

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

"CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA
ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN"

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA Y VENEREOLOGIA

JOSE-PEDRO DEVESA IVORRA

GRANADA, SEPTIEMBRE DE 1.986



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA

MEDICO - QUIRURGICA

DON RAMON JOSE NARANJO SINTES, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA Y VENEREOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

C E R T I F I C O: Que la Tesis que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al Título de Doctor, DON JOSE-PEDRO DEVESA IVORRA, bajo el tema "CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN" ha sido realizada bajo mi dirección durante los Cursos Académicos 1.983-1.984; 1.984-1.985 y 1.985-1.986; considerando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada a uno de Septiembre de mil novecientos ochenta y seis.



FACULTAD DE MEDICINA DE
LA UNIVERSIDAD DE GRANADA
Cátedra de Anatomía Patológica

DON JUAN LINARES SOLANO, PROFESOR TITULAR DE
ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

C E R T I F I C O: Que la Tesis que se presenta
a juicio del Tribunal por el aspirante al Título
de Doctor, DON JOSE-PEDRO DEVESA IVORRA, bajo el
tema "CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD
DE VON RECKLINGHAUSEN", ha sido realizada bajo
mi co-dirección durante los Cursos Académicos
1.983-1.984; 1.984-1.985; 1.985-1.986; conside-
rando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada a uno de Septiembre de mil novecientos
ochenta y seis.

HAN COLABORADO EN ESTA TESIS:

- Dr. Buenaventura Carreras Egaña. Prof. Titular de Oftalmología.
- Dr. Manuel Jorge Bolaños Carmona. Prof. Colaborador Cátedra de Bioestadística.
- Srta. Monique Boy. Técnico Especialista en Microscopía electrónica.
- Srta. Rosario Cuesta Pulido. Técnico Especialista en Histología.
- M^a Dolores Rodríguez Martínez. Técnico Especialista en Histología.

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo, es resultado de la colaboración desinteresada de numerosas personas:

Mis padres, por su ayuda y sacrificio.

El Dr. Naranjo, Prof. Titular de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, despertó en mi el interés por las antiguas Facomatosis, en la actualidad Neurocristopatías, al dirigir hace años mi Tesina sobre la Enfermedad de Pringle-Bourneville, continuando ahora con la Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.

Al Dr. Linares, Prof. Titular de Anatomía Patológica, debo muchas horas sentado ante el microscopio, así cómo el hacerme comprender los hallazgos histopatológicos en toda su magnitud.

El Dr. Delgado, con su admirable imaginación, se hizo cargo del diseño de las Tablas y Gráficas.

Los Dr. Buenaventura e Ignacio Carreras Egaña, observaron y me hicieron ver, los Nódulos de Lisch.

Al Dr. Bolaños, cuya labor fue imprescindible para los cálculos estadísticos.

Las exploraciones clínicas y complementarias, no dermatológicas, se realizaron en los Departamentos y Servicios de: Cardiología, Bioquímica y Fisiología, Hematología, O.R.L, Patología General, Psiquiatría, Neurología y Radiología.

En el Servicio de Documentación Clínica, procesaron los resultados obtenidos.

Las Srtas. Monique Boy, Rosario Cuesta Pulido
y Ma Dolores Rodriguez Martínez, las Técnicas Histológicas.

No puedo olvidar, al Personal Médico y Sub-
alterno del Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica
y Venereología, que en todo momento me prestaron su ayuda.

A mi hermano Vicente, por la labor fotográfica.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

A MIS PADRES

INDICE

Página

- INTRODUCCION	1
- MATERIAL Y METODOS	67
- OBSERVACIONES PERSONALES	89
- RESULTADOS. ICONOGRAFIA	321
- DISCUSION	505
- CONCLUSIONES	545
- BIBLIOGRAFIA	548

I N T R O D U C C I O N

EVOLUCION HISTORICA

La primera referencia de la enfermedad, se debe a TISELIUS (382), en 1.793, quien describió los síntomas dermatológicos. En 1.822, WISHART (421), sugirió la asociación con tumores intracraneales. En 1.849, SMITH (1), denominó "neuromas idiopáticos" a los tumores cutáneos. A finales de siglo, VON RECKLINGHAUSEN (399) al correlacionar los tumores superficiales y profundos la llamó NEUROFIBROMATOSIS, y estableció la afectación mixta neurocutánea.

En 1.884, TREVES (383)(384) describió a JOHN MERRICK, el "hombre elefante", quien se haría el paciente más famoso de ésta enfermedad. PAYNE (284), en 1.887, sugirió el origen embriológico, a nivel del mesodermo, y nueve años más tarde, FEINDEL (21) atribuye la enfermedad a una malformación muy precoz del ectodermo, y el mesodermo intervendría de forma secundaria. A principios de siglo, THOMSON (381), al igual que ADRIAN (3), observan la transmisión directa, éste último, también asoció las lesiones óseas. Más tarde, PREISER (304), a un gen dominante, y al mismo tiempo que BIELCHOWSKY (24), el retraso mental. SUZUKI (376) describe la asociación con feocromocitoma. KAWASHIMA (185) establece la relación embriológica común entre las células de Schwann y las células cromafines paraganglionales. VAN DER HOEVE (391), en 1.923, describe los facomas retinianos, y creó el término de "FACOMATOSIS", agrupó la neurofibromatosis, y la

Esclerosis Tuberosa de PRINGLE-BOURNEVILLE (392). En 1.930, GOLDSTEIN y WEXLER (125), demuestran en cortes histológicos que las excrescencias del iris descritas por WAARDERBURG (403) en 1.918, son tumores melanocíticos. GAERIELIDES (115), KURZ (200), y VAN DER HOEVE (392), aportan casos de neurofibromatosis con nódulos pigmentarios de "neurofibromas". LISCH (215) en 1.937 resaltó la asociación de dichos nódulos con la enfermedad.

En éste primer tercio de siglo, COLLEDGE (49), describe la afectación laríngea, el concepto de disembrioplasia de las hojas es resucitado por CORNIL y KISSEL (50), y después por VAN BOGAERT (389). Se añaden al grupo el Síndrome de STURGE-WEBER y la Enfermedad de VON HIPPEL-LINDAU.

En 1.955, se individualizan las células claras de FEYRTER (21), ya señaladas por MASSON (229) en 1.924, y el Sistema Endocrino Difuso, que PAGES (281) atribuye a la cresta neural.

LEVI-MONTALCINI (212) descubre el Factor de crecimiento nervioso, en 1.964.

En 1.960, HERMANS y colaboradores (148), proponen unir a las cuatro facomatosis el "nevus epitelio-matoso múltiple". BOLANDE (27), en 1.974, propuso el concepto de NEUROCRISTOPATIAS para determinadas enfermedades hereditarias cuya alteración radica en la cresta neural o en zonas muy relacionadas.

ETIOPATOGENIA

VAN DER HOEVE (29), estableció el término de Facomatosis para un grupo de enfermedades que tenían en común la herencia familiar y ser displasias blastomatosas de hojas embriológicas, causadas por diferentes anomalías en el desarrollo embrionario (300)(397), por lo cual KISSEL (189) las clasificó de acuerdo con la hoja afecta: ectoblásticas, mesoblásticas y facomatosis endoblásticas.

En la Neurofibromatosis, la afectación displásica es específicamente neuroectoblástica; siendo las células que derivan de la cresta neural las afectadas con mayor frecuencia (190). Para KISSEL (190), por un lado puede considerarse como una facomatosis, es una displasia de una hoja embrionaria, y por otro lado es una neurocristopatía completa, pues todas las malformaciones o tumores hallados durante el curso de la enfermedad derivan de elementos de la cresta neural.

- Facomatosis: La embriogénesis y organogénesis, están bajo la influencia de una serie de reacciones rigurosamente controladas por factores genéticos y ambientales.

La neurofibromatosis es consecuencia de trastornos en el desarrollo embrionario (disembrioplasias) al final del primer mes de vida intrauterina. Estos transtornos serían causados por agentes teratógenos cuya acción sobre el desarrollo de varias partes embriológicas explicaría las anomalías encontradas. El agente teratogénico (o disem-

briogenético) actúa sobre la célula del blastómero que constituye el "inductor primario" responsable de la diferenciación de las hojas, o sobre las primeras estructuras primitivas que derivan de dichas hojas. O bien, la estructura del inductor es anormal, o su acción es temprana sobre células incompetentes o demasiado tarde sobre "anlages" no receptivos, o que no funciona más tiempo correctamente.

Resultan tres tipos de lesión, más tarde:

a) Múltiples tumores evolutivos (potencial blastomatoso). Las células quedan en un estado de determinación, y son susceptibles de una diferenciación secundaria, o de una proliferación benigna o maligna. Esta teoría explica el pronóstico imprevisible, la dificultad de diagnóstico a edades tempranas, la variabilidad del curso clínico y el peligro carcinógeno.

b) Tumores no evolutivos: defectos en la migración, reabsorción o diferenciación explican éstos tumores no evolutivos en posición normal (HAMARTOMAS), o ectópica (CORISTOMAS). Las células hamartomatosas o coristomatosas varían en la maduración, y explican la presencia de células grotescas. Son crecimientos celulares benignos, debido a que carecen de potencial blastomatoso.

c) Malformaciones: La introducción de células anormales durante las primeras etapas de la organogénesis cambia el orden de inducciones sucesivas recíprocas, con un desarrollo disarmonioso de órganos y tejidos (histodisplasias). El desorden puede ser hereditario o adquirido (du-

rante el desarrollo embrionario) bien por mutación genética o por factores ambientales. Se desconoce la naturaleza del agente causante. El trastorno ocurre durante la tercera semana de desarrollo embrionario. Tiene lugar en el neuroectodermo, y de preferencia en la cresta neural. Se distinguen:

A) Disembrioplasias tempranas (antes del día 17): representar las formas clínico-patológicas más completas y de peor pronóstico, son a menudo hereditarias. El neuroectodermo es la hoja más afectada, pero de una forma difusa por la participación (por afección directa o indirecta debida a cambios por inducción recíprocos) de las otras hojas. Con frecuencia las malformaciones o tumores son progresivos.

B) Disembrioplasias tardías (después del día 17): Están mucho más afectados los derivados de la cresta neural. La afectación es más limitada y la progresión clínica menos agresiva.

- Neurocristopatía: En la enfermedad, hay una alteración directa de los derivados de la cresta neural durante la formación, migración, proliferación y diferenciación celular de ella y una indirecta de las otras hojas embriológicas (ento y mesodermo), así como del neuroectodermo, que explica la presencia de lesiones asociadas. La afectación de las otras hojas podría deberse a defectos de inducción recíprocos, en series, entre las células de la cresta neural y las ento y mesodérmicas. Todas las células de la cresta neural pueden participar en el cuadro clínico-patológico de la enfermedad.

A) Afectación lemnoblástica: Son lesiones de las vainas de los nervios periféricos: Neurofibromas, schwannomas y con menor frecuencia mixomas del endonervio y los tumores malignos resultantes de ellos.

B) Afectación melanoblástica: trastornos de la pigmentación: manchas café con leche, efélides, nevi pilosos, placas melano dérmicas, manchas acrómicas y melanomas.

C) Afectación neuroblástica multipolar: La afectación del sistema nervioso autónomo puede encontrarse como tumores o anomalías del desarrollo. Los tumores pueden ser: simpatogoniomas, ganglioneuromas o ganglioneuroblastomas.

Las anomalías del desarrollo se encuentran en las cadenas laterales y paravertebrales, pero principalmente en el tubo digestivo (megacolon con aganglionosis), y urinario (atonía ureteral, megauréter, megavejiga).

También neuromatosis de las mucosas.

D) Afectación de las células paraganglionales: Se manifiestan por tumores benignos o malignos, funcionantes o no, cromafines o no cromafines.

E) Afectación de las células neuroendocrinas del tubo digestivo primario y derivados: Afectación del Sistema APUD: tumor carcinoide, Síndrome de Zollinger-Ellison, acromegalia.

F) Afectación meningoblástica: Meningiomas, infiltrados meningiomatosos en corteza cerebral y médula espinal, que siguen el trayecto de los vasos sanguíneos. Anomalías del desarrollo: quistes aracnoidales, meningoceles.

A) Afectación del Ectomesénquima Cefálico: Errores en la migración o crecimiento de los Odontoblastos. Determinadas malformaciones craneo-faciales, de la órbita, la más frecuente, del agujero óptico y esfenoidal.

B) Afectación neuroblástica bipolar: Las lesiones del Sistema somatosensitivo. Son raras.

- Trastornos derivados de la cresta neural y lesiones asociadas: La cresta neural, debido a las inducciones recíprocas, juega un papel importante en la formación de otros órganos y tejidos derivados de las otras hojas, especialmente el mesoblasto. El agente agresor de la cresta neural también puede afectar a las otras hojas:

a) Malformaciones espinales: anomalías vertebrales: cifoescoliosis, ondulamientos, displasias, siendo resultado en gran número de casos, de trastornos de inducción (afectación indirecta), o por afectación directa.

b) Gigantismo parcial: hipertrofias. Explicados por trastornos de la inducción tempranos (hiperinducción), resultando un desarrollo exagerado del área afecta.

c) Anomalías del tubo neural y placodes: Son tumores o malformaciones. Las placodes de origen epiblastico, también pueden afectarse.

d) Afectación de otras hojas: La afectación endoblástica es rara (poliposis, diverticulosis), es posible una afectación de los plexos digestivos autónomos.

Los derivados mesoblásticos están afectados

frecuentemente, bien directamente (agente teratógeno) o indirectamente (inducción). Puede haber múltiples lipomas, angiodisplasias (6) y tumores musculares o conectivos.

Desde que LEVI-MONTALCINI (212) demostró un factor que inducía y mantenía el crecimiento de las neuronas sensitivas y autónomas, diversos autores lo han estudiado y relacionado con la Neurofibromatosis (93)(94)(95)(248)(249)(250)(314)(358)(359).

Este factor, tiene un efecto morfogenético sobre las células migratorias de la cresta neural (agregación) y uno estimulador en el crecimiento morfológico de las neuronas. Tiene acción sobre el desarrollo histológico al aumentar la síntesis de norepinefrina en las neuronas autónomas, con aumento proporcional al incremento de tamaño de las células, si no más (190).

Según diversos autores, existen diferencias entre el Factor de Crecimiento Nervioso de la Neurofibromatosis periférica y central (94)(95)(183)(358), al variar sus fracciones proteicas.

Hasta la fecha no ha surgido ningún esquema patogénico totalmente satisfactorio o plenamente documentado. RICCARDI (313)(314), ha postulado que el defecto primario reside en el sistema de membranas secretoras, relacionado con la cresta neural, del complejo de Golgi y el retículo endoplásmico; que la expresión del defecto es determinada por interacciones locales de célula a célula que afectan a células de la cresta neural y fuera

de ella los mastocitos y sus secreciones participan en tales interacciones.

El elemento más reciente de ésta hipótesis patogénica de interacción celular se encuentra en el mastocito y enuncia las siguientes consideraciones: Presencia de gran número de mastocitos en el tejido nervioso y en los neurofibromas; capacidad de las secreciones de los mastocitos para modificar el medio ambiente intercelular; el reconocimiento de los modelos de mutación murina ("acero" y "manchado dominante") que vinculan la función de los mastocitos con trastornos en la función de los melanocitos y en la proliferación de la médula ósea (314).

HALL (138) propuso un defecto central primario hipotalámico que conduce al resto de las alteraciones a través de acciones hormonales. Se refiere a la influencia del hipotálamo sobre la pigmentación, crecimiento y funciones neuronales, pero faltan datos que lo apoyen directamente y no toma en cuenta la especial importancia de los derivados de la cresta neural (314).

Para MARTUZA (225), el defecto básico radica en una inhabilitación de las células de Schwann para reconocer el punto de cese de crecimiento normal.

EPIDEMIOLOGIA

Frecuencia: un caso por cada 2.000-3.000 nacidos vivos (1)(314). Afecta a todas las razas y ambos sexos por igual (40)(171)(183)(188)(355), aunque algunos autores refieren predominio en el masculino (71)(375), y otros en el femenino (1).

En la mitad de los casos se demuestra la herencia (30), de predominio materno (417). Se transmite por un gen autosómico dominante, con expresividad variable y penetrancia incompleta (393), aunque para algunos sería del 100%, estando las causas de ésta variabilidad, en la evaluación incompleta y la no paternidad (311)(314).

La frecuencia de mutaciones se estima en 10^4 por gameto y generación (353). El 50% de las familias afectas se presentan como nueva mutación (316), siendo la edad paterna un factor condicionante (317).

La heterogeneidad genética condiciona el tipo de enfermedad: periférica, central, segmentaria, familias con manchas café con leche (314).

Para la descendencia del paciente hay un riesgo del 50%, en ambos sexos, con penetrancia del 100% y expresividad totalmente variable, con un riesgo mínimo del 25-30% de enfermedad moderada o grave (314). No es posible el diagnóstico prenatal.

Para un pariente de primer grado (progenitor, hermano o hijo), pospúber y sin manchas café con leche, neurofibromas o nódulos de Lisch, es extraordinariamente

improbable que la persona tenga el gen, por lo que el riesgo para su descendencia es virtualmente el de la población general(314).

