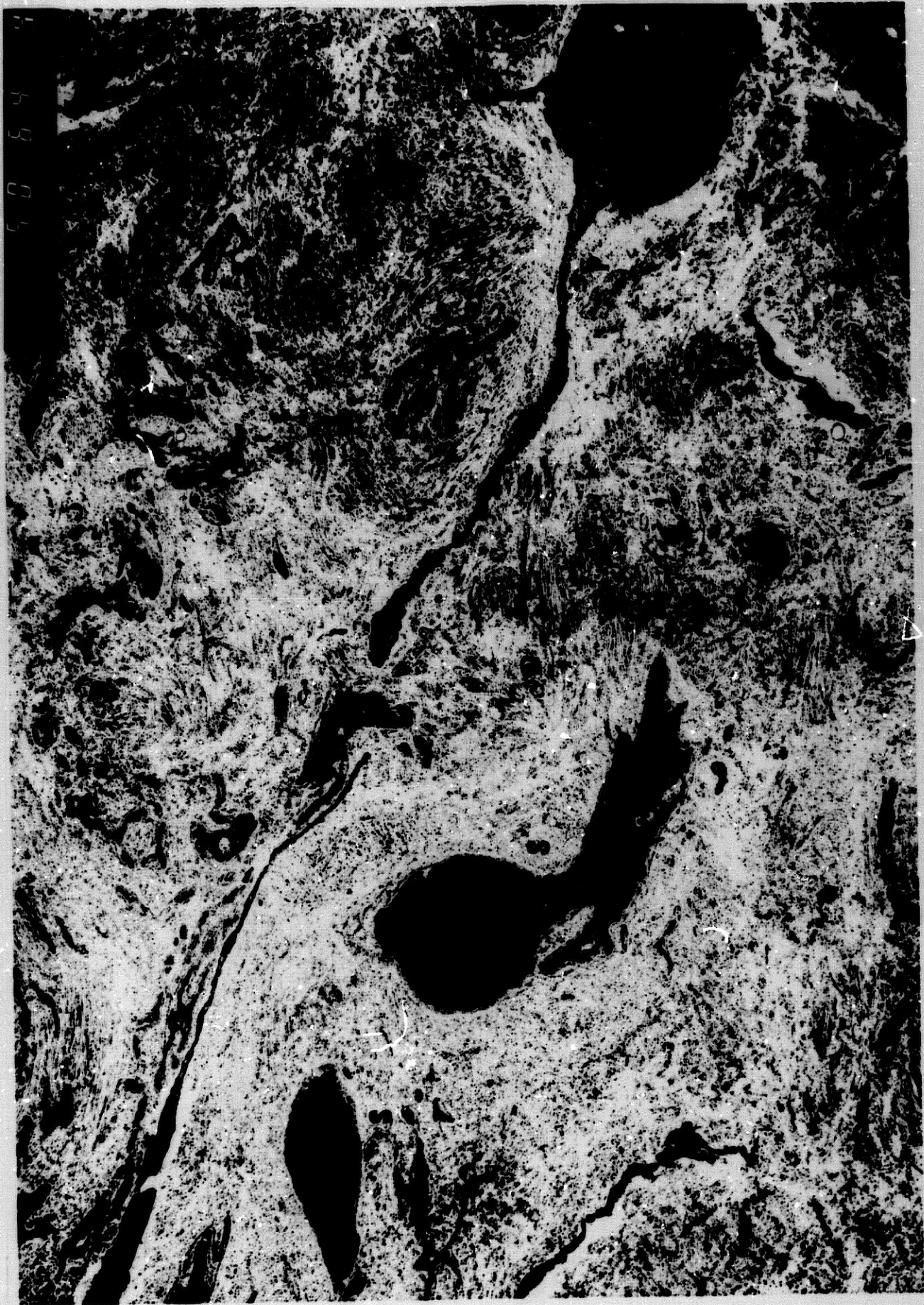


FIG. 79: M.E. Areas con menor cantidad de fibras de colágeno y abundante material de aspecto granular. Obsérvese la presencia de prolongaciones de las células de Schwann, con nervios amielínicos y delimitada por una evidente membrana basal (MB). La célula perineuronal (P) posee una membrana basal discontinua y largas y finas prolongaciones citoplásmicas (x 10.000).



La distribución de las células, no era homogénea, variando según el área examinada del tumor, por lo que hacemos una descripción en conjunto de los casos estudiados.

En algunas áreas, se observa predominio de fibras colágenas que rodean y separan los elementos celulares (FIG. 79). En otras, el material intercelular muestra menos cantidad de colágena, advirtiéndose una sustancia granular de aspecto floculoso (FIG. 79).

Las células de Schwann, presentan núcleo redondeado, ovalado o irregular, cromatina en gruesos grupos de disposición perinuclear. El citoplasma es denso, en la mayoría escaso, con pocas organelas entre las que se distinguen algunas vesículas de R.E, liso y rugoso y pocas mitocondrias; las prolongaciones citoplásmicas, múltiples y cortas, siendo lo más característico la existencia de una membrana basal nítida que envuelve al citoplasma y prolongaciones (FIG. 80).

La célula perineural muestra núcleo ovalado, fusiforme, cromatina más dispersa que las células de Schwann. El citoplasma es claro, emitiendo prolongaciones bipolares muy alargadas, con vesículas de picnocitosis, y R.E.R en proporciones variables (FIG. 80 y 81). La membrana basal, es discontinua.

La presencia de axones mielínicos y amielínicos rodeados por las células de Schwann se observan en todos los tumores estudiados. (FIG. 79 y 82).

FIG. 80: M.E. Célula de Schwann con citoplasma oscuro y prolongaciones citoplásmicas cortas rodeadas por una membrana basal evidente y continua. La célula perineural de citoplasma claro, presencia de RER, microvesículas y membrana basal discontinua. (x 20.000).



FIG. 81: M.E. Célula perineural con membrana basal discontinua y escaso citoplasma con algunas microvesículas (x 25.000).



FIG. 82: M.E. Existencia de nervios mielínicos rodeados por una prolongación de las células de Schwann.
(x 10.000).



Al igual que con Microscopía óptica, hemos advertido la presencia de mastocitos y escasas células linfoides (FIG. 83).

CORRELACION ENTRE LOS HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES
Y LOS DE MICROSCOPIA OPTICA:

- Neurofibroma localizado: Los pequeños nervios observados con M. O, inmersos o rodeados por la neoformación, ultraestructuralmente corresponden a nervios pequeños, bien delimitados por células perineurales y constituidos por células de Schwann con discreta hiperplasia nuclear y presencia de axones mielínicos y amielínicos (FIG. 84).

- Plexiforme a pequeños nervios: Las zonas de hiperplasia descritas en algunos neurofibromas (FIG. 72), con M. E. presentan una disposición neural con hiperplasia evidente de las células perineurales, y proliferación de células de Schwann que pueden mostrar nervios mielínicos y amielínicos (FIG. 85 y 86).

- Neurofibroma difuso: No hemos podido correlacionar los cuerpos de Meissner.

INMUNOHISTOQUIMIA:

Estudiamos la presencia de proteína S-100. La tinción con inmunoperoxidasa revela los siguientes aspectos:

- Neurofibroma localizado: Tinción leve, de forma difusa (FIG. 87), que afecta a la mayoría de los elementos proliferantes. En los nervios comprimidos, la positividad acon-

FIG. 83: M.E. Presencia de células linfoides y mastocitos en el seno del neurcfibroma. (x 10.000).

5 10 85 23



FIG. 84: M.E. Neurofibroma localizado con fibras mielínicas y amielínicas delimitadas por células perineurales. (x 10.000).

106518



FIG. 85: M.E. Neurofibroma plexiforme a pequeños nervios. Area de nervio hiperplasiado. Célula perineural con binucleación, abundantes mitocondrias y RER.
(x 15.000).



FIG. 86: M.E. Neurofibroma plexiforme a pequeños nervios. Area de nervio hiperplasiado. Presencia entremezclada de células perineurales, de Schwann y nervios mielínicos. (x 20.000). (NM = Nervio mielínico).



rece en las células centrales de Schwann, y no en las periféricas (FIG. 88).

- Neurofibroma plexiforme a pequeños nervios: Tinción atenuada, no en todas las células. Los nervios hiperplásicos muestran positividad (+) central, no presentándose en las células periféricas, las cuales se confunden con la neoformación (FIG. 89). La tinción es menor, cuando mayor es la hiperplasia.

- Plexiforme a grandes nervios: No se ha podido realizar por agotamiento del bloque de inclusión.

- Neurofibroma difuso: La tinción es intensa (+++), de distribución focal, positiva en los cuerpos de Meissner (FIG. 90), y prácticamente negativa en las áreas mixoides (FIG. 91).

FIG. 87: Neurofibroma localizado (Proteína S-100). Leve positividad en la mayoría de las células proliferantes (x 150).

FIG. 88: Neurofibroma localizado (Proteína S-100). En el nervio comprimido las células positivas son las centrales (Células de Schwann) siendo negativa en las perineurales. (x 250).

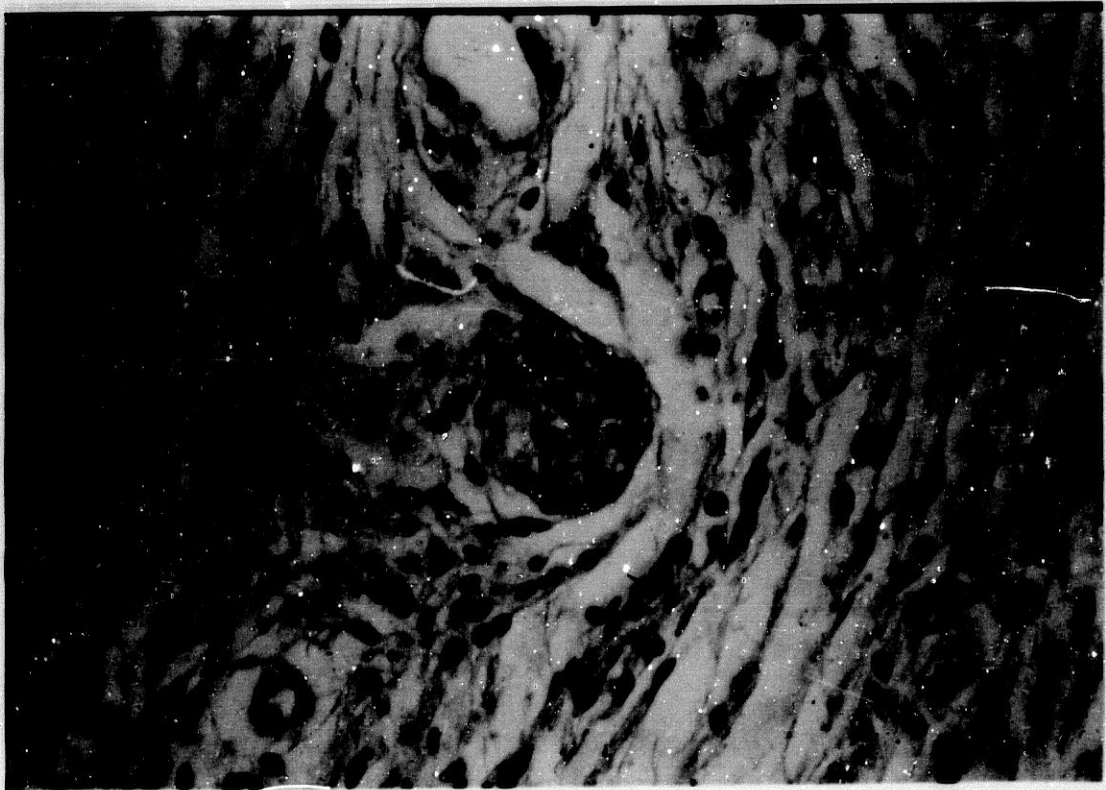
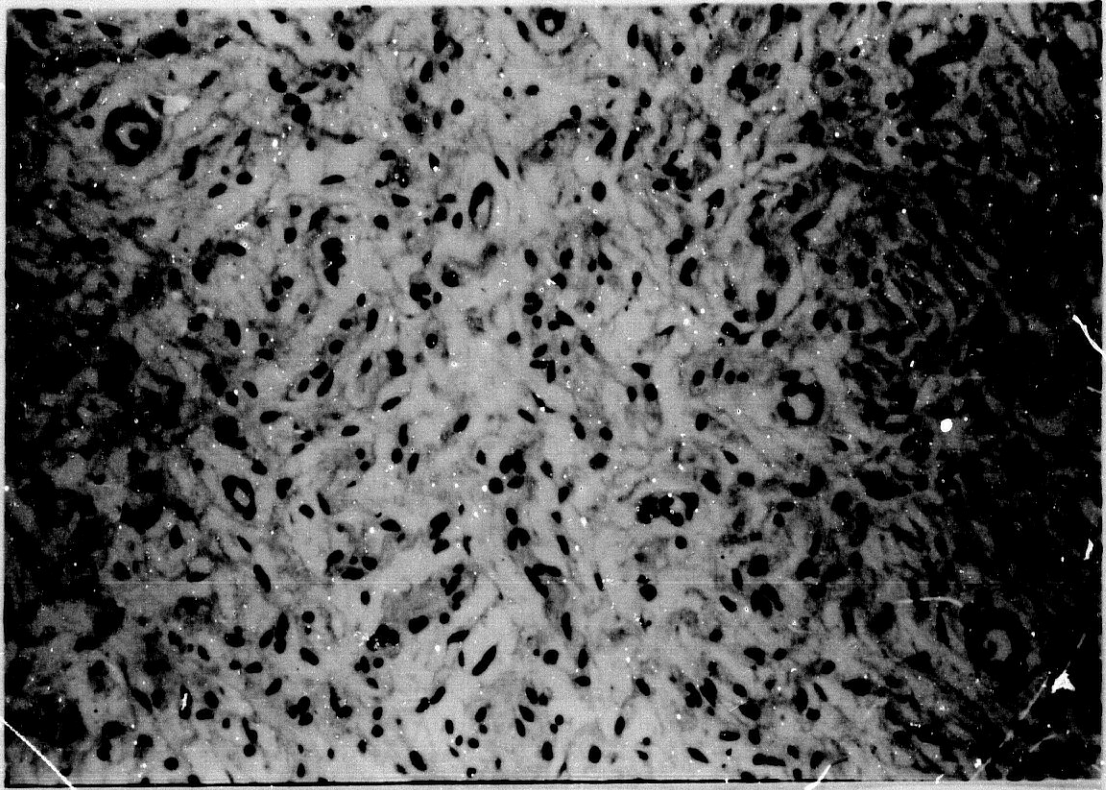


FIG. 89: Neurofibroma plexiforme a pequeños nervios (Proteína S-100). Discreta positividad en las células centrales de los nervios hiperplásicos. (x 150).

FIG. 90: Neurofibroma difuso (Proteína S-100). Las áreas de Cuerpos de Meissner son intensamente positivas (x 150).

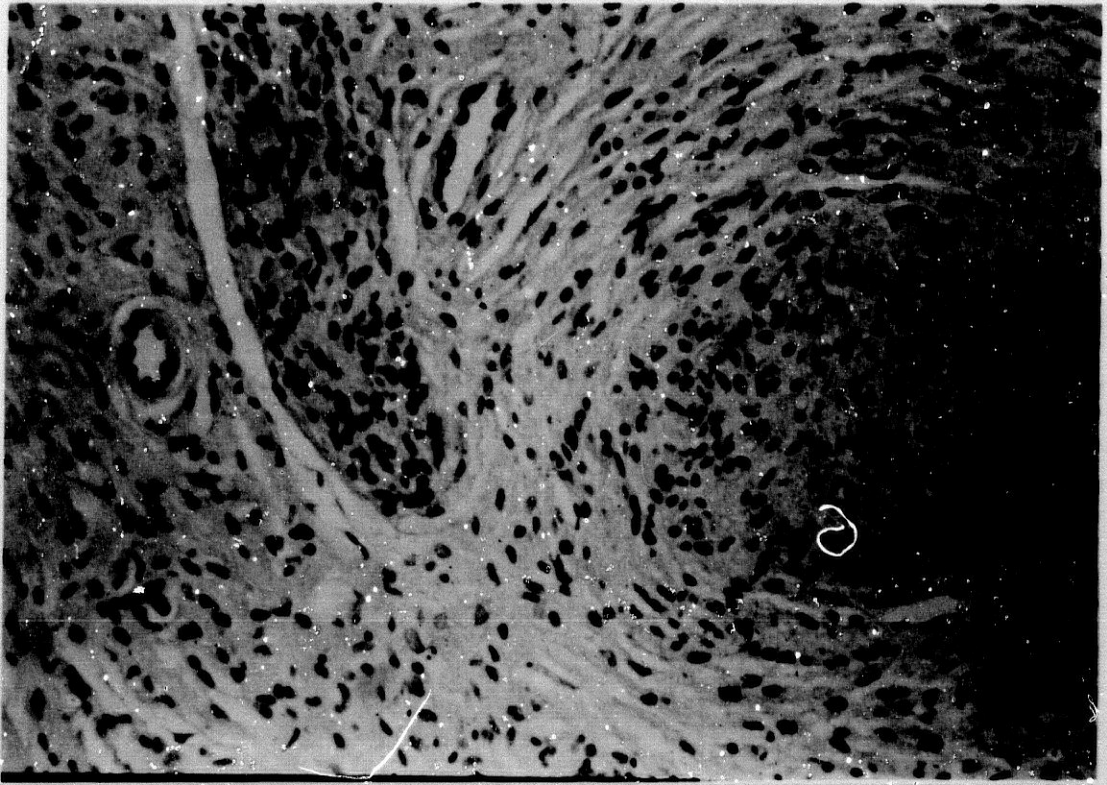
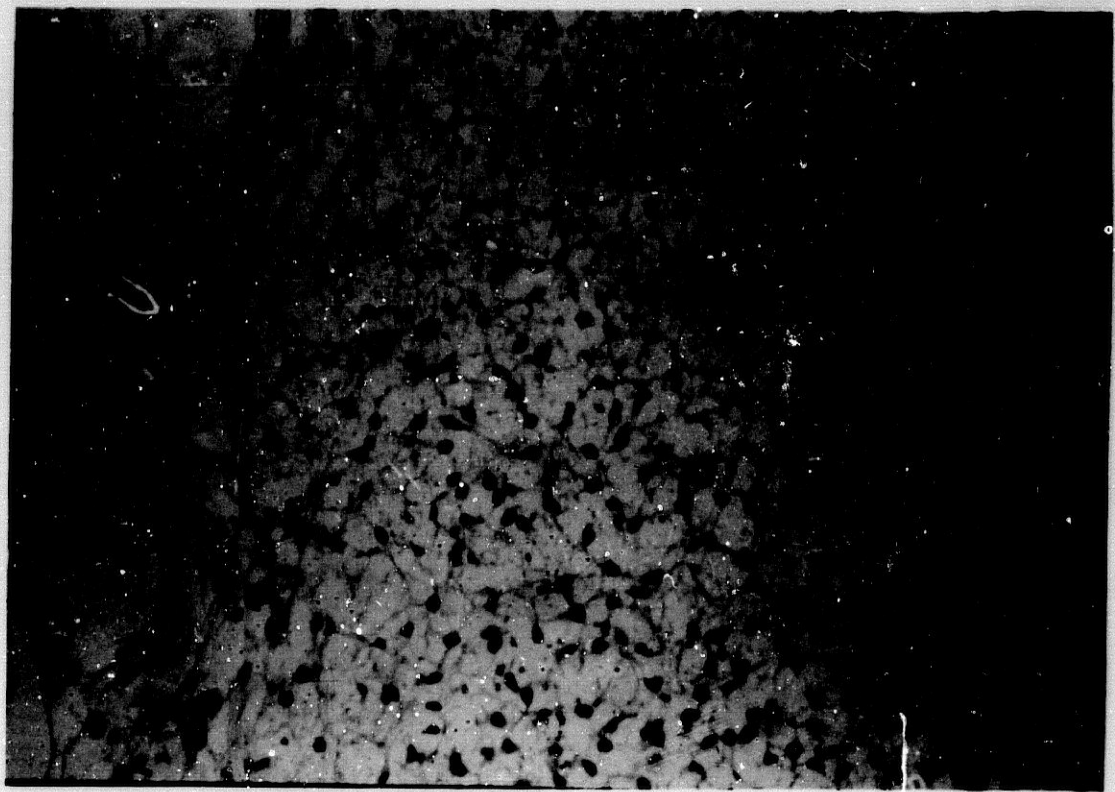


FIG. 91: Neurofibroma difuso. En el área mixoi-
de la positividad queda limitada a algunas cé-
lulas aisladas. (x 150.



DIAGNOSTICO

35 pacientes, tenían manchas café con leche, alteraciones neurológicas y viscerales (TABLA LXXVII). 28 de ellos, tumores en piel, 25 de los cuales, también presentaban nódulos de Lisch. En el mismo número, había efélides.

De los 11 restantes, en seis no apreciamos lesiones viscerales: Obs.: 12, 14, 15, 22, 29 y 35, de los cuales no presentaban tumores en piel ni nódulos en iris, cuatro: 14, 15, 22 y 35, todos menores de 10 años. Tenían efélides: 12, 14, 22 y 29, y nódulos en iris, la 12 y 29.

Otras cuatro observaciones, no presentaban manchas café con leche: Obs. 10, 36, 43 y 44. Menos la 10, tenían tumores en piel, subcutáneos la 43 y 44, ésta, además efélides generalizadas. Excepto la Obs. 10, tenían nódulos de Lisch, alteraciones neurológicas y viscerales. La 10, sólo viscerales, y antecedentes familiares directos. No se pudo realizar TAC, por negarse la paciente.