Para personas con casos marginales (parientes con una o dos manchas café con leche o lesiones similares), el consejo genético debe ser individualizado mediante una extensa evaluación clínica. Esto también se aplica a los casos esporádicos que manifiestan características con los de neurofibromatosis, pero sin ninguna de las lesiones definitivas, excepto quizá manchas café con leche (314).

CUADRO CLINICO

A) MANIFESTACIONES CUTANEAS

Son las más frecuentes y características (71).

Destacan:

- Manchas pigmentarias.
- Tumores cutáneos y subcutáneos.
- Dermatolisis.
- Prurito.

1.- MANCHAS PIGMENTARIAS:

a) Manchas café con leche: También llamadas manchas hepáticas. Están presentes entre el 90% (41)(167)(336) y el 99% (30)(65)(314). Son las más frecuentes y precoces. Congénitas (69), en el 40 (417) - 90% (58)(419)

o aparecen en el curso de los primeros años, pudiendo ser el único signo de la enfermedad (314).

De color marrón, más o menos oscuro, lisas, planas. Redondas u ovals, o por el contrario de contornos irregulares (21). Tamaño variable, desde puntiforme a más de 15 cm. De predominio en tronco (314), pueden observarse en palmas y plantas (426). En los niños, puede aumentar la pigmentación durante la pubertad, mientras que en las mujeres durante el embarazo (355). Con la edad, pueden depigmentarse (336).

Pueden recubrir un neurinoma profundo, entonces son más pigmentadas (106) o encontrar una localización idéntica en otros miembros de la familia.

Para CROWE (57)(58) y BRASFIELD (30), constituye un síntoma patognomónico de la enfermedad la presencia de seis o más manchas de 1,5 cm. en adultos y de cinco en niños (419). Incluso su elevado número se relaciona con peor pronóstico (336).

Excepto efecto cosmético, no presentan otra alteración (158). Si la hiperpigmentación se asocia con neurofibroma y se extiende a la línea media, a menudo indica que el tumor envuelve a la espina dorsal (312)(313).

Pueden hallarse en otros síndromes: S. de Watson, S. de Leopard, en la ataxia telangiectasia, displasia fibrosa (41), S. de Albright (21), en la Esclerosis Tuberosa de Pringle-Bourneville (260), y en pequeño número en sujetos normales (21)(32).

b) Efélides: Entre el 20-48% (20)(336). De aparición más tardía (21), durante la primera infancia y adolescencia.

Muy numerosas, aisladas. Se localizan en partes cubiertas, de predominio en axilas (21) (314), cintura y región perianal, pueden ser generalizadas (314). Patognomónicas si coexisten manchas café con leche (1) (259)(325).

c) Melanodermia difusa: Menos frecuente, pseudo-addisoniana (71), grandes manchas melanodérmicas, de tipo nevus pigmentado gigante (21), presentes en el 5% (404) (30).

d) Manchas hiperpigmentadas pilosas (355).

2.- TUMORES CUTANEOS Y SUBCUTANEOS:

Son neurofibromas (40)(355). Muy característicos (21)(104). Su frecuencia oscila entre 60-90% (30)(366). Aumentan con la edad (40)(336). Pueden existir sin manchas café con leche (375). Hay varios tipos:

a) Fibromas molluscum: Excepcionales en el nacimiento, aparecen durante la infancia y adolescencia (71)(325), en tronco, abdomen, dorso y miembros (71)(325). Número variable, de unos pocos a centenares. Aumentan con la edad (40). De aspecto y tamaño también variable: redondeados sesiles o pediculados (1), móviles, indoloros, flácidos, consistencia blanda, dejan introducir el dedo, o como "pellejo de uva vacío" (21).

La piel que los recubre es arrugada, de color rosado o pigmentado (21). Es muy característica la presencia de un comedón en zona apical (1)(106).

b) Neurofibromas plexiformes: Patognomónicos (21)(31)(143). Únicos o en pequeño número, pequeños o grandes (314), indoloros, blandos (41), protuberantes, deforman la zona, recubiertos por piel fina, arrugada, de color normal o pigmentada, son como nudosidades duras, como un saco lleno de canicas o como cordones fibrosos "en paquete de bramante", en saco de gusanos (21)(198).

Corresponden a la extensión del proceso a las ramas de un nervio (30)(40)(325). Se localizan de preferencia en párpados, nervios de los miembros: radial, cubital, ciático (21), intercostales, vago (190), cabeza y cuello (198), pueden localizarse en cualquier parte (314).

c) Neurofibromas subcutáneos: Poco numerosos, a veces único y grande. Apreciables a la palpación, en cara interna de los brazos, cara anterior de los antebrazos, caras laterales del cuello, costados y caderas.

Son ensanchamientos cilíndricos o arrosariados del nervio, en toda su longitud (41).

Se distinguen de los tumores cutáneos por su independencia de la piel subyacente y su movilidad lateral, comparable a la de un nudo sobre un hilo (21). Indoloros y asintomáticos, salvo en caso de compresión, que determina parálisis, trastornos de la sensibilidad,

pérdida de masa muscular, atrofia, y dolores neurálgicos. Muchas veces se acompaña de prurito (106).

d) Myxoglioma gelatinoso del endonervio: Muy raro, ocasiona elefantiasis de la extremidad (21).

SHELLEY (355), distingue las lesiones tumorales siguientes: neurofibromas superficiales, fibromas molluscum, neurofibromas subcutáneos, neuromas plexiformes subcutáneos y neurofibromas atípicos.

3.- DERMATOLISIS O CUTIS LAXA CIRCUNSCRITA:

La piel, floja, "relajada", y con pérdida de elasticidad, forma pliegues irregulares, con deformaciones monstruosas, y aspecto de "zurrón sobre la espalda", "castaña sobre la nuca", banda sobre el ojo" (41).

La palpación permite encontrar neuromas plexiformes (41).

Los tumores "royale" de BONDET, inconstantes, situados diversamente, designan tumores cutáneos que adquieren tamaño considerable (21)(71)(83)(261).

En miembros, constituye la elefantiasis neuromatosa de VIRCHOW (41)(152).

4.- OTRAS LESIONES CUTANEAS:

- Angiomas planos, linfangiomas.
- Nevus.
- Manchas acrómicas: En el 15% (21), menos frecuentes que en la Esclerosis Tuberosa (260). Máculas blanquecinas, pseudovitiliginosas, de contornos redondeados, a veces con aureola hiperémica, desaparecen a la vitopresión (21).

- Lipomas múltiples: Que pueden asentar a nivel del revestimiento de los nervios periféricos, de forma similar a la Neurolipomatosis de ARSLBERG (21).

- Xantomas juveniles: Hacen temer una xantoleucosis, en general de tipo mielomonocitario, hallada con frecuencia significativa dentro de la enfermedad (41)(203). La asociación con xantogranulomas ha sido ampliamente señalada (299)(366).

- Máculas rojo-azuladas y pseudoatróficas (416).

- Hipoplasia dérmica neurofibromatosa (271).

5.- ASOCIACIONES:

Con mastocitosis sistémica (241), lupus eritematoso sistémico (26), nevus melanocítico gigante (363), Esclerosis Tuberosa (338), tumores: carcinoma epidermoide, epitelomas basocelulares, melanomas malignos (254), liposarcomas (60) y angiosarcomas (245)(318).

6.- LESIONES MUCOSAS:

5-10% (325).

En lengua son neurinomas, tumores nodulares, firmes, (41). También se pueden localizar en mejillas, velo del paladar, encías, faringe, laringe (177)(273), dificultando la deglución y emisión de voz. Son excepcionales en conjuntiva, ano y vagina (41).

Puede hallarse macroglosia (41).

7.- PRURITO:

Recientemente reconocido (156)(314). Ocurre en los neurofibromas; en la piel que ha sufrido trauma-

tismos recientes, y en muchos pacientes espontáneamente. Precede al desarrollo de neurofibromas locales (314). Suele ser proporcional al número y tamaño de los neurofibromas, pudiendo ser con el tiempo el síntoma predominante (314). Se agrava con el calor y el ejercicio, y disminuye al mojarse (314).

B) MANIFESTACIONES NEUROPSIQUICAS:

Las manifestaciones neurológicas son muy numerosas. Alrededor del 30-50% (336)(355). Aparecen años después de las manchas cutáneas (41). Los tumores, con frecuencia múltiples, y las malformaciones provocan numerosas manifestaciones a nivel del sistema nervioso.

Podemos encontrar:

1.- TUMORES: Distinguimos entre los del Sistema nervioso periférico y el central. La mayor parte se detectan durante la primera década (314).

A) Periféricos: Neurofibromas, schwannomas y ganglioneuromas, desarrollados a partir de las raíces, ganglios espinales, de troncos nerviosos y de sus ramas. Con frecuencia indoloros, ocasionan más signos compresivos que deficitarios (21). Pueden manifestarse por neuralgias de topografía troncular, trastornos motores y simpáticos.

Infiltran el nervio, a veces de forma moniliforme, dando a la palpación la impresión de neuritis hipertrófica (21).

Los tumores intraraquídeos extramedulares, se

manifiestan por signos de compresión medular (41).

La radiografía de raquis, muestra erosión en la cara posterior de los cuerpos vertebrales, y a veces, en los neurinomas en ampolla, un agrandamiento de los agujeros de conjugación (41).

Los neurosarcomas y los schwannomas malignos son raros (21).

B) Centrales: Son la mayor causa de mortalidad. Incidencia 5-10% (30)(106), aunque HORIE (159) encontró tumores intracraneales en el 47% de los pacientes que se les practicó autopsia, y PASCUAL CASTROVIEJO (283) en el 22% en niños. Se detectan con mayor frecuencia en la primera década (314). Pueden ser de localización intracraneal e intraraquídea.

- De localización intracraneal: Distinguimos tumores y hamartomas.

a.- Tumores: Los más frecuentes son los schwannomas vestibulares, meningiomas y gliomas del nervio óptico (76).

Los schwannomas suelen ser múltiples. El de mayor incidencia es el neurinoma del acústico: 5-10% (427) (275). Bilateral en el 82% de los casos (153), y a menudo hereditario (21).

La afectación de los 5º y 7º par craneal es más tardía (41).

Glioma del quiasma: de preferencia en la infancia (21)(283). Las formas anteriores se manifiestan

por alteraciones visuales: disminución de la agudeza y campo visual, éstasis papilar y exoftalmos. Las posteriores por signos endocrinos hipotálamo-hipofisarios. La Rx. de cráneo, muestra ensanchamiento del canal quiasmático y de la silla turca. La tonodensitometría es indispensable para precisar las anomalías de las vías ópticas (155).

Los tumores cerebrales son sobre todo espongioblastomas polares de tronco cerebral, a menudo difusos e infiltrados. Es evocadora la imagen de "extensión en manchas de aceite", con afectación anárquica de los nervios craneales (21).

Otros tumores: astrocitomas (89), para algunos autores los más frecuentes (169)(285), gliomatosis polimorfa y sobre todo meningiomas (92), sarcoma dural intracraneal (176), meduloblastoma del cerebelo y tumor de la glándula pineal (283).

b.- Hamartomas. Hay cuatro tipos (21):

- Gliomatosis encefálica o schwanomatosis central difusa, responsable de hidrocefalia.
- Meningiomatosis, avanza a lo largo de los vasos y se difumina en la corteza.
- Angiomatosis cortico-subcortical aislada o asociada a la precedente.
- Heterotipias gliales y neuroblásticas, se manifiestan por debilidad mental moderada y ausencia de convulsiones.

c.- Las anomalías del desarrollo afectan a corteza (polimicrogiria), el cuerpo calloso (agenesia) (209), y a los hemisferios (gigantismo) (21). También se han descrito con menor frecuencia: agenesia parcial del vérmix cerebeloso, del agujero occipital y del canal raquídeo (135).

- De localización intraraquídea:

a.- Los tumores extramedulares, neurinomas y neurofibromas, a menudo en "reloj de arena", a la vez intraraquídeos y látero-vertebrales. Son los más frecuentes. Existen también meningiomas (21).

b.- Ependimomas, son los tumores intramedulares más raros. Causan un síndrome siringomielínico suspendido (21)(41). Pueden estar presentes: astrocitomas, la schwannosis medular, las angioneuromatosis, entran dentro del cuadro de las hamartomatosis (21).

c.- Las anomalías del desarrollo, además de las siringomielias y las malformaciones del arco espinal, comprenden los meningoceles (274) anteriores o posteriores, y los quistes aracnoideos.

2.- EPILEPSIA: Su incidencia varía entre un 2-12% (101)(106). Consiste en crisis de pequeño mal, con convulsiones generalizadas o focales (1). Serían debidas, a lesiones hamartomatosas cerebrales y a los elementos heterotópicos gliales y neuronales (135)(173). A veces Hypsarrhythmia (302).

3.- DEFICIT INTELECTUAL: Se observa en el 40-45% (314)(336), aunque el retraso mental franco oscila entre en 2-10% (106)(153)(275). La verdadera incidencia es difícil de precisar, dado que muchas de las estadísticas se han realizado en pacientes ingresados en instituciones mentales o epilépticas (326).

Poco profundo (1). Son mucho más frecuentes el déficit o problemas de adaptación en el área escolar o laboral, incapacidad para el aprendizaje, hiperactividad, problemas de rendimiento escolar, que no se explican por otras manifestaciones de la enfermedad. El retraso mental es evidente casi siempre al comienzo de la escolarización, no empeorando con el tiempo (314)(326). En menor frecuencia, aparece más tarde, secundario a hidrocefalia o tumor intracraneal (326).

Se han propuesto alteraciones en la arquitectura cortical como polimicrogiria, paquigiria y la existencia de heterotipias gliales como base patogénica de éstos hechos (21) (30)(326)(404).

Se describe una mayor asociación con epilepsia o con EEG alterados (330), aunque a menudo de forma asintomática (375).

4.- TRASTORNOS DEL LENGUAJE: Presentes entre el 30-40% (314). Se ha señalado: hipernasalidad, lentitud, consonantes imprecisas, ronquera, alteraciones de la pronunciación, voz temblorosa e invariable (314).

Se atribuyen a trastornos neurológicos (156) (314).

5.- CEFALEAS: Muy frecuentes. Periódicas, a cualquier edad y de preferencia en frente y vértex (314). De naturaleza heterogénea, variables en intensidad, desde leves por tensión, hasta verdaderas migrañas, que impiden la actividad laboral. Las secundarias son debidas a tumores intracraneales (156).

6.- ALTERACIONES EEG: Están presentes en el 14% (314), e incluso mayor (302)(303). Muchas veces asintomáticas (314), sin acompañarse de epilepsia. Se ha llegado afirmar: "La manifestación neurológica central de la Neurofibromatosis, muchas veces se manifiesta tan sólo por anomalías en la electrogénesis cerebral" (302).

7.- OTRAS ALTERACIONES NEUROLOGICAS: Hidrocefalia por estenosis del Acueducto de Silvio (206) (272), o imperforación del agujero de Magendie (302), malformación de Dandy-Walker, síndrome mieloóptico de pseudoesclerosis lateral amiotrófica, impresión basilar, y sirinгомielia (275).

8.- MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS: Destacan:

a.- Afectación palpebral: Tumores de distinto tipo, con una frecuencia variable: neuroma plexiforme (21), congénito, crece progresivamente, elefantiasis congénita, fibromas molluscum, neuromas mielínicos mucosos, que aparecen sobre la conjuntiva palpebral como nódulos duros, pequeños, con base de implantación amplia, polilobulados. Superficie cruzada por múltiples capilares (272). Neurilemmomas (348), que parecen nacer del reborde palpebral

superficie lisa, blanquecina, consistencia dura, a veces pediculado, y con tendencia a recidivar (272).

b.- Hipertensión intraocular: Se hace aparente durante el primer año de vida, e incluso en recién nacidos (28)(345), debida a obstrucción de los canales de drenaje del humor acuoso por la presencia de una masa intraocular (130). Puede existir una hipertrofia de la vaina de los nervios ciliares, que se comporta como un verdadero tumor intraocular, y se asocia a anomalías del desarrollo del ángulo (272). En el adulto, aparece por gliomas del nervio óptico.

El término buphtalmos, se utiliza cuando afecta a un sólo ojo (345). Se asocia con frecuencia al neuroma plexiforme del párpado superior del mismo lado (344), y se puede acompañar de hemihipertrofia facial y manchas café con leche (110).

Cuando aparece glaucoma, el pronóstico es grave (344).

c.- Facomas retinianos: Poco frecuentes (21)(41)(272). Tumores múltiples, en forma de pequeñas manchas blancas, próximas a la papila. Otra variedad de mayor tamaño, amarilento o grisáceo, superficie irregular. El tamaño oscila entre 0,5 - 1 mm. A veces de localización periférica.

Se han descrito exudados, cierto grado de dilatación vascular y proliferaciones gliales en forma de tractos blandos, conjuntamente con los facomas (272).

d.- Exoftalmos: Cuando es unilateral sugiere glioma del nervio óptico (272). Puede deberse a agenesia de las paredes orbitarias (272)(21), entonces, la exoftalmía es pulsátil, aumenta con el esfuerzo y la anteflexión de la cabeza. Se puede auscultar un soplo sistólico, rítmico, procedente de la A. carótida interna. La Rx. muestra la dehiscencia de las paredes inferior y posterior de la órbita. Las alteraciones óseas pueden ser más extensas, determinando incluso, deformidades de la silla turca. El neuroma plexiforme extraorbitario (21), produce deformidades del párpado.

e.- Glioma del nervio óptico: Su frecuencia oscila entre 10% (425) y un 44-55% (161)(213)(216), e incluso mayor (371). En niños, en el 17% (283).

Son los tumores más frecuentes del nervio óptico, seguidos de los meningiomas (272). Se presentan a cualquier edad, siendo más frecuentes en niños y adolescentes (46)(213)(283).

A veces bilaterales (213)(343).

Se manifiestan por: disminución de la agudeza visual, alteraciones del campo visual (332), que inicialmente son retracciones de forma irregular, que evolucionan hacia la ceguera unilateral. Si hay alteración del campo visual del lado opuesto, indica afectación del quiasma (272).

Estrabismo (161), exoftalmos, que suele ser precoz y constante, unilateral, moderado, irreductible y no pulsátil, sin trastornos motores (272).

Las modificaciones del fondo de ojo, dependen del asiento del tumor: atrofia óptica primitiva, si el tumor está en la propia papila, en el nervio óptico retrobulbar, y más raramente en el desarrollado a partir del tejido glial de la retina yuxtapapilar (272). Se puede encontrar, edema papilar incluso con hemorragias.

La Rx. muestra ensanchamiento del canal óptico sin erosión ósea.

Son relativamente benignos (86)(168), de evolución lenta, más rápida en sujetos jóvenes.

Pueden encontrarse hacia el cuerpo vítreo, retina yuxtapapilar y cavidad intracraneal. El exoftalmos progresivo, puede conducir al desarrollo de úlceras corneales.

La evolución hacia la hipertensión intraocular, es tardía. El crecimiento intracraneal, origina hemianopsia del lado opuesto, signos de hipertensión intracraneal, trastornos hipotalámicos (diabetes insípida, obesidad) y erosión de la silla turca.

f.- Nódulos de Lisch o hamartomas pigmentados del iris:

En los últimos años, se destaca su frecuencia, entre el 90-94% (76)(106)(155)(214)(270) en los pacientes de más de seis años, y del 19% en pacientes de menor edad.

Nódulos gelatinosos avasculares, regulares, lisos, en forma de cúpula, de tamaño y número variable.

El color oscila de claro a amarillo o tostado. Debido a su translucidez vítrea y elevación hemisférica, se distinguen fácilmente de los moteados comunes del iris (214), típicos nevus (294). Bilaterales (214)(268)(294) a veces unilaterales (214), aumentan con la edad (214), pero continúan asintomáticos.

Para algunos autores, su frecuencia es menor cuando las manifestaciones cutáneas son mínimas (268).

Hay una correlación sugestiva con la edad (214), pero no con otras manifestaciones de la enfermedad, o con el grado de gravedad (314). No está establecida diferencia entre la frecuencia de éstos nódulos entre las formas hereditarias y esporádicas (214). Son los hallazgos oftalmológicos más frecuentes (214)(294) y específicos (21) de la enfermedad, seguidos en la población blanca por los hamartomas coroideos, lesiones palpebrales, fibras corneales prominentes, y tumores del nervio óptico.

Están compuestos por melanocitos redondos y fusiformes, siendo presumiblemente de origen neural (294).

Histológicamente, no hay diferencia entre los del niño y los del adulto (295).

De gran importancia para el consejo genético (214). Para HOLT (155), pueden ser signo constante en la neurofibromatosis periférica. Su frecuencia en la forma central no ha sido establecida (183). WELEBER (415), los encontró en un caso de neurofibromatosis periférica.

g.- Otras lesiones encontradas: manchas café con leche en el fondo de ojo (53), apraxia oculomotora.

9.- MANIFESTACIONES O.R.L.:

a.- Neurinoma del acústico: Es el tumor intracraneal más frecuente de la enfermedad (153)(223). Bilaterales (256) en el 82% de los casos (153)(323), casi patognómicos de la enfermedad (255), constituyen la forma central de la misma (76)(183).

Se manifiestan por: molestias periauriculares, imbalancia, disminución de la audición, de la discriminación del habla, tinnitus, decaimiento del tono real y disminución de la respuesta vestibular en el ENG tardía (76)(153)(427).

THOMSEN (380), encontró en el 100% de sus pacientes un aumento de la proteína fluída espinal.

b.- Afectación de cabeza y cuello: Oscila entre el 25 y 35% (306). Se han descrito neurofibromas y meningiomas en el curso intratimpánico del nervio facial (77), y también en los nervios de Jacobson y Arnold (153); neurofibromas de los senos paranasales, que se manifiestan como masas expansivas en los senos maxilar, etmoidal y espacio pterigo-maxilar(322), deformidades de los huesos de la cara, asimetría, hipertrofia, atrofia, defectos radiolucientes óseos y quísticos (11), hemiatrofia de la mandíbula, zigoma y articulación temporo-mandibular asociados con el subdesarrollo del maxilar (319)(394); neurofibromas de la cavidad oral, y con mucha frecuencia macroglosia y tumores aislados o múltiples. Afectación de la mucosa bucal: reborde alveolar, encías, amígdalas, y

espacios palatinos y Faringo-maxilares. La cavidad oral se encuentra afectada en un 4-7% (188). La lengua es la estructura más afectada, pudiendo estar impactada, desplazada escondida entre los dientes (111). Otras lesiones descritas son: neoplasias de la punta del peñasco, que pueden originarse en elementos neurales en el foramen lacerum, crecen insidiosamente, y causan sintomatología al afectar al nervio trigémino, trompa de Eustaquio, A. carótida interna y la dura (116)(188). Los neurofibromas del nervio facial en su trayecto intratemporal, ocasionan parálisis facial (262); neurofibromatosis del area maxilofacial, con hiperplasia de tejidos blandos e hipoplasia de los huesos subyacentes (188), deformidades cosméticas de la cara (30)(198), neurofibromas, neurilemmomas y neurofibromas plexiformes del cuello (306)(423), especialmente del espacio parafaríngeo y compartimento lateral, pudiendo envolver alguno de los cuatro nervios craneales (153), o desarrollarse sobre algún nervio periférico o en su trayecto por el cuello (219), provocando obstrucción de los conductos alimenticio y respiratorio; neurofibromas parotídeos, bien sobre el nervio facial intraparotídeo, bien sobre ramas sensitivas. Se presentan como tumores parotídeos aislados (223)(340). Se ha descrito afectación laríngea (44)(177)(220)(273).

c.- Hipoacusia: En el 17,7% (336): bilateral o unilateral. No está confirmado que la Neurofibromatosis sea la responsable (336). Puede ser causada por neurinoma del acústico u otros tumores intracraneales (76). Puede haber hipoacusia de conducción por pequeños neurofi-

bromas en el espacio perilinfático (139).

C) MANIFESTACIONES VISCERALES:

Varían según la localización de los neurofibromas.

1.- ALTERACIONES GASTROINTESTINALES: Son de varios tipos:

a.- Estreñimiento: Presente en el 10% (156)(314). Se debe a la displasia y desorganización de la túnica muscular y afectación difusa de ambos plexos mesentérico y submucoso (97)(106). Más infrecuente megacolon (97)(354).

b.- Tumores: De incidencia variable, entre 11% (8)(30), al 25% (67). Difícil de precisar, pues frecuentemente son mudos. Para RIVER (321), el 1% de los tumores benignos del intestino delgado son debidos a ésta enfermedad.

Predominan en adultos (155), y destacan los neurofibromas (187). De localización preferente en estómago (117), a nivel del fondo y de la región pilórica (9%), el yeyuno (118)(120), el ileon (6%), y el colon. Menos frecuentes en recto y mesenterio: glándulas salivares, esófago, duodeno, hígado y vías biliares (41)(334). Únicos o múltiples. Tamaño variable, que oscila entre lenteja o guisante.

Se desarrollan a partir de la propia pared del tubo gastroentérico o ganglios vegetativos vecinos (ganglioneuromas, schwannomas).

Latentes hasta los 40-60 años, que se manifiestan por náuseas, dolores, o bien se descubren ocasionalmente al realizar una gastroscopia (98). Pueden ulcerarse y sangrar, especialmente los de estómago, con hematemesis y melenas reiteradas. Menos veces, por estreñimiento, síntomas de úlcera péptica (151). También pueden ser causa de obstrucciones pilóricas o del intestino (8)(156), de invaginaciones o perforaciones apendiculares (41).

Otras complicaciones como perforación, peritonitis y fistulización a órganos vecinos, son muy raras (374).

Se han descrito: neurofibromas retroperitoneales gigantes (78), schwannomas malignos (4), hepatomas (91), tumor de Wilms (238)(368), rhabdomyosarcomas asociados con neurofibrosarcomas (tumor tritón) (61)(235)(422), paragangliomas de duodeno (187)(230), tumor carcinoide intestinal (179), rhabdomyosarcoma perianal (251), leiomiomas (320), tumores sólidos del estroma (347). Asociados con: adenocarcinoma de páncreas (192), carcinoma de vías biliares (254), adenocarcinomas de colon (172) y recto (254), carcinoma de pulmón (254), y carcinoma de mama (30).

2.- MANIFESTACIONES TORACICAS: Entre el 7,2% (350) y el 15% (386), de los pacientes. Las lesiones torácicas incluyen neurofibromas en nervios intercostales (155) y vago, nervios simpáticos y meningoceles (424).

A partir de la tercera década, el 20% de los pacientes, presentan una fibrosis intersticial difusa del parénquima pulmonar (20)(228)(387), que se manifiesta

por disnea de esfuerzo (355). A veces se acompaña de enfermedad obstructiva, con una disminución de la capacidad de difusión (406). La función pulmonar puede ser agravada por la escoliosis (355). La Rx. muestra sombras pulmonares irregulares, pequeñas y difusas, o en "panal de abejas" (191). La fibrosis es más marcada en los lóbulos inferiores, mientras que en los superiores, cambios císticos con bullas subpleurales (68).

Se han descrito meningiomas pulmonares (45) (386). Neurofibromas preferentemente únicos, pueden localizarse en pleura parietal, sobre todo en las regiones axilares. Más excepcionalmente en tráquea, bronquios o pulmones (41). Los tumores pleuro-pulmonares o bronquiales, son excepcionales (21).

Malformaciones: lóbulo sobresaliente o ausencia de lóbulo, distrofia bullosa, hiperplasia de fibras elásticas con endarteritis obliterante, leiomiomatosis, que clínicamente pueden ser mudas (41).

3.- ALTERACIONES RENALES Y GENITOURINARIAS:

Las lesiones vesículo-prostáticas, son la principal localización urinaria (37)(65), por colonización de los neurofibromas, a través de los pedículos vesículo-prostáticos, siendo el punto de partida, las vainas neurales del plexo hipogástrico (296). La sintomatología es la de una obstrucción baja, de preferencia trigono-cervical: disuria, retención, urgencias miccionales, polaquiuria, incontinencia, y con frecuencia hematuria (65).

Otros síntomas son extraurarios: dolor (abdominal,

hasta perineal, dorsolumbar e inguinoescrotal, temperatura inexplicable, descubriéndose otras veces, de forma fortuita una masa (65).

Puede haber afectación de genitales externos (48)(63)(201): hipertrofia de clítorix y pene (65)(155), lesiones útero-vaginales, testiculares, ureterales y renales.

Malformaciones renales, uréter doble, megauréter, agenesia renal (21), poliquistosis renal (257), útero bicornio (41), y tumores: hipernefomas (60)(357) y nefroblastomas (368).

4.- ALTERACIONES CARDIACAS: Excepcionales.

Las más frecuentes son los neurofibromas que invaden el miocardio, y causan trastornos de la conducción eléctrica (41). Se han descrito alteraciones de las coronarias: condensamientos circunferenciales difusos y nódulos de músculo liso de la íntima (108)(140). La incidencia de anomalías congénitas es 15-20 veces superior a la población general (155): estenosis de la válvula pulmonar, válvula aórtica, bicuspídea, coartación de la aorta superior (14), defectos de comunicación del tabique ventricular y del septo atrial (41) y bloqueo cardiaco completo (263), diafragma transversal en el trayecto de salida del ventrículo derecho (405), estenosis pulmonar y mitral (41)(405).

5.- ALTERACIONES ENDOCRINAS Y METABOLICAS: En la infancia, la más frecuente es la pubertad precoz (155) (346), central completa e isosexual, relacionada con alteraciones del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (266), asociada con diversas lesiones tumorales cerebrales (29): astrocitomas, gliomas, meningiomas, o no asociada: gliosis hipertróficas, hidrocefalia, áreas glióticas, siendo frecuentes lesiones cerebrales clínicamente mudas (267)(346).

Más frecuente en niñas (280), puede ser uno de los primeros síntomas de la afectación del SNC (333). En muchos pacientes, se ha observado un agrandamiento del pene, sin precocidad sexual completa (346). En mujeres, alargamiento del clítorix (180), que llega a plantear problemas de intersexo (136)(186)(201)(236)(297) (346).

Retraso somático y sexual (236). Otras alteraciones son: hipersecreción de hormona del crecimiento (126), probablemente por gliomas ópticos que comprimen hipotálamo (52), hipertiroidismo (155), acromegalia, e hipogonadismo (379).

Es frecuente la baja estatura (314), no estando claras sus bases, y no se correlaciona con otras características de la enfermedad (314).

En el adulto, el feocromocitoma es la anomalía más frecuente (124)(227)(331), entre un 5% (346) y 20% (276), bilaterales en un 7%, o bien de localización ectópica. A veces son malignos (396).

Le siguen en incidencia los tumores tiroideos: carcinoma folicular (145) y carcinoma medular (129)(349) a células C, a estroma amiloideo, que se manifiesta por nódulo frío sin signos de hipertiroidismo. Se acompaña de adenopatías y de diarrea crónica. Puede presentarse aislado o asociado con feocromocitoma, dentro del cuadro de un Síndrome de Sipple (21). A veces se superpone una hiperplasia o un adenoma paratiroideo, considerado como reaccional (Triada de Steiner) (21). El 15% del Síndrome de Sipple, está asociado a la Neurofibromatosis (21).

Hechos mal explicados pueden encontrar explicación dentro del cuadro de los Apudomas (126). Así, la carcinomatosis en masa de páncreas señalada por SCHMITT (350)(21), se aproximaría a los apudomas pancreáticos secretores de gastrina asociado a un síndrome de Zollinger-Ellison; las ulceraciones gatroduodenales múltiples ó asociadas a ulceraciones intestinales (349)(350). Otros tumores descritos a nivel de tubo digestivo como adenomas de duodeno-yeyuno, epitelomas atípicos (385), tumores de vías biliares, podrían interpretarse desde la óptica de las apudomatosis (21). Feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, y adenoma somatotropo, son el trípode sobre el que se apoya la noción de una displasia neoplasiante, de sistema APUD, dentro de la Neurofibromatosis (385).

La existencia de tumores endocrinos asociados a la enfermedad, es un hecho establecido.

Se han descrito pacientes hipertensos sin

feocromocitoma, con secreción excesiva de norepinefrina, presumiblemente por numerosos neurofibromas, sobre todo cervicales (314). HASEGAWA (144) aportó un caso con schwannoma maligno con elevado contenido de catecolaminas.

Otros autores han descrito neuroblastomas, ganglioneuromas, chemodectomas, carcinoma medular de tiroides y carcinóide que producen y secretan catecolaminas (181)(231)(264)(400)(401). Todos ellos derivan de la cresta neural (144).

Otros tumores endocrinos descritos son: tumores carcinoides duodenales (132)(410), adenomas productores de prolactina (218)(298) también asociado con mastocitosis sistémica (241).

A menudo, pueden existir en un mismo paciente, dos tumoraciones endocrinas, dentro del cuadro de una Neoplasia endocrina múltiple (218): feocromocitoma y tumores carcinoides (207) duodenales (132), feocromocitoma con carcinoma medular de tiroides (349), paraganglioma simpático, y con ganglioneuroblastoma (258). Se ha descrito incidencia de prolactinomas dentro de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (38).

Otras anomalías señaladas son: obesidad, hipoglucemia (5') (146), diabetes insípida (56), adenoma paratiroideo y paratiroidismo (47)(109), bocio, mixedema (128)(239), cancer de tiroides (129)(331), gigantismo y acromegalia (107)(278), e hipopituitarismo, disminución de la fertilidad (57).

6.- ALTERACIONES VASCULARES: La afectación arterial, es clásica, pero poco frecuente (70)(114)(131), alrededor del 9% en la infancia (101), aunque la verdadera incidencia sea mayor con la edad, debido a la proliferación y obliteración neurofibromatosa más tardía de los vasos pequeños especialmente, incluidas las venas y los vasos linfáticos (101).

Los neurofibromas pueden afectar a todos los vasos. Causan estenosis y raras veces ectasias (41).

Son alteraciones difusas en grandes troncos y vasos intraparenquimatosos (70). Las lesiones más frecuentes son la estenosis de los vasos intracraneales (72)(378). sobre todo en la infancia (378) axilocervicales (166) y torácicos: coartación (420) y estenosis de la aorta (420), y de la A. pulmonar (166). En el area abdominal, predominan las renales, y menos las de tronco celiaco, la A. mesentérica y A. ilíaca (166).

Menos frecuentes son las lesiones aneurismales, a nivel renal. A. esplénica, hepática (155), aorta descendente, A. vertebral en su trayecto extracraneal (351), del tronco tirocervical (361), A. subclavia (292), del polígono de Willis (121), y carótida a nivel del sífon (55).