La Obs. 46, tenía antecedentes familiares maternos, de 11-20 manchas café con leche, de tamaño entre uno y dos cm y mayores, y un nevus pigmentado gigante, que ocupaba brazo izquierdo, parte de tórax y abdomen. La Obs. 19, de ocho años, entre 11 y 20 manchas mayores de 1-2 cm, y nevus pigmentado gigante. La Obs. 35, de dos años, diez manchas café con leche, cuyo tamaño oscilaba

TABLA LXXVI

DIAGNOSTICO

OBS.	ANT. FAM.	MANCHAS C-L	EFELIDES	TUMORES	NOD. LISCH	OTRAS ALT. NEUROPSIQ.	ALT. OSEAS y/o VISCERALES
1	SI	SI	SI	--	--	SI	SI
2	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3	SI	SI	--	--	SI	SI	SI
4	--	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5	--	SI	--	SI	SI	SI	SI
6	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9	SI	SI	--	SI	--	SI	SI
10	SI	--	--	--	--	SI	SI
11	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12	SI	SI	SI	SI	SI	SI	--
13	--	SI	SI	--	SI	SI	SI
14	SI	SI	SI	--	--	SI	--
15	SI	SI	--	--	--	SI	--
16	SI	SI	--	--	SI	SI	SI
17	SI	SI	SI	SI	--	SI	SI
18	SI	SI	SI	--	--	SI	SI
19	--	SI	--	--	--	--	--
20	--	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21	--	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22	SI	SI	SI	--	--	SI	--
23	--	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24	--	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25	SI	SI	SI	--	SI	SI	SI
26	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27	--	SI	SI	SI	--	SI	SI
28	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
31	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32	SI	SI	SI	SI	SI	--	--
33	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34	SI	SI	--	SI	--	SI	SI
35	--	SI	--	--	--	SI	SI
36	--	--	--	SI	SI	SI	SI
37	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38	SI	SI	SI	--	--	SI	SI
39	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41	--	SI	SI	SI	--	SI	SI
42	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43	SI	--	--	SI	SI	SI	SI
44	SI	--	SI	SI	SI	SI	SI
45	SI	SI	SI	SI	--	--	SI
46	SI	SI	--	--	--	--	--

entre 6-10 mm. a más de dos cm., y glioma óptico bilateral.

TRATAMIENTO:

Tres pacientes fueron intervenidos por tumor Royal (FIG. 92, 93 y 94).

En los demás pacientes, las biopsias de tumores, se realizaron extirpándolos por completo, procurando fuesen los elementos de mayor tamaño, o produjesen molestias funcionales o estéticas importantes.

La obs. 35, recibió sesiones de radioterapia.

La obs. 4, sigue tratamiento a base de calcio, por su osteoporosis.

Ningún paciente necesitó antihistamínicos para el prurito.

La obs. 20, fue intervenida por su hidrocefalia, realizándose derivación ventrículo peritoneal con válvula de PUDENZ de presión media.

FIG. 92: Sutura tras extirpación gran tumor "royal",
Obs. 21 (FIG. 21).

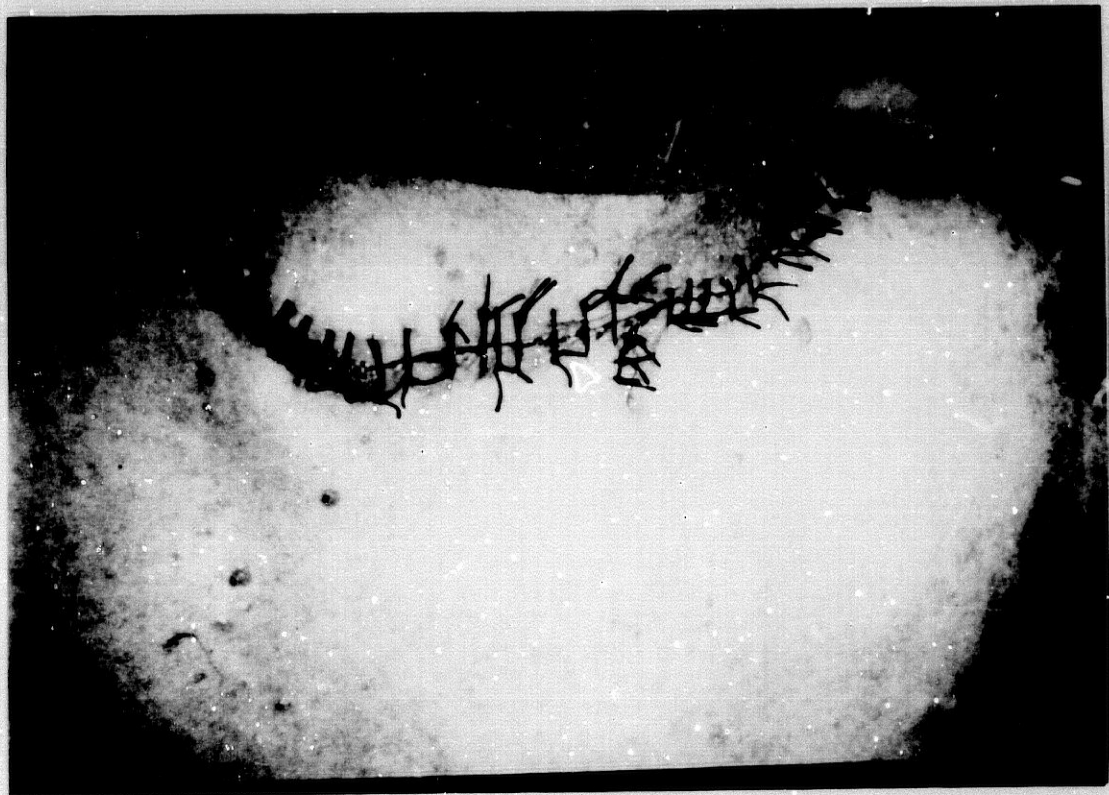
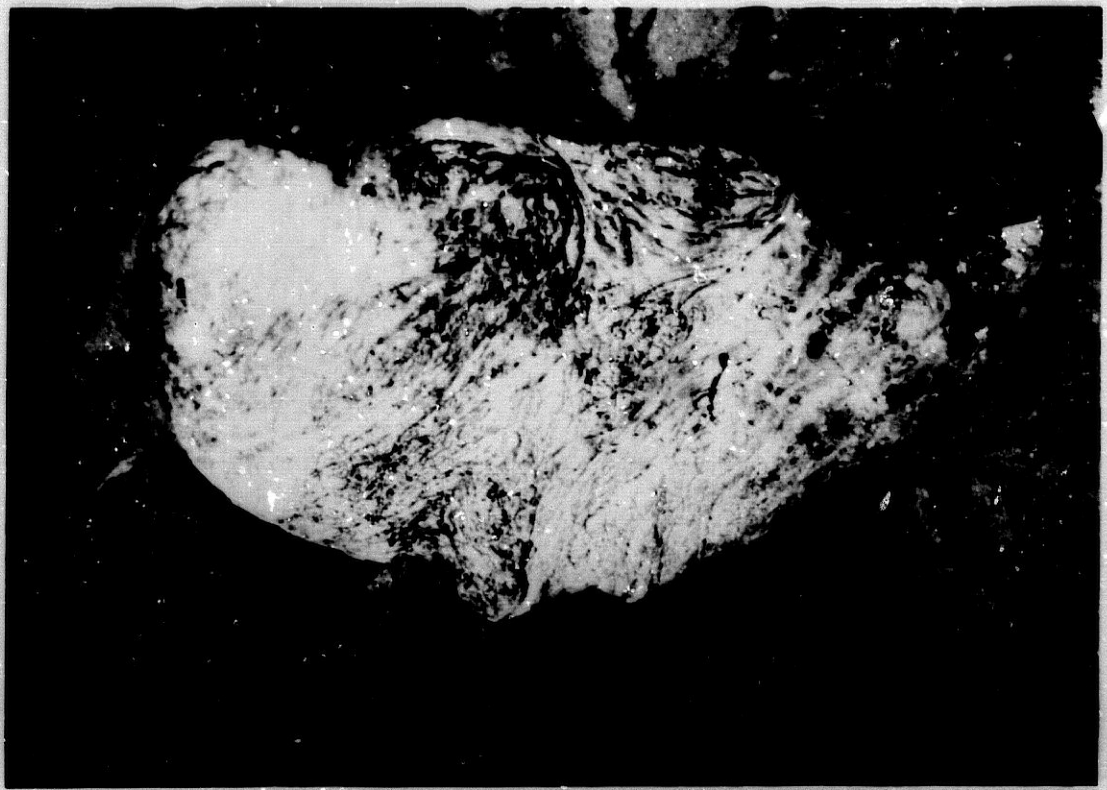


FIG. 93: Tumor "royal" extirpado. Corresponde a la Obs. 7. (FIG. 22).

FIG. 94: Sutura tras extirpación tumor "royal" (Obs. 7).



EVOLUCION

Permanecen estacionarios 25 pacientes, nueve en la primera década, siete en la segunda y sexta cada una, dos en la cuarta, y ninguno en la tercera y quinta.

En el resto, siguen apareciendo lesiones: manchas café con leche en la Obs. 8, de ocho años, y en los demás, elementos tumorales (GRAFICA 48).

En la Obs. 14, el EEG se ha normalizado.

La Obs. 20, permanece con buena evolución tras la intervención, habiendo desaparecido la hidrocefalia.

Algunos elementos tumorales aislados de la Obs. 42, han aumentado de tamaño, aunque no producen molestias subjetivas.

El glioma bilateral de la Obs. 35, permanece estacionario.

Los tres pacientes, intervenidos de tumor ro-
yal, siguen buena evolución, al igual que los bipsiados.

No hemos observado ninguna malignización, aunque en el estudio histológico seriado de los tumores ro-
yal, se observaban atipias celulares en algunos cortes, que no indicaban malignidad.

A la Obs. 44, nos ha sido imposible seguir controlándola, por haber trasladado su domicilio a otra localidad.

DISCUSSION

INCIDENCIA: La Enfermedad de VON RECKLINGHAUSEN, representa 3,6 por cada 3.000 enfermos que acudieron a nuestra consulta. RICCARDI (314), ADAMS (1) y SAMUELSON (336), refieren 1 por cada 2.000 - 3.000 nacidos vivos. En nuestro medio, es la Facomatosis Neurocristopática con mayor incidencia, seguida de la Esclerosis Tuberosa de PRINGLE-BOURNEVILLE (260). Creemos es mayor, dado el gran número de familiares afectos, que fue imposible revisar. Al igual que RICCARDI (314), pensamos es debido a falta de tratamiento eficaz, desidia, y escasa atención profesional (155), que requiere información previa del problema con el paciente.

EDAD: De acuerdo con el carácter evolutivo de la enfermedad, y al gran número de casuísticas pediátricas, agrupamos a los pacientes en dos grandes grupos: menores y mayores de 10 años.

En el primero hay diez pacientes, y 36 en el segundo.

EDAD AL CONSULTAR: En la primera década lo hicieron el 34,7%, seguido por la sexta década en adelante, en el 13%. BRASFIELD (30), encuentra la máxima incidencia en la 4ª: 23,6, y en la 1ª y 2ª con el 19% cada una.

SEXO: Sin diferencia significativa, al igual que KIMMELMAN (188), JELINEK (171), KANTER (183), BRAS-

FIELD (30), y SHELLEY (355), en oposición a SUMA PEZZI (75) y DEGOS (71), que encuentran predominio masculino, y ADAMS (1), femenino.

ANTECEDENTES FAMILIARES: En el 73,9%, superior a FIENMAN (101): 46%, BRASFIELD (30), 48%, YESUDIAN (426) y HOLT (155), 60-64% respectivamente.

Ligero predominio materno, similar a WETRELL (417).

ESTATURA: Baja en el 45,6%, dato ya destacado por WANDER (404) y RICCARDI (314). En el grupo 1º, la estatura era normal, desarrollándose el defecto a partir de los diez años, que coincide con el desarrollo puberal ($p < 0,001$). En series pediátricas, hasta 12 años, SUMA PEZZI (375) y FIENMAN (101), lo encuentran en el 38-24% respectivamente.

Uno de nuestros pacientes, tuvo retraso en el desarrollo psicomotor, que se normalizó posteriormente. SUMA PEZZI (375), lo encuentra en el 19%.

CLINICA

SINDROME CUTANEO: Es el más frecuente y característico (71). Lo hallamos en el 97,8%, algo inferior a DULANTO

(83) y WETRELL (417): 100%.

- Manchas café con leche: Son el síntoma más frecuente (TABLA LXXVII). En el 91% de nuestra casuística, similar a SAMULSON (336) y CARTON (41), e inferior a las de RICCARDI (314), BRASFIELD (30) y WETRELL (417): 98 -100% respectivamente.

Congénitas en el 73,9%, superior a la de WETRELL (417) y FIENMAN (101): 41%, e inferior a la de CROWE ((38), WHITEHOUSE (419), y DESMONS ((75): 94%. El resto aparecieron en el transcurso de la primera y segunda décadas, y sólo una observación lo hizo en la tercera.

El tamaño, es variable. Para RICCARDI (314), oscilan entre cinco mm. , a más de diez cm.. Nuestros resultados revelan que el 86,9%, tenían entre uno - dos cm., dato similar al de CROWE (58) y SAMUELSON (336). El 84,7, tenía mayores de dos cm., y el 36,9 superior a diez cm. Entre seis y diez mm, el 56,5% , y sólo el 17,3%, menores aún.

Su número también oscila, entre menos de cinco, a más de 20 elementos. Son más numerosas en los pacientes que aparecen después del nacimiento ($p < 0,05$) (TABLA IX).

Sólo cuatro pacientes no las presentaban: 8,6%, y en la serie de SAMUELSON (336) el 5,4%. Dos pacientes tenían menos de cinco manchas, en uno de 1-2 cm. de tamaño, y en el otro mayores de diez cm. El 45,6 % tenían

TABLA LXXVII

SINTOMAS POR ORDEN DE FRECUENCIA

<u>SINTOMAS</u>	<u>Nº</u>	<u>FRECUENCIA</u>
MANCHAS CAFE CON LECHE:	42	91,3
EFELIDES:	34	73,9
ALT. OFTALMOLOGICAS:	33	71,7
TUMORES CUTANEOS:	32	69,5
CEFALEAS:	30	65,2
ALTERACIONES OSEAS:	28	60,8
RETRASO MENTAL:	21	45,6
ALT. DIGESTIVAS:	21	45,6
ALT. CARDIOCIRCULAT.:	20	43,4
PRURITO:	17	36,9
ALT. AUDITIVAS:	14	30,4
ALTERACIONES EEG:	13	28,2
ALT. LENGUAJE:	13	28,2
ALT. ENDOCRINAS:	12	26,0
MAREOS:	11	23,9
MANCHAS ACROMICAS:	6	13,0
ALT. RENALES:	5	10,8
ANGIOMAS:	4	8,6
NEVUS C. GIGANTE:	4	8,6
CONVULSIONES:	4	8,6
LIPOMAS:	3	6,5
POLINEUROPATIA:	2	4,3
PIEBALDISMO:	1	2,1
HALONEVUS:	1	2,1
XANTOMAS:	1	2,1
MACROGLOSIA:	1	2,1
PALADAR OJIVAL:	1	2,1
T. CEREBRALES:	1	2,1
HIPERTROFIA GINGIVAL:	1	2,1
ATROFIA EMINENCIA TENAR:	1	2,1
INSOMNIO:	1	2,1

más de 20 manchas, mientras que en la de SAMUELSON (336), sólo el 2,19%. El 34,7% tenía entre 11 - 20, y el 6,5% entre seis y diez.

Igual que DEBARD (69), encontramos predominio en tronco. Había en abdomen, en el 92,8%, de ellos, en el 88,8% en región dorsal y lumbar, y en el 66,6%, en extremidades y raíz de éstas.

Aunque pueden localizarse en cualquier parte (314), suelen respetar palmas y plantas (40). Ninguna de nuestras observaciones tenía ésta localización, que para YESUDIAN (426), representa el 84%.

- Eféelides: En el 73,9%, superior a la encontrada por CROWE ((59): 20%, y SAMUELSON (336): 48%. Son más frecuentes en pacientes con manchas café con leche ($p < 0,05$), y se relacionan con su número; mayor incidencia en los que tienen más de 20 manchas ($p < 0,005$). Predominan en mujeres, y en los que presentan tumores en piel ($p < 0,03$).

Confirman el diagnóstico, siendo consideradas patognomónicas cuando se asocian a las manchas café con leche (1)(259)(83)(325).

- Otros trastornos pigmentarios: Menor frecuencia que los anteriores (21).

1) Nevus pigmentados gigantes: En cuatro pacien-

tes: 8,6%. SAMUELSON (336) en el 1%, y BRASFIELD (30) en el 2,7%..

2) Manchas acrómicas: Tenían el 13%, similar a BEYLOT (21): 15%. FIENMAN (101), en menores de 12 años, las encuentra en el 4%, y nosotros en el 6,5%.

Son menos frecuentes que en la Esclerosis Tuberosa (260)(41).

3) Otras lesiones descritas: máculas rojo-azuladas (416), halo - neurofibromas (362), no las encontramos, aunque un paciente presentaba dos nevos de Sutton.

- Tumores cutaneos y subcutáneos: Muy característicos (21)(1) (75) . Son de distintos tipos (355)(71)(314), siendo los más frecuentes en nuestra casuística los neurofibromas: 58,6% de los pacientes, seguido de los fibromas molluscum en el 47,8%. Con menor frecuencia, encontramos tumores subcutáneos.

Estaban presentes en el 69,5% de las observaciones, cifra algo superior a las halladas por BRASFIELD (30), e inferior a la de SAMUELSON (336), 93,4%.

Los neurofibromas guardan correlación con la presencia de efélides, son más frecuentes ($p < 0,05$) y es probable que los fibromas molluscum también ($p < 0,10$), siéndolo éstos, además, en los pacientes con antecedentes familiares ($p < 0,05$).

La edad de aparición oscila desde la primera

década, hasta edad adulta en formas frustradas (355), como ocurrió en una de nuestras observaciones, que aparecieron a partir de la sexta década. La edad máxima de aparición de BRASFIELD (30), fue a los 18 años. Aparecieron en la primera década en el 13%, inferior a la encontrada por SUMA PEZZI (375), en el 19%. Correspondían a un fibroma molluscum y tres neurofibromas. El 31% de los menores de 12 años, presentaban, muy inferior a la hallada por SAMUELSON (336), 73%.

Guardan relación con la edad, siendo más frecuentes a partir de los 10 años, y con la pubertad, aumentan su número ($p < 0,001$), hecho ya referido por BRASFIELD (30), SHELLEY (355), RICCARDI (314), ADAMS (1) SAMUELSON (336) y ROOK (325).

El 65,6% tenían fibromas molluscum y neurofibromas, y el 21,8, también tumores subcutáneos, que de forma aislada los presentaban cuatro observaciones. Los cinco casos con tumores Royal, tenían fibromas y neurofibromas, y dos también tumores subcutáneos.

Al igual que en otras casuísticas, el número variaba de unos pocos, a múltiples, siendo éste último lo más habitual. En nuestra casuística eran más numerosos los fibromas molluscum, el 54,5% de los pacientes tenían más de 21 lesiones, en tanto que neurofibromas sólo el 29,6%, mientras que el 40,7%, menos de diez. BEYLOT (21) y SHELLEY (355), también los hallan en menor número.

Con toda probabilidad, existe una relación entre el número de fibromas y el de neurofibromas, siendo más numerosos, a partir de diez lesiones ($p < 0,07$).

Los neurofibromas, eran más numerosos en los pacientes con madre afecta ($p < 0,10$).

El tamaño oscila entre pocos mm. a gran tamaño (30)(71). En nuestra casuística predominan los fibromas molluscum de un cm: el 95% tenía de éste tamaño, y el 85% y 74%, tenían neurofibromas de uno - dos cm. respectivamente, aunque había lesiones de más de cinco cm., y tumores "Royal" monstruosos similares a los de NDIAYE (265) y KULLMAN (199),

La localización coincide con la de otros autores: SHELLEY (355), BEYLOT (21), con predominio en abdomen, dorso, región lumbar, y tórax sobre extremidades. En un caso se localizaba en lengua.

En otro caso, encontramos neurofibromas atípicos, nombrados por SHELLEY (355), diagnosticados clínicamente de Dermatoleiomiomas.

Los tumores subcutáneos, de localización preferente en extremidades, y región intercostal, que siguen trayectos nerviosos (21), en las primeras en el 90% y en el 54% en las segundas. En dos observaciones eran generalizados.

Los tumores Royal los hallamos en localizaciones habituales (261)(152)(198)(423): tórax, espalda, extremidades y nuca. Igual que KISSEL (190), únicos o en pequeño número. En tres había uno, y dos en los restantes. Frecuencia similar a DULANTO (83): 12,5%.

En una observación se desarrollaron durante la primera década, y en los otros en la tercera.

Tanto los fibromas molluscum, como los neurofibromas, están relacionados con los Nódulos de LISCH, siendo más frecuentes en los pacientes que los presentan ($p < 0,03$ y $p < 0,01$ respectivamente).

- Prurito: En el 36,9% de los pacientes, y en el 46,8% de los que tenían tumores en piel, con los que guardan relación ($p < 0,05$), fibromas molluscum y neurofibromas ($p < 0,02$ y $p < 0,02$). Sólo dos observaciones que lo padecían, no tenían tumores, siendo su edad ocho y 13 años. Para RICCARDI (314), puede preceder a su aparición. No ha sido síntoma predominante en ningún caso, como él refiere.

Observamos un claro paralelismo entre el prurito y los neurofibromas ($p < 0,02$), estando ambos relacionados:

- Con la edad: Más frecuentes en pacientes mayores de 20 años. (prurito, $p < 0,06$; Neurofibromas, $p < 0,001$).
- Antecedentes familiares maternos (prurito, $p < 0,07$; neurofibromas, $p < 0,10$).

- En pacientes con Nódulos de LISCH, (Prurito, $p < 0,03$) neurofibromas, $p < 0,01$) (314).
- Más frecuente en pacientes con más de diez neurofibromas, ($p < 0,01$), dato que concuerda con RICCARDI (314).
- Otras lesiones cutáneas: Xantomas en un caso, angiomas en cuatro, lipomas en tres, ya referidos en la literatura (203)(41).(21).

En dos pacientes, coexistían lipomas con tumores subcutáneos, al asentar sobre trayectos de nervios periféricos, similar a la neurolipomatosis de ARLSBERG (21).

Piebaldismo en un caso.

Encontramos lesiones mucosas en el 6,5%, similar a ROOK (325) y KIMMELMAN (188): 4 - 7%. Uno tenía paladar ojival y macroglosia, otro hipertrofia gingival y uno neurofibroma en lengua.

SINDROME NEUROPSIQUICO: En el 76%, superior a la citada por SHELLEY (355): 50%.

Presentaban tumores cerebrales, tres pacientes: 6,52%, cifra inferior a la de CANALE (35): 30%, y semejante a la de BRASFIELD (30): 8%. Dos eran gliomas ópticos, y en el otro una tumoración paraventricular, que

producía hidrocefalia obstructiva. No se extirpó, por lo que no conocemos su naturaleza.