A nivel de las coronarias, hiperplasia fibromuscular de la íntima (307)(308) y proliferación alrededor de los vasos (140).

Las alteraciones más importantes son a nivel

cerebral: estenosis de las arterias cerebrales desde la bifurcación carotídea hasta los segmentos proximales de la A. cerebral anterior y silviana. Más raras son las oclusiones diaatales, A. cerebral posterior y telangiectasias basales (378). Es habitual una transformación pseudoangiomatosa que realiza la circulación colateral alrededor de los segmentos ocluidos, con el triple patrón anastomótico: transdural, corticopiamariano y basal profunda (170)(265). Se ha observado proliferación de pequeños vasos capilares en el diencéfalo (202).

Desde el punto de vista clínico, el cuadro predominante es la hemiparesia y convulsiones, accidentes isquémicos transitorios, hemorragias subaracnoideas e crisis parciales sensitivas (327). Otras alteraciones son: anomalías del desarrollo, angiomas cavernosos, hemangioendotelomas y aneurismas arteriales (85) y anomalías microscópicas: angiogliosis, angiomatosis meníngea y tisular, cuya frecuencia es desestimada (170). También se han descrito hematomas intracerebelosos espontáneos.

Hipertensión arterial: Puede ser coincidente (314). La enfermedad puede causar hipertensión por diversos mecanismos:

- Estenosis de la Arteria renal (9)(155).
- Feocromocitoma (276)(346).
- Por problemas neurológicos centrales (240)(288).

La frecuencia de hipertensión renovascular se estima en un 1% (156). La estenosis renal, casi siempre proximal (13) se manifiesta clínicamente por cefaleas,

vértigos, y soplo sistólico periumbilical.

Puede ser debida a neurofibromas, o a hiperplasia de las capas íntima o media de la arteria. Otra causa es la secreción de norepinefrina por algunos neurofibromas, o es simple coincidencia. Se han observado pacientes con niveles elevados de catecolaminas, sin feocromocitoma (314).

7.- ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS: En la Neurofibromatosis, existe una incidencia más elevada de lo normal de leucemogénesis, y el riesgo de leucemia es mayor en pacientes con Neurofibromatosis familiar (12).

Al aparecer con frecuencia asociada a xantomatosis, se ha creado el término de Xantoleucemia (74) (203). Los xantomas pueden ser el síntoma más precoz de la enfermedad (233).

Se han descrito varios tipos: leucemia granulocítica crónica juvenil y xantomatosis (233), leucemia mielomonocitaria y xantomas (203)(364), la más frecuente; leucemia mieloide crónica juvenil con propositus (54), linfoma linfoblástico a células T (184), eritroleucemia (324).

Se ha referido asociación con: Síndrome de Von Willebrand (305), y gammapatías monoclonales (420).

D) ALTERACIONES OSEAS:

Ocurren entre el 40% (106) y el 71% (222).
Múltiples y variadas (191), siendo el 39% características (163). Son secundarias a la displasia mesodérmica (155).

Se clasifican: Erosiones secundarias a tumor (163)(243); osteomalacia secundaria a un defecto tubular renal genético (243), malformaciones congénitas: macrocráneo, espina bífida, fusión atlantoccipital (155)(210)(411); displasias mesodérmicas: pseudoartrosis (367), gigantismo local (189), anomalías del pedículo vertebral, scalloping, cifoescoliosis y quistes (42)(155)(163)(217)(221)(222) (243).

Topográficamente:

a.- Cráneo: Son característicos los defectos de la pared posterior (134)(191)(252). Incluyen: hipoplasia de las alas del esfenoides, elevación del ala menor, desplazamiento lateral de la línea innominada, inclinación del suelo de la silla turca, agrandamiento de la fosa craneal media e hipoplasia de los senos maxilares y etmoidales adyacentes (25). La macrocefalia, frecuente (269), entre el 65% (375) y el 70% (411), se debe a un aumento del tamaño del cerebro (73)(155). Menos frecuentes son: defectos óseos en la bóveda craneal, junto a la sutura lambdoidea (191), radiolucencias (155), cráneo bífido (163), agrandamiento del agujero óptico en presencia de glioma óptico, y del canal auditivo interno por neurofibromas del acústico o del trigémino (252); Son sugestivas de la

enfermedad, calcificaciones psamomatosas bilaterales y de preferencia en la región temporal, y de tumores nerviosos.

b.- Columna vertebral: Trastornos de curvatura: escoliosis y cifoescoliosis, muy frecuentes (43)(191)(221)(234)(314), y debidos a: displasia de cuerpos vertebrales, meningoceles laterales, tumores intraespinales, paravertebrales o a ambos (147)(243). Aparecen entre los 5 y 15 años, siendo progresivas. La cifoescoliosis puede acompañarse de paraplejia (191). Otros hallazgos son: ectasia dural con agrandamiento del canal vertebral (252), por debilidad congénita de la duramadre; estenosis difusa del canal espinal (390); festoneado posterior de los cuerpos vertebrales y erosión de los pedículos.

c.- Extremidades: Son de distintos tipos: aumento de la longitud ósea, hiperplasia (222), hematomas subperiósticos, arqueamiento de huesos largos y psuedoartrosis, ésta entre el 0,1 y 0,5% (314), defectos corticales marginales y con menor frecuencia lesiones intramedulares (252).

El gigantismo local puede afectar cualquier hueso, y se asocia con neurofibromas difusos de tejido blando (252). El aumento de longitud parece secundario a aumento de riego sanguíneo en la extremidad (191), y las hemorragias subperiósticas (157) a displasia perióstica (252). Al calcificarse los hematomas, dan la imagen de cáscara alrededor del hueso (252), tomando la cortical aspecto ondulado cuando son pequeños (155). Pueden

producirse lesiones quísticas (154)(155)(217)(398), de varios tipos: subperiósticas (14)(342), intraóseas (14)(80), y lesiones fibroquísticas combinadas con defectos fibrosos corticales, neurofibromas intraóseos(222) y fibromas no osificados (222)(352).

El arqueamiento y la pseudoartrosis, afectan preferentemente a la tibia (252), y son causa de fracturas espontáneas (41). La desviación suele ser anterolateral y se aprecia desde el primer año de vida. Para algunos autores, la pseudoartrosis es patognomónica de algunas formas (81)(82).

Las lesiones quísticas intramedulares (342), son infrecuentes, y se deben a lesiones asociadas (fibroxantomas, fibromatosis múltiple) (155) (191).

d.- Tórax: Anomalías costales por displasia ósea (costillas en tirabuzón) o bien la erosión causada por neurofibromas en su borde inferior, siendo ésta imagen patognomónica (252).

e.- Pelvis: Crecimiento de la pala ilíaca, con adelgazamiento o desaparición completa de la parte central del íleo, y estrechamiento y elongación del cuello acetabular, de preferencia en niños que se asocia con un crecimiento suave ipsilateral del isquion y pubis, con ensanchamiento del agujero obturador y deformidades acetabulares de ese lado (155).

f.- La asociación de la enfermedad, con tumores óseos malignos, es esporádica, habiéndose descrito fibrosarcomas e histiocitomas fibrosos malignos (80).

HISTOLOGIA

1.- Manchas café con leche: La pigmentación afecta a la capa basal, así como a las capas del Cuerpo Mucoso de Malpighio (178). Se caracterizan por:

a.- Aumento de la cantidad de melanina en los melanocitos y queratinocitos (211).

b.- Aumento del número de células claras en la capa basal (17)(75)(106)(178).

c.- Aumento de la actividad de los melanocitos, que se pone de manifiesto por la L-DOPA reacción (75)(178)(211), y microscopía electrónica.

d.- Presencia de gránulos de melanina gigantes, de 1 a 6 nm. de diámetro (257), para JIMBOW (174), de 3,5 a 5 nm., intracelulare, redondos u ovals (178), en los melanocitos, células basales (17)(174) y en los macrófagos de la dermis (257). Pueden faltar en adultos (178)(360), y son menos frecuentes (360) o están ausentes en niños (178).

La mayoría de los melanocitos son bipolares, con pequeñas dendritas rechonchas, mientras los localizados en la porción suprapapilar de la epidermis, son mayores y con dendritas más elaboradas (178).

La intensidad de pigmentación es variable, aumentando en los hombres a partir de la pubertad, estacionándose después. En las mujeres, se observa un incre-

mento durante el embarazo (30). SAMUELSON, refiere depigmentación de algunas manchas en adultos.

FRENCH (112), estudió la proporción queratinocito/melanocito, observando un incremento de los melanocitos, con respecto a los sujetos sanos, tanto en las manchas café con leche como en la piel normal, hecho confirmado por otros autores (17)(178).

2.- Efélides: Son manchas café con leche de pequeño tamaño (30)(178). Para CARTON (41), hay papilas alargadas, ensanchadas, con su extremidad inferior en forma de porra, con numerosos melanocitos y acúmulo de pigmento.

MICROSCOPIA ELECTRONICA: Los datos ultraestructurales revelan: melanocitos con núcleo dentado, con grandes nucleolos y cromatina evidente, agrupada junto al núcleo o rodeando al nucleolo. Numerosas mitocondrias grandes, escasos ribosomas aislados, vesículas recubiertas por pequeñas gotas lipídicas de variable densidad, y dendritas bien desarrolladas. Abundantes filamentos de 90-100 Å (178), más evidentes cuando la célula está en reposo (339). Hay melanosomas gigantes en su interior, al igual que en los queratinocitos (1)(17)(21) (174)(395), y macrófagos en la dermis. (257).

JIMBOW (174), distingue en los melanocitos cuatro tipos de gránulos densos, rodeados por membrana:

I.- Gránulos elipsoidales pequeños, los más numerosos. Son melanosomas normales, con estructuras laminares y estriaciones regulares en diferentes fases de maduración:

- Estadio I: Vesícula esférica delimitada por membrana, que contiene tirosinasa, y una matriz proteica estriada de clara periodicidad. No contiene melanina (339).

- Estadio II: Organela oval y de mayor tamaño. La matriz estriada puede presentar puentes transversales (339), sin que se observen depósitos melánicos (103).

- Estadio III: La estructura anterior está parcialmente borrada por melanina electrodensa (103)(339).

- Estadio IV: Organela electrodensa, sin estructura interna evidente, debido a la total melanización (103). Carece de tirosinasa (339).

II.- Gránulos esféricos pequeños, sin estructuras laminares, poseen fina sustancia granular, moderadamente densa, con el centro más denso.

III y IV.- Cuerpos esféricos o esferoidales gigantes, con cuerpos globulares densos, otros brillantes, gránulos finos y material amorfo muy electrodensa, son los denominados macromelanosomas.

Las cuatro formas corresponden a diferentes etapas evolutivas (174).

Según estadio de maduración, distribución y colocación, diferencia tres tipos de macromelanosomas:

A) Una capa central con cuerpos brillantes, embebidos en material amorfo electrodens.

B) Cuerpo central con material amorfo electrodens, capa de cuerpos globulares brillantes, embebidos en esta sustancia, y otra capa periférica con gránulos dispersos de moderada densidad.

C) Material amorfo electrodens rodeado de una capa muy compacta de pequeños gránulos densos.

El origen de los macromelanosomas no está claro. HORIKOSHI (160) y JIMBOW (175), postulan que los melanocitos comienzan en una melanogénesis aberrante, sintetizando vacuolas esféricas anormales, que se agrandarían por acumulación de cuerpos vesículo-globulares, y durante su acumulación, los melanosomas normales podrían ser incorporados dentro de los gránulos precursores de los macromelanosomas y degradados para participar en la síntesis de la matriz, bajo ciertas condiciones patológicas. Para NAKAGAWA (257), serían autolisosomas resultantes de la fusión de autofagosomas (conteniendo diverso número de melanosomas) con lisosomas primarios o secundarios. Los complejos melanosómicos, serían procesos autofágicos dentro de los melanocitos, los cuales, en ocasiones, producen macromelanosomas como cuerpos residuales.

Los macromelanosomas, pueden permanecer en los melanocitos o ser transferidos a los queratinocitos o a células de Langerhans en la epidermis, y a los macró-

fagos en la dermis, donde pueden aumentar de tamaño al unirse a otros heterolisosomas (257).

Según MARTUZA (226), el número de macromelanosomas es mayor en pacientes con Neurofibromatosis periférica que en los afectos en la forma central y en grupos de control. Con microscopía óptica, encontró que el 64% con Neurofibromatosis, tenía 11 o más por cada cinco campos de alta resolución.

Los macromelanosomas, han sido también observados en:

- Síndrome de Albright (17).
- Nevus melanocítico (194).
- Nevus spilus (193)(211).
- Síndrome lentiginoso múltiple (22)(279)(413).
- Lentigo simple (150).
- Lentiginosis profusa (84).
- Melanosis de Becker (23)
- Síndrome del nevus displásico (162).
- Manchas café con leche sin Neurofibromatosis (17).
- Piel normal (195).

3.- Tumores cutáneos y subcutáneos: Pueden ser de varios tipos (355). Derivan de los nervios periféricos. Debido a la dificultad en identificar los elementos celulares de éstos nervios, tanto con microscopía óptica como electrónica (204), existen distintas clasificaciones, que creemos oportuno incluir aquí: TABLA I.

TABLA I

NOMENCLATURAS DE LOS TUMORES BENIGNOS DE LA VAINA NERVIOSA

HAFERKAMP, 1.960	RUSSEL, RUBINSTEIN, 1.971	KRUCKE, 1.974	LEVER, 1.975
NEURINOMA	SCHWANOMA	NEURINOMA	NEURILEMMOMA
NEUROFIBROMA ENCAPSULADO	NEUROFIBROMA	TIPO I NEUROFIBROMA PLEXIFORME	NEUROFIBROMA
NEUROFIBROMA DIFUSO NEUROFIBROMA PLEXIFORME		TIPO II NEUROFIBROMA DIFUSO	
		TIPO III NEUROFIBROMA CON CORPUSCULOS TACTILES	
NEURINOMA ARGIROFILICO			
		MIXOMA	

Estos tumores, pueden desarrollarse a partir de cualquiera de ellos: Células de Schwann, células perineurales y fibroblastos (90), no habiendo acuerdo entre diferentes autores sobre el principal componente celular, para algunos la célula de Schwann (102)(407), y las células perineurales para otros (90)(204)(205).

La presencia de proteína S-100, se ha utilizado en los últimos años, para diferenciar la células de Schwann. Esta proteína se aisló en el SNC de mamíferos, permaneciendo su función desconocida. Se ha detectado en astrocitos (232)(293), oligodendrocitos y neuronas (142)(164)(377), y fuera del SNC, en las células de Schwann (356), melanocitos, siendo marcador específico de ambos (369), y tumores: neurinomas, melanomas malignos (16)(409) y mioblastomas de células granulosa (369).

En la Neurofibromatosis, encontramos distintos tipos de neurofibromas múltiples, que han sido clasificados de la siguiente forma (88):

a.- Localizado: El más común. Macroscópicamente, son tumores blanco-grisáceos, localizados en dermis, tejido celular subcutáneo y en tejidos blandos profundos, cuyas características clínicas, han sido reseñadas (26):

Benignos, no encapsulados pero bien delimitados (21)(88). Varían según diferencias cuantitativas en su contenido celular, mucina y colágeno (204). Contienen

haces entrelazados de células elongadas, núcleo ondulado, oscuro y proyecciones celulares alambriiformes. Se asocian íntimamente con haces filamentosos de colágeno, y a pequeñas cantidades de material mucoso que separa las células y el colágeno (88)(90). En el estroma hay mastocitos (165), linfocitos y en ocasiones células xantomatosas (88).

Subvariantes menos frecuentes:

- Muy celular: Células de Schwann dispuestas en una matriz colágena más uniforme, sin mucosustancias. Las células forman fascículos, espirales, o adoptan un patrón verticilado. Pueden demostrarse pequeños cilindroejes (88).

- Mixoide: Lagos de mucopolisacáridos ácidos con células de Schwann espaciadas. Se observan pequeñas áreas de diferenciación organoide: Cuerpos de Wagner-Meissner (88).

A veces, hay cierto polimorfismo nuclear que no indica malignidad (21).

b.- Plexiforme: Para algunos patognomónico de la enfermedad (31)(143). Macroscópicamente, son nódulos mal definidos, subcutáneos, con masas tortuosas de gruesas ramas nerviosas expandidas, seccionadas en varios planos (88) con signos de degeneración mucosoide en algunas áreas, mientras otras muestran estructura endoneural normal, conteniendo numerosas fibras mielínicas y amielínicas (204).

A veces, las células se desprenden fuera de

los nervios, hacia tejido blando, estando envuelto el tumor por un fondo neurofibromatoso (88).

En estadios iniciales, hay un aumento de la matriz endoneural en los nervios, que separa los pequeños fascículos nerviosos. En etapas tardías, las fibras nerviosas son reemplazadas por proliferación aislada de células de Schwann, mezcladas con gruesos haces de colágeno céreo. Pueden observarse axones pequeños mediante tinciones especiales (88). Lesiones similares pueden observarse en los pequeños nervios dérmicos (88).

En ocasiones, existe cierto pleomorfismo nuclear. La presencia de imágenes mitóticas, indica malignización (88).

c.- Difuso: Macroscópicamente, se observa un engrosamiento del tejido celular subcutáneo entre la fascia superficial y la dermis, por un tejido grisáceo firme.