Las cefaleas son frecuentes (106)(314): 65,2% en nuestra casuística. Al igual que RICCARDI (314), encontramos predominio frontal y fronto-parietal. En un caso eran temporales. Relacionadas con la edad, son más frecuentes a partir de los diez años ($p < 0,07$). En la primera década, estaban presentes en el 40%, mientras que en las siguientes en el 72%. RICCARDI (314), también las halla en todas las edades, mientras que SUMA PEZZI (375), en su casuística pediátrica, no las refiere, pero sí FIENMAN (101).

Su intensidad es variable, desde ligeras, a verdaderas migrañas (314).

Son más frecuentes en mujeres ($p < 0,10$), y en pacientes con más de diez manchas café con leche ($p < 0,05$): 86,6%. El 3,3% tenía menos, y el 13,3% no las presentaba.

- Convulsiones: Su incidencia oscila entre 2 - 12% (106). Las encontramos en el 8,6%, similar a SHELLEY (355):10%. SAMUELSON (336), las halla en el 3% de adultos y 9% en niños, y FIENMAN(101) en éstos en el 13%. Nosotros en el 30% en menores de diez años.

Menos frecuentes que en la Esclerosis Tuberosa (1)(260).

JENNINGS (173) y CANALE (35), las relacionan con heterotipias gliales y elementos neurales, hematomas y tumores gliales del cerebro, Datsó que no pudimos confirmar.

Su incidencia se relaciona con la edad. Las hallamos en el 30% en niños, y en el 2,7% de adultos, disminuyen a partir de los 11 años ($p < 0,03$).

- Capacidad intelectual: Había retraso mental en el 45% de los casos, similar a las observaciones de RICCARDI (314) y SAMUELSON (336): 40 - 45% cada uno. Para OJEDA (275), ADAMS (1)), y HOLT (155), el retraso mental franco oscila entre un 2 - 10%. De nuestros pacientes con capacidad normal, en diez, era normal baja, con dificultades en el aprendizaje, y vida de relación.

De acuerdo con ADAMS ((1), es poco profundo.

Todos los pacientes con retraso mental, o capacidad intelectual normal baja, tenían más de diez fibromas molluscum, guardando relación con su número ($p < 0,05$).

RUBINSTEIN (330), describe una mayor asociación con epilepsia o con alteraciones EEG. Lo hemos encontrado asociado con alteraciones del EEG, en nueve de los 21 pacientes ($p < 0,06$), sólo dos de los cuatro con epilepsia tenían retraso mental. (TABLA XLI).

- Alteraciones EEG: En el 28,26%. Superior a la encontrada por RICCARDI (314) y FONSECA (106): 14 - 15%.
POU SERRADELL (302), las encuentra en sus cuatro casos.

Pueden no acompañarse de epilepsia (156). De los cuatro con convulsiones, sólo uno las tenía. Tres pacientes con EEG alterados, no tenían ni retraso mental ni epilepsia. El 69%, tenían retraso mental.

Guardan relación con la presencia de efélides.

- Otras alteraciones neurológicas: Polineuropatía en dos pacientes, y atrofia de eminencia tenar en uno. 11 pacientes referían mareos frecuentes, y uno insomnio.

- Alteraciones oftalmológicas: En el 71,7%.

Los Nódulos de LISCH, estaban presentes en el 65,2%, es la alteración oftalmológica más frecuente, y específica (214)(295)(21)(155), 91% de éstas alteraciones.

RICCARDI (314), NORMANN (270), y LEWIS (214), los hallan entre 90 - 94% de los pacientes mayores de diez años, y del 19% en menores de dicha edad. En nuestra casuística, también se aprecia éste aumento con la edad: 30% antes de los diez años, y 75% a partir de ella ($p < 0,02$).

Guardan relación con la presencia de efélides

tumores en piel: fibromas molluscum y neurofibromas, aunque no con su número, prurito, alteraciones del lenguaje, y cardio-circulatorias. RICCARDI (314), no los encuentra relacionados con otras manifestaciones de la enfermedad. Al igual que LEWIS (214), no observamos relación con las manchas café con leche.

Para NORDMAN (268), su frecuencia es menor cuando las manifestaciones cutáneas son mínimas, dato que confirmamos en dos de nuestros pacientes.

Al igual que LEWIS (314), no encontramos diferencia de su frecuencia entre las formas hereditarias y las adquiridas. Había en el 64,7% de las hereditarias, y el 66,6% de las esporádicas.

Coincidiendo con NORDMAN (268), PERRY (294) y HOLT (155), eran bilaterales.

- Gliomas ópticos: En dos pacientes: 4,34%, inferior a otros autores: 10 - 55% (425)(161)(216). LEWIS (213), los halló en el 15%.

De acuerdo con LEWIS (213), CHUTORIAN (46) y HOYT (161), son de aparición precoz. Uno de nuestros casos tenía dos años, y era bilateral, como los de SARAAN (343) y LEWIS (213), y un caso unilateral, LEWIS (213).

En ambos había pérdida de visión, en el bilateral, era más manifiesta en el más desarrollado. En éste invadía el quiasma, con hipertensión endocraneal, datos ya reflejados por otros autores (272).

- Exoftalmos: Unilateral, en el paciente con gliomas bilaterales, en el lado más afecto.

Para NOYA (272), la presencia de exoftalmos ha de hacer pensar en glioma óptico. En una de nuestras observaciones no sucedía.

Sólo encontramos afectación palpebral (21)), en una observación.

- Otras anomalías: Con menor frecuencia:

- Estrabismo: en dos casos, 4,3%, inferior a la encontrada por LEWIS y SAMUELSON (214)(336), en el 10%.

- Hipermetropía, miopía, leucoma y dacriocistitis crónica, de forma aislada.

- Alteraciones del lenguaje: En el 28,2% de las observaciones. Similar a la de otros autores: 30 - 40% RICCARDI (314), y del mismo tipo: consonantes imprecisas, voz temblorosa, e hipernasalidad.

Más frecuentes en pacientes con antecedentes familiares; tumores en piel: fibromas molluscum y neurofibromas, y nódulos de Lisch, con los que se relaciona.

- Alteraciones auditivas: En el 30,4%, cifra superior a la de SAMUELSON (336): 17%.

La hipoacusia , en el 50% era mixta, en el 28,5 de conducción, y en el 21,4 de percepción.

Para HALLPIKE (139), la hipoacusia de conducción se debería a pequeños neurofibromas en el espacio perilinfático. Nosotros no lo hemos podido comprobar.

En una observación, se apreciaba en la T.A.C, una erosión del borde anterior del conducto auditivo interno, con audición normal.

En el 71,4% era bilateral, y en el 28,5% unilateral . En adultos, SAMUELSON (336) encuentra que era bilateral en el 66,6% y nosotros en el 72,7%.

No encontramos diferencia de frecuencia entre niños y adultos.

Un paciente, tenía tumor "Royal" localizado en nuca, ya reseñado por PUTNEY (306) y WOODS (423).

SINDROME VISCERAL: En el 73,9%.

- Alteraciones digestivas: En el 45,6%. El estreñimiento, de acuerdo con FEINSTAT (97), es un síntoma frecuente. Nosotros lo encontramos en 13 pacientes: 28%, superior a RICCARDI (314), y FONSECA (106): 10%.

Las lesiones tumoraleson poco frecuentes y difíciles de diagnosticar, por la ausencia de síntomas gástricos, y la negatividad del exámen con papilla baritada, salvo en los neurofibromas de gran tamaño (98). No lo

observamos en ninguno. Una observación tenía defectos de replección redondeados en bulbo duodenal, compatible con hiperplasia de Glándulas de BRUNNER.

Otras lesiones eran: Gastritis crónica y úlcera duodenal, que representan un 10,8% del total de enfermos.

Para HOCHBERG (151), el estreñimiento y síntomas de úlcera péptica, pueden ser manifestación de neurofibromas digestivos.

Ocasionalmente encontramos: vómitos frecuentes, hemorroides, cólicos hepáticos, dispepsia, y en un paciente quistes hidatídicos.

Están relacionadas con la edad, siendo más frecuentes a partir de los 10, y 20 años ($p < 0,10$; $p < 0,01$ respectivamente).

- Alteraciones cardio-circulatorias: En el 43,4%.

Las alteraciones cardíacas, son excepcionales. Destacan trastornos de conducción eléctrica debidos a invasión del miocardio por neurofibromas (41). Estas las encontramos en el 28,2%, siendo las alteraciones cardio-circulatorias con mayor incidencia: 65% de ellas.

Otras alteraciones observadas eran: miocardiopatía congestiva, disnea de esfuerzo, crisis de palpita-

ciones, en un caso cada una respectivamente.

Había hipertensión en el 8,6%. Puede ser causada por estenosis de la arteria renal (9)(155), o por feocromocitoma (314). No hemos encontrado causa que la justifique. Para MENA (240) y PELLOCK (288), podría ser por problemas neurológicos centrales. Dos de nuestros pacientes tenían alteraciones EEG y tres retraso mental. Para RICCARDI (324), puede ser coincidente. Además, encontró dos pacientes hipertensos con niveles de excreción de catecolaminas elevados, sin feocromocitoma, probablemente por numerosos neurofibromas. De nuestros casos, dos tenían niveles elevados de ácido vanil mandélico en orina de 24 horas, y los otros dos, también de catecolaminas. Los cuatro tenían numerosos tumores cutáneos.

Dos pacientes padecían hipotensión, y uno insuficiencia venosa periférica.

Están relacionados con la presencia de Nódulos de LISCH, tumores cutáneos, sobre todo neurofibromas.

- Alteraciones renales: En el 10,8%.

De ellas, tres tenían litiasis renal. Una observación oliguria y disuria, sin encontrar causa que las justificase. CARTON (41) refiere malformaciones del tipo uréter doble y megauréter, y agenesia renal. En un paciente encontramos duplicidad pielocalicial en un riñón

y disminuído de tamaño el otro.

Son más frecuentes en los pacientes con herencia paterna, pudiendo estar correlacionados ($p < 0,09$).

- Alteraciones pulmonares: En dos pacientes: uno con edema agudo de pulmón, consecuencia de su insuficiencia cardíaca. En el otro, fibrosis pulmonar intersticial difusa, hallada en un 20% de los pacientes a partir de la 3ª década por otros autores: BERNABEU (20), WEBB (406). Nosotros sólo la observamos en una paciente de 43 años.

Otro paciente refería algias torácicas, probablemente causadas por tumores subcutáneos intercostales.

- Alteraciones endocrinas: En el 26%. Se han descrito síndromes tanto con hiper como con hipofunción endocrina, sin que se halla podido detectar tumor responsable (275). Hemos encontrado aumentos de T_3 aislados en tres observaciones, y de T_4 en una observación. Otra con anterioridad había sido intervenida por presentar bocio intratorácico hiperfuncionante.

Las alteraciones más frecuentes eran las tiroideas, que representaban el 50%.

Hipofisarias, en dos casos, acromegalia, ampliamente descrita (107)(278), y aumento de prolactina en otro caso.

Hiperglucemia en dos observaciones, y alteraciones suprarrenales en cuatro pacientes, dos con aumento de excreción de ácido vanil mandélico, y dos, además de catecolaminas, sin evidencia de tumor, similar a lo descrito por RICCARDI (314).

No pudimos terminar el estudio endocrino, del paciente acromegálico por traslado de domicilio a otra ciudad.

Para RICCARDI (314), la disfunción endocrina aberrante no es característica de la Neurofibromatosis, excepto para los feocromocitomas, pubertad precoz, carcinoma tiroideo medular y quizá el hiperparatiroidismo.

Guardan relación con el sexo, siendo más frecuentes en mujeres ($p < 0,05$), y con la edad, aumentan a partir de los diez años ($p < 0,05$). Probablemente estén relacionadas con el número de manchas café con leche, teniendo una mayor incidencia a partir de cinco manchas ($p < 0,06$), y lo están con los tumores cutáneos ($p < 0,10$): fibromas molluscum ($p < 0,05$).

- Alteraciones óseas: En el 60,8%, superior a FONSECA (106), SAMUELSON (336), y BRASFIELD ((30): 12 - 47%, e inferior a MANDELL (272), 71%. FIENMAN (101), en su serie pediátrica, las encuentra en una frecuencia similar a la nuestra.

Son frecuentes los trastornos de curvatura

(252). En nuestras observaciones, la escolosis y cifoescoliosis, se encontraban en seis casos cada una: 26% de los pacientes, y eran las alteraciones óseas más frecuentes: 42,8%. KLATTE (191), McCARROLL (234), CHAGLIASSIAN ((43) y HEARD (145), encuentran la cifoescoliosis entre un 10 - 47%. SUMA PEZZI (375), la encuentra en el 19% en niños.

- Lesiones líticas: No son infrecuentes (155). En nuestra casuística, en el 15% de nuestros pacientes, y el 25% de las alteraciones óseas. Han sido descritas por otros autores (154)(155) (217).

Para MANDELL (222), podrían ser causadas por: defectos corticales fibrosos, fibromas no osteogénicos (222), y neurofibromas intraóseos.

HOLT (154), las consideraba características de la enfermedad, suprimiendo ésta característica posteriormente (155) al encontrar KLATTE (191) en un caso que eran fibroxantomas.

Se localizaban preferentemente a nivel de metafisis de huesos largos. Las hemos observado tanto subperiósticas, como BEGGS ((14), e intraóseas, como DUCATMAN (80).

- Arqueamiento de huesos largos: En el 8,6% de nuestros pacientes, 14,2% de las alteraciones óseas. Similar a KLATTE (191) y MOLINO (253).

- Pseudoartrosis: de peroné en un caso : 2,1 %. RICCARDI (314), encuentra la pseudoartrosis entre 0,5 - 1%. Para él, es más frecuente en varones, igual que HALL (138) y MILLER (244), que además opinan es más frecuente en pacientes con madre afecta. En nuestro caso, era varón, pero sin antecedentes familiares conocidos. El caso de SPRAGUE (367), era varón, pero con el padre afecto.

- Macrocefalia: En el 6,5% de las observaciones. SUMA PEZZI (375), la encuentra en el 65% de los niños, y WEICHERT (411) en el 75%. Nuestros pacientes tenían 8, 14 y 51 años. Con menor frecuencia hemos observado otras lesiones craneales descritas (191)(155)(25)(252): hiperóstosis frontal y fronto-parietal, osteoporosis dorsal de la silla turca y clinoides posteriores, hipoplasia de alas menores del esfenoides, asimetría facial, línea basilar aumentada, clinodactilia, irregularidades de la cortical, y radiolucencia en región occipital, junto a sutura lambdoidea como KLATTE (191) y HOLT (155), y dos pacientes tenían hemihipertrofia craneal.

En el resto esqueleto, encontramos también lesiones ya referidas: espina bífida, osteoporosis, osteopenia, rectificación columna cervical, exóstosis, sacralización quinta vértebra lumbar, aumento longitud huesos largos, desprendimientos epifisarios, afilamiento de las diáfisis metatarsianas, engrosamiento del córtex, erosiones costales por neurofibromas, reacción perióstica ambas tibias, festoneados corticales, cambios degenerativos ver-

tebrales, deformidad tercio interno de la clavícula y costilla cervical (41)(155)(156) (191)(252).

Están relacionadas con la edad, fibromas molluscum, y con el número de neurofibromas.

HISTOLOGIA

- Manchas café con leche: Encontramos las mismas características que otros autores, hiperpigmentación de la capa basal (21)(211), y en estratos del cuerpo mucoso de Malpighio, como JOHNSON (178); aumento de células claras basales, que la reacción de Fontana y la M. electrónica mostraron que eran melanocitos, idénticos resultados a los hallados por BENEDICT (17), DESMONS (75) y JOHNSON (178) con la L-DOPA reacción. Existe correlación entre el grado de pigmentación y el número de células claras $p < 0,10$. También con la tinción de Fontana y M. electrónica apreciamos un incremento en la actividad de los melanocitos, ya manifiesto por DESMONS (75), FONSECA (106) JOHNSON (178) y LEVER (211).

En el 39% de las manchas, había hiperplasia de crestas interpapilares, siempre en menores de 20 años. En todos los casos menos en uno, la pigmentación era grado 2 (++) o tres (+++), y todos los pacientes con hiperplasia de crestas, tenían un número elevado de células claras.

Valoramos la actividad de las manchas café con leche, de acuerdo con su grado de pigmentación, hiperplasia de células claras e hiperplasia de crestas interpapilares, estando las tres relacionadas con la edad, siendo mayor en los menores de 20 años ($p < 0,01$, $p < 0,05$ y $p < 0,05$) respectivamente).

Para BRASFIELD (30), el grado de pigmentación en el hombre aumenta a partir de la pubertad, estacionándose después, y en las mujeres durante el embarazo, hecho que se correlaciona con nuestros hallazgos, aunque no hemos podido ver manchas café con leche en ninguna embarazada.

En la tercera década disminuía, coincidiendo con SAMUELSON (336) que observó una depigmentación espontánea de las manchas de algunos adultos. Había un ligero aumento a partir de la cuarta década, estacionándose después, de forma similar a lo observado en la evolución clínica de las otras lesiones cutáneas, como un segundo brote de la enfermedad.

Con la tinción de Fontana, apreciamos grandes acúmulos redondeados de melanina, semejantes a los llamados macromelanosomas (17)(174), aunque no en todos, como SILVER (360). Eran escasos, y estaban muy espaciados, difiriendo con lo encontrado por MARTUZA (226). Se localizaban en células basales y dérmicas, coincidiendo con NAKAGAWA (257).

- Efélides: Igual que BRASFIELD (30) y JOHNSON (178), creemos se trata de manchas café con leche de pequeño tamaño. La descripción de CARTON (41), concuerda con imágenes observadas por nosotros en las manchas, con hiperplasia de células claras y crestas interpapilares.

El estudio ultraestructural muestra melanocitos en diferentes estadios de actividad, con melanosomas normales en distintos grados de maduración. Al igual que en los queratinocitos, no observamos los llamados macromelanosomas (174)(226)(257), que habíamos observado con M. óptica. Pensamos es debido a las escasas y espaciadas lesiones, y por tanto su dificultad de incluirlas en un corte para estudio ultraestructural. Independientemente de la pigmentación de los queratinocitos, todas las prolongaciones dendríticas mostraban gránulos de melanina.

Sí observamos complejos melanosómicos (257)(239), rodeados por membrana, algunos de gran tamaño, con variable número de melanosomas en su interior.

En los macrófagos si pudimos apreciar formaciones similares a las descritas como macromelanosomas (174)(257), que parecen corresponder a complejos melanosómicos gigantes en diferentes estadios de degradación, dando la sensación de tratarse de heterolisosomas formados por la unión de varios complejos melanosómicos, como opina NAKAGAWA (257).

El estudio inmunohistoquímico, al igual que a STEFANSSON (369), no nos ha permitido observar si las células melánicas presentaban proteína S-100, debido probablemente a la presencia de pigmento melánico en las mismas.

- Tumores cutáneos y subcutáneos: En nuestra casuística hemos observado las tres foermas histológicas de Neurofibromas descritas por ENZINGER (88): LOCALIZADO, el más común, PLEXIFORME, a grandes y pequeños nervios y DIFUSO.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS NEUROFIBROMAS EN LA ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN:

Existe acuerdo entre los distintos autores consultados, en que los neurofibromas se originan a partir de los nervios, pero no sobre los elementos celulares que los constituyen.

Para algunos, como ERLANDSON (90), LASSMAN (204) y LAZARUS (205), hay predominio de células perineurales, mientras que para FISHER (102), ENZINGER (88) y WEBER (407) corresponde a células de Schwann. LASSMAN (204) refiere mayor cantidad de tejido conectivo en los neurofibromas plexiformes y de células de Schwann en los neurofibromas difusos.

Mediante M. electrónica observamos al igual que otros autores (79)(88) que las células perineurales presentan una membrana basal discontinua y en ocasiones continua, en tanto que en las células de Schwann, la membrana basal es continua y evidente.

Para ERLANDSON (90), las microvesículas de picnocirosis serían características de las células perineurales. Nosotros, al igual que DIAZ-FLORES (79) las hemos observado también en las células de Schwann aunque en menor cantidad.

Hemos observado que las células perineurales con mayor cantidad de microvesículas y retículo endoplásmico rugoso presentan una membrana basal más delgada y discontinua: hecho que nos sugiere que la evidencia o no de membrana basal en las células perineurales está en relación con la actividad funcional de la célula.

La demostración de Proteína S-100, presente en las células de Schwann y ausente en las perineurales (369), nos ha permitido observar que el predominio de un tipo celular no depende de la variante de neurofibroma, sino de la diferenciación celular. En las áreas mioides, existentes en los neurofibromas localizados y difusos, predominan las células perineurales, y en las zonas con diferenciación organoide (cuerpos de Meissner), las células de Schwann. En las tres formas de neurofibroma, en las áreas con patrón neurofibromatoso, existe un discreto predominio de células de Schwann.

Con Microscopía electrónica, observamos la presencia de axones mielínicos y amielínicos en las tres variantes de neurofibromas, hecho que puede ser evidenciado con técnica de impregnación argéntica (204).

Al igual que ERLANDSON (90), apenas observamos fibroblastos .

CARACTERISTICAS PARTICULARES DE LOS NEUROFI-
BROMAS Y SU CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA:

- NEUROFIBROMA LOCALIZADO: La técnica de inmunoperoxidasa muestra la presencia de Proteína S-100, de forma atenuada, alternante y difusa, en la areas más comunes, de patrón neurofibromatoso, lo que sugiere que en la neoformación existe un predominio de células de Schwann, coincidiendo con las observaciones realizadas por STEFANSSON (369) aunque en las áreas de diferenciación mixoide, la existencia de células Proteína S-100 positiva, es escasa y aislada, habiendo por tanto predominio de células perineurales.

La presencia de pequeños nervios en el seno de los neurofibromas localizados, ha sido descrita por HARKIN (143). Nuestras observaciones con M. electrónica y la distribución de la Proteína S-100, nos hacen considerarlos como pequeños nervios dérmicos englobados por la neoformación, de igual modo que acontece con los folículos pilosos y glándulas sudoríparas.

Clínicamente, los neurofibromas localizados se corresponden con los fibromas molluscum: tumoraciones globulosas, pediculadas, de color rosado o pigmentado, tamaño variable, y consistencia blanda o firme.

- NEUROFIBROMA PLEXIFORME: En nuestra casuística, un caso era a grandes nervios, y cuatro a pequeños nervios. Todos ellos presentaban asociado un patrón neurofibromatoso, tal como describe ENZINGER (88).