Mal definidos, se diseminan entre los tabiques de tejido conectivo y las células adiposas. Infiltra, pero no destruye. Está formado por células de Schwann y tejido conectivo (204). Matriz muy uniforme de fino colágeno fibrilar, que lo diferencia del neurofibroma localizado, y las células de Schwann, son menos alargadas que en éste, de contorno fusiforme o redondeado, suspendidas en la matriz. Las capas del tumor, contienen ramilletes de cuerpos de Meissner, dato característico (88).

d.- LASSMAN (204), describe otro tipo: neurofibroma argirofílico: áreas de tumor endoneural - like neurofibroma

plexiforme, junto con áreas tumorales de crecimiento difuso. Con la impregnación de plata, se aprecian células argirofílicas y prolongaciones celulares. Los fascículos nerviosos de la parte plexiforme, se caracterizan por amplios engrosamientos densos del perinervio. En el endonervio, áreas ensanchadas con degeneración mucedo. En ambas, fibras nerviosas mielínicas y amielínicas.

Microscopía electrónica: En los neurofibromas, se han descrito los siguientes componentes (90)(204):

- Células de Schwann: rodeadas por una membrana basal continua, núcleo redondeado u oval, cantidad variable de citoplasma, y con frecuencia largas prolongaciones celulares finas. Escasas organelas citoplásmicas, con predominio de las mitocondrias. A veces, haces de pequeños filamentos intracitoplásmicos.

- Células perineurales: Células fusiformes, con finas prolongaciones celulares bi o tripolares. Núcleo alargado, en forma de cigarro. El citoplasma perinuclear contiene numerosas mitocondrias, pequeños contornos de R.E.R, ribosomas y aparato de Golgi bien desarrollado. En las prolongaciones celulares, microfilamentos y microtúbulos aislados, y vesículas picnóticas. Membrana basal externa continua (79)(204) o discontinua (90) (412). No hay formaciones mesaxón-like . Hay pequeñas uniones densas entre células adyacentes (90)(412).

- Estroma: Compuesto por material fibrogranular con algunos haces de fibras colágenas. Pequeños vasos sanguíneos, rodeados por pericitos fusiformes (90). Pueden identifi-

carse mastocitos, linfocitos y fibroblastos escasos con prominente R.E.R y ausencia de membrana basal (90).

- Fibras nerviosas mielínicas y amielínicas.

No hay acuerdo entre el tipo celular predominante. Para algunos, serían células de Schwann (204)(407), y para otros células perineurales (90)(205). WEISER (412), describió un neurofibroma tipo corpúsculos de Pacini, formado por células perineurales, también encontradas por HOLCK (152) en la elefantiasis neuromatosa.

Para ERLANDSON (90), hay células intermedias, que carecen de vesículas picnóticas y de membrana basal bien definida. Serían células perineurales neoplásicas modificadas (90).;

Con técnicas de inmunohistoquímica y electroforesis, se han encontrado: proteínas de membrana basal (tipo IV, laminina, nidogen), colágeno tipo I, III, IV, V (105)((119)(289)(408), VI (105) formados por las células de Schwann y fibronectina por los fibroblastos (105)(289).

Los tipos I y III, componen la matriz tumoral, varía la proporción entre ellos según la zona (119)(289), predominando el tipo I en el epineuro y el tipo III en el perineuro. En el endoneuro, hay tipo IV, y en menor proporción III y I. Hay tipo IV, en la membrana basal de las células de Schwann (119), apareciendo éste en el estroma con un patrón parcheado (119)(289). En los vasos sanguíneos existe tipo III, IV y V, (119), aunque PELTO-

NEN (289), no encuentra el III. El tipo V, se distribuye de forma similar al tipo IV (289) pero por fuera de la membrana basal (119). La fibronectina se localiza en las zonas donde hay colágeno tipo I y III, con mayor intensidad en las paredes vasculares y perineuro (289).

El colágeno tipo IV, junto con la proteína S-100, ayudan a diferenciar los diferentes componentes celulares de la tumoración (290): El tipo IV, es positivo en las células de Schwann y en las perineurales, y la proteína S-100, sólo en las células de Schwann (290)(369)(414), siendo ambas negativas en los fibroblastos.

También en cultivos celulares se han observado anomalías en el crecimiento de los fibroblastos, disminuye para algunos (428), y para otros está aumentado (196). Las células fusiformes en cultivo, parecen células de Schwann (197).

El neurotransmisor a nivel de los axones es la norepinefrina (329).

4.- Neurinomas o schwannomas: No usuales (1), se han descrito con diferente frecuencia (30)(88)(167)(291)(373). Tumores benignos, encapsulados, derivan de la vaina de Schwann de los nervios periféricos (21)(76). Fácilmente enucleables, estando el nervio pegado al tumor.

Se localizan en zonas flexoras de brazos y piernas, muñecas, vísceras, y nervios craneales (167), y su tamaño varía de 2 a 4 cm. (167).

Pueden observarse quistes, hemorragias, células inflamatorias y delicadas fibras de colágeno.

En éstas áreas, se hacen más evidentes grandes vasos irregulares, espaciados, característicos del neurilemmoma (88).

HARKIN (143) describe dos tipos más: schwannoma viejo y schwannoma celular. Se caracterizan por hiper celularidad y frecuentes células atípicas que tampoco indican malignidad.

Ultraestructuralmente, el neurilemmoma consiste casi exclusivamente de células de Schwann, recubiertas por una membrana basal que consiste en material electrodens, que se ubica en grupos redundantes entre las células, junto con colágeno típico y largos espacios. El citoplasma contiene un núcleo aplanado, ocasionalmente invaginado, miofibrillas, algunos lisosomas y mitocondrias dispersas (88). En las áreas B de Antoni, mayor número de lisosomas, mielina, y la lámina basal está fragmentada, que sugiere se trate de una degeneración de las anteriores.

5.- Neurofibromas malignos: Macroscópicamente, son de mayor tamaño, ovales y pseudoencapsulados, formando masas fusiformes dentro de los grandes nervios. Consistencia blanda o firme, presentan al corte una coloración blanca o parduzca. Las zonas de necrosis y las hemorragias, son frecuentes.

Están formados por células fusiformes, parecidas a las células de Schwann, que presentan irregularidades nucleares y figuras de mitosis típicas y atípicas.

El tumor se encuentra envuelto en un patrón verticilado,, con vasos sanguíneos huecos de finas paredes, proliferación celular perivascular y abundante estroma mixoide con numerosos mucopolisacáridos ácidos, hialuronidasa sensitivos (133).

6.- Myxogliomas del endonervio: Raros (21).

Tumores benignos, se distinguen por abundante matriz mucóide. Lobulados, se extienden por la dermis e invaden hipodermis. Formado por células estrelladas, y rodeadas por tejido fibroso, comparable con el perineuro. Con frecuencia se observan células gigantes multinucleadas, diseminadas por todo el tumor (21)(190).

7.- Otros tumores no cutáneos:

a.- Ganglioneuromas: Tumores bien delimitados, esféricos u ovales, coloración pardo claro, consistencia firme. Al corte, apariencia jugosa, homogénea, blanquecina, brillante y fasciculado. En la cuarta parte hay calcificaciones.

Pueden encontrarse todos los elementos que componen los ganglios linfáticos maduros, pero en proporciones anormales.

Las células ganglionares, está aisladas o agrupadas en islotes, casi siempre calcificadas, y en ocasiones se distinguen nódulos de Nissl.

La microscopía electrónica confirma la naturaleza madura de éstas células (190).

b.- Neuroblastoma: Tumores mal delimitados, irregularmente encapsulados, lobulados, blandos, de coloración rojo vinoso o parduzca. Las zonas quísticas son raras, siendo comunes edema, necrosis, hemorragias y calcificaciones. El estroma es pobre, con gran cantidad de capas celulares en las cuales no siempre son numerosas las mitosis. Células pequeñas, linfocíticas, redondeadas u ovales, con núcleo redondeado o estriado, muy cromatínico y ocasionalmente múltiple.

MISUGI y MISUGI (246)(247) observaron pequeñas granulaciones limitadas por membrana dentro de las células tumorales, comparables a gránulos de catecolaminas, y grandes cuerpos heterogénicos, conteniendo pequeños gránulos secretorios.

c.- Meningiomas: Hay dos tipos principales, a veces asociados.

- Meningocítico o epitelial: Cordones o grupos de células mal definidos, citoplasma abundante, eosinófilo, núcleo grande, redondo u oval. Las células se agrupan en capas concéntricas, o se disponen alrededor de los vasos. (190).

- Fibroblástico: Proliferación de células fusiformes, alargadas, citoplasma eosinifílico y a veces límites mal definidos. Forman haces entrecruzados, en espiral, muy característicos. Los vasos presentan engrosamientos es-

clerohialinos en la pared (190).

d.- Glioma óptico: Astrocitomas o espongioblastomas polares, varían con la edad (268).

Están rodeados por una hiperplasia aracnoidal, compuesta por células tumorales del nervio óptico en el espacio subaracnoideo, con proliferación secundaria meningotelial y fibrovascular de la trabécula aracnoidal, al ser invadida por los astrocitos del tumor (371).

Hay fibras de Rosenthal, micro y macroquistes, y filamentos citoplásmicos en las células tumorales.

Con microscopía electrónica, se distinguen: astrocitos tumorales, fibroblastos, fibras colágenas, y células meningoteliales (371).

8.- Nódulos de Lisch: Hamartomas pigmentados del iris (76)(314). Intraestromales, con límites mal definidos, que a menudo muestran melanófagos diseminados.

Están constituidos por células alargadas con finas prolongaciones dendríticas entremezcladas con células redondas, gruesas. El núcleo es redondeado u oval, uniforme, y el citoplasma alargado.

Los datos ultraestructurales revelan células melanocíticas con numerosos filamentos citoplásmicos, grupos de ribosomas, mitocondrias alargadas diseminadas, escasas inclusiones lipídicas y filas de microvesículas de pinocitosis. Número variable de melanosomas inmaduros, con gránulos de 0,1 a 0,3 nm. Los melanófagos de la periferia,

contienen melanosomas completos, con vacuolas fagocíticas con gránulos tipo melanosoma uveal-like. En ocasiones, grandes gránulos esferoidales del epitelio pigmentado del iris (294). Esto hace presumible su origen neural (214)(294).

9.- Lesiones digestivas: Los tumores suelen ser neurofibromas.

La displasia neuronal intestinal, causante de megacolon, presenta disminución de neuronas argirofílicas en el plexo mientérico, agrandamiento y deformidad, de las mismas, aumento de las fibras nerviosas y del tamaño de los tractos nerviosos; proliferación de neuronas y fibras nerviosas en músculo liso y en submucosa; y proliferación de fibras nerviosas en áreas focales de la lámina propia (97).

10.- Lesiones vasculares: Se han descrito cuatro tipos (99)(307)(308):

a.- Puramente de la íntima: marcada proliferación en la íntima de células fusiformes (presumiblemente células de Schwann), agrupadas en capas concéntricas.

b.- Intima avanzada: Transformación fibrosa de la íntima y proliferación de células fusiformes.

c.- Forma aneurisma de la íntima: marcada engrosamiento fibrohiálico de la misma.

Estas formas, afectan a las arterias grandes. Hay adelgazamiento irregular y desaparición de la túnica

ca muscular. Las capas elásticas está, fragmentadas de forma irregular, engrosadas y plegadas, permitiendo la formación de pequeñas aneurismas.

d.- Tipo nodular: nódulos compuestos por células fusiformes entre la media y la adventicia (144).

Puede haber más de un tipo de lesión, así como formas intermedias (335).

En las venas, colagenización de la adventicia, e hiperplasia de fibras musculares lisas en la media (309).

10.- Lesiones pulmonares: Alveolitis fibrosante: engrosamiento de las paredes alveolares por material amorfo e infiltrado celular.

11.- Adenomas: Todos los tumores, aunque aparenten ser distintas entidades, tienen características que reflejan su origen común, en base a su morfología, función y carácter evolutivo (19).

Macroscópicamente, son redondeados, muy vascularizados, encapsulados y de color amarillo. La cápsula está invadida por el tumor, sin indicar malignidad.

Se distinguen por su carácter difuso: formas multifocales.

Con microscopía óptica, todos los tumores tienen aspecto endocrino en mayor o menor grado. Las células se agrupan en cordones, sólidos o huecos con microcavidades, separados por tractos fibrosos esclerohialínicos y abundantes capilares o plexos sinuosos. Las células, a

menudo son acidófilas, con citoplasma granular. Núcleo regular, redondeado u oval, y raras veces distrófico.

Es importante el estroma amiloidótico. PEARSE (287) y POLACK (301) lo han llamado "apumyloid". Se ha observado en: carcinoma medular de tiroides (287), feocromocitoma (282), carcinoide bronquial (18), en tumores en islotes de páncreas, en particular los insulinomas (370) y en el paraganglioma parotídeo (36).

DIAGNOSTICO:

Es fundamentalmente clínico. Las dificultades se plantean en la infancia, pues los neurofibromas surgen en la pubertad (315). Para CROWE (58), la presencia de seis o más manchas de 1,5 cm. de diámetro en adultos, y de cinco en niños (419), es característico. La aparición de neurofibromas confirma el diagnóstico.

Mayores problemas plantean las formas incompletas (frustradas), con pocas o ninguna mancha, y ausencia de tumores cutáneos en la adolescencia, lo que permite que no se detecte la enfermedad hasta pasados muchos años. En el 4,5% de los pacientes, los signos se desarrollan a partir de los 36 años, y un 18% acuden por motivos estéticos, desconociendo la enfermedad (30).

La forma central, con neurinomas acústicos bilaterales, o neurofibromas craneales o espinales, se acompaña de pocas lesiones cutáneas (1), dificultando el diagnóstico.

Para RICCARDI (312), el criterio diagnóstico es el siguiente:

- 1) Múltiples manchas café con leche, con efélides en axilas, generalmente.
- 2) Nódulos de Lisch.
- 3) Neurofibromas cutáneos - areolares.
- 4) Otros neurofibromas o neoplasias de la cresta neural.
- 5) Pseudoartrosis congénita.
- 6) Cifoescoliosis cervicotorácica.
- 7) 1º relativo con dos o más de los anteriores.

Ayudar a realizar el diagnóstico los siguientes medios (355):

- a.- Historia familiar completa (1)(101)(355).
- b.- Biopsias cutáneas (Neurofibromas; manchas café con leche (106)(355).
- c.- Exploración radiológica completa: extremidades, columna vertebral, que incluye proyecciones laterales (escoliosis, quistes periósticos) (155).
- d.- Rx. de cráneo visualizando el agujero óptico (Tumor cerebral) (355).
- e.- TAC cerebral, incluido órbita, quiasma óptico y oído interno (10)(106)((169)(355)(402). TAC troncos nerviosos (64).
- f.- Resonancia magnética nuclear (RNM) (283).

g.- Rx. de tórax (fibrosis intersticial, quistes subpleurales).

h.- EEG.

i.- ECG.

j.- Tránsito intestinal y enema opaco (adultos) (106).

k.- Test psicológico y valoración capacidad intelectual.

l.- Control tensión arterial. Si está elevada: pielografía intravenosa, arteriografía renal (estenosis de la A. renal) y catecolaminas urinarias (355).

m.- Mielograma, si hay agrandamiento de los agujeros intervertebrales.

n.- Exploración oftalmológica: fondo de ojo (atrofia óptica, facomas) agudeza visual, campimetría, y nódulos de Lisch (76)(268)(270)(314).

o.- Determinaciones hormonales.

p.- Exploración O.R.L: audiometría (106)(188).

FORMAS CLINICAS: Se distinguen:

1.- Periférica: Es la forma clásica.

2.- Central: Establecida recientemente como entidad (427). Se caracteriza por neurinomas bilaterales del acústico, una o más manchas café con leche o neurofibromas subcutáneos. No se han hallado nódulos de Lisch, y existen diferencias en la composición del Factor de crecimiento nervioso con la forma anterior (183).

c.- Segmentaria: Manchas café con leche, neurofibromas cutáneos e incluso intraabdominales o intra-orácicos, limitados a un segmento corporal (277)(415), casi siempre el superior, con afectación de la extremidad del mismo lado, respetando cabeza y cuello. Probablemente se deba a una mutación postcigótica (106)(314).

d.- Formas frustradas: Manchas café con leche aisladas, (314), o manifestaciones viscerales sin alteraciones cutáneas.

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

Es imprevisible (21)(83). La enfermedad es progresiva, y el poder blastomatoso muy variable (21)(76).

La degeneración maligna, es frecuente (192)(341)(365)(418), entre un 3% (149) y 29% (41)(66).

Otros autores, creen que los tumores malignos son primitivos, desarrollados a partir de islotes de células que quedaron en un estado de determinación, debido a un defecto de inducción (6).

El potencial blastomatoso puede manifestarse en cualquier momento, en especial tras la acción de factores carcinogénicos (21)(235). Para HAI'EZ (137), habría una inestabilidad cromosómica que lo facilitaría.

Los problemas graves de la enfermedad, aparecen en función de la edad, con dos picos, uno alrededor de los 10 años, y el otro entre los 36-50 años (96)(310)

La forma severa en niños, a menudo cursa con tumores cerebrales, convulsiones, retraso mental, ceguera e hidrocefalia (96)(310), y muerte antes de los 15 años.

Los adultos, presentan un 20% de posibilidades de desarrollar malignidad, en particular derivados de la cresta neural (96), aumentando a partir de los 50 años.

La muerte sobreviene por neoplasias del Sistema nervioso central (1).

Otros tipos de cáncer, también son más frecuentes en éstos pacientes: melanomas, cáncer de tiroides y cáncer de mama.

El embarazo agrava la enfermedad: desarrollo de tumores, hipertensión, retraso en el crecimiento uterino, oligohidramnios, hemorragias masivas, parálisis y agravación de los síntomas (5)(7)(15)(87)(122)(183), pudiendo ser la causa, un factor de crecimiento anormal (182)(244).

Para HALL (138) y MILLER (244), la enfermedad es más grave si la herencia es materna, opinión no corroborada por otros autores (37)(283)(314).

TRATAMIENTO:

No existe tratamiento eficaz de la enfermedad.

Quirúrgico (1)(2)(21)(33)(62)(78)(83)(106)(113)(183)(208)(325)(388), en los tumores de cualquier localización que produzcan síntomas o condicionen riesgo vital.

Para los neurofibrosarcomas, extirpación en bloque, radiaciones y quimioterapia (372).

Resultan imposible de extirpar en su totalidad, a causa de su elevado número, por lo que sólo se realiza en los que adquieren gran tamaño o producen problemas funcionales.

Para algunos autores, habría que evitar todo tratamiento quirúrgico, incluidas las biopsias, por malignización tras la extirpación (41), aunque los últimos estudios realizados, no lo confirman (21).

El consejo genético, es de gran valor para la prevención de la enfermedad (34)(314).

OBJETIVOS

- 1.- Prevalencia de la Enfermedad en nuestro medio.
- 2.- Número de manchas café con leche y su correlación con el Síndrome cutáneo.
- 3.- Incidencia y edad de aparición de los diferentes tumores.
- 4.- Valor diagnóstico de los Nódulos de Lisch y su relación con el Síndrome cutáneo y visceral.
- 5.- Frecuencia de las lesiones óseas y viscerales.
- 6.- Estudio de las células melánicas, pigmentación epidérmica e influencia del desarrollo.
- 7.- Presencia y origen de los denominados macromelanomas.
- 8.- Por medio de la Microscopía Electrónica y la aplicación de la Inmunoperoxidasa (Proteína S-100), estudiar los elementos celulares que forman los neurofibromas.
- 9.- Clasificarlos según los criterios de ENZINGER (88).
- 10.- Intentar establecer una correlación clínico-patológica de los tipos de neurofibromas.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Estudiamos 46 pacientes de Neurofibromatosis de VON RECKLINGHAUSEN, que hemos tenido oportunidad de ver en el Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio.

Para obtener ésta muestra, nos pusimos en contacto con todos los pacientes atendidos en nuestro Departamento desde 1.955, y los atendidos en Otros Departamentos y Servicios de éste Hospital, de acuerdo con los datos facilitados por el Servicio de Documentación Clínica de éste Centro, desde 1.978. En total fueron 54 pacientes, de los cuales vinieron a revisión 20. Los 26 restantes, acudieron por primera vez a nuestras consultas, durante la realización del presente trabajo.

En todos ellos, seguimos la siguiente metodología:

- 1.- Filiación: Nombre, edad, sexo. Natural.
- 2.- Edad al consultar 1ª vez.
- 3.- Antecedentes familiares: padre. madre u otros miembros de la familia.
- 4.- Antecedentes personales.
- 5.- Estatura. Seguimos las Tablas de crecimiento de TANNER.
- 6.- Clínica: Realizamos exploración detallada:
 - Cutánea, incluida biopsia de fibromas molluscum, neurofibromas, tumores subcutáneos, y manchas café con leche.
 - Neurológica, en el Servicio de Neurología de éste Hospital.

- Oftalmológica, en el Servicio de Oftalmología. Se hizo especial relieve en el estudio de los Nódulos de Lisch, y fondo de ojo. Los Nódulos de Lisch, se observaron mediante Biomicroscopía de polo anterior con lámpara de hendidura ZEISS, entre 12 a 20 aumentos.

- Psiquiátrica: valorando la capacidad intelectual mediante los test de WAIS y WISC. Se realizaron en el Departamento de Psiquiatría.

- O.R.L., incluída audiometría, por el Departamento de O.R.L.

- Visceral.

De forma sistemática, se realizaron las siguientes exploraciones complementarias: Hemograma, SMA-12, orina, aclaramiento de creatinina, determinación de T_3 y T_4 , excreción de catecolaminas y de ácido vanil mandélico en orina de 24 h., ECG, EEG, Rx. de esqueleto, TAC cerebral que incluía: órbita, quiasma óptico y oído interno, tránsito intestinal y enema opaco.

7.- Tratamiento.

8.- Evolución.

Las historias clínicas las exponemos en dos protocolos, uno el A, y el B, que se realizó para estudio mediante ordenador, completándose ambos.

Los datos obtenidos fueron procesados en el Servicio de Documentación Clínica.

Protocolo A

OBSERVACION nº:

1.- FILIACION:

2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ:

3.- ANTECEDENTES PERSONALES:

4.- ANTECEDENTES FAMILIARES:

5.- ESTATURA:

6.- CLINICA:

6.1.- LESIONES CUTANEAS:

- Manchas café con leche:

- Efélides:

- Fibromas molluscum:

- Neurofibromas:

- Tumores subcutáneos:

- Tumores "Royal":

- Prurito:

- Otras:

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS:

- Síndrome neuropsíquico:
 - Cefaleas:
 - Tumores cerebrales:
 - Convulsiones:
 - Retraso mental:
 - Alteraciones EEG:
 - Alteraciones auditivas:
 - Alteraciones del lenguaje:
 - Alteraciones oftalmológicas:
 - Otras:
- Síndrome visceral:
 - Alteraciones digestivas:
 - Alteraciones cardio-circulatorias:
 - Alteraciones renales:
 - Alteraciones endocrinas:
- Alteraciones óseas:

6.3.- ASOCIACIONES:

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

8.- TRATAMIENTO:

9.- EVOLUCION:

PROTOCOLO BOBSERVACION n°:

EDAD.- 1: 0-10 años; 2: 11-20; 3: 21-30; 4: 31-40; 5: 41-50;
6: 51 en adelante.

SEXO.- 1: Varón; 2: Hembra.

ANTECEDENTES FAMILIARES.- 1: Padre; 2: Madre; 3: Otros; 4: No.

ESTATURA.- 1: Baja; 2: Normal; 3: Alta.

MANCHAS CAFE CON LECHE.- 1: Si; 2: No.

- EDAD APARICION.- 1: Congénitas; 2: 1ª Década; 3: 2ª Déc.;
4: 3ª Déc.; 5: 4ª Déc.; 6: 5ª Déc. en adelante.

- NUMERO.- 1: Menos de cinco; 2: 6-10; 3: 11-20; 4: Más de 20.

- TAMAÑO.- 1: Cinco mm.; 2: 6-10 mm.; 3: 1-2 cm.; 4: Mayor
2 cm.; 5: Mayor 10 cm.

- LOCALIZACION.- 1: Tórax; 2: Abdomen; 3: R. Dorsal; 4: R.
lumbar; 5: Raíz extremidades; 6: Extremi-
dades.

EFELIDES.- 1: Axilas; 2: Ingles; 3: Generalizadas; 4: No.

FIBROMAS MOLLUSCUM.- 1: Si; 2: No.

- EDAD APARICION.- 1: Congénitos; 2: 1ª Década; 3: 2ª Déc.;
4: 3ª Déc.; 5: 4ª Déc.; 6: 5ª Déc.; en
adelante.

- NUMERO.- 1: Hasta cinco; 2: 6-10; 3: 11-20; 4: Más de 21.

- TAMAÑO.- 1: 0,5 cm.; 2: 1 cm.; 3: 2 cm.; 4: hasta 5 cm.,
5: Mayor 5 cm.

- LOCALIZACION.- 1: Tórax; 2: Abdomen; 3: R. Dorsal; 4: R.

- lumbar; 5: Raíz extremidades; 6: Extremidades.
- NEUROFIBROMAS.- 1: Si; 2: No.
- EDAD APARICION.- 1: 1ª Década; 2: 2ª Déc.; 3: 3ª Déc.;
4: 4ª Déc.; 5: 5ª Déc. en adelante.
- NUMERO.- 1: Hasta cinco; 2.- 6-10; 3.- 11-20; 4: Más de 21.
- TAMAÑO.- 1: 0,5 cm.; 2: 1 cm.; 3: 2 cm.; 4: Hasta 5 cm.;
5: Mayor de 5 cm.
- LOCALIZACION.- 1: Tórax; 2: Abdomen; 3: R. Dorsal; 4: R.
Lumbar; 5: Raíz extremidades; 6: Extremi-
dades.
- TUMORES SUBCUTANEOS.- 1: Si; 2: No.
- EDAD APARICION.- 1: 1ª Década; 2: 2ª Déc.; 3: 3ª Déc.;
4: 4ª Déc.; 5: 5ª Déc. en adelante.
- NUMERO.- 1: Hasta cinco; 2: 6-10; 3: 11-20; 4: Más de 21.
- TAMAÑO.- 1: 1 cm.; 2: 2 cm.; 3: Hasta 5 cm.
- LOCALIZACION.- 1: Extremidades; 2: Intercostales; 3: Ge-
neralizados.
- TUMORES ROYAL.- 1: Si; 2: No.
- EDAD APARICION.- 1: Congénitos; 2: 1ª Déc.; 3: 2ª Déc.;
4: 3ª Déc.; 5: 4ª Déc. en adelante.
- NUMERO.- 1: Uno; 2: Más de uno.
- LOCALIZACION.- 1: Nuca; 2: Tórax; 3: Espalda; 4: Extremi-
dades.
- PRURITO.- 1: Si; 2: No.
- MANCHAS ACROMICAS.- 1: Si; 2: No.
- ANGIOMAS.- 1: Si; 2: No.

- OTROS.- 1: Si; 2: No. U
- CEFALEAS.- 1: Frontales; 2: Occipitales; 3: Fronto-occipitales;
4: Otras; 5: No. U
- TUMORES CEREBRALES.- 1: Si; 2: No. U
- CONVULSIONES.- 1: Si; 2: No. U
- CAPACIDAD INTELECTUAL.- 1: Inferior normal; 2: Normal baja;
3: Normal. U
- ALTERACIONES EEG.- 1: Si; 2: No. U
- ALTERACIONES AUDITIVAS.- 1: Hipoacusia de percepción; 2: Hipo-
acusia de conducción; 3: Mixta; 4: No. U 76
- ALTERACIONES DEL LENGUAJE.- 1: Si; 2: No. U
- ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS.- 1: Nódulos de LISCH; 2: Gliomas;
3: Otros; 4: No. UUUUU
- OTRAS ALTERACIONES NEUROLOGICAS.- 1: Si; 2: No. U
- ALTERACIONES DIGESTIVAS.- 1: Estreñimiento; 2: Otras; 3: No. UUU 86
- ALTERACIONES CARDIO-CIRCULATORIAS.- 1: Alteraciones ECG;
2: Hipertensión; 3: Hipotensión; 4: Otras; 5: No. UUUUUU
- ALTERACIONES RENALES.- 1: Si; 2: No. U
- ALTERACIONES PULMONARES.- 1: Si; 2: No. U
- ALTERACIONES ENDOCRINAS.- 1: Hipofisarias; 2: Tiroideas;
3: Pancreáticas; 4: Suprarrenales; 5: No. UUUUUU
- ALTERACIONES OSEAS.- 1: Escoliosis; 2.- Cifoescoliosis; 3: Le-
siones líticas; 4.- Macrocefalia; 5.- Otras alt. craneales;
6: Arqueamiento huesos largos; 7: Otras; 8: No. UUUUUUUUUU

Estudio histológico: Se realizó biopsia sistemática de manchas café con leche, fibromas molluscum, neurofibromas y tumores subcutáneos, exceptuando a los niños menores de 10 años.

Se realizaron mediante bisturí BP , y punch de diferentes diámetros, previa anestesia local de mepivacaína H-CL al 2/1.000.

Para el estudio de las manchas café con leche, seleccionamos 18 pacientes, nueve menores de 20 años, y nueve mayores, de acuerdo con el material obtenido, a los cuales aplicamos las Técnicas de Hematoxilina-Eosina y Fontana.

Basamos su estudio en los siguientes parámetros: pigmentación, presencia de células claras basales, incontinencia pigmenti e hiperplasia de crestas interpilares.

Su protocolo de estudio, fue el siguiente:

1.- Pigmento melánico, a nivel epidérmico, según cantidad y situación:

-: Ausencia.

+: Pigmentación limitada a la capa basal.

++: Coloración más intensa y alcanza dos - tres capas celulares del cuerpo mucoso de Malpighio.

+++ : Mayor intensidad y alcanza estratos más altos.

2.- Presencia de células claras basales:

+: Normal.

++: Discreta hiperplasia.

+++ : Hiperplasia marcada.

3.- Incontinencia pigmenti:

- : Ausencia.

+ : Presencia, pero escasa.

++ : Marcada.

4.- Hiperplasia de crestas interpapilares:

- : Ausencia.

+ : Presencia

Se realiza microscopía electrónica de transmisión en nueve casos, previa selección de los cortes semifinos.

Para el estudio con microscopía óptica de las lesiones tumorales, seleccionamos 28 de ellas, a las que aplicamos las Técnicas de Hematoxilina-Eosina, Tricrómico de Masson y Eritrosina - Naranja G - azul de Toluidina.

Para el estudio ultraestructural, se realizaron cortes semifinos de todos los casos, seleccionándose siete por presentar material adecuado.

Las piezas se prepararon de la siguiente forma:

1.- Microscopía óptica:

1.1.- Fijación: En líquido de Bouin y formol alcohol-acético.

LIQUIDO DE BOUIN

Agua destilada	600 c.c.
Formol al 40%	200 c.c.
Acido acético	40 c.c.
Acido pícrico	7 gr.

FORMOL-ALCOHOL- ACETICO:

Formol al 40%	100 c.c.
Alcohol al 70%	850 c.c.
Acido acético	50 c.c.

1.2.- Tinciones: Hematoxilina de Mayer, y Eosina para

 exámen de rutina. Fontana, para revelar la melanina en
 los melanocitos y células basales en las manchas café
 con leche. Eritrosina - Naranja G - Azul de toluidina,
 para revelar la metacromasia de los gránulos de los mas-
 tocitos en los neurofibromas. Tricrómico C de Masson, el
 colágeno toma color azul.

HEMATOXILINA DE MAYER

Cristales de Hematoxilina ..	1gr.
Agua destilada	1.000 c.c.
Yoduro sódico	0,2 gr.
Amoniaco	50 gr.

Acido cítrico 1 gr.
 Hidrato de cloral 50 gr.

Disolver en frío el amoníaco en agua, añadir la hematoxilina. Después yoduro sódico, ácido cítrico e hidrato cloral, agitando hasta la disolución.

SOLUCION DE EOSINA

Eosina alcohólica al 1%

Eosina Y hidrosoluble 1 gr.
 Agua destilada 20 c.c.

Añadir

Alcohol al 95% 80 c.c.

Obtención de la solución de eosina

Solución de Eosina alcohólica 1 parte.
 Alcohol 3 partes.

Antes de usarla se añaden 0,5 cc de ácido acético por cada 100 c.c. de colorante.

TECNICA DE HEMATOXILINA - EOSINA

- 1.- Desparafinar e hidratar:
 - 1.1.- Dos baños de xilol de tres minutos cada uno.
 - 1.2.- Dos baños de alcohol absoluto de 1-3 minutos cada uno.
 - 1.3.- Dos baños de alcohol al 95% de 1 - 3 minutos cada uno.
 - 1.4.- Lavado con agua 10 minutos.
- 2.- Colorear con hematoxilina de Mayer, 15 minutos.
- 3.- Lavado con agua corriente durante 20 minutos.
- 4.- Teñir con solución de Eosina, 1 - 2 minutos.
- 5.- Deshidratación:
 - 5.1.- Dos baños de alcohol 95% de dos minutos cada uno.
 - 5.2.- Tres baños de alcohol absoluto, dos minutos cada uno.
- 6.- Aclarar en xilol: tres cambios de dos minutos cada uno.
- 7.- Montaje en bálsamo Permount.

TECNICA DE ERITROSINA - NARANJA G - AZUL DE TOLUIDINA.

- 1.- Mordentado con solución de Lugol (Yodo metálico, 1 gr. yoduro potásico, 2 gr y agua destilada, 100 c.c.), 30 minutos.
- 2.- Decoloración con hiposulfito sódico al 5%.
- 3.- Lavado con agua.
- 4.- Colorear con solución de Eritrosina - Naranja G (Eri-

trosina, 0,2 gr., Naranja G, 1 gr. y agua 100 c.c.), 15 minutos, hasta tono rosa.

5.- Aclaramiento en agua.

6.- Solución acuosa de azul de toluidina al 1%, 1-2 min.

7.- Lavado con agua.

8.- Diferenciación con agua acetificada al 1 por 500, hasta color rosa.

9.- Deshidratación y montaje en bálsamo seco oxidado o parafina líquida.