Los estudios con M. electrónica e inmunoperoxidasa sólo se aplicaron al neurofibroma plexiforme de pequeños nervios. Las áreas neurofibromatosas mostraron un patrón similar al neurofibroma localizado, con discreto predominio de células de Schwann. Los pequeños nervios se presentan en diferentes estadios evolutivos: edematosos, con discreta proliferación celular endoneural, y con intensa proliferación. Al igual que STEFANSSON (369), con inmunoperoxidasa observamos un incremento de células de Schwann en el estado de proliferación celular discreto, aunque en la fase de intensa proliferación, la Proteína S-100 disminuye, lo que nos hace considerar que la proliferación corresponde a células perineurales, y no a células de Schwann como opina ENZINGER (88).

La Microscopía electrónica, muestra que dichos nervios tienen los componentes normales, aunque con disposición anárquica y presencia de células perineurales hiperplasiadas.

Para ENZINGER (88), existen dudas sobre si el neurofibroma plexiforme a pequeños nervios es patognómico de la enfermedad, al igual que el de grandes nervios (31)(143). Para nosotros, el hecho de que no todos los neurofibromas tengan ésta afectación tan caracterís-

tica de pequeños nervios, nos hace considerar ésta variante como entidad propia, máxime si se puede establecer una correlación clínico-patológica. Clínicamente se caracterizan por ser tumoraciones pequeñas, ligeramente elevadas, sesiles, color azulado, consistencia firme con pequeñas nudosidades duras en su interior, a modo de "perdigones".

El neurofibroma plexiforme a grandes nervios, era un tumor subcutáneo, apreciable al tacto, como engrosamientos duros, con movilidad lateral, siguiendo el trayecto de un nervio periférico.

También pueden plantearse dudas sobre si los nervios observados son formaciones organoides, o bien una afectación secundaria de nervios envueltos por la tumoración. En nuestros casos, la presencia de nervios en distintos estadios evolutivos, nos inclinan a suponer la segunda hipótesis.

- NEUROFIBROMA DIFUSO: Para ENZINGER (88), se diferencia del común por poseer una matriz uniforme de fino colágeno fibrilar estando suspendidas en ella las células de Schwann, e infiltrar hipodermis. Poseen cuerpos de Meissner.

En nuestras observaciones, además del patrón neurofibromatoso, semejante al localizado, encontramos un patrón mixoide con escasa positividad a la Proteína S-100, y los cuerpos de Meissner, intensamente positivos, que corresponderían a células de Schwann, en contraposi-

ción a WEISER (412), que describió un neurofibroma con corpúsculos de Pacini, similares a los observados por ENZINGER (88) y nosotros, formado por células perineurales.

Su aspecto clínico, es de placas sobreelevadas (88), de mayor tamaño que los neurofibromas plexiformes a pequeños nervios, que hacen prominencia y pueden deformar la piel, con irregularidades en la superficie.

La base de implantación es amplia, infiltrada. De color rosado, azulado o pigmentado, consistencia blanda, con gruesos engrosamientos en su interior, espaciados entre sí, y de menor dureza que los encontrados en los neurofibromas plexiformes de pequeños nervios.

No hemos encontrado en nuestra casuística ningún schwanoma, descrito por diversos autores en la Neurofibromatosis (1)(30)(88)(167)(291)(373).

Tampoco hemos observado formas malignas, como otros autores (133)(143)(418). Había atipias celulares en los tumores gigantes, pero sin mitosis anómalas, lo que no se considera índice de malignidad (88).

DIAGNOSTICO: No encontramos problemas diagnósticos en las formas evolucionadas, con múltiple sintomatología. En el 76%, había manchas café con leche, alteraciones neurológicas y viscerales. De éstos, el 80% tenía tumores en piel, y el 71,4, Nódulos de LISCH. El mismo número tenía efélides.

Al igual que HOLT (155), FONSECA (106), y WESTERHOFF (416), encontramos problemas diagnósticos en la infancia, cuando no se han desarrollado tumores cutáneos, y en las formas frustradas o con escasa sintomatología (1)(355)(21)), o sin manchas café con leche.

Esto sucedió en siete de nuestros casos, pero presentaban otras manifestaciones, que confirman el diagnóstico, de acuerdo con otros autores: antecedentes familiares (101)(1)(155), manchas café con leche (53) (419), Nódulos de LISCH (314)(155)(214), dos o más lesiones viscerales o cutáneas o neurológicas (312), y gliomas ópticos (1).

En nuestra casuística, los síntomas más frecuentes fueron las manchas café con leche (TABLA LXXVII), seguidos de las efélides, tumores cutáneos y Nódulos de Lisch, de extraordinaria importancia para el diagnóstico.

co: el 75% de los adultos y el 30% de niños. De los cuatro pacientes sin manchas café con leche, tres los presentaban. De los 16 pacientes sin ellos, siete eran menores de 10 años, dos tenían 12 y 14 años respectivamente, cinco eran formas poco sintomáticas, y en dos, el resto del cuadro era bastante completo. Para NORDMAN (268), son menos frecuentes en las formas poco sintomáticas.

Su presencia, estaba relacionada, con las efélides, neurofibromas, fibromas molluscum, prurito, alteraciones cardio-circulatorias y probablemente con las alteraciones del lenguaje (TABLA LXXVIII).

Junto con las cefaleas, todos presentes en más del 65%, resto de los síntomas, inferior al 50% de los pacientes.

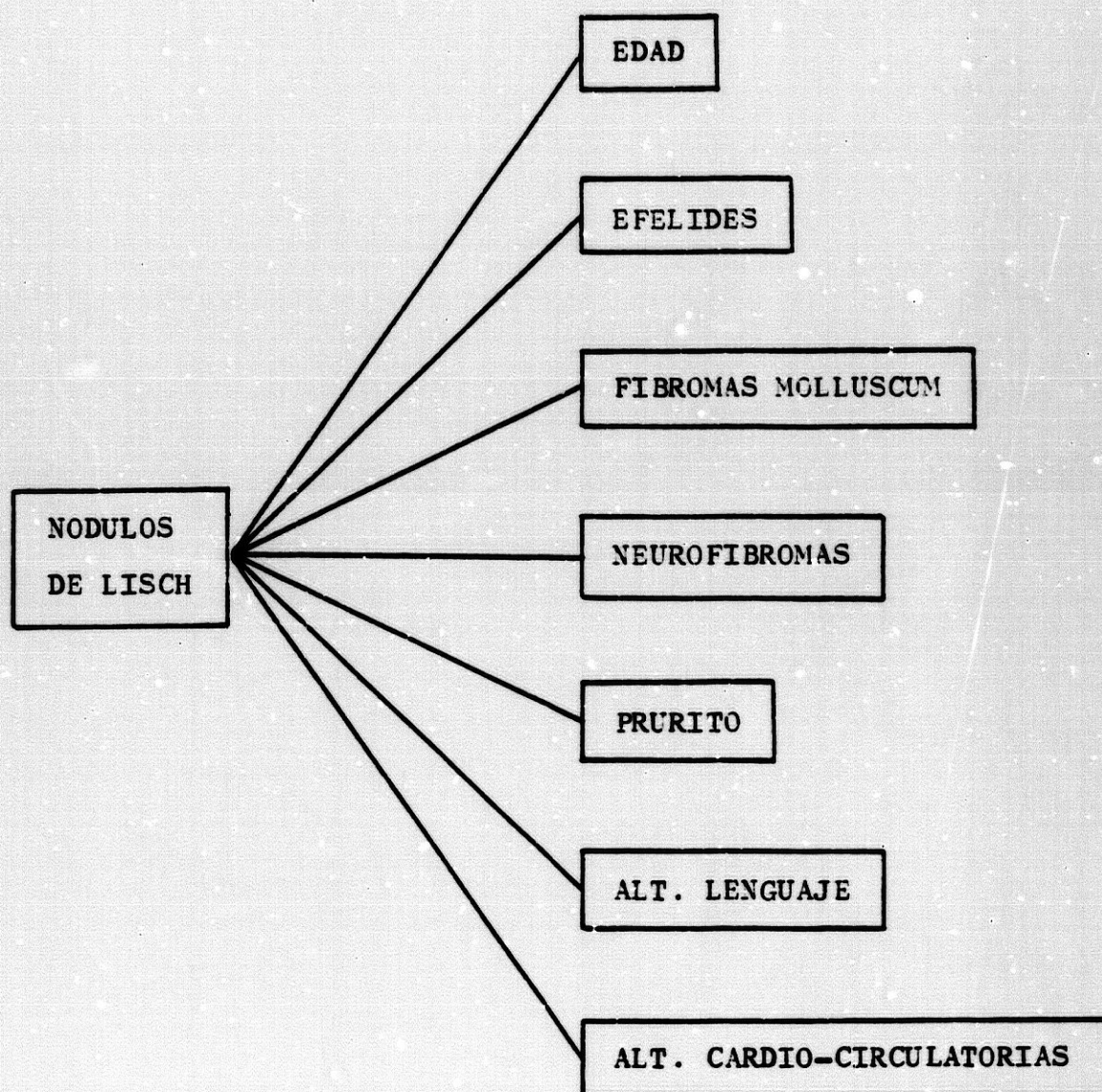
TRATAMIENTO: Quirúrgico en los tumores roya, y en los que producen defectos estéticos importantes o molestias funcionales, igual que otros autores (1)(21)(33)(40)(78)(83)(122)(183). No hemos observado hasta el momento actual ninguna malignización tras las maniobras quirúrgicas, como opina CARTON (41).

No existe tratamiento eficaz de la enfermedad. Es sintomático.

Al igual que RICCARDI (314), DEBARD (69), SHELLEY (355), y CABRER BARBERA (34), consideramos fundamental el consejo genético.

TABLA LXXVIII

RELACION NODULOS DE LISCH-OTRAS ALTERACIONES



EVOLUCION Y PRONOSTICO: La enfermedad es progresiva, evolucionando con la edad (30)(21), dato que comprobamos en nuestras observaciones, con las siguientes alteraciones:

- Las convulsiones son más frecuentes en la primera década.

- Los fibromas molluscum, neurofibromas, tumores subcutáneos, prurito, defecto estatural, cefaleas, Nódulos de Lisch, alteraciones digestivas, endocrinas y óseas, son más numerosas a partir de los 10 años (TABLA LXXIX).

- Las alteraciones renales, son más frecuentes a partir de los 21 años, y los fibromas molluscum, neurofibromas, tumores subcutáneos, y las alteraciones digestivas, siguen aumentando a partir de ésta edad.

- Las alteraciones EEG, disminuyen a partir de los 50 años.

RICCARDI (314) y FEIGIN (96), encuentran dos picos de gravedad, uno alrededor de los diez años, y otro entre los 36 - 50 años. En nuestra casuística, con respecto al aumento de lesiones cutáneas, también observamos dos picos: en la tercera y quinta década aumentaban en todos los pacientes, mientras que en la cuarta, en sólo el 65%. En la primera década, el 90% estaba estacionario, aumentando las lesiones a partir de la segunda.

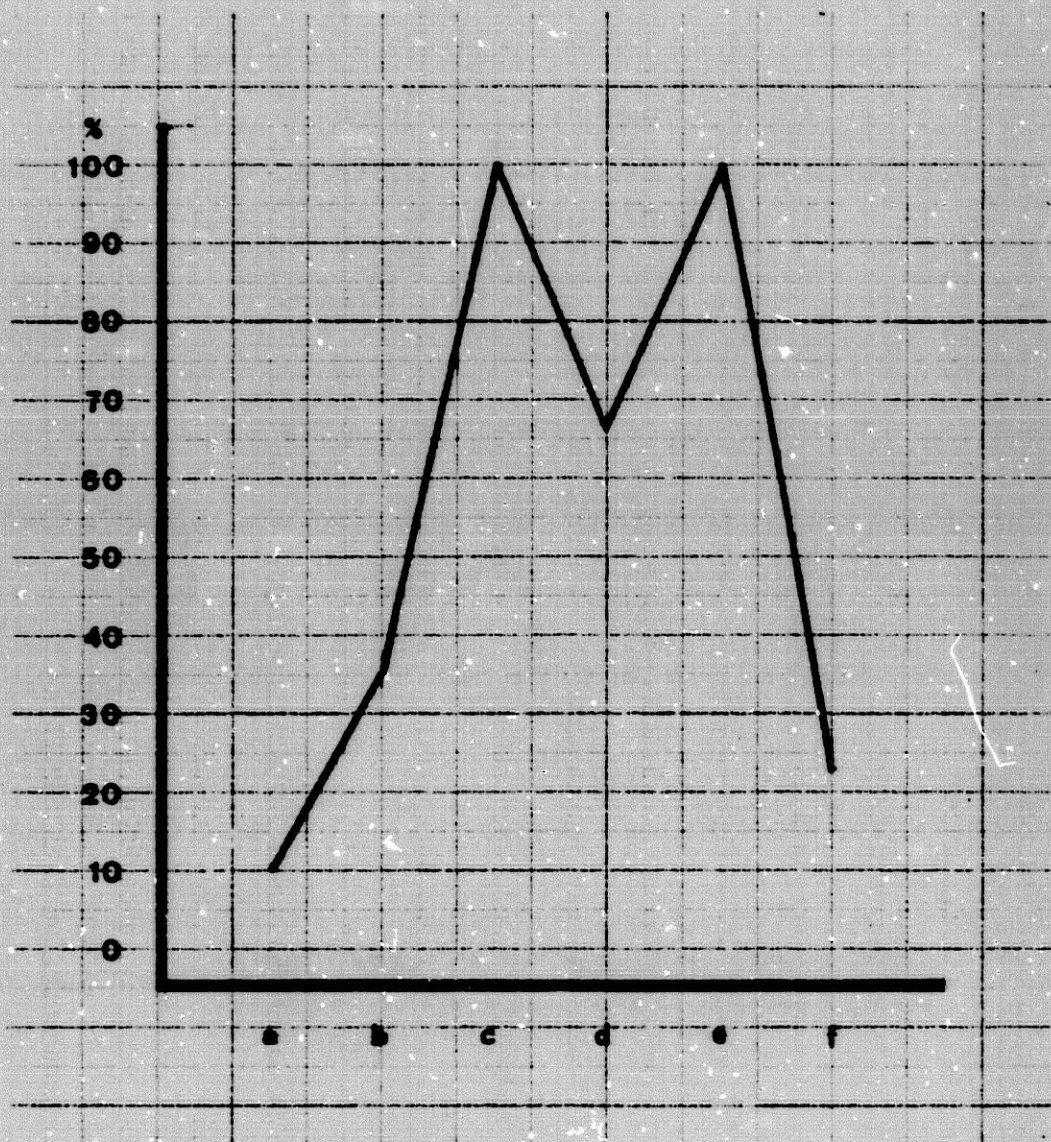
A partir de la sexta década hay un descenso drástico, estando estacionario el 66% (GRAFICA 48).

El pronóstico, es imprevisible ((21). HIMSTEAD (149), DAS GUPTA (66)) y HASEGAWA (144), han observado degeneración maligna entre un 3 - 29%. Hasta el momento actual, no hemos observado malignización alguna en nuestros pacientes. En los tres tumores Royal extirpados por nosotros, había atipias celulares en cortes aislados.

Para HALL (138) y MILLER (244), la enfermedad es más severa, en los pacientes con herencia materna. Al igual que RICCARDI (314), no lo hemos observado. Quizá exista relación con el número de neurofibromas, siendo en éstos pacientes más numerosos ($p < 0,10$), igual podría suceder con el prurito ($p < 0,07$), que sería más frecuente. En cambio, las lesiones renales lo serían en pacientes con antecedentes paternos ($p < 0,09$).

La gravedad del pronóstico, depende de los tumores malignos, especialmente los del S.N.C, y de la gravedad del cuadro visceral, como sucede en nuestras observaciones con tumores cerebrales, los cuales por el momento permanecen estacionarios.

Todos los pacientes que se realizó biopsia, han tenido buena evolución de la intervención.



GRAFICA 48.- EVOLUCION: Pacientes con progresión de los síntomas (%).

- a.- 1ª Década.
- b.- 2ª "
- c.- 3ª "
- d.- 4ª "
- e.- 5ª "
- f.- 6ª " en adelante.

TABLA LXXIX

FRECUENCIAS EN MENORES Y MAYORES DE 10 AÑOS.

<u>SINTOMAS</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>
MANCHAS C-L:	100	88,8
EFELIDES:	60	77,7
FIB. MOLLUSCUM:	0	61,1
NEUROFIBROMAS:	20	69,4
T. SUBCUTANEOS:	0	30,5
T. ROYAL:	0	13,8
PRURITO:	20	41,6
MANCHAS ACROMICAS:	20	11,1
ANGIOMAS:	10	8,3
PIEBALDISMO:	0	2,7
HALONEVUS:	0	2,7
LIPOMAS:	0	8,3
XANTOMAS:	0	2,7
NEVUS C. GIGANTE:	0	11,1
MACROGLOSIA:	0	2,7
PALADAR OJIVAL:	0	2,7
CEFALEAS:	40	72,2
T. CEREERALES:	0	2,7
CONVULSIONES:	30	2,7
MAREOS:	10	27,7
RETRASO MENTAL:	40	47,2
ALTERACIONES EEG:	30	27,7
ALT. AUDITIVAS:	30	30,5
ALT. LENGUAJE:	10	33,3
ALT. OFTALMOLOGICAS:	50	77,7
- NODULOS DE LISCH:	30	75,0
ALT. DIGESTIVAS:	20	52,7
- ESTREÑIMIENTO:		
ALT. CARDIO-CIRCULAT.:	10	52,7
ALT. RENALES:	0	13,8
ALT. ENDOCRINAS:	0	33,3
ALTERACIONES OSEAS:	20	72,2

CONCLUSIONES

- 1.- La Enfermedad de VON RECKLINGHAUSEN, representa en nuestro medio una incidencia de 3,6 por cada 3.000 enfermos vistos en nuestra consulta.

Es la Facomatosis Neurocristopática más frecuente.

- 2.- Las manchas café con leche, síntoma más frecuente, permite por su número, tamaño y localización el diagnóstico precoz de la enfermedad.
- 3.- Los hallazgos histológicos muestran mayor actividad de dichas manchas antes de los 20 años.
- 4.- Los macromelanosomas son escasos, y ultraestructuralmente se corresponden con heterofagosomas a nivel de queratinocitos y macrófagos.
- 5.- Las efélides, también características, se relacionan con el número de manchas café con leche y con la presencia de tumores cutáneos.

Los aspectos histopatológicos son similares a las manchas café con leche en período de actividad.

- 6.- El prurito, síntoma recientemente incorporado al cuadro, lo encontramos con mayor frecuencia en pacientes con numerosos tumores cutáneos.
- 7.- Los neurofibromas están constituidos por células de Schwann y células perineurales. La proporción de las mismas varía más con la tendencia de diferenciación celular que con la variante histológica.

Las variantes histopatológicas se corresponden con los aspectos macroscópicos:

- Los neurofibromas localizados, se presentan clínicamente como fibromas molluscum: tumoraciones globulosas, pediculadas, de consistencia firme o en "pellejo de uva".

Coloración normal, rosada o pigmentada.

- El neurofibroma plexiforme de pequeños nervios, corresponde a neurofibromas: tumoraciones algo elevadas, de tonalidad azulaja, consistencia sólida y pequeños engrosamientos duros, a modo de perdigones.

- El neurofibroma difuso, lesión mal delimitada, infiltrante en profundidad, modifica a veces la superficie cutánea, de consistencia blanda con gruesas nudosidades en su interior. Su base de implantación es amplia.

8.- Los Nódulos de Lisch, dato de gran valor diagnóstico, presentes en el 65,2%, se relacionan con la presencia de fibromas molluscum, neurofibromas y prurito, pero no con las manchas café con leche.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ADAMS R.D.: "Enfermedades neurocutáneas". En: FITZPATRICK, T.B., EISEN, A., WOLFF, K., FREEDBERG, I.M., y AUSTEN, K.F.; *Dermatología en Medicina General* (2ª edición). Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1.980, pp. 1.229-1.265.
- 2.- ADKINS, J.C., and RAVITH, M.M.: "The operative management of Von Recklinghausen's Neurofibromatosis in children, with special reference to lesions of head and neck". *Surgery*, 182: 342-348, 1.977.
- 3 - ADRIAN, C.: "Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen". *Beistr. Klin. Chir.*, 31: 1-98, 1.901.
- 4.- ALBERT, A., ALBISU, J., GUTIERREZ HOYOS, A., and TOVAR, J.A.: "Malignant abdominal Schwannoma associated with Von Recklenghausen's Neurofibromatosis". *Z. Kinderchir.* 33: 93-96, 1.981.
- 5.- ALLEN, J., ELRIDGE, R., and KOERBER, T.: "Acoustic neuroma in the last months of pregnancy". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119: 516-520, 1.974.
- 6.- ANDRE, J.M., JACQUIER, A., et PICARD, L.: "La Neurofibromatose de Recklinghausen. Pathogenie: conception actuelle". *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.*, 16: 175-185, 1.977.
- 7.- ANSARI, A.H., and NAGAMANI, M.: "Pregnancy and Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's Disease)". *Obstet. Gynecol.*, 47 (suppl.): 25-29, 1.976.

- 8.- AREVALO JIMENEZ, E., GORDON DEL RIO, A., ESCUDERO NAFS, F.J., BAEZ ROMERO, F., GAITAN JURADO, J.D., y PERA MADRAZO, C.: "Neurofibroma del intestino delgado asociado a la Enfermedad de Von Recklinghausen: A propósito de una observación". Rev. Esp. Ap. Digest., 66: 431-434, 1.984.
- 9.- ARGENTE, J., APARICIO, J.M., GALLEGO, N., GUTIERREZ, C. y ESCRIBANO, G.: " Enfermedad de Von Recklinghausen e hipertensión arterial por estenosis de la arteria renal". Rev. Esp. Pediatr., 40: 55-58, 1.984.
- 10.- BACHMAN, D.S., HODGES, F.J., and FREEMAN, J.M.: "Computerized axial tomography in neurologic disorders of children". Pediatrics, 59: 352-363, 1.977.
- 11.- BADEN, E., PIERCE, H.E. and JACKSON, W.F.: "Multiple Neurofibromatosis with oral lesions". Oral Surg., 18: 263-280, 1.955.
- 12.- BADER, J.L., and MILLER, R.W.: "Neurofibromatosis and childhood leukemia". J. Pediatr., 92: 925-929, 1.978.
- 13.- BAXI, R., EPSTEIN, H.Y. and ABITBOL, C.: "Percutaneous transluminal renal artery angioplasty in Hypertension associated with Neurofibromatosis". Radiology 139: 583-584, 1.981.
- 14.- BEGGS, I., SHAW, D.G., BRENTON, D.P., and FISHER, C.: "An unusual case of Neurofibromatosis: cystic bone lesions and coarctation of the aortic arch". Br. J. Radiology , 54: 416-418, 1 981.
- 15.- BELTON, S.R., FERGUSON, J.E. and CATANZARITE, V.A.:

- "Neurofibromatosis and pregnancy: Report of a case complicated by intrauterine growth retardation and oligohydramnios". Am. J. Obstet. Gynecol., 149: 468-469, 1.984.
- 16.- BENDA, P.: "Proteine S-100 et tumeurs cérébrales humaines". Rev. Neurol., 118: 368-372, 1.968.
- 17.- BENEDICT, P.H., SZABO, G., FITZPATRICK, T.B., and SINESI, S.J.: "Melanotic macules in Albright's Syndrome and in Neurofibromatosis". J.A.M.A., 205: 618-626, 1.968.
- 18.- BENSCH, K.G. et al. Cancer, 18: 592, 1.965 . Cit. por 190).
- 19.- BERGER, G. Lyon Med., 288: 853-874, 1.973. (Cit. por 190).
- 20.- BERNABEU, L., GILLON, J.C., LOISON, F. et al.: "Une cause rare de fibrose intertitielle diffuse: la maladie de Von Recklinghausen". Lille Med., 25: 283-285, 1.980.
- 21.- BEYLOT, C.I., DOUTRE, M.S. et BICULAC, P.: "Phacomatoses neurocristopathiques". E.M.C. II, 12.720 A¹⁰, 1.981.
- 22.- BHAWAN, J., PORTILLO, D.T., RIORDAN, J.E.
J. Cutan. Pathol., 3: 207-216, 1.976.
- 23.- BHAWAN, J. and CHANG, W.H.: "Becker's melanosis". Dermatologica, 159: 221-230, 1.979.
- 24.- BIELSCHOWSKY, M. Z. ges Neurol. Psychiat., 26, 133, 1.914. (cit. por 326).

- 25.- BINET, E.F., KIEFFER, S.A., MARTIN, S.H. and PETERSON, H.O.: "Orbital dysplasia in Neurofibromatosis". *Radiology*, 93: 829-833, 1.969.
- 26.- BITNUM, S., and BASSAN, H.: "Neurofibromatosis and S.L.E". *N. Eng. J. Med.*, 292: 429-430, 1.975.
- 27.- BOLANDE, R.P.: "The neurocristopathies: a unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment". *Human Pathol.*, 5: 409-429, 1.974.
- 28.- BOST, M., MOUILLON, M., ROMANET, J.P., DEIBER, M. et NAOUNI, F.: "Glaucome congenital et maladie de Von Recklinghausen". *Pediatric*, 40: 207-212, 1.985.
- 29.- BOUZA-SANTIAGO, E., MARTINEZ, L., de LETONA, J., MASA-VAZQUEZ, M.C., et al.: "Neurofibromatosis de Von Recklinghausen y pubertad precoz". *Med. Clin.*, 66: 341-344, 1.976.
- 30.- BRASFIELD, R.D., and DAS GUPTA, T.K.: "Von Recklinghausen's disease. A clinicopathological study". *Ann. Surg.* 175: 86-104, 1.972.
- 31.- BURGER, P.C., and VOGEL, F.S.: "Peripheral nerve". In: *Surgical Pathology of the Nervous System*. New York, John Wiley & Sons Inc., 1.975, pp. 537. (Cit. por 88).
- 32.- BURWELL, R.G., JAMES, N.J., and JOHNSTON, D.I.: "Cafe-au-lait spots in schoolchildren". *Arch. Dis. Child.*, 57: 631-632, 1.982.
- 33.- CABARCOS, A., HUARTE, J.M., OSA, M.I, REJAS, G. y DAMIANO, A.: "Schwanoma maligno asociado a Enfermedad de

- Von Recklinghausen. Revisión de la literatura y presentación de un caso". Rev. Clin. Esp., 156: 349-351, 1.980.
- 34.- CABRER BARBOSA, B.: "Facomatosis". JANO, 558: 36-37, 1.983.
- 35.- CANALE, D., BEBIN, J., and KNIGHTON, R.S.: "Neurologic manifestations of Von Recklinghausen's disease of the nervous system". Confin Neurol., 24: 359-403, 1.964.
- 36.- CAPELLA, C. and SOLCIA, E.: "Optical and electron micriscopical study of cytoplasmic granules in human carotid body, carotid body tumours and jugulare tumours". Virchows Arch (Pathol. Anat), 7: 37-53, 1.971.
- 37.- CAREY, J.C., LAUB, J.M., and HALL, B.D.: "Penetrance and variability in Neurofibromatosis: a genetic study of 60 families". Birth Dfects, 15: 271-281, 1.979.
- 38.- CARLSON, H.E., LEVINE, G.A., and GOLDBERG, N.J.: "Hypoprolactinemia in multiple endocrine adenomatosis, type I". Arch. Intern. Med., 138: 1.807-1.808, 1.978.
- 39.- CARLSON, D.H., and WILKINSON, R.H.: "Neurofibromatosis of the bladder in children". Radiology, 105: 401-404, 1.972.
- 40.- CARTER, M. and O'KEEFE, E.: "Hereditary cutaneous disorders". In: MOSCHELLA, S.L. and HURLEY, H.J. Dermatology (2^a ed.). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1.985, pp. 1182-1233.
- 41.- CARTON, F.X., DERAMONT, H., DE NOUËX, J.P., GONTIER, M.F., RISBOURG, B, y PIUSSAN, CH.: "Enfermedad de Reck-

- linghausen". *Pediatría Práctica*, 29: 13-21, 1.977.
- 42.- CASSELMAN, E.S. and MANDELL, G.A.: "Vertebral scalloping in Neurofibromatosis". *Radiology*, 131: 89-94, 1.979.
- 43.- CHAGLIASSIAN, J.H., RISEBORROUGH, E.J. and HALL, J.E.: "Neurofibromatous scoliosis. Natural history and results of treatment in thirty-seven cases". *J. Bone Joint Surg.*, 58: 695-702, 1.976.
- 44.- CHANG-LO, M.: "Laryngeal involvement in Von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature". *Laryngoscope*, 87: 435-442, 1.977.
- 45.- CHUMAS, J.C. and LORELLE, C.R.: "Pulmonary meningioma. A light - and electron- microscopy study". *Am. J. Surg. Pathol.*, 6: 795-801, 1.982.
- 46.- CHUTORIAN, A.M., SCHWARTZ, J.F., EVANS, R.A. and CARTER, S.: "Optic gliomas in children". *Neurology*, 14: 83-95, 1.964.
- 47.- CLARK, D.H., LUMBERTON, N.C. and MATHEWS, W.R.: "Simultaneous occurrence of Von Recklinghausen's Neurofibromatosis and osteitis fibrosa cystica". *Surgery*, 33: 434-443, 1.953.
- 48.- CLARK, S.S., MARLETT, M.M., PRUDENCIO, R.F. and DAS GUPTA, T.K.: "Neurofibromatosis of the bladder in children: a case report and literature review". *J. Urol.*, 118: 654-656, 1.977.
- 49.- COLLEDGE, L.: "Two tumors of the peripheral nerves". *J. Laryngol. Otol.*, 45: 409-410, 1.930.

- 50.- CORNIL, L., KISSEL, P., BEAU, A. et ALLIEZ, J.: "Formes généralisées et dissociées de la maladie de Recklinghausen. Neuroectodermatoses, essai de synthèse de différents types de tumeurs du système nerveux". Presse Méd., 41: 2.077-2.079, 1.933.
- 51.- COSKEY, R. and TRANQUADA, R.E.: "Insulinoma and multiple Neurofibromatosis: Report of a case". Metabolism, 13: 312-318, 1.964.
- 52.- COSTIN, G., FEFFERMAN, R.A. and KOGUT, M.D.: "Hypothalamic gigantism". J. Pediatr., 83: 419-425, 1.973.
- 53.- COTLIER, E.: "Café-au-lait spots of the fundus in Neurofibromatosis". Arch. Ophthalmol., 95: 1.990-1.992, 1977.
- 54.- COUSELO, J.M., FUSTER, M., DE MIGUEL, R., CABANAS, R. y MONASTERIO, L.: "Leucemia mieloide crónica juvenil asociada a Neurofibromatosis familiar". An. Esp. Pediatr., 14: 287-290, 1.981.
- 55.- CRITAU, P., RIGNAULT, J., DELAHAYE, R., ESSIEUX, H., MOLINIE, C. et MELUN, J.: "Les manifestations vasculaires de la maladie de Recklinghausen". Ann. Med. Interne, 124: 577-579, 1.973.
- 56.- CROME, L.: "A case of central Neurofibromatosis". Arch. Dis. Child., 37: 640-651, 1.962.
- 57.- CROWE, F.W., SCHULL, W.J. and NEEL, J.V.: "Multiple Neurofibromatosis. A clinical, pathological and genetic study". Charles C Thomas, Publisher. Springfield 111, 1.956, pp. 3-181.

- 58.- CROWE, F.W., and SCHULL, W.J.: "Diagnostic importance of café-au-lait spots in neurofibromatosis". Arch. Intern. Med., 91: 758-766, 1.953.
- 59.- CROWE, F.W.: "Axillary freckling as a diagnostic aid in Neurofibromatosis". Ann. Intern. Med., 61: 1142-1.143, 1.964.
- 60.- D'AGOSTINO, A.N., SOULE, E.H. and MILLER, R.H.: "Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease)". Cancer, 16: 1015-1027, 1.963.
- 61.- DAIMARU, Y., HASHIMOTO, H. and ENJOJI, M.: "Malignant "triton" tumors: A clinicopathologic and immunohistochemical study of nine cases". Hum. Pathol., 15: 768-778, 1.984.
- 62.- DALES, R.L., McEVER, V.W., QUISPE, G. and DAVIES, R.S.: "Update on biologic behavior and surgical implications of Neurofibromatosis and Neurofibrosarcoma". Surg, Gynecol. and Obstetrics, 156: 636-640, 1.983.
- 63.- DANEMAN, A. and GRATTAN-SMITH, P.: "Neurofibromatosis involving the lower urinary tract in children". Pediatr. Radiol., 4: 161-166, 1.976.
- 64.- DANEMAN, A., MANCER, K. and SONLEY, M.: "C-T Appearance of thickened nerves in Neurofibromatosis". A.J.R., 141: 899-900, 1.983.
- 65.- DARDENNE, B., HENNEBERT, P. et LAMAGNE, J.M.: "La Neurofibromatose vésicale. Report d'une nouvelle observation et revue de la littérature". Acta Urol. Belg., 47: 643-

- 658, 1.979.
- 66.- DAS GUPTA, T.K. and BRASFIELD, R.D.: "Solitary malignant schwannoma". *Ann. Surg.*, 171: 419-428, 1.970.
- 67.- DAVIS, G.B. and BERK, R.N.: "Intestinal neurofibromas in Von Recklinghausen's disease". *Am. J. Gastroenterol.*, 45: 410, 1.966. (cit. por 347).
- 68.- DAVIS, S.A., and KAPLAN, R.L.: "Neurofibromatosis and interstitial lung diseases". *Arch. Dermatol.*, 114: 1.368-1.369, 1.978.
- 69.- DEBART, E. et RICHARDET, J.M.: "Les phacomatoses dans l'enfance. Aspects pratiques". *Journées perisiennes de Pédiatrie*, pp. 133-144, 1.976.
- 70.- DEBURE, C., FIESSINGER, J.N., BRUNÉVAL, P., VUONG, N. P., CORMIER, J.M. et HOUSSET, E.: "Lésions artérielles multiples au cours de la maladie de Von Recklinghausen, une observation". *Presse Méd.*, 13: 1776-1778, 1.984.
- 71.- DEGOS, R.: "Maladies naeviques complexes". En: DEGOS, R., CIVATTE, J. et BELAICH, S. *Dermatologie. Flammarion Médecine*, Paris, 1.981, pp. 780a - 783i.
- 72.- DE KERSAINT-GILLY, A., ZENTHE, L., DABOUIS, G., MUSSINI, J.M, LAJAT, Y. and cols.: "Abnormalities of the intracerebral vasculature in a case of Neurofibromatosis". *J. Neuroradiol.*, 7: 193-198, 1.980.
- 73.- DE MYER, W.: "Megalencephaly in children. Clinical syndromes, genetic patterns, and differential diagnosis from other causes of megalencephaly". *Neurology*, 22: 634-643,

1.972.

- 74.- DENYS, P., et MALBRAIN, H.: "Contribution à l'étude des réticulo-endothélioses de l'enfant (la xantho-leucémie). Archs. Fr. Pédiatr., 11: 707-716, 1.954.
- 75.- DESMONS, F.: "Les signes cutanes des phacomatoses". Dermatologia, 161 (suppl. 1): 22-41, 1.980.
- 76.- DEUTSCH., E.C.: "Von Recklinghausen's Neurofibromatosis with multiple intracranial tumors". Ear, Nose and Throat, 63: 141-148, 1.984.
- 77.- DEWEESE, D.D. and EVERTS, E.C.: "Primary intratympanic meningioma". Arch. Otolaryngol., 96: 62-66, 1.972.
- 78.- DIAZ-FAES, J.E., CRUZ VIGO, J.L., LOPEZ-OTAZU, e HIGUERO MORENO, F.: "Tumor retroperitoneal en un caso de Enfermedad de Von Recklinghausen". Rev. Esp. Enf. Ap. Dig., 66: 323-327, 1.984.
- 79.- DIAZ-FLORES, L., GARCIA DEL MORAL, R., AGUILAR, D, CAMACHO, F. y DULANTO, F.: "Histogénesis de los Nevus nevocíticos". Morfología normal y patológica. Secc. B, Vol. 2: 541-555, 1.978.
- 80.- DUCATMAN, B.S., SCHEITHAUER, B.W. and DAHLIN, D.C.: "Malignant bone tumors associated with Neurofibromatosis". Mayo Clin. Pro., 58: 578-582, 1.983.
- 81.- DUCROQUET, R.: "A propos des pseudarthroses et inflexions congénitales du tibia". Mém. Acad. Chir., 63: 863-868, 1.937.
- 82.- DUCROQUET, R. et COTTARD, A.: "Pseudoarthrose congéni-

- tale de jambe. Deformation osseuse de la Neurofibromatose". J. Chir., 53: 483-502, 1.939.
- 83.- DULANTO, F., ARMIJO MORENO, M., NARANJO SINTES, R. y CAMACHO MARTINEZ, F.: "Enfermedad de Von Recklinghausen. A propósito de 16 observaciones". Actas Dermo-Sifilográficas, 66: 279-292, 1.975.
- 84.- EADY, R.A.J., GILKES, J.J.H. and WILSON JONES, E.: "Eruptive naevi, report of two cases". Br. J. Dermatol., 97: 267-278, 1.977.
- 85.- ECHENNE, B., FREREBEAU, PH., GUILLEN, M., ASTRUC, J. et BRUNEL, D.: "Hématome intrecerebelleux spontané présentant une neurofibromatose cutanée". Pédiatrie, 5: 413-418, 1.980.
- 86.- EDITORIAL.: "Glioma of the optic nerve". Lancet, 1: 229, 1.970.
- 87.- EDWARDS, J.N., FOOKS, M. and DAVEY, D.A.: "Neurofibromatosis and severe hypertension in pregnancy". Br. J. Obstet. Gynaecol., 90: 528-531, 1.983.
- 88.- ENZINGER, F.M. y WEISS, S.W.: "Tumores benignos de nervios periféricos". En: ENZINGER, F.M. y WEISS, S.W. Tumores de tejidos blandos. Ed. Méd. Americana. Buenos Aires, 1.985, pp. 623-668.
- 89.- EPSTEIN, N.E., ROSENTHAL, A.D., SELMAN, J., OSIPOFF, M. and HYMAN, R.A.: "Moderate grade astrocytoma presenting in a 4 - month - old child with a family history of Von Recklinghausen's Neurofibromatosis spanning four

- generations: a case report". *Neurosurgery*, 13: 692-695, 1.983.
- 90.- ERLANDSON, R.A. and WOODRUFF, J.M.: "Peripheral Nerve Sheath tumors: An Electron Microscopic Study of 43 cases". *Cancer*, 49: 273-287, 1.982.
- 91.- ETTINGER, L.J. and FREEMAN, A.I.: "Hepatoma in a child with Neurofibromatosis". *Am. J. Dis. Child.*, 133: 528-531, 1.979.
- 92.- EVARD, M. and PASSY, V.: "Von Recklinghausen's disease with multiple meningiomas". *Laryngoscope*, 82: 2.222-2225, 1.972.
- 93.- FABRICANT, R.N. and TODARO, G.J.: "Nerve growth factor and malignant melanomas". *N. Engl. J. Med.*, 298: 402, 1.978.
- 94.- FABRICANT, R.N. and TODARO, G.J.: "Increased levels of a nerve-growth-factor cross-reacting protein in "central" Neurofibromatosis". *Lancet*, 1: 4-7, 1.979.
- 95.- FABRICANT, R.N. and TODARO, G.J.: "Increased serum levels of Nerve Growth factor in Von Recklinghausen's disease". *Arch. Neurol.*, 38: 401-405, 1.981.
- 96.- FEIGIN, R.D.: "Neurofibromatosis in Children". Report of Grand Rounds Texas Children's Hospital, Nov. 10, 1.978 in Mintz, A.A. (ed.) (Waco, Texas: Baylor College of Medicine, 1.979) (Cit. por 355).
- 97.- FEINSTAT, T., TESLUK, H., SCHUFFLER, M.D., KRISHNAMURTHY; S., VERLENDEN, L and cols.: "Megacolon and Neurofibromato-

sis. A neuronal intestinal Dysplasia. Case report and review of the literature". Gastroenterology, 86: 1.573-1.579, 1.984.

- 98.- FERNANDEZ LLORET, S., GIL EXTREMERA, B., NARANJO SINTES, R. y PEÑA ANGULO, J.F.: "Manifestaciones gástricas de la Enfermedad de Von Recklinghausen". Rev. Soc. And. Pat. Dig., 4: 55-59, 1.981.
- 99.- FEYRTER, F.: "Über die vasculare Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen- Damschlauch". Virchows Arch., 317: 221-265, 1.949.
- 100.- FIALKOW, P.J., SAGEBIEL, R.W., GARTLER, S. M., and RIMOIN, D.L.: "Multiple cell origin of hereditary neurofibromas". N. Eng. J. Med., 284: 298-300, 1.971.
- 101.- FIENMAN, N.L. and YAKOVAC, W.C.: "Neurofibromatosis in childhood". J. Pediatr., 76: 339-346, 1.970.
- 102.- FISHER, E.R. and VEZEVSKI, V.D.: "Cytogenesis of schwannoma (neurilemmoma), neurofibroma, dermatofibroma, and dermatofibrosarcoma es revealed by electron microscopy". Am. J. Clin. Pathol., 49: 141-154, 1.968.
- 103.- FITZPATRICK, Th.B., QUEVEDO, W.C., SZABO, G. and SEIJI, M.: "Biology of the melanin pigmentary system". En: FITZPATRICK, Th.B., EISEN, A., WOLFF, K., FREEDBERG, I.M., y AUSTEN, K.F.; Dermatologia en Medicina General (2ª Ed.). Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1.980, pp. 117-142.
- 104.- FITZPATRICK, Th.B.: "Pigmentary disorders". In: SOBER,

A.J. and FITZPAIRICK, Th.B.; Year Book of Dermatology. Years Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1,985, pp. 321-322.

- 105.- FLEISCHMAJER, R., TIMPL, R., DZIADEK, M. and LEBWOHL, M.: "Basement membrane Proteins, interstitial collagens, and fibronectin in Neurofibroma". J. Invest. Dermatol., 85: 54-59, 1.985.
- 106.- FONSECA CAPDEVILA, E. y SOTO MELO, J.: "Neurofibromatosis". Tiempos Médicos, 25: 33-42, 1.985.
- 107.- FORD, F.: "Diseases of the Nervous system in infancy, childhood and adolescence". Charles C. Thomas Publisher, Springfield III, 1.960 (Cit. por 346).
- 108.- FORTEZA, G., TORMO, V., CEBOLLA, R., TALENS, A., NAVARRRO, P. y cols.: "Una mujer triple X con comunicación interauricular del tipo "ostium secundum", Neurofibromatosis de Recklinghausen, luxación congénita del codo y oligofrenia". Med. Esp., 56: 111-118, 1.966.
- 109.- FOUKAS, M., SKOUTERIS, A.: "Ueber das Zusammentreffen von Morbus Recklinghausen, Hyperparathyroidismus und Graviditat". Zbl. Gynaek., 88: 999-1. 966.
- 110.- FRANCOIS, J. et KATZ, C.: " Association homolatérale d'hydrophtalmie, de névrome plexiforme de la paupière supérieure et d'hémyertrophie faciale dans la maladie de Recklinghausen". Ophthalmologica, 142: 549-571, 1.961.
- 111.- FREEDUS, M.S. and DOYLE, P.K.: "Multiple Neurofibromatosis with oral manifestations". J. Oral Surg., 33: 360-363, 1.975

- 112.- FRENCK, E. and MARAZZI, A.: "Neurofibromatosis of Von Recklinghausen: a quantitative studie of the epidermal keratinocyte and melanocyte populations". J. Invest. Dermatol., 83: 23-25, 1.984.
- 113.- FRIEDRICH, E.G. and WILKINSON, E.J.: "Vulvar surgery for Neurofibromatosis". Obstet. Gynecol., 65: 135-138, 1.985.
- 114.- FYE, K.H., JACOBS, R.P. and ROE, R.L.: "Vascular manifestations of Von Recklinghausen's disease". West. J. Med., 122: 110-116, 1.975.
- 115.- GABRIELIDES, C.: "Fibroneurome orbito-temporo-palpébral (maladie de Recklinghausen). Ann. Oculist., 168: 187-206, 1.931.
- 116.- GACEK, R.R.: "Diagnosis and management of primary tumors of the petroux apex". Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 84 (suppl. 18): 1-20, 1.975.
- 117.- GARCIA SAN MIGUEL, J., RAMON MALAGELADA, J., RODES TEIXIDOR, BRUGUERA, M., FERES, J, y BORDAS, J.M.: "Enefermedades del estómago y duodeno". En: FARRERAS, P. y ROZMAN, C. Medicina Interna. (1ª ed.) BARCELONA, 1.979, pp. 26-93.
- 118.- GARCIA SANZ, J.A. y RODRIGUEZ ADRADOS, J.: "Oligodendrogliomas cutáneos, simpatocitomas intestinales y Tuberculosis mesentérica, coexistiendo en uan Neurofibromatosis de Von Recklinghausen". Rev. Clin. Esp. : 110-114, 1.965.
- 119.- GAY, R.E., GAY, S and JONES, R.E.: "Histological and

- immunohistological identification of collagens in basement membranes of Schwann cells of neurofibromas". Am. J. Dermatopathol., 5: 317-325, 1983.
- 120.- GEMPERLE, A., MAY, D., CHAOUI, Z., ZAYADIN, K.: "Neurofibromatosis Recklinghausen mit intestinaler Beteiligung. Bericht ueber zwei Beobachtungen und Literaturuebersicht". Zentralbl. Chir., 107: 787-793, 1982.
- 121.- GIBBONS, J.R.P. and BROOKES, J.M.: "Pheocromocytoma associated with multiple Neurofibromatosis and aneurysm of the circle of Willis". Br. J. Clin. Pract., 21: 360-362, 1967.
- 122.- GINSBURG, D.S., HERNANDEZ, E. and JOHNSON, J.W.C.: "Sarcoma complicating Von Recklinghausen Disease in pregnancy". Obstet Gynecol., 58: 385-387, 1981.
- 123.- "Ocular motor Apraxia and Neurofibromatosis". Arch. Ophthalmol., 103: 763 (letter), 1985.
- 124.- GLUSHIEN, A.S., MANSUY, M.M. and LITTMAN, D.S.: "Pheocromocytoma: Its relationship to the neuro-cutaneous syndromes". Am. J. Med., 14: 318-327, 1953.
- 125.- GLODSTEIN, I. and WEXLER, D.: "Melanosis uveae and melanoma of the iris in Neurofibromatosis". Arch. Ophthalmol., 3: 288-296, 1930.
- 126.- GONTIER, M.F., PIUSSAN, Ch., RISBOURG, B., PETIT, J, REGUET, C. y BOUDAILLIEZ, B.: "Histopatogenia de las facomatosis". Ped. Práctica., 29: 5-10, 1977.
- 127.- GONZALEZ-ANGULO, A. and REYES, H.A.: "Neurofibromato-

sis involving the lower urinary tract". J. Urol., 89:
804-811, 1.963.