TRICROMATICA DE MASSON

Se utilizan tres colorantes:

- a.- Azul celeste 2,5 gr.
 Sulfato férrico de amonio al 5% agua .. 500 c.c.
 Glicerina 70 ml.
- b.- Escarlata de Biebrich-fucsina ácida.
 Escarlata de Biebrich 1% en agua 90 ml.
 Fucsina ácida 1% agua 10 ml.
 Acido acético glacial..... 1 ml.
- c.- Verde claro:
 Verde claro 2% 50 c.c
 Acido acético 1% 50 c.c

TECNICA TRICROMICO DE MASSON

- 1.- Desparafinar e hidratar hasta la desaparición del color amarillo.
- 2.- Teñir con azul celeste-hemalumbre cinco minutos.
- 3.- Alcohol ácido al 1% hasta obtener tinción nuclear pura. Lavar con agua corriente durante 10 minutos.
- 4.- Aclarar con agua destilada y teñir con escarlata de Biebrich-fucsina ácida durante 1 minutos.
- 5.- Lavar con agua destilada.
- 6.- Acido fosfotúngstico al 5% en agua de 5 - 15 minutos.
- 7.- Se escurre y se tiñe con verde claro de 1 - 3 min.
- 8.- Enjuagar y aplicar ácido acético al 1% 1 - 3 minutos.
- 9.- Deshidratar y aclarar.

TECNICA FONTANA

- 1.- Desparafinar e hidratar.
- 2.- Lavar en agua destilada dos horas.
- 3.- Tratar con el líquido de Fontana en la oscuridad, y al abrigo del aire, durante 24 a 48 horas.
- 4.- Enjuagar abundantemente en agua destilada.
- 5.- Pasar al hiposulfito sódico en 30 segundos.
- 6.- Lavar en agua.
- 7.- Colorear con el verde de metilo.
- 8.- Lavar, deshidratar y montar.

Reactivos:

Complejo de Plata amoniacal

Se hace precipitar una solución acuosa de nitrato de plata al 5%: añadiéndole gota a gota amoníaco, hasta que el precipitado se disuelva, entonces se añaden unas gotas de nitrato al 5% en solución acuosa hasta que haya un enturbiamiento persistente. La solución no debe tener olor de amoníaco.

Dejar reposar la solución antes de emplear.

INMUNOHISTOQUIMIA

Aplicamos la Técnica INMUNOPEROXIDASA (Método PAP-Ac no marcado) para demostrar Proteína S-100 en los neurofibromas y células melánicas.

Como anticuerpo primario se utilizó: Immunoglobulina de conejo a COW S-100, y como anticuerpo secundario: swine immunoglobulins to rabbit Immunoglobulines PAP (rabbit).

TECNICA INMONOPEROXIDASA

- 1.- Fijación: Para estudios prospectivos fijar en BOUIN e incluir en parafina con control riguroso de la temperatura de la parafina ($\leq 60^{\circ}\text{C}$) y del baño de recogida de los cortes ($\leq 40^{\circ}\text{C}$ y secado (37°C) de los cortes.
- 2.- Desparafinar en dos baños de Xilol de 10 minutos cada uno, seguidos por un baño de xilol para limpieza y en un breve baño de alcohol absoluto para retirar el exceso de xilol.
- 3.- Deshidratar en un baño de alcohol absoluto de 5 minutos, seguido por dos breves baños de alcohol absoluto para limpieza.
- 4.- Inhibición de la actividad peroxidásica endógena por agua oxigenada al 1% en etanol de excelente calidad durante 30 minutos en un coplin.
- 5.- Lavar los portas de uno en uno en etanol al 96% .

- 6.- Hidratación progresiva: 2 x Etanol 100; 1 x Etanol 96; Etanol 80; Etanol 70; Etanol 50; Agua.
- 7.- Lavar los cortes en agua destilada durante 5 minutos.
- 8.- Lavado en PBS durante cinco minutos en un coplin, secar alrededor.
- 9.- Suero primario de conejo anti-humano (Ac. específico) a dilución 1/1.000 a 4^oC, durante 18-24 horas en atmósfera húmeda.
- 10.- Lavado en tres baños de PBS de 3 a 5 minutos cada uno.
- 11.- Anticuerpo secundario ó puente anti Ig G de conejo a dilución 1/100 durante 15-30 minutos.
- 12.- Lavado en tres baños de PBS de 3 a 5 minutos cada uno.
- 13.- Complejo P.A.P de conejo a dilución 1/100 durante 15 a 30 minutos.
- 14.- Lavado en P.B.S., tres baños de tres minutos cada uno.
- 15.- Revelado bajo control microscópico, con DAB 3 mgr en 10 ml. de PBS, adicionando una vez disuelta y filtrada de agua oxigenada comercial (al 30%) durante 10 minutos, interrumpiendo mediante baño de agua destilada una vez obtenida la coloración deseada (o al observar tinción de fondo).
- 16.- Lavado con agua destilada durante 1-3 minutos.
- 17.- Contrateñir con hematoxilina de Harris suave.
- 18.- Deshidratar, aclarar y montar en DPX.

2.- Microscopía electrónica: Biopsias de manchas café con leche, fibromas molluscum, neurofibromas, tumores subcutáneos y royal.

Las piezas se obtuvieron rápidamente para evitar autólisis.

2.1.- Fijación: En glutaraldehído al 2,5% y tetróxido de osmio al 1% en solución buffer de fosfato, ph 7,4.

Piezas en glutaraldehído a 4°C, 4 a 6 horas, lavadas después tres veces con solución buffer a 4°C y cortadas en fragmentos de 1 x 2 mm. Seguidamente refijación en tetróxido de osmio media hora y tres lavados rápidos con agua destilada.

2.2 Deshidratación: 1º.- A 4°C con acetona a 70% y acetona de uranilo al 1% toda la noche. 2º.- Acetona al 1% 30 minutos. 3º: A temperatura ambiente con óxido de propileno, 15 minutos.

2.3.- Inclusión: En epoxiresina de SPURR:

Dióxido de Vinilciclohexano 10 gr.
 Anhídrido Noneilsuccínico 26 gr.
 Eter diglicidílico de Propilenglicol.. 7 gr
 Dimetilaminoetanol.....0,4 gr.

2.4.- Cortes con ultramicrotomo (cuchillas de vidrio de 45^o), obteniendo preparaciones de 50 nanómetros de espesor, depositados sobre rejillas de cobre electrolítico de 300 mallas, sin recubrimiento de soporte.

2.5.- Tinción y contraste, primero con tetróxido de osmio y solución de acetato de uranilo-magnesio al 7,7% después. El contraste aumenta impregnando con solución de Reynolds (nitrato de plomo, 1,33 gr., citrato de sodio, 1,76 gr y agua desionizada, 30 c.c).

Documentación fotográfica: Máquina Minolta Sr T 101 en Mc Macroe ROKKOR-QF incorporado. Película Agfachrome 50 L professional, que utilizaba el Laboratorio fotográfico General del Hospital Clínico.

Para histología microscopio de investigación ORTHOPLAN con Vario-Tubo tipo 1 a 3,2 X y caja de lámpara de 500, 250 y 100. Microfotografías con dispositivos fotográficos LEITS. Película Kodack Ektachrome 50 EPY 135-6.

Estudio ultraestructural con microscopio electrónico JEOL Jem 100-B a 60 Kv. Placas Kodack electronimagen de 6,5 x 9 cm. para el registro fotográfico (Departamento de Anatomía Patológica, Prof. Nogales, de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada).

El tratamiento estadístico de los resultados obtenidos, se realizó en la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina.

Para ello se aplicaron:

1.- Intervalo de confianza para una proporción: Se ha utilizado la expresión:

$$p \in \frac{1}{n + (t_{\alpha})^2} \left\{ \begin{array}{l} (x \pm 0,5) + \frac{(\alpha)^2}{2} \pm t_{\alpha} \sqrt{\frac{(t_{\alpha})^2}{4} + (x \pm 0,5)} \\ (1 - \frac{x \pm 0,5}{n}) \end{array} \right\}$$

n = nº total de individuos en la muestra.

x = nº total de individuos con la característica.

$t = 1,96$ (para una confianza del 95%).

2.- Test exacto de Fisher: Dada la tabla

x_1	$n_1 - x_1$	n_1
x_2	$n_2 - x_2$	n_2
a_1	a_2	N

donde x_1 es el número de individuos con la característica de que se trate en la primera muestra (de tamaño n)

y x_2 el número de individuos con dicha característica en la segunda muestra (de tamaño n_2) se calcula:

$$P(x_1) = \frac{n_1! n_2! a_1! a_2!}{N! x_1! x_2! (n_1 - x_1)! (n_2 - x_2)!}$$

para todos los valores de x_1 iguales o más raros que el obtenido; la suma de éstas $P(x_1)$, multiplicada por dos, da el error P del test.

Nota: El descrito es el test clásico.[†] Se ha empleado una modificación del mismo propuesta por los Prof. MARTIN ANDRES y LUNA DEL CASTILLO, pendiente de publicación.

3.- Test de Wilconxon: Para muestras independientes: es el test no paramétrico para comparar los valores de una variable en dos poblaciones. Se unen las dos muestras en una sóla, se ordena ésta de menor a mayor, se asignan rangos en sus elementos (Teniendo en cuenta los empates si los hay) y finalmente se calcula la suma R rangos de la muestra de menor tamaño (o de una cualquiera de las muestras si, como en nuestro caso, ambas son del mismo tamaño) Esta R_{exp} . se compara con la tabla adecuada.

Se ha utilizado éste test para la comparación de las variables grado de pigmentación y grado de células claras, en dos muestras de edades diferentes.

[†] MARTIN ANDRES, A., LUNA DEL CASTILLO, J. de D., SANCHEZ-CANTALEJO RAMIREZ, E. y BOLAÑOS CARMONA, J. "Bioestadística". Ed. Luz, Granada 1.984.

OBSERVACIONES PERSONALES

OBSERVACION nº: 1

- 1.- FILIACION: D.A.B; Varón. 5 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: Dos años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Raquitismo carencial neonatal.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Padre epiléptico, cefaleas y Síndrome paranoico. Madre bocio; aborto de cuatro meses.
- 5.- ESTATURA: 1,06 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otros: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS:

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: Discreto aumento de las frecuencias lentas.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia mixta oído izq.
- Alteraciones del lenguaje: Consonantes imprecisas.
- Alteraciones oftalmológicas: Estrabismo.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Vómitos frecuentes.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Cifoescoliosis, espina bífida.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 2

- 1.- FILIACION: J.R.C.; Hembra. 29 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 24 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Apendicectomía, cólicos nefríticos de repetición, cólicos hepáticos, y anemia postparto..
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Padre†, tía paterna, y dos hermanos afectos. Cuatro hijos: uno afecto (obs. 3), dos convulsiones, y el mayor falleció a los 13 meses.
- 5.- ESTATURA: 1,50 m.
- 6 - CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otros: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: Si.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: Elementos irritativos en áreas temporales.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia de conducción, oído derecho.
- Alteraciones del lenguaje: Hipernasalidad.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de Lisch bilaterales.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Cólicos hepáticos.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: Cólicos nefríticos.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Osteopenia columna vertebral.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo fibromas molluscum.

OBSERVACION nº: 3

- 1.- FILIACION: J.A.R; Varón. 8 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 8 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Convulsiones. Intervenido hernia inguinal.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuelo y tía abuela afectados. Madre (cbs. 2) y dos tíos afectados. Hermano y hermana convulsiones. Un hermano falleció a los 13 meses.
- 5.- ESTATURA: 1,20 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otros: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: Si.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de Lisch bilaterales.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Macrocefalia.

6.3.- ASCCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: Luminaleta.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 4

- 1.- FILIACION: C.G.V.; Hembra. 30 años. Natural de Cacín (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 30 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Traumatismo ocular izq.; Ulcus duodenal, gastritis crónica, y esofagitis.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: No.
- 5.- ESTATURA: 1,48 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: Angiomas.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia de conducción bilateral.
- Alteraciones del lenguaje: Consonantes imprecisas.
- Alteraciones oftalmológicas: Nód. LISCH bilat, leucoma e iridectomía amplia por antiguo traumatismo.
- Otras: Polineuropatía crónica sensitivo-motora.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Estreñimiento, ulcus duodenal, gastritis crónica y esofagitis.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Hipotensión.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: Tiroideas.
- Alteraciones óseas: Escoliosis, osteoporosis grado I. Hemihipertrofia craneal.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: T₃: 184 ng./dl. Resto normal.

8.- TRATAMIENTO: Calcium Sandoz forte, y Stugeron.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo fibromas molluscum y neurofibromas.

OBSERVACION nº: 5

- 1.- FILIACION: V.V.A.; Hembra. 48 años. Natural de Colomera (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 48 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Intervenida rodilla izq.; y de tumor "Royal" mano Der.; Mareos con aumento de sudoración.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: No.

- 5.- ESTATURA: 1,65 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": Si.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No
- Alteraciones del lenguaje: Consonantes imprecisas.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de Lisch bilaterales.
- Otras: Atrofia eminencia tenar. Mareos.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Estreñimiento.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Hipertensión, e insuficiencia venosa periférica.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: Suprarrenales.
- Alteraciones óseas: Espondilosis dorsal.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

- 7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Acido vanil mandélico: 21,6 mgr. orina de 24 horas. Catecolaminas: 130 microgr. rina 24 h. T. arterial: 15/11.
- 8.- TRATAMIENTO: No.
- 9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo fibromas molluscum y neurofibromas.

OBSERVACION nº: 6

- 1.- FILIACION: B.P.J.; Varón. 32 años. Natural de Ventas de Huelma (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 32 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Náuseas matinales, vómitos de saliva espesa. Mareos frecuentes.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuela†, madre†, tres tías (Obs. 9 y 10) y dos primos, afectos. Hermana y hermano afectos (Obs. 7 y 8). Otro hermano, también afecto, falleció en accidente.
- 5.- ESTATURA: 1, 56 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: Piebaldismo. Lipomas.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: No. Capacidad intelectual límite inferior de la normalidad.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: Si. Hipoacusia de conducción oído izq.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de Lisch en ambos ojos.
- Otras: Mareos frecuentes.

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Defectos replección redondeados en bulbo duodenal, compatibles Hiperpl. Gl. Brunner.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.

- Alteraciones renales: No.

- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: Escoliosis, osteopenia columna vertebral.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Aparecen nuevos elementos tumorales.

OBSERVACION nº: 7

- 1.- FILIACION: A.P.J.; Hembra. 30 años. Natural de Ventas de Huelma (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 30 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Mareos. Episodios de hipertensión.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuela†, madre†, tres tías (obs. 9 y 10), dos primos y tres hermanos afectos (obs. 6 y 8), el otro falleció en accidente.
- 5.- ESTATURA: 1,45.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": Si.
 - Prurito: Si.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.

- Cefaleas: Si.

- Tumores cerebrales: No.

- Convulsiones: No.

- Retraso mental: Si.

- Alteraciones EEG: Discreto aumento de las frecuencias lentas, de predominio derecho.

- Alteraciones auditivas: No.

- Alteraciones del lenguaje: No.

- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de Lisch, glioma nervio óptico izquierdo. Atrofia óptica postarumática.

- Otras: Mareos.

- Síndrome visceral: Si.

- Alteraciones digestivas: Estreñimiento.

- Alteraciones cardio-circulatorias: Hipertensión arterial.

- Alteraciones renales: No.

- Alteraciones endocrinas: Suprarrenales.

- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Acido vanil mandélico: 23 mgr. orina 24 h.; T. arterial: 16/12.

8.- TRATAMIENTO: Extirpación tumor "Royal".

9.- EVOLUCION: Buen estado de la intervención. Siguen apareciendo fibromas molluscum y neurofibromas.

OBSERVACION nº: 8

- 1.- FILIACION: F.P.J.; Varón. 26 años. Natural de Ventas de Huelma (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 26 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Gastritis.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuela†, madre†, tres tías (Obs. 9 y 10), dos primos, hermano y hermana (Obs. 6 y 7), afectos. Otro hermano afecto falleció en accidente.
- 5.- ESTATURA: 1, 59 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: No.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia mixta bilateral, más manifiesta en oído izq.
- Alteraciones del lenguaje: Hipernasalidad.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de Lisch en ambos ojos.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Gastritis.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Bradicardia sinusal e hipertrofia ventrículo izq.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Desprendimiento epifisario a nivel marginal anterosuperior en L₄ - L₅, primario o secundario a enf. de Scheverman lumbar.^{4 5}

6.3.- ASOCIACIONES: No.7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: No.8.- TRATAMIENTO: No.9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo fibromas molluscum y neurofibromas.

OBSERVACION n.º: 9

- 1.- FILIACION: M.J.M.; Hembra. 58 años. Natural de La Malá (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 58 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Intervenida bocio intratorácico hiperfuncionante. Ovariectomía. Miocardiopatía congestiva y edema agudo de pulmón. Mareos frecuentes.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre†, tres hermanas, una falleció, y seis sobrinos (Obs. 6, 7, 8 y 10) afectos.
- 5.- ESTATURA: 1,45 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Dacriocistitis crónica en ojo izq.
- Otras: Mareos.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Taquicardia sinusal. Bloque rama izq. 3º grado. H.V.Izq. Miocardiopatía cong.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: Tiroideas, y pancreáticas.
- Alteraciones óseas: Irregularidades en la cortical.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Glucosa 140 mgr. /dl.