- 128.- GORDON, M.B.: "An endocrine consideration of Recklinghausen's disease. Report of a case with associated childhood myxedema". Endocrinology, 13: 553-563, 1.929.
- 129.- GORLIN, R.J., SEDANO, H.O., VICKERS, R.A. and CERVENFA:
"Multiple mucosal nevi, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid- a syndrome". Cancer, 22:
293-300 (cit. per 346).
- 130.- GRANT, W.M. and WALTON, D.S.: "Distinctive gonioscopic findings in Glaucoma due to Neurofibromatosis". Arch. Ophthalmol., 79: 127-134, 1.968.
- 131.- GREENE, J.F., FITZWATER, J.E. and BURGESS, J.: "Arterial lesions associated with Neurofibromatosis". Am. J. Clin. Pathol., 62: 451-487, 1.974.
- 132.- GRIFFITHS, D.F.R., WILLIAMS, G.T. and WILLIAMS, E.D.:
"Multiple endocrine neoplasia associated with Von Recklinghausen's disease". Brit. Med. J., 287: 1.341-1.343,
1.983.
- 133.- GUCCION, J.G. and ENZINGER, F.M.: "Malignant schwannoma associated with Von Recklinghausen's Neurofibromatosis". Virchows Arch (Path. Anat.) 383: 43-57, 1.979.
- 134.- GURLAND, J.E., TENNER, M., HORNBLASS, A. and WOLITZ, A.H.: "Orbital Neurofibromatosis. Involvement of the orbital floor". Arch. Ophthalmol., 94: 1.723- 1.725,
1.976.

- 135.- GUTIERREZ, M., PODEROS, C., GOMEZ, F., ROMERO, M.S., TRES, A., LARIOS, A. y SARRIA, A.: "Asociación de Síndrome de Von Recklinghausen, leucemia mieloide crónica (variedad juvenil) y anomalías óseas congénitas. Estudio citoquímico". Rev. Clin. Esp., 172: 233-234, 1.984.
- 136.- HADDAD, H.M. and JONES, H.W.: "Clitoral enlargement simulating pseudohermaphroditism". Am. J. Dis. Child., 99: 282-287, 1.960.
- 137.- HAFEZ, M., SHARAF, L., ABD EL-NABI, S. and EL-WEHEDY, G.: "Evidence of chromosomal Instability in Neurofibromatosis". Cancer, 55: 2.434-2.436, 1.985.
- 138.- HALL, J.G.: "Possible maternal and hormonal factors in Neurofibromatosis". Adv. Neurol., 29: 125-131, 1.981.
- 139.- HALLPIKE, C.S.: "Stapes fixation by an Intralabyrinthine seedling Neurofibroma as a cause of conductive Deafness in a case of Von Recklinghausen's disease". Acta Otolaryngol. (Suppl.), 183: 62-65, 1.963.
- 140.- HALPER, J. and FACTOR, S.M.: "Coronary lesions in Neurofibromatosis associated with vasospasm and myocardial infarction". Am. Heart. J., 108: 420-422, 1.984.
- 141.- HALPERN, M. and CURRARINO, G.: "Vascular lesions causing hypertension in Neurofibromatosis". N. Eng. J. Med., 273: 248-252, 1.965.
- 142.- HANSSON, H-A., PERSSON, L., RONNBACK, L. and HAGLID, K.G.: "Immunoelectron microscopic study of the distribution of the S-100 Protein in brain glial cells". Cytobios., 15: 45-58, 1.976.

- 143.- HARKIN, J.C. and REED, R. J.: "Tumors of the peripheral nervous system". Atlas of Tumor Pathology, Second series. Fascicle 3. Published by the Armed Forces Institute of Pathology, 1.969.
- 144.- HASEGAWA, H., BITOH, S., OTSUKI, H., FUJIWARA, M., YAMAMOTO, T. and KOBAYASHI, Y.: "Catecholamine-secreting malignant schwannoma in a patient with multiple intracranial aneurysms. Case report". J. Neurosurg., 60: 1.089-1.094, 1.984.
- 145.- HASEGAWA, M., TANAKA, H., WATANABE, I., UEHARA, T. and NASU, M.: "Malignant schwannoma and follicular thyroid carcinoma associated with Von Recklinghausen's disease". J. Laryngol. Otol., 98: 1.057-1.061, 1.984.
- 146.- HAYES, D.M., SPURR, C.L., FELTS, J.H. et al.: "Von Recklinghausen's Disease with massive intraabdominal tumor and spontaneous hypoglycemia: Metabolic studies before and after perfusion of the abdominal cavity with nitrogen mustard". Metabolism, 10: 183-199, 1.961.
- 147.- HEARD, G.E., HOLT, J.E. and NAYLOR, B.: "Cervical vertebral deformity in Von Recklinghausen's Disease of nervous system". J. Bone Joint Surg., 44: 880-885, 1.962.
- 148.- HERMANS, E.H., GROSFELD, J.C.M. and VALK, L.E.M.: "Eine fünfte Phacomatose Naevus epitheliomatodes multiplex". Hautarzt, 11: 160-164, 1.960.
- 149.- HIMSTEDT, P.D., MARKEWITZ, A.G. and MUELLER, H.: "Sarkomatoese Entartung bei Neurofibromatose Von Recklinghausen". Hautarzt, 33: 529-532, 1.982.

- 150.- HIRONE, T. and ERYU, Y.: "Ultrastructure of giant pigment granules in lentigo simplex". *Acta Derm. Venereol.*, 58: 223-229, 1.978.
- 151.- HOCHBERG, F.H., DA SILVA, A., GALDABIBI, J. and RICHARDSON, E.P.: "Gastrointestinal involvement in Von Recklinghausen's Neurofibromatosis". *Neurology*, 24: 1.144-1.151, 1.974.
- 152.- HOLCK, S., MEDGYESI, S., DARRE, E. and SASSEN, M.: "Elephantiasis neuromatosa. A light, immunohistochemical and electron microscopic study". *Virchows Arch. (Pathol. Anat)*, 404: 427-434, 1.984.
- 153.- HOLT, G.R.: "E.N.T. Manifestations of Von Recklinghausen Disease". *Laryngoscope*, 88: 1.617-1.632, 1.978.
- 154.- HOLT, J.F. and WRIGHT, E.M.: "The radiologic features of Neurofibromatosis". *Radiology*, 51: 647-664, 1.948.
- 155.- HOLT, J.F.: "Neurofibromatosis in children". *A.J.R.*: 130: 615-639, 1.978.
- 156.- HOMAR BORRAS, F. y SORT GRANJA, D.: "Neurofibromatosis. Enfermedad de Von Recklinghausen". *JANO*, 558: 49-52, 1.983.
- 157.- HOOPER, G. and McMASTER, M.J.: "Neurofibromatosis with tibial cyst caused by recurrent hemorrhage". *J. Bone Joint Surg.*, 61: 274, 1.979.
- 158.- HOPE, D.G. and MULVIHILL, J.J.: "Malignancy in Neurofibromatosis". *Adv. Neurol.*, 29: 33-56, 1.981.
- 159.- HORIE, A., SHIGEMI, V., FUKUSHIMA, T. and cols.: *Nuero-*

fibromatosis complicated by intracranial tumors". Acta Pathol. Jpn., 24: 705-716, 1.974.

- 160.- HCRIKOSHI, T., JIMBOW, K. and SUGIYAMA, S.: "Ultrastructural comparison of giant pigment granules (Large melanosome-complexes) with macromelanosomes in various pigment lesions, Pigment cells". Phenotypic Expression in Pigment cells. Ed. M. Seiji. Tokyo. Univ. of Tokyo Press, Tokyo 1.981, pp. 313-320. (cit. por 257).
- 161.- HOYT, W.F. and BAGHDASSARIAN, S.A.: "Iptic glioma of childhood: Natural history and rationale for conservative management". Br. J. Ophthalmol., 53: 793-798, 1.969.
- 162.- HULL, M.T. and EPINETTE, W.W.: " Giant melanosomes in the dysplastic Nevus Syndrome: Electron microscopic observations". Dermatologica, 168: 112-116, 1.984.
- 163.- HUNT, J.C. and PUGH, D.G.: "Skeletal lesions in Neurofibromatosis". Radiology, 76: 1-20, 1.961.
- 164.- HYDEN, H. and McEWEN, B.S.: "A glial protein specific for the nervous system". Proc. Natl. Acad. Sci., 53: 354-358, 1.966.
- 165.- ISAACSON, P.: "Mast cells in benign nerve sheath tumours". J. Pathol., 119: 193-196, 1.976.
- 166.- ITZCHAK; Y., KATZNELSON, D., BICHIS, D., JONAS, A and DEUTSCH, V.: "Angiographic features of arterial lesions in Neurofibromatosis". A.J.R., 122: 643-647, 1.974.
- 167.- IZUMI, A.K., ROSATO, F.E. and WOOD, M.G.: "Von Recklinghausen's Disease. Associated with multiple neurolemmomas".

- Arch. Dermatol, 104: 172-176, 1.971.
- 168.- JAKOBIEC, F.A., STERN, J and HOUSEPIAN, E.S.: "Optic nerve glioma in Neurofibromatosis". ARVO Abstracts. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (Suppl.) 204-205.
- 169.- JACOBY, Ch., GO, R. and BEREN, R.A.: "Cranial CT of Neurofibromatosis". A.J.R., 135: 553-557, 1.980.
- 170.- JECQUIER, M. et RABINOWIEZ, Th.: "Lésions centrales dans la maladie de Recklinghausen". Rev. Neurol., 98: 391-404, 1.958.
- 171.- JELINEK, J.E.: "Aspects of heredity, syndromic associations, and course of conditions in which cutaneous lesions occur solitary or in multiplicity". J. Am. Acad. Dermatology, 7: 526-540, 1.982.
- 172.- JENKINS, D.H. and GILL, W.: "A case of carcinoma of the colon in association with Neurofibromatosis". Br. J. Surg., 59: 322-323, 1.972.
- 173.- JENNINGS, M.T. and BIRD, Th. D.: "Genetic influences in the Epilepsies". Am. J. Dis. Child., 135: 450-457, 1.981.
- 174.- JIMBOW, K., SZABO, C. and FITZPATRICK, Th. B.: "Ultraestructura of the giant pigment granules (macromelanosomes) in the cutaneous pigmented macules of Neurofibromatosis". J. Invest. Derm., 61: 300-309, 1.973.
- 175.- JIMBOW, K. and HORIKOSHI, T.: "The nature and significance of macromelanosomes in pigmented skin lesions". Am. J. Dermopathol., 4: 413-420, 1.982.

- 176.- JIMENEZ CASTELLANOS, A., CALVO-RUBIO, J., MURGA STERRA, M. y RAMOS LATORRE, J.L.: "Sarcoma dural intracraneal en una caso de Neurofibromatosis tipo Recklinghausen". Rev. Clin. Esp., 87: 227-233, 1.962.
- 177.- JOHNSEN, F. and DUVALL, A.J.: "Plexiform neurofibroma of the larynx and neck". J. Laryngol. Otol., 84: 849-853, 1.970.
- 178.- JOHNSON, B.L. and CHARNECO, D.R.: "Café au lait spot in Nuerofibromatosis and in normal individuals". Arch. Dermatol., 102: 442-448, 1.970.
- 179.- JOHNSON, L. and WEAVER, M.: "Von Recklinghausen's Disease and gastrontestinal carcinoids". J.A.M.A., 245: 2.496 (letter), 1.981.
- 180.- JUIF, J.G., KURTZ, F., BONARDI, J.M. et SAUVAGE, P.: "Maladie de Recklinghausen et pseudo-ambigüité sexuelle". Arch. Fr. Pediatr., 40: 487-489, 1.983.
- 181.- KANEKO, H., HOJO, H., ISHIKAWA, S., YAMANOUCHI, H., SUMIDA, T. and SAITO, R.: "Norepinephrine-producing tumors of bilateral beast. A cese report". Cancer, 41: 487-489, 1.978.
- 182.- KANTER, W. and ELRIDGE, R.: "Maternal effect in central Neurofibromatosis". Lancet, 2: 903, 1.978.
- 183.- KANTER, W.R., ELRIDGE, R., FABRICANT, R., ALLEN, J.C. and KOERBER, T.: "Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: Genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis". Neurology, 30: 851-859, 1.980.

- 184.- KAPLAN, J., CUSHING, B., CHANG, Ch., POLAND, R., ROS-
CAMP, J., PERRIN, E. and BHAYA, N.: "Familia T-cell lym-
phoblastic lymphoma: association with Von Recklinghausen
neurofibromatosis and Gardner syndrome". Am. J. Hematol.,
12: 247-250, 1.982.
- 185.- KAWASHIMA, K.: Virchows Arch (Pathol. Anat), 203: 66-
75, 1.911 (cit. por 396).
- 186.- KENNY, F.M., FETTERMAN, G.H. and PREEYASOMBAT, C.:
"Neurofibromatosis simulating a penis and labioscrotal
gonada in a girl with Von Recklinghausen's Disease".
Pediatrics, 37: 456-459, 1.966.
- 187.- KHEIR, S.M. and HALPERN, N.B.: "Paraganglioma of the
duodenum in association with congenital neurofibromato-
sis. Possible relationship". Cancer, 53: 2.491-2.496,
1.984.
- 188.- KIMME' MAN, Ch. P.: "Otolaryngologic aspects of Neuro-
fibromatosis". Arch. Otolaryngol., 105: 732-736, 1.979.
- 189.- KISSEL, P., SCHMITT, J, et ANDRE, J.M.: "Phacomatoses"
E.M.C- Système nerveux 1 - 1.975, 17165 B10.
- 190.- KISSEL, P., ANDRE, J.M. and JACQUIER, A.: The Neuro-
cristopathies. Masson Publishing USA, Inc. New York,
1.981.
- 191.- KLATTE, E.C., FRANKEN, E.A. y SMITH, J.A.: "El espectro
radiográfico en la Neurofibromatosis". Semin. Roentgenol.,
11: 22-47, 1.976.
- 192.- KNIGHT, W.A., MURPHY, W.K. and GOTTLIEB, J.A.: "Neuro-

- fibromatosis associated with malignant Neurofibromas".
Arch. Dermatol., 107: 747-750, 1.973.
- 193.- KONRAD, K., HONIGSMANN, H. and WOLFF, K.: "Nevus spilus: Ein Pigmentnaevus mit Riesenmelanosomen". Hautarzt, 25: 585-593, 1.974.
- 194.- KONRAD, K., WOLFF, K. and HONIGSMANN, H.: "The giant melanosome: A model of deranged melanosome - morphogenesis". J. Ultrastruct. Res., 48: 102-123, 1.974.
- 195.- KONRAD, K. und HONIGSMANN, H.: "Riesenmelanosomen in Naevuszellnaevi und in normalen menschlichen Epidermis". Wien. Klin. Wochenschr., 87: 173-177, 1.975.
- 196.- KRONE, W., ZOERLEIN, S. and Mao, R.: "Cell culture studies on neurofibromatosis (Von Recklinghausen) I. Comparative growth experiments with fibroblasts at high and low concentrations of fetal calf serum". Hum. Genet., 58: 188-193, 1.981.
- 197.- KRONE, W., JIRIKOWSKI, G., MUEHLECK, O., KLING, H. and GALL, H.: "Cell culture studies on neurofibromatosis (Von Recklinghausen). II. Occurrence of glial cells in primary cultures of peripheral neurofibromas". Hum. Genet., 63: 247-251, 1.983.
- 198.- KRUEGER, W., WEISBERGER, E., BALLANTYNE, A.J. and GOEPFERT, H.: "Plexiform neurofibroma of the Head and Neck". Am. J. Surgery, 138: 517-520, 1.979.
- 199.- KULLMAN, L. and WOUTERS, H.W.: "Neurofibromatosis, gigantism and subperiosteal hematoma. Report of two chil

- dren with extensive subperiosteal bone formation". J. Bone Joint. Surg., 54 (B): 130-138, 1.972.
- 200.- KURZ, J.: "Tumorbefund in der iris bei Neurofibromatose". Ophthalm. Sborn., 7: 294-295, 1.932.
- 201.- LABARDINI, MM., KALLET, H.A. and CERNY, J.C.: "Urogenital neurofibromatosis simulating an intersex problem". J. Urol., 98: 627-632, 1.968.
- 202.- LAMAS, E., DIEZ LOBATO, R., CABELLO, E. and ABAD, J.M.: "Multiple intracranial arterial occlusions (Moyamoya Disease) in patients with Neurofibromatosis". Acta Neurochir., 45: 133-145, 1.978.
- 203.- LARREGUE, M., BELAICH, S., DELZAN, O. et DEGOS, R.: "Xanthomatoleucémie de jeune enfant et maladie de Ercklinghausen". Ann. Dermatol. Syph., 99: 373-380, 1.972.
- 204.- LASSMAN, H., JURECKA, W., LASSMAN, G., GEBHART, W., MATRAS, H. and WATZEK, G.: "Different types of benign nerve sheath tumors. Light microscopy, Electron microscopy, and Autoradiography". Virchows Arch. (Pathol. Anat), 375: 197-210, 1.977.
- 205.- LAZARUS, S.S., MED, S.M. and TROMBETTA, L.D.: "Ultrastructural identification of a benign perineurial cell tumor". Cancer, 41: 1.823-1.829, 1.978.
- 206.- LEAN, J.S.: "The Sylvian aqueduct syndrome and neurofibromatosis". Br. J. Ophthalmol., 64: 292-275, 1.980.
- 207.- LEE, H.Y. and GARBER, P.E.: "Von Recklinghausen's disease with pheochromocytoma and carcinoid tumor". Ohio Med.

- J., 66: 583-586, 1.970.
- 208.- LEIGH, G., MARSDEN, R.A. and THOMPSON, G.M.: "Von Recklinghausen's Disease with involvement of the orbit and clavicle". Br. J. Dermatol., (suppl.): 66-67
- 209.- LENDUAI, D., TOMMASI, F., CARDI, E., BOZZAO, L.: "Associaziones di malattia di Von Recklinghausen e agenesia parziale del corpo calloso. Descrizione di un caso clinico". Min. Pediatr., 38: 483-487, 1.981.
- 210.- LEVENE, L.J.: "Bone changes in Neurofibromatosis". Arch. Int. Med., 103: 570-580, 1.959.
- 211.- LEVER, W.F. and SCHAUMBURG-LEVER, G.: "Histopathology of the skin". (Sixth Ed) J.P. Lippincott Company. Philadelphia, 1.983.
- 212.- LEVI-MONTALCINI, K. and ANGELETTI, C.V.: "Nerve growth factor". Physiol. Rev., 48: 534-569, 1.968.
- 213.- LEWIS, R.A., GERSON, L.P., AXELSON, K.A., RICCARDI, V.M. and WHITFORD, R.P.: "Von Recklinghausen Neurofibromatosis II. Incidence of Optic gliomata". Ophthalmology, 91: 929-935, 1.984.
- 214.- LEWIS, R.A. and RICCARDI, V.M.: "Von Recklinghausen Neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata". Ophthalmology, 88: 348-354, 1.981.
- 215.- LISCH, K.: "Ueber Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknötchen bei der Neurofibromatose (Recklinghausen)". Z. Augenheilkd., 93: 137-143, 1.937.

- 216.- LLOYD, L.A.: "Gliomas of the optic nerve and chiasm in childhood". Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 71: 488-535, 1.973.
- 217.- LOCHT, R.C., HUEBERT, H.T. and McFARLAND, D.F.: "Subperiosteal Hemorrhage and cyst formation in Neurofibromatosis. A case report". Clin. Orthop. Rel. Research, 155: 141-146, 1.981.
- 218.- LORCY, Y., LAMY, T., LEGUERRIER, A.M et ALLANNIC, H.: "Hyperprolactinémie primaire associée à une neurofibromatose de Von Recklinghausen". Presse Méd., 13: 2.388, 1.984.
- 219.- MAHMOUD, N. and PARKER, R.: "Neurofibrosarcoma of the hypoglossal nerve". J. Laryngol. Otol., 89: 957-961, 1.975.
- 220.- MAISEL, R.H. and OGURA, J.H.: "Neurofibromatosis with laryngeal involvement". Laryngoscope, 84: 132-140, 1.974.
- 221.- MANDELL, G.A.: "The pedicle in Neurofibromatosis". A. J.R., 130: 675-678, 1.978.
- 222.- MANDELL, G.A., DALINKA, M.K. and COLEMAN, B.G.: "Fibrous lesions in the lower extremities in Neurofibromatosis". A.J.R., 133: 1.135-1.138, 1.979.
- 223.- MARTIN, Ch., KOHLER, R., LAYDEVANT, J.P. et MARTIN, H.: "Un nouveau cas de neurofibrome parotidien". J. Fr. d'oto-rhino-laryngologie, 30: 41-45, 1.981.
- 224.- MARTINS, H. and BENITEZ, J.T.: "Multiple neurofibromatosis involving the VIIIth Nerve". J. Laryngol. Otol., 81: 353-357, 1.967.

- 225.- MARTUZA, R.L. and OJEMANN, R.G.: "Bilateral acoustic neuromas: clinical aspects, pathogenesis and treatment". *Neurosurgery*, 10: 1-11, 1.982.
- 226.- MARTUZA, R.L., PHILIPPE, I., FITZPATRICK, Th. B., ZWAAN, J., SEKI, Y and LEDERMAN, J.: "Melanin macroglobules as a cellular marker of Neurofibromatosis: A quantitative study". *J. Invest. Dermatol.*, 85: 347-350, 1.985.
- 227.- MASCHETER, H.C.: "Pheochromocytoma, astrocytoma and neurofibromatosis in one patient". *Br. Med. J.*, 2: 1.518, 1.963 (cit. por 346).
- 228.- MASSARO, D. and KATZ, S.: "Fibrosing alveolitis: its occurrence, roentgenographic, and pathologic features in Von Recklinghausen's Neurofibromatosis". *Am. Rev. Resp. Dis.*, 93: 934-942, 1.966.
- 229.- MASSON, P.: "Les nevi pigmentaires, tumeurs nerveuses". *Ann. Anat. Pathol.*, 3: 417-453, 657-696, 1.926.
- 230.- MATILLA, A., RIVERA, F., FERNANDEZ-SANZ, J. and GALERA, H.: "Nonchromaffin paraganglioma of the duodenum". *Virchows Arch. (Pathol. Anat)*, 383: 217-223, 1.979.
- 231.- MATSUGUCHI, H., RSUNEYOSHI, M., TAKESHITA, A. et al.: "Noradrenaline-secreting glomus jugulare tumor with cyclic change of blood pressure". *Arch. Intern. Med.*, 135: 1.110-1.113, 1.975.
- 232.- MATUS, A. and MUGHAL, S.: "Immunohistochemical localization of S-100 protein in brain". *Nature*, 258: 746-748, 1.975.

- 233.- MAYS, J.A., NEERHOUT, R.C., BAGBY, G.C. and KOLER, R. D.: "Juvenile chronic granulocytic leukemia. Emphasis on cutaneous manifestations and unferlying neurofibromatosis". Am. J. Dis. Child., 134: 654-658, 1.980.
- 234.- McCARROLL, H.R.: "Clical manifestations of congenital Neurofibromatosis". J. Bone Joint Surg., 32: 601-617, 1.950.
- 235.- McKEEN, E.A., BODURTHA, J., MEADOWS, A.T., DOUGLAS, E. C. and MULVIHILL, J.J.: "Rhabdomyosarcoma complicating multiple Neurofibromatosis". J. Pediatr., 93: 992-993, 1.978.
- 236.- McKEOWN, F. and FRAZER, M.J.: "Neurofibromatosis with pathological fractures in the newborn". Arch. Dis. Chil., 36: 340-3, 1.960.
- 237.- MEADOWS, A.T. and OBRINGER, A.C.: "Von Recklinghausen Neurofibromatosis". N. Eng. J. Med., 306: 1.177, 1.982.
- 238.- MEADOWS, A.T. and JARRET, P.: "Pigmented nevi, Wilms tumor and second malignant neoplasms". J. Pediatr., 93: 889, 1.978.
- 239.- MEIGE, H. et FEINDEL, E.: "Infantilione myxoedemateux et maladie de Recklinghausen". N. Iconog. Salpetriere, 16: 232-237, 1.903.
- 240.- MENA, E., BOOKSTEIN, J.J., HOLT, J.F. and FRY, W.: "Neurofibromatosis and renovascular hypertension in children". A.J.R., 118: 39-45, 1.973.
- 241.- MEROT, Y., BAUQUIS, C. et SAURAT, J.H.: "Neurofibroma-

- tose de Von Recklinghausen et mastocytose systemique".
Dermatologica, 168: 25-30, 1.984.
- 242.- MESSINA, A.M. and STRAUSS, R.G.: "Pelvic Nuerofibromatosis". J. Obstet. Gynecol. 47 (suppl. 1): 63-66, 1.976.
- 243.- MESZAROS, W.T., GUZZO, O.F. and SHORSCH, H.: "Neurofibromatosis". A.J.R. , 98: 557-569, 1.966.
- 244.- MILLER, M. and HALL, J.J.: "Possible maternal effect on severity of Neurofibromatosis". Lancet, 2: 1.071-1.073, 1.978.
- 245.- MILLSTEIN, D.I., CHIK-KWUN TANG and CAMPBELL, E.W.: "Angiosarcoma developing in a patient with Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's Disease)". Cancer, 47: 950-954, 1.981.
- 246.- MISUGI, K. et al.- Cancer, 18: 447-484, 1.965 (Cit. por 190).
- 247.- MISUGI, K. et al.: Arch. Pathol., 86: 160-170, 1.968. (cit. por 190).
- 248.- MOBLEY, W.C., SERVER, A.C., ISHIL, D.N., RIOPELLE, R. J. and SHOOTER, E.M.: "Nerve growth factor (first of three parts)". N. Eng. J. Med., 297, 1.096-1.104, 1.977.
- 249.- MOBLEY, W.C., SERVER, A.C., ASHIL, D.N., RIOPELLE, R. J. and SHOOTER, E.M.: "Nerve growth factor (second of three parts)". N. Eng. J. Med., 297: 1.149-1.158, 1.977.
- 250.- MOBLEY, W.C., SERVER, A.C., ISHIL, D.N., RIOPELLE, R. J. and SHOOTER, E.M.: "Nerve growth factor (third of three parts)". N. Eng. J. Med., 297: 1.211-1.218, 1.977.

- 251.- MOLINA, J., REPARAZ, B., MUÑOZ, M., NOBOA, D y DELGADO, A.: "Neurofibromatosis de Von Recklinghausen asociada a rabdomiosarcoma perianal". An. Esp. Pediatr., 13: 529-532, 1.980.
- 252.- MOLINO TRINIDAD, C., SALVADOR AZNAR, A. y ALVAREZ MORO, X.: "Hallazgos radiológicos en la Neurofibromatosis". Med. Clin., 74: 196-202, 1.980.
- 253.- MONFORT, G., UNAL, D., LEBREVIL, H., PICON, G. et GASSONNE, M.: "Maladie de Recklinghausen à détermination vésicale et rénale". Arch. Fr. Pédiatr., 29: 440-441, 1.972.
- 254.- MUÑOZ, J.R., PORTOLES, A., BOLDOVA, J.J., AGUIRRE, J. M. y GARCIA JULIAN, G.: "Neurofibromatosis de Von Recklinghausen y neoplasias malignas". Med. Clin., 67: 246-250, 1.976.
- 255.- MURTAGH, F.R., BOYD, R.E. and OKULSKY, Th. A.: "Internal auditory canal Flaring in Neurofibromatosis without acoustic Neuroma". Arch. Neurol. 37: 785, 1.980.
- 256.- NAGER, G.: "Association of bilateral VIIIth nerve tumors with meningiomas in Von Recklinghausen's disease". Laryngoscope, 74: 1.037-1.059, 1.964.
- 257.- NAKAGAWA, H., GORI, Y., SATO, S., FITZPATRICK, Th. B. and MARTUZA, R.L.: "The nature and Origin of the melanin macroglobule". J. Invest. Dermatol., 83: 134-139, 1.984.
- 258.- NAKAGAWARA, A., IKEDA, K., TSUNEYOSHI, M., DAIMARU, Y. and ENJOJI, M.: "Malignant pheochromocytoma with ganglio-

- neuroblastomatous elements in a patient with Von Recklinghausen's disease". *Cancer*, 55: 2.794-2.798, 1.985.
- 259.- NARANJO SINTES, R.: "Dermatosis en relación con Enfermedades del Sistema Nervioso. Psiquis y dermatosis". En: DULANTO, F., ARMIJO, M., CAMACHO-MARTINEZ, F. y NARANJO, R. *Dermatología Médico-Quirúrgica*. (1ª ed.). Ed. Anel. Granada, 1.982, pp. 1.207-1.227.
- 260.- NARANJO SINTES, R.J., DEVESA IVORRA, J.P. y DELGADO FLORENCIO, V.: "Esclerosis Tuberosa de Pringle-Bourneville. A propósito de 20 observaciones". *Actas Dermo-Sifilogr.*, 76: 485-502, 1.985.
- 261.- NDIAYE, B., BALL, M.D., STROBEL, M. et ARNOLD, J.: "Neurofibromatose de Recklinghausen avec enorme tumeur royale et gynecomastie". *Ann. Dermatol. Venereol.*, 110: 745-746, 1.983.
- 262.- NEELY, J.G. and ALFORD, B.R.: "Facial nerves neurofibromas". *Arch. Otolaryngol.*, 100: 298-301, 1.974.
- 263.- NEIMAN, H.L., MENA, E., HOLT, J.F., STERN, A.M. and PERRY, B.L.: "Neurofibromatosis and congenital heart disease". *A.J.R.*, 122: 146-149, 1.974.
- 264.- NIGAM, B.K., HYER, S.L., TAYLOR, E.J., and GUHA, T.: "Intra-thoracic chemodectoma with noradrenaline secretion". *Thorax*, 36: 66-68, 1.981.
- 265.- NISHIMOTO, A. and SUGIU, R.: "Hemangiomatous malformation of bilateral internal carotid artery at the base of the brain. Preliminary report". *Proc. Ann. M. Neuroradiol.*

- Assoc. Jpn. 52, 1.964 (cit. por 327).
- 266.- NOLLA, R., RAMIO, R.M., NOLLA, M. y BEDCZ, A.: "Pubertad precoz en el sexo femenino y neurofibromatosis de Von Recklinghausen. Diagnóstico y tratamiento". Rev. Clin. Esp., 169: 147-151, 1.983.
- 267.- NOLLA, R., RAMIO, R.M. NOLLA, M. y BEDOS, A.: "Pubertad precoz y neurofibromatosis de Von Recklinghausen. A propósito de un caso". Rev. Cli. Esp., 169: 203-205, 1.983.
- 268.- NORDMANN, J. and BRINI, A.: "Von Recklinghausen's Disease and melanoma of the uvea". Br. J. Ophthalmol., 54: 641-648, 1.970.
- 269.- NORMAN, M.E.: "Neurofibromatosis in a family". Am. J. Dis. Child., 123: 159-160, 1.972.
- 270.- NORMAN, R.A.: "Lisch Nodules: A diagnostic sign for Von Recklinghausen's Neurofibromatosis". J. Am. Optom. Assoc., 54: 533-535, 1.983.
- 271.- NORRIS, J.F.B., SMITH, A.G., FLETCHER, P.J.H., MARSHALL, T.L. and HAND, M. J.: "Neurofibromatous dermal hypoplasia: a clinical, pharmacological and ultrastructural study". Br. J. Dermatol., 112: 435-441,
- 272.- NOYA, M., FERRER, J., CARBAJO, M., PITA, D. y DEL RIO, A.: "Manifestaciones oculares de la Neurofibromatosis múltiple". Med. Clin., 61: 127-135, 1.973.
- 273.- O'CONNOR, A.F. and FREELAND, A.P.: "Neonatal Laryngeal Neurofibromatosis". Ear, Nose and Throat J., 59: 57-62, 1.980.

- 274.- OEPEN, G., CLARENBACH, P. und THODEN, U.: "M. Recklinghausen mit multiplen lateralen Meningozelen". *Nervenarzt*, 52: 178-180, 1.981.
- 275.- OJEDA, E., CLAVE, E., GONZALEZ, M.V. y CARRERA, J.: "Hipogonadismo, impresión basilar, subluxación del cristalino y otras manifestaciones en un caso de Neurofibromatosis". *Med. Clin.*, 76: 132-135, 1.981.
- 276.- OKADA, E. and SHOZAWA, T.: "Von Recklinghausen's Disease (Neurofibromatosis) associated with malignant pheochromocytoma". *Acta Pathol. Jpn.* 34: 425-434, 1.984.
- 277.- ORANJE, A.P., VUZEVSKI, V.D., KALIS, T.J., ARTS, W.F., VAN JOOST, Th. and STOLZ, E.: "Segmenta neurofibromatosis". *Br. J. Dermatol.*, 112: 107-112, 1.985.
- 278.- ORDMON, A.W.: "A case of Recklinghausen's Disease with acromegaly". *Proc. Roy. Soc. Med.*, 13: 124-126, 1.920.
- 279.- ORTONNE, J.P. and PERROT, H.: "Giant melanin granules in vitiliginous achromia with malignant melanoma". *Acta Derm. Venereol.*, 58: 475-480, 1.978.
- 280.- OYARZABAL, M., PUENTE, M., MAYORGA, R., OLIVERA, J.E. y NADAL, I.: "Pubertad precoz asociada a enfermedad de Von Recklinghausen. Seguimiento evolutivo bajo tratamiento con acetato de ciproterona". *An. Esp. Pediatr.*, 18: 55-61, 1.983.
- 281.- PAGES, A.: "Le système endocrinien diffus (SED)". *Ann. Anat. Pathol.*, 19: 335-352, 1.974.
- 282.- PALOYAN, E., SCANU, A., STRAUS, F.H., PICKLEMAN, J.R.

- and PALOYAN, D.: "Familia pheochromocitoma, medullary thyroid carcinoma and Parathyroid Adenomas". J.A.M.A.: 214: 1.443-1.447, 1.970.
- 283.- PASCUAL CASTROVIEJO, I., VELEZ, A., de la CRUZ MEDINA, M., VERDU, A., VILLAREJO, F. y PEREZ-HIGUERAS, A.: "Neurofibromatosis y tumores del Sistema nervioso central". Neurologia, 1: 6-10, 1.986.
- 284.- PAYNE, J.F.: "Multiple neuro-fibromata in connection with molluscum fibrosum". Trans. Pathol. Soc. London, 38: 69-79, 1.887.
- 285.- FEARCE, J.: "The central nervous system pathology in multiple Neurofibromatosis". Neurology, 17: 691-697, 1.967.
- 286.- PEARSE, A.G.E.: "The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concepts". J. Histochem. Cytochem., 17: 303-313, 1.969.
- 287.- PEARSE, A.G.E., EWEN, S.W.B., and POLACK, J.M.: "The genesis of Apudamyloid in Endocrine Polypeptide tumours: Histochemical distinction from immunamyloid". Virchows Arch (Zellpathol), 10: 93-107, 1.972.
- 288.- PELLOCK, J.M., KLEIMAN, P.K., McDONALD, B.M y WIXON, D.: "Childhood hypertensive stroke with neurofibromatosis". Neurology, 30: 656-659, 1.980.
- 289.- PELTONEN, J., AHO, H., HALME, T., NANTO-SALONEN, K.,

- K., LEHTO, M., FOIDART, J.-M. and cols.: "Distribution of different collagen types and fibronectin in Neurofibromatosis tumours". Acta Pathol. Microbiol. Immunol. (A), 92: 345-352, 1.984.
- 290.- PELTONEN, J., FOIDART, J.M. and AHO, H.J.: "Type IV and V collagens in Von Recklinghausen's neurofibromas. An immunohistochemical and electrophoretic study". Virchows Arch. (Cell Pathol), 47: 291-301, 1.984.
- 291.- PENFIELD, W.: "The nature of Von Recklinghausen's disease and the tumors associated with it". Arch. Neurol. Psych., 23: 320, 1.930.
- 292.- PENIECOST, M., STANLEY, Ph., TAKAHASHI, M. and ISAACS, H.: "Aneurysms of the aorta and subclavian and vertebral arteries in Neurofibromatosis". Am. J. Dis. Child, 135: 475-477, 1.981.
- 293.- PEREZ, V.J., OLNEY, J.W., CICERO, T.J., MOORE, B.W. and BAHN, B.A.: "Wallerian degeneration in rabbit optic nerve: Cellular localization in the central nervous system of the S-100 and 14 - 3 - 3 proteins". J. Neurochem., 17: 511-519, 1.970.
- 294.- PERRY, H.D. and FONT, R.L.: "Iris nodules in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Electron microscopic confirmation of their melanocytic origin". Arch. Ophthalmol., 100: 1.635-1.640, 1.982.
- 295.- PERRY, H.D. and FONT, R.L.: "Iris nodules in Neurofibromatosis: electron microscopic findings". ARVO abstracts

- . Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Suppl. 204, 1.979.
- 296.- PESSIN, J.I. and BODIAN, M.: "Neurofibromatosis of the pelvic autonomic plexuses". Br. J. Urol., 36: 510-518, 1.964.
- 297.- PESTCHE, H. and RADLINGER, C.: "Ovarialaplasie und Pseudohermaphroditismus masculinus esternus". Wien. Z Nervenheilkd, 10: 252-259, 1.954.
- 298.- PINNAMANENI, K., BIRGE, S.J. and AVIOLI, L.V.: "Prolactin secreting pituitary tumor associated with Von Recklinghausen disease". Arch. Inter. Med., 140: 397-399, 1.980.
- 299.- PIÑOL - AGUADE, J., FERNANDO, B.J. y FERNANDEZ MORILLO, N.: "Xanthogranuloma juvenil asociado a enfermedad de Von Recklinghausen". Actas Dermo-Sifilográf., 64: 213-215, 1.974.
- 300.- PIUSSAN, Ch.: "Facomatosis: Introducción". Ped. Práctica, 29: 4, 1.977.
- 301.- POLACL, J.M., ROST. F.W.D. and PEARSE, A.G.E.: "Fluorogenic amine tracing of neural crest derivatives forming the adrenal medulla". Gener. Comp. Endocr., 16: 132-136, 1.971.
- 302.- POU SERRADELL, A.: "Manifestaciones neurológicas no tumorales de la Neurofibromatosis de Recklinghausen". Med. Clin., 57: 189-208, 1.971.
- 303.- POU SERRADELL, A.: "Enfermedades de los nervios periféricos". En: FARRERAS, P y ROZMAN, C . Medicina Interna.

- (8ª ed.). Ed. Marin S.A. BARCELONA, 1.979. pp. 220-226.
- 304.- PREISER, S.A. and DAVENPORT, C.B.: "Multiple Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease) and its inheritance: with description of a case". Am. J. Med. Sci., 156: 507-540, 1.918.
- 305.- PRIETO VEIGA, J., CEDEÑO, J., DE MANUELES, J., VICENTE, V., ALBERCA, I. y SALAZAR, V.: "Patología del factor VIII en la enfermedad de Recklinghausen: una nueva asociación". An. Esp. Pediatr., 19: 303-307, 1.983.
- 306.- PUTNEY, F.J., MORAN, J.J. and THOMAS, G.K.: "Neurogenic tumors of the head and neck". Laryngoscope, 74: 1.037-1.059, 1.964.
- 307.- REUBI, F.: "Les vaisseaux at les glandes endocrines dans la neurofibromatose: Le syndrome sympathicotonique dans la maladie de Recklinghausen". Schweiz. Arch. Pathol. Bakteriol., 7: 168-236, 1.944.
- 308.- REUBI, F.: "Neurofibromatose et lesions vasculaires". Schweiz Med. Wochenschr., 75: 463-465, 1.945.
- 309.- REYES, J.M., PUTONG, P.B., VANGORE, S. and STEIN, B.: "Retroperitoneal neurofibromatosis and venous anomalies". Arch. Pathol. Lab. Med., 104: 646-648, 1.980.
- 310.- RICCARDI, V.M. and KLEINER, B.: "Neurofibromatosis: A neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems". Birth Defects, 13: 131-138, 1.977.
- 311.- RICCARDI, V.M., KLEINER, B. and LUBS, M.L.: "Neurofibromatosis: Variable expression is not intrinsic to the

- mutant gene". Birth Defects, 15: 283-289, 1.979.
- 312.- RICCARDI, V.M.: "Pathophysiology of Neurofibromatosis. IV. Dermatologic insights into heterogeneity and pathogenesis". J. Am. Acad. Dermatol., 3: 157-166, 1.980.
- 313.- RICCARDI, V.M.: "Cutaneous manifestations of Neurofibromatosis: cellular interaction, pigmentation and mast cells". Birth Defects, 17: 129-145, 1.981.
- 314.- RICCARDI, V.M.: "Von Recklinghausen Neurofibromatosis". N. Eng. J. Med., 305: 1.617-1.627, 1.981.
- 315.- RICCARDI, V.M. and RICCARDI, S.L : "Von Recklinghausen Neurofibromatosis: new perspectives". Texas Med., 78: 43-44, 1.982.
- 316.- RICCARDI, V.M.: "Neurofibromatosis. Clinical heterogeneity". Curr. Prob. Cancer, 7: 1-34, 1.982.
- 317.- RICCARDI, V.M., DOBSON, C.E., CHAKRABAORTY, R. and BONTKE, C.: "The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age se a factor in the origin of new mutations". Am. J. Med. Genet., 18: 169-176, 1.984.
- 318.- RICCARDI, V.M., WHEELER, T.M., PICKARD, L.R. and HING, B.: "The pathophysiology of Neurofibromatosis.II. Angiosarcoma as a complication". Cancer Genet. Cytogenet., 12: 275-280, 1.984.
- 319.- RITTERSMA, J., TEN KATE, L.P. and WESTERINK, P.: "Neurofibromatosis with mandibular deformities". Oral Surg., 33: 713-727, 1.972.
- 320.- RIVAS RODERO, S. y RAMOS FREIXA, J.: "Tumores intesti-

- nales no neurogénicos en la Enfermedad de Von Recklinghausen". Rev. Esp. Enf. Ap. Didest., 43: 69, 1.974.
- 321.- RIVER, L.P., SILVERSTEIN, J. and TOPE, J.W.: "Collective review: Benign neoplasms of the small intestine: a critical comprehensive review with reports of 20 new cases". Int. Abstr. Surg., 102: 1-38, 1.956.
- 322.- ROBITAILLE, Y., SEEMAYER, T.A. and EL DEIRY, A.: "Peripheral nerve tumors involving paranasal sinuses: A case report and review of the literature". Cancer, 35: 1.254-1.258, 1.975.
- 323.- RODRIGUEZ, H.A. and BERTHRONG, M.: "multiple primary intracranial tumors in Von Recklinghausen's disease". Arch. Neurol., 14: 467-475, 1.966.
- 324.- ROLOFF, J.S., NAJJAR, J.L. and LUKENS, J.N.: "Erythro-leukemia in an infant with Neurofibromatosis". J. Pediatr., 83: 888-889, 1.978.
- 325.- ROOK, A.: "Genetics in Dermatology". In: ROOK, A., WILKINSON, D.S and EBLING, F.J.G. Textbook of Dermatology. (2^a ed). Blackwell Scientific Pub., Oxford, 1.979, pp. 91-113.
- 326.- ROSMAN, N.P. and PEARCE, J.: "The brain in multiple fibromatosis (Von Recklinghausen's disease): a suggested neuropathological basis for the associated mental defect". Brain, 90: 829-837, 1.967.
- 327.- ROSSI LOPEZ, R.E., ROMERO, J., GARCIA, F., RALLO, B. Y GONZALEZ-ELIPE, J.: "Neurofibromatosis de Von Reckling-

- hausen con afección vascular cerebral". Rev. Clin. Esp., 176: 94-97, 1.985.
- 328.- ROWEN, M., DORSEY, T.J., KEGEL, S.M.: "Thoracic carctation associated with Neurofibromatosis". Am. J. Dis. Child., 129: 113-115, 1.975.
- 329.- RUBENSTEIN, A.E., MYTILINEOU, C., YAHR, M.D., PEARSON, J. and GOLDS TEIN, M.: "Neurotransmitter analysis of dermal neurofibromas: Implications for the pathogenesis and treatment of neurofibromatosis". Neurology, 31: 1.148-1.188, 1.981.
- 330.- RUBINSTEIN, A.E., MYTILINEOU, C., YAHR, M.D. and REVOLTELLA, R.P.: "Neurological aspects of Neurofibromatosis". Adv. Neurol., 29: 11-21, 1.981.
- 331.- RUPPERT, R.D.: "Pheochromocytoma, Neurofibromatosis and thyroid carcinoma". Metabolism, 15: 537-541, 1.966.
- 332.- RUSH, J.A., YOUNGE, B.R., CAMPBELL, R.J. and MACCARTY, C.S.: "Optic glioma: long-term follow up of 85 histopathologically verified cases". Ophthalmology, 89: 1.213-1.219, 1.982.
- 333.- SAGGESE, G., ZICCARDI, D., BAAGIONI, M.: "Su di un caso di neurofibromatosi di Von Recklinghausen con pueberta precoce". Min. Peditr., 33: 847-854, 1.981.
- 334.- SAITOH, K., NASU, M., KAMIYAMA, R., HATAKEYAMA, S., MARUYAMA, M., TSURUTA, K. and TAKESHITA, K.: "Solitary neurofibroma of the esophagus". Acta Pathol. Jpn., 35: 527-531, 1.985.