8.- TRATAMIENTO: Control de su miocardiopatía por el Servicio de Cardiología.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION n°: 10

- 1.- FILIACION: R.J.M.; Hembra. 55 años. Natural de La Malá (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 55 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: No.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre†, tres hermanas, (Obs. 9), otra falleció, cuatro sobrinos afectos (obs. 6,7 y 8). Tres hijos, dos de ellos afectos.
- 5.- ESTATURA: 1,64 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: No.
 - Manchas café con leche: No.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Inteligencia normal baja.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: Dolor hemicráneo D, y lagrimeo del mismo lado.
- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Hiperóstosis frontal, osteoporosis dorso silla turca y clinoides posteriores. Rectificación columna cervical.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: No.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 11

- 1.- FILIACION: C.R.O.; Hembra. 30 años.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 21 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: No.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre y dos tías, fallecieron afectas. Un hermano afecto. Hija (Obs. 12) afecta.
- 5.- ESTATURA: 1,40 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: Hiperhidrosis palmo-plantar.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: Foco irritativo temporal D.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: Consonantes imprecisas.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de Lisch en ambos ojos.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: Arqueamiento de ambas tibias. Exóstosis tibia Izq. en zona metatarsiana proximal.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo elementos tumorales en piel.

OBSERVACION nº: 12

- 1.- FILIACION: M.R.R.O.; Hembra. 5 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 2 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: No.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuela, y dos hermanas de ésta, ya fallecidas, madre (Obs. 11), y tío, afectos.
- 5.- ESTATURA: 1,05 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: Manchas acrómicas.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: No.
- Alteraciones EEG: Ligera asimetría de amplitud.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: No.
 - Alteraciones digestivas: No.
 - Alteraciones cardio-circulatorias: No.
 - Alteraciones renales: No.
 - Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 13

- 1.- FILIACION: D.J.E.; Hembra. 19 años. Natural de Motril.
(Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 12 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Meningitis a los seis meses.
Amigdalectomía.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: No.
- 5.- ESTATURA: 1,49 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia mixta bilateral, más manifiesta en oído D.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH bilaterales.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Estreñimiento.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Lesión lítica a nivel del tercio distal del radio D.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionaria.

OBSERVACION nº: 14

- 1.- FILIACION: M.S.M.; Hembra. 7 años. Natural de Guejar-Sierra (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: dos años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Convulsiones a los dos años.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuelo †, padre, tía, y dos hermanos, afectos (Obs. 17, 18, 16 y 15 respectivamente).
- 5.- ESTATURA: 1,16 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: Si.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: Paroxismos de elementos agudos en áreas temporo-occipitales izquierda.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionaria.

OBSERVACION nº: 15

- 1.- FILIACION: G.S.M.; Varón. 9 años. Natural de Guejar-Sierra (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: tres años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Convulsiones a los dos años y medio. Criptoquidia. Hepatitis. Mareos frecuentes.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuelo †, padre, tía, hermano y hermana afectos (Obs. 17, 18, 14 y 16 respectivamente).
- 5.- ESTATURA: 1,27 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: Angioma plano en planta pie Izq.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: Si.
- Retraso mental: No.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: Mareos.

- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 16

- 1.- FILIACION: A.S.M.; Varón. 13 años. Natural de Guejar-Sierra (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 13 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Hepatitis.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuelo †, padre, tía, hermano y hermana, afectos (Obs. 17, 18, 14 y 15)
- 5.- ESTATURA: 1,44 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No...
 - Otras: Dos Nevus de Sutton en abdomen.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Inteligencia normal baja.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos.
- Otras: Polineuropatía.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Arritmia sinusal respiratoria.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 17

- 1.- FILIACION: F.S.M.; Varón. 44 años. Natural de Guejar-Sierra (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 44 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Fiebre tifoidea.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Padre †, una hermana y tres hijos, afectos (Obs. 13, 14, 15 y 17).
- 5.- ESTATURA: 1,60 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Hipertensión. Disnea de esfuerzo.
- Alteraciones renales: Oliguria y disuria.
- Alteraciones endocrinas: Suprarrenales.

- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Excreción de ácido Vaní-
lico mandélico en orina 24 h., 20,9 mg.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Aparecen nuevos tumores subcutáneos.

OBSERVACION nº: 18

- 1.- FILIACION: M.S.M.; Hembra. 32 años. Natural de Guejar-Sierra (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 32 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Fiebre reumática.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Padre^T, hermano, y tres hijos de éste, afectos.
- 5.- ESTATURA: 1,48 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - OTRAS: Lipomas.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Inteligencia en el límite inferior de la normalidad.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Hepatomegalia.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Arritmia sinusal.
- Alteraciones renales: Litiasis renal.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Lesión lítica de aspecto fibroso 1/3 proximal de fémur. Sacralización alar bilateral de L₅ hiperplasia apófisis transv. de L₅ y formación neoarticulaciones transversosacras.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 19

1.- FILIACION: I.B.A.; Varón. 8 años. Natural de Granada.

2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: Dos años.

3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Resfriados frecuentes.

4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: No.

5.- ESTATURA: 1,20 m.

6.- CLINICA:

6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.

- Manchas café con leche: Si.

- Efélides: No.

- Fibromas molluscum: No.

- Neurofibromas: No.

- Tumores subcutáneos: No.

- Tumores "Royal": No.

- Prurito: No.

- Otras: manchas acrómicas en espalda.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: No.

- Síndrome neuropsíquico: No.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Inteligencia normal, en el límite inferior.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo manchas café con leche.

OBSERVACION nº: 20

- 1.- FILIACION: J.R.S.; Varón. 16 años. Natural de Fuensanta (Jaén).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 10 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Raquitismo. Retraso desarrollo psicomotor. Amigdalitis de repetición. Intervenido de estrabismo. Mareos frecuentes, acompañados de sudoración.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: No.

- 5.- ESTATURA: 1,48 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otros: Xantomas.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: Tumoración paraventricular D.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: No.
- Alteraciones EEG: Algunos elementos irritativos de predominio Izq.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: Voz temblorosa.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos. Hipermetropía.
- Otras: Hidrocefalia obstructiva. Mareos.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Arritmia sinusal.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: Tiroideas.
- Alteraciones óseas: Defectos líticos en ext. distal de ambos fémures. Incurvación femoral con engrosamiento endosteal de la cortical. Pseudoartrosis de peroné D. +

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: T_4 : 18,6 ng./dl.

8.- TRATAMIENTO: Para hidrocefalia, desviación ventrículo-peritoneal con válvula de PUDENZ de presión media.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo lesiones tumorales en piel. Buen estado de la intervención.
+ en tercio distal. Osteopenia de columna. Erosión anterior de cuerpos vertebrales $D_8 - D_9 - D_{10}$

OBSERVACION nº: 21

- 1.- FILIACION: G.C.S.; Varón. 53 años. Natural Dehesas de Guadix (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 53 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: No refiere.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Hijo afecto (Obs. 22). Dos hijos intervenidos de "tumorações" en espalda.
- 5.- ESTATURA: 1,60 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": Si.
 - Prurito: No.
 - Otras: Hipertrofia gingival.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: Litiasis renal.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Cifc escoliosis.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: Extirpación de tumores "Royal", y cierre directo.

9.- EVOLUCION: Estacionario. Buen estado de las intervenciones.

OBSERVACION nº: 22

- 1.- FILIACION: G.G.H.; Varón. 9 años. Natural Dehesas de Guadix (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 9 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: No.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Padre afecto (Obs. 21). Dos hermanos intervenidos tumores en espalda.
- 5.- ESTATURA: 1,27 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 23

- 1.- FILIACION: A.G.P.; Varón. 37 años. Natural de Alcalá la Real.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 33 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Intervenido cataratas traumáticas hace tres años.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: No.
- 5.- ESTATURA: 1,51 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: Angiomas lenticulares.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: Ligeró foco tempóra Izq.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia de percepción bilateral.
- Alteraciones del lenguaje: Hipernasalidad.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos. Afaquia quirúrgica en ojo izq. y retinopatía del mismo.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardiac-circulatorias: Hipertrofia ventricular izquierda.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: Lesiones líticas en diáfisis femoral 1/3 prox. Arqueamiento de ambos húmeros.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo fibromas molluscum y neurofibromas.

OBSERVACION nº: 24

- 1.- FILIACION: S.V.M.; Hembra. 43 años. Natural de Baeza (Jaén).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 35 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Intervenida tumor "Royal" en nuca.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Hija afecta (Obs. 25). Otro hijo sano.
- 5.- ESTATURA: 1,48 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": Si.
 - Prurito: Si.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Temporales.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: Disfunción profunda.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia de conducción oído D.
- Alteraciones del lenguaje: Consonantes imprecisas.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH, ambos ojos.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Dispepsia.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Hipotensión.
- Alteraciones renales: Duplicidad pielocalicial: doble sistema D. y riñón Izq. pequeño.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Escoliosis. Hemihipertrofia craneal. Irregularidades en la cortical, radiolucencia área occipital. Aumento de la cortical de huesos largos.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: T.A: 11/5. Rx. tórax, fibrosis intersticial pulmonar difusa.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo elementos tumorales en piel.

OBSERVACION nº: 25

- 1.- FILIACION: M.F. V.V.; Hembra. 13 años. Natural de Baeza (Jaén).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 7 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: No.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre afecta (Obs. 24).
- 5.- ESTATURA: 1,52 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si
 - Fibromas molluscum: No
 - Neurofibromas: No.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No
 - Prurito: Si.
 - Otras: Mancha acrómica de 2 x 3 cm, en abdomen, antiguamente pigmentada.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: No.
- Alteraciones EEG: Paroxismos de elementos agudos en áreas temporodiencéfálicas.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: Tiroideas.
- Alteraciones óseas: Lesiones líticas de borde escleroso en metafisis distales de ambos fémures.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: T₃: 172 ng./ dl.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionario.

OBSERVACION nº: 26

- 1.- FILIACION: M.V.P.; Hembra. 58 años. Natural de Churriana (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 58 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Epistaxis, sinusitis maxilar bilat., cardioesclerosis; Insuf. venosa periférica, linfedema pierna D., y algias intestinales.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuela †, madre †, y dos tíos, afectos. Un hermano afecto. Dos hijos, uno afecto.
- 5.- ESTATURA: 1,48.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH ambos ojos.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Estreñimiento, hemorroides y algias intestinales.
- Alteraciones cardio-circulatorias: T picuda lateral
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: Erosiones costales.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Estacionaria

OBSERVACION nº: 27

- 1.- FILIACION: C.G.A.; Hembra. 57 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 45 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Intervenida mioma uterino, hace 5 años.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Tres hijos, dos afectos.

- 5.- ESTATURA: 1,50.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": Si.
 - Prurito: No.
 - Otras: Manchas acrómicas en tórax y espalda, y angiomas.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Inteligencia en el límite inferior de la normalidad.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia de percepción bilateral.
- Alteraciones del lenguaje: Voz temblorosa.
- Alteraciones oftalmológicas: Miopía.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: Glucemia elevada.
- Alteraciones óseas: Cifoescoliosis, lesiones líticas, y engrosamiento cortical huesos largos.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Glucosa: 125 mgr./dl.

8.- TRATAMIENTO: Extirpación tumor "Royal" y cierre mediante Z plastias.

9.- EVOLUCION: Estacionaria.

OBSERVACION nº: 28

- 1.- FILIACION: J.V. G.; Varón. 31 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 20 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Raquitismo; difteria; Ulcus gástrico; bronquitis; Intervenido hernia inguinal y neurofibroma gran tamaño en eminencia tenar.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre y hermana afectas (Obs. 27 y 29 respectivamente).
- 5.- ESTATURA: 1,58 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Inteligencia normal, en el límite inferior.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: Hipoacusia mixta bilateral.
- Alteraciones del lenguaje: Consonantes imprecisas.
Tartamudez.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH ambos ojos. Miopía.
- Otras: No.
- Síndrome visceral: Si
- Alteraciones digestivas: Ulcus gástrico.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Cifoescoliosis. Lesiones líticas en carpo. Arqueamiento ambas tibias. Hiperóstosis fron- +

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo fibromas molluscum y neurofibromas.

+ tal. Hipoplasia alas menores del esfenoides. Aumento longitud húmeros, deformación vertebral, desprendimiento óseo 3ª Falange mano D. En pies: afilamiento diáfisis metatarsianas, y engrosamiento córtex 1ª falange 2ª y 3ª dedos.

OBSERVACION nº: 29

- 1.- FILIACION: B.P.G.; Hembra. 17 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 6 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: No.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre y hermano afectados (Obs. 27 y 28).
- 5.- ESTATURA: 1,50 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: Manchas acrómicas. Nevus cuongénito gigante.

- 6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.
- Síndrome neuropsíquico: Si.
 - Cefaleas: Si.
 - Tumores cerebrales: No.
 - Convulsiones: No.
 - Retraso mental: No.
 - Alteraciones EEG: No.
 - Alteraciones auditivas: No.
 - Alteraciones del lenguaje: No.
 - Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH, bilaterales.
 - Otras: No.
- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
 - Alteraciones cardio-circulatorias: No.
 - Alteraciones renales: No.
 - Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: No.
- 6.3.- ASOCIACIONES: Alopecia areata.
- 7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.
- 8.- TRATAMIENTO: No.
- 9.- EVOLUCION: Estacionaria.

OBSERVACION nº: 30

- 1.- FILIACION: T.C.C.; Hembra. 35 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 30 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Mareos frecuentes, acompañados de gran sudoración.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Padre †, y dos tíos, afectos. Dos hijos, uno afecto (Jbs. 31).
- 5.- ESTATURA: 1,60.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: Ligero foco temporal D.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH bilaterales.
- Otras: Mareos .

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Dispepsia.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Ritmo sinusal. Alteraciones inespecíficas de la repolarización.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: Quistes hidatídicos hepáticos.

- 7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: TAC hepático: áreas hipodensas redondeadas de contornos bien limitados, con densidad ceracana al agua. Intradermoreaccion de Casani + .
- 8.- TRATAMIENTO:
- 9.- EVOLUCION: Estacionaria. Han desaparecido los quistes hidatídicos.

OBSERVACION nº: 31

- 1.- FILIACION: J.M.P.C.; Varón. 11 años. Natural de Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 11 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Raquitismo. Bronquitis. Anemia, con V.S.G elevada, durante años. Mareos.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuelo †, dos hermanos de éste, y madre (Obs. 30), afectos. Una hermana vive sana.
- 5.- ESTATURA: 1,35 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: No.
- Alteraciones EEG: Labilidad profunda en hiperpnea.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos.
- Otras: Mareos.
- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Estreñimiento.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Ritmo sinusal.
Onda T infantil.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: No.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normales.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo neurofibromas

OBSERVACION nº: 32

- 1.- FILIACION: M.E. I.A.; Hembra. 17 años. Natural de Guadix Granada.
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 8 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Amigdalectomía.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuelo afecto.

- 5.- ESTATURA: 1,47 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: No.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: No.
 - Otras: Nevus congénito gigante.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: No.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Inteligencia normal, en el límite inferior de la normalidad.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: No.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Escoliosis.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Siguen apareciendo neurofibromas.

OBSERVACION nº: 33

- 1.- FILIACION: A.P.S.; Varón. 36 años. Natural de Lanjarón (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 36 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Convulsiones. Intervenido hernia inguinal. Rinitis alérgica.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Abuelo, tío y madre, fallecieron afectos.
- 5.- ESTATURA: 1,65 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: Si.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: Si.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: Si.
- Retraso mental: Inteligencia límite inferior de la normalidad.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: Consonantes imprecisas.
- Alteraciones oftalmológicas: Nódulos de LISCH en ambos ojos.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: No.
- Alteraciones cardio-circulatorias: Bradiarritmia sinusal.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.

- Alteraciones óseas: Cifoescoliosis. Osteoporosis. Hipoplasia alas menores del esfenoides. Erosiones costales.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Continúan apareciendo lesiones tumorales en piel.

OBSERVACION nº: 34

- 1.- FILIACION: J.F.H.; Varón. 54 años. Natural de Fuentevaqueros (Granada).
- 2.- EDAD CONSULTAR 1ª VEZ: 54 años.
- 3.- ANTECEDENTES PERSONALES: Ulcus gástrico, artrosis cervical. Mareos acompañados de gran sudoración.
- 4.- ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre y un hermano afectos. Seis hijos, dos afectos.
- 5.- ESTATURA: 1,56 m.
- 6.- CLINICA:
 - 6.1.- LESIONES CUTANEAS: Si.
 - Manchas café con leche: Si.
 - Efélides: No.
 - Fibromas molluscum: Si.
 - Neurofibromas: Si.
 - Tumores subcutáneos: No.
 - Tumores "Royal": No.
 - Prurito: Si.
 - Otras: No.

6.2.- LESIONES EXTRACUTANEAS: Si.

- Síndrome neuropsíquico: Si.
- Cefaleas: Si.
- Tumores cerebrales: No.
- Convulsiones: No.
- Retraso mental: Si.
- Alteraciones EEG: No.
- Alteraciones auditivas: No.
- Alteraciones del lenguaje: No.
- Alteraciones oftalmológicas: No.
- Otras: No.

- Síndrome visceral: Si.
- Alteraciones digestivas: Estreñimiento.
- Alteraciones cardio-circulatorias: No.
- Alteraciones renales: No.
- Alteraciones endocrinas: No.
- Alteraciones óseas: Escoliosis.

6.3.- ASOCIACIONES: No.

7.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Normal.

8.- TRATAMIENTO: No.

9.- EVOLUCION: Necrosis parcial fibroma pendulum de gran tamaño por torsión. Estacionario.