- 335.- SALYER, W.R. and SALYER, D.C.: "The vascular lesions of Neurofibromatosis". *Angiology*, 25: 510-519, 1.974.
- 336.- SAMUELSSON, B. and AXELSSON, R.: "Neurofibromatosis". *Acta Dermatovener. (suppl)*, 95: 67-71, 1.981.
- 337.- SANCHEZ BADIA, J.L., GARCIA MUÑOZ, M.T., QUILES, A., FRANGANILLO, A., ARGUELLES, M y JIMENEZ BLANCO, J.R.: "Neurofibromatosis neonatal. Aportación de un caso". *An. Esp. Pediatr.*, 14: 267-271, 1.981.
- 338.- SANCHEZ SICILIA, L., OLIVA, H., CASTR, A y HERNANDO, L.: "Asociación de Esclerosis Tuberosa, neurofibromatosis y riñones poliquísticos". *Rev. Clin. Esp.*, 108: 311-318, 1.968.
- 339.- SANCHEZ YUS, E., ALONSO MARTINEZ, I. y SIMON HUARTE, P.: "El melanocito". *Piel*, 1: 142-148, 1.986.
- 340.- SANCTIS, C., GRILLONE, G. and RANDACCIO, M.: "Neurofibromatosis in ghiandola parotidea". *Min. Pediatr.*, 29: 1.349-1.354, 1.977.
- 341.- SANDS, M.J., McDONOUGH, T., COHEN, A.M., RUTENBERG, H. L. and EISNER, J.W.: "Fatal malignant degeneration in Multiple Neurofibromatosis". *J.A.M.A*, 233: 1.381-1.382, 1.975.
- 342.- SANE, S., YURIS, E. and GREER, R.: "Superiostel or cortical cyst and intramedullary neurofibromatosis. Uncommon manifestations of neurofibromatosis". *J. Bone Joint Surg.*, 53 (4): 1.194-1.200, 1.971.
- 343.- SARAN, N. and WINTER, F.C.: "Bilateral gliomes of the

- otic discs associated with Neurofibromatosis". Am. J. Ophthalmol., 64: 607-612, 1.967.
- 344.- SARAUX, H.: "Les glaucomes de l'enfant". E.M.C. Ed. A. Laffort. Paris, 1.967, 21280 C-10 (cit. por 272).
- 345.- SATRAN, L., LETSON, R.D. and SELVESKOG, E.L.: "Neurofibromatosis with congenital glaucoma and Buphthalmus in a newborn". Am. J. Dis. Child., 134: 182-183, 1.980.
- 346.- SAXENA, K.: "Endocrine manifestations of Neurofibromatosis in children". Am. J. Dis. Child, 120: 265-271, 1.970.
- 347.- SCHALDENBRAND, J.D. and APPELMAN, H.D.: "Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in Von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation". Hum. Pathol., 15: 229-232, 1.984.
- 348.- SCHATZ, H.: "Benign orbital neurilemmoma. Sarcomatous transformation in Von Recklinghausen's disease". Arch. Ophthalmol., 86: 268-273, 1.971.
- 349.- SCHIMKE, R.N., HARTMANN, W.H., PROUT, T.E. and RIMOIN, D.L.: "Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue". N. Eng. J. Med., 279: 1-7, 1.968.
- 350.- SCHMITT, J.: "Visceral aspects of the phakomatoses". In: VINKEN, P.J et BRUYN, G.W. Handbook of clinical Neurology. North Holland Publishing Company edit. Amsterdam, 1.972, pp. 668-730.

- 351.- SCHUBIGER, O. and YASARGIL, M.G.: "Extracranial vertebral aneurysm with Neurofibromatosis". *Neuroradiology*, 15: 171-173, 1.978.
- 352.- SCHWARTZ, A.M. and RAMOS, R.M.: "Neurofibromatosis and multiple nonossifying fibromas". *A.J.R.*, 135: 617-619, 1.980.
- 353.- SEGEYEV, A.S.: "On the mutation rate of neurofibromatosis". *Hum. Genet.*, 28: 129-138, 1.975.
- 354.- SEZEUR, A., DANNE, M., VUONG - N - PHAT., DUPUIS, G., CAMILLERI, J.M. et DE LA VAISSIERE, G.: "Mégacolon et maladie de Recklinghausen". *Nouv Presse Med.*, 37: 2.740-2.741, 1.980.
- 355.- SHELLEY, E.D., BELLEUR, S.N. and KOYA, D.R.: "Neurocutaneous disorders". In CALLEN, J.P.; *Cutaneous aspects of Internal Disease* (1st ed.). Year Book Med. Publishers, Inc., Chicago, 1.981, pp. 593-625.
- 356.- SHIURBA, R.A., ENG, L.F. and URICH, H.: "The structure of pseudomeissnerian corpuscles. An immunohistochemical study". *Acta Neuropathol*, 63: 174-176, 1.984.
- 357.- SIEGELMAN, S.S., ZAVOD, R. and HECHT, H.: "Neurofibromatosis. polycystic kidneys and hypernephroma". *N. Y. J. Med.*, 71: 2.431-2.433, 1.971.
- 358.- SIGGERS, D.C., BOYER, S.H. and ELDRIDGE, R.: "Nerve - growth factor in disseminated neurofibromatosis". *N. Eng. J. Med.*, 292: 1.134, 1.974.
- 359.- SIGGERS; D.C., ROGERS, J.G., BOYER, S.H., MARGOLET, L.

- DORKIN, H., BANERJEE, S. P. and SHOOTER, E.M.: "Increased nerve - growth factor B-Chain cross - reacting material familial dysautonomia". N. Eng. J. Med., 295: 629-634, 1.976.
- 360.- SILVERS, D.N., GREENWOOD, R.S. and HELWIG, E.B.: "Café au lait spots without giant pigment granules. Occurrente in suspected Neurofibromatosis". Arch. Dermatol., 110: 87-88, 1.974.
- 361.- SMITH, M.A.P. and WHITE, J.A.M.: "Ruptured cervical aneurysm with Neurofibromatosis". S. Afr. Med. J., 48: 945-946, 1.974.
- 362.- SMITH, M. W. and MOSELEY, J.C.: "Multiple hae-neurofibromas". Arch. Dermatol, 112: 987-990, 1.976.
- 363.- SOLOMON, L., ENG, A.M., BENE, M. and LOEFFEL, E.D.: "Giant congenital neuroid melanocytic nevus" Arch. Dermatol., 116: 318-320, 1.980.
- 364.- SONG, M., GHEERAERT, P, JONCKHEER, Th., OTTEN, J. et ACHTEN, G.: "Znathomes, neurofibromatose et leucémie chez l'enfant". Dermatologica, 168: 138-140, 1.984.
- 365.- SORDILLO, P.P, HELSON, L., HAJDU, S.I, MAGILL, G.B., KOSLOFF, C., GOLBEY, R.D. and BEATTIE, E.J.: "Malignant Schwannoma. Clical characterisitcs, Survival, and response to therapy". Cancer, 47: 2.503-2.509, 1.981.
- 366.- SOURREIL, P., BEYLOT, C. et BIOULAC, P.: "L'association du xanthogranulome juvénile et de la maladie de Recklinghausen". J. Méd. Lyon, 53: 1.165-1.171, 1.972.

- 367.- SPRAGUE, B.L. and BROWN, G.A.: "Congenital pseudoarthrosis of the radius". J. Bone Joint Surg. (A), 56: 191-194, 1.974.
- 368.- STAY, E.J. and VAWTER, G.: "The relationship between nephroblastoma and Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease)". Cancer, 39: 2.550-2.555, 1.977.
- 369.-STEFANSSON, K., WOLLMAN, R. and JERKOVIC, M.: "S-100 Protein in Soft-Tissue tumors derived from Schwann Cells and Melanocytes". Am. J. Pathol., 106: 261-268, 1.982.
- 370.- STEINER, H.: "Endokrin aktive tumoren mit Amyloidstroma. Eine morphologische Untersuchung von Insulinomen und einen Calcitonin produzierenden Tumor". Virchows Arch. Abt. A., 348: 170-180, 1.969.
- 371.- STERN, J., JAKOBIEC, F.A. and HOUSEPIAN, E.M.: "The architecture of optic nerve gliomas with and without Neurofibromatosis". Arch. Ophthalmol., 98: 505-511, 1.980.
- 372.- STORM, F.K., EILBER, F.R., MIRRA, J. and MORTON, D.L.: "Neurofibrosarcoma". Cancer, 45: 126-129, 1.980.
- 373.- STOUT, A.P.: "The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurolemoma). Am. J. Cancer, 24: 751-796, 1.935.
- 274.- SUAREZ GONZALEZ, J.M. y ALVER LIZARRAGA, A.: "Neurofibroma del intestino delgado. A propósito de un caso". Cir. Esp., 36: 52-53, 1.982.
- 375.- SUMA PEZZI, E., ESTEVEZ MARTIN, J., CASADEMONT, R., DOMENECH, P. y PEDROLA, D.: "Neurofibromatosis en la

- infancia. Revisión y consideraciones a propósito de 21 casos ingresados". Arch. Pediatr., 35: 165-173, 1.984.
- 376.- SUZUKI, S.: Berl. Klin. Wochenschr., 47: 1.623-1.625, 1.910 (cit. por 396).
- 377.- SVIRIDOFF, S.M., KOROCKIN, L.I., IVANOV, V.N., MALES-TSKAYA, E. I. and BAKHTINA, T.K.: "Immunohistochemical studies of S-100 protein during postnatal ontogenesis of brain of two strains of rats". J. Neurochem., 19: 713-718, 1.972.
- 378.- TABOADA, D., ALONSO, A., MORENO, J., MURO, D. and MULLAS, F.: "Occlusion of the cerebral arteries in Recklinghausen's disease". Neuroradiology, 18: 281-284, 1.979.
- 379.- THANNHAUSER, S.J.: "Neurofibromatosis (Von Recklinghausen) and osteitis cystica localista et disseminata (V.R). Medicine, 23: 105-148, 1.944.
- 380.- THOMSEN, J.: "Cerebellopontine angle tumours, other than acoustic neuromas. A report on 34 cases. A presentation of 7 Bilateral Acoustic Neuromas". Acta Otolaryngol, 82: 106-111, 1.976.
- 381.- THOMSON, A.: "Neuroma and Neurofibromatosis". Edinburgh. Turnbull & Spears, 1.900. (Cit. por 155)
- 382.- TISELIUS VON TILÉNAU, W.G.: "Historia pathologica singularis cutis turpitudinis". Jo Godofredi Rheinnardi viri 50 Annorum, Leipzig, S.L. Cruains, 1.793. (Cit. por 155)
- 383.- TREVES, F.: "Congenital deformity". Br. Med. J., 2: 1.140, 1.884. (cit. por 155).

- 384.- TREVES, F.: "A case of congenital deformity". Trans Pathol. Soc. London, 36: 494-498, 1.885.
- 385.- TROUILLAS, P. et ROBERT, J.M.: "Maladie de Recklinghausen et phacomatoses: des dysplasies néoplasiques frappant le système APUD". Nouv. Presse Méd., 3: 2.399-2.402, 1.974.
- 386.- UNGER, P.D., GELLER, S.A. and ANDERSON, P.J.: "Pulmonary lesions in a patient with Neurofibromatosis". Arch. Pathol. Lab. Med., 108: 654-657, 1.984.
- 387.- VAISHNAV, P. and GREENE, A.: "Von Recklinghausen Neurofibromatosis". N. Eng. J. Med., 306: 1.177-1.178,
- 388.- VAN AKEN, H., SCHERER, R. and LAWIN, P.: "A rare intraoperative complication in a child with Von Recklinghausen's neurofibromatosis". Anaesthesia, 37: 827-829, 1.982.
- 389.- VAN BOGAERT, L.: "Les dysplasies neuroectodermiques congénitales". Rev. Neurologique, 63: 353-398, 1.935.
- 390.- VANCOILLIE, P. and VEIGA-PIRES, J.A.: "Cervical neurofibroma and generalized spinal stenosis in Von Recklinghausen disease (letter)". Lancet, 2: 1.246-1.247, 1.979.
- 391.- VAN DER HOEVE, J.: "Augengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose Bourneville und verwandter Krankheiten". V. Graefes Arch. Ophthal. III: 1-16, 1.923.
- 392.- VAN DER HOEVE, J.: "The Doyne memorial lecture: eye symptoms in phacomatoses". Trans. Ophthalmol. Soc. UK., 52: 380-401, 1.932.
- 393.- VAN ENDER, A., WEICKERT, H., BRAUN, H., Franz, V. und ENDER, I.: "Ippenuntersuchungen bei der Neurofibromatose

- Von Recklinghausen - Eine Klinische studie". Beitr. Orthop. v. Traumatol., 31: 290-298, 1.984.
- 394.- VAN GEMERT, R.J., YAMASJITA, D.R. and GOODSELL, J.F.: "Multiple Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease) with concurrent micrognathia. Review of the literature and report of a case". Oral Surg, 43. 165-173, 1.977.
- 395.- VARELA DURAN, J., RODRIGUEZ CUARTERO, A y DIAZ FLORES, L.: "Enfermedad de Von Recklinghausen y neoplasias malignas". Rev. Clin. Esp., 153: 459-463, 1.979.
- 396.- VEYRE, B., SAINT-PIERRE, A., LAFFET, G., MILON, H., SASSOLAS, G. et PERRIN, A.: "Association pheochromocytome-neurofibromatose. Trois observations personnelles". Nouv. Presse Med., 4: 2.873-2.876, 1.975.
- 397.- VILLALONGA OIERA, C.: "Fisiopatología Facomatosis". JANO, 558: 38-40, 1.983.
- 398.- VON PLANTA, M., ENDERLIN, N.: "Neurofibromatosis Von Recklinghausen und skelettueranderungen". Schweiz. Med. Wschr., 109: 1.757-1.761, 1.979.
- 399.- VON RECKLINGHAUSEN, F.D.: "Ueber die multiplen fibrome der Haut: Ihre Beziehung zu den multiplen neuromen". Berlin, Hirschwald Publishers, 1.882.
- 400.- VOORHESS, M. L. and WATKINS, E.S.: "Intracranial neuroblastoma and abnormal catecholamine excretion in a 42 year-old woman. Case report". J. Neurosurg., 31: 358-360, 1.969.
- 401.- VOORHESS, M.L.: "Functioning tumors". Am. J. Dis. Child.

- 134: 14-15, 1.980.
- 402.- VOUGE, M., PASQUINI, V. and SALVOLINI, V.: "C-T findings of Atypical forms of Phakomatosis". *Neuroradilogy*, 20: 99-101, 1.980.
- 403.- WAARDENBURG, P.J.: "Heterochromie en Melanosis". *Net. T. Geneesk.*, 2: 1.453-1.255, 1.918.
- 404.- WANDER, J.V. and DAS GUPTA, T.: "Neurofibromatosis". *Curr. Probl. Surg.*, 14: 1-81, 1.977.
- 405.- WATSON, G.H.: "Pulmonary stenosis, acfé-au-lait spots, and dull inteligence". *Arch. Dis. Child.*, 42: 303-307, 1.967.
- 406.- WEBB, W.R. and GOODMAN, P.C.: "Fibrosing alveolitis in petients with neurofibromatosis". *Radiology*, 122: 289, 1.977.
- 407.- WEBER, K. und BARUN-FALCO, O.: "Zur Ultrastruktur der Neurofibromatose". *Hautarzt*, 23: 116-122, 1.972.
- 408.- WEBER, L and KRIEG, Th.: "Basement membrane components in Cutaneous Neurofibroma of Von Recklinghausen's Disease". *Arch. Dermatol. Res.*, 276: 335-337, 1.984.
- 409.- WECHSLER, W., PFEIFFER, S.A., SWENBERG, J.A. and KOESTNER, A.: "S-100 protein in methyl- and ethylnitrosurea induced tumors of the rat nervous system". *Acta Neuropathol.*, 24: 287-303, 1.973.
- 410.- WEDER, W., SAREMASLANI, P. and MAURER, R.: " Calcitoninbildendes DuodenalKarzinoid bei Neurofibromatose Von Recklinghausen. Fallbericht und Literaturuebersicht". *Schweiz.*

- Med. Wochenschr., 113: 885-892, 1.983.
- 411.- WEICHERT, K.E., DINE, M.S., BENTON, C. and SILVERMAN, F.N.: "Meningeal Neurofibromatosis and Neurofibromatosis". Radiology, 107: 163-166, 1.973.
- 412.- WEISER, G.: "An electron Microscope study of "Pacinian Neurofibroma". Virchows Arch. (Pathol. Anat), 366: 331-340, 1.975.
- 413.- WEISS, L.W. and ZELICKSON, A.S.: "Giant melanosomes in multiple lentiginos syndrome". Arch. Dermatol. 113: 491-494, 1.977.
- 414.- WEISS, S.W., LANLOSS, J.M. and ENZINGER, F.M.: "Value of s-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors". Lab. Invest., 49: 299-308, 1.983.
- 415.- WELEBER, R.G. and ZONANA, J.: "Iris hamartomas (Lisch Nodules) in a case of segmental Neurofibromatosis". Am. J. Ophthalmol., 96: 740-743, 1.983.
- 416.- WESTERHOF, W. and KONRAD, K.: "Blue-Red macules and Pseudoatrophic macules". Arch. Dermatol., 118: 577-581, 1.982.
- 417.- WEIRELL, G.: "Neurofibromatosis in children". Acta Dermatovenereol (suppl), 95: 72-73, 1.981.
- 418.- WHITE, J.H.R.: "Survival in malignant schwannoma. An 18-year study". Cancer, 27: 720-729, 1.971.
- 419.- WHITEHOUSE, D.: "Diagnostic value of the café su lait

- spot in children". Arch. Dis. Child., 41: 316-319, 1.966.
- 420.- WILLE, L.E., FORRE, O. and STEFFENSEN, R.W.: "A familial syndrome with Vpn Recklinghausen's Neurofibromatosis, Gammopathy and aorta Outflow obstruction". Acta Med. Scand., 207: 297-304, 1.980.
- 421.- WISHART, J.H.: "Cases of tumours in the skull, dura mater, and brain". Edin. Med. Surg. J., 18: 393-397, 1.822.
- 422.- WOODRUFF, J.M., CHERNIK, N.L., SMITH, M.C., MILLET, W. B. and FOOTE, F.W.: "Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (Malignant "triton" tumors)". Cancer, 32: 426-439, 1.973.
- 423.- WOODS, J.E., MASSON, J.K. and IRONS, G.B.: "The challenge of large facial hamartomas and other benign conditions of the head and Neck". Am. J. Surg., 138: 521-527, 1.979.
- 424.- YAGHOUBIAN, J.: "Intrathoracic mass in a young woman with skin lesions". J.A.M.A., 242: 2.007-2.008, 1.979.
- 425.- YANOFF, M., DAVIS, R.L. and ZIMMERMAN, L.E.: "Juvenile pilocytic astrocytoma ("glioma") of optic nerve: Clinico-pathologic study of 63 cases". In: JAKOBIEC, F. A. (ed). Ocular and Adnexial tumors. Ala, Aesculapius Publishing Co. Birmingham, 1.978, pp. 685-707.
- 426.- YESUDIAN, P., PREMALATHA, S. and THAMBIAH, S.: "Palmar melanotic macules. A sign of Neurofibromatosis". Int. J. Dermatol., 23: 468-471, 1.984.

- 427.- YOUNG, D.F., ELDRIDGE, R. and GARDNER, J.: "Bilateral acoustic Neuroma in a large kindred". J.A.M.A., 214: 347-353, 1.970.
- 428.- ZELKOWITZ, M. and STAMBOUL. Y.: "Short communication: Neurofibromatosis fibroblasts: Slow growth and Abnormal Morphology". Pediatr. Res., 15: 290-293, 1.981.
- 429.- ZOLLINGER, R., HEDINGER, Ch.: "Phäochromozytome und sympathische Paragangiome". Schweiz Med. Wschr., 113: 1.086-1.092, 1.983.