

INCIDENCIA: 66 casos de Neurofibromatosis de VON RECKLINGHAUSEN revisados en el Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio, desde el año 1.955, entre un total de 55.000 enfermos, supone una frecuencia de 3,6 casos por cada 3.000 pacientes vistos por primera vez.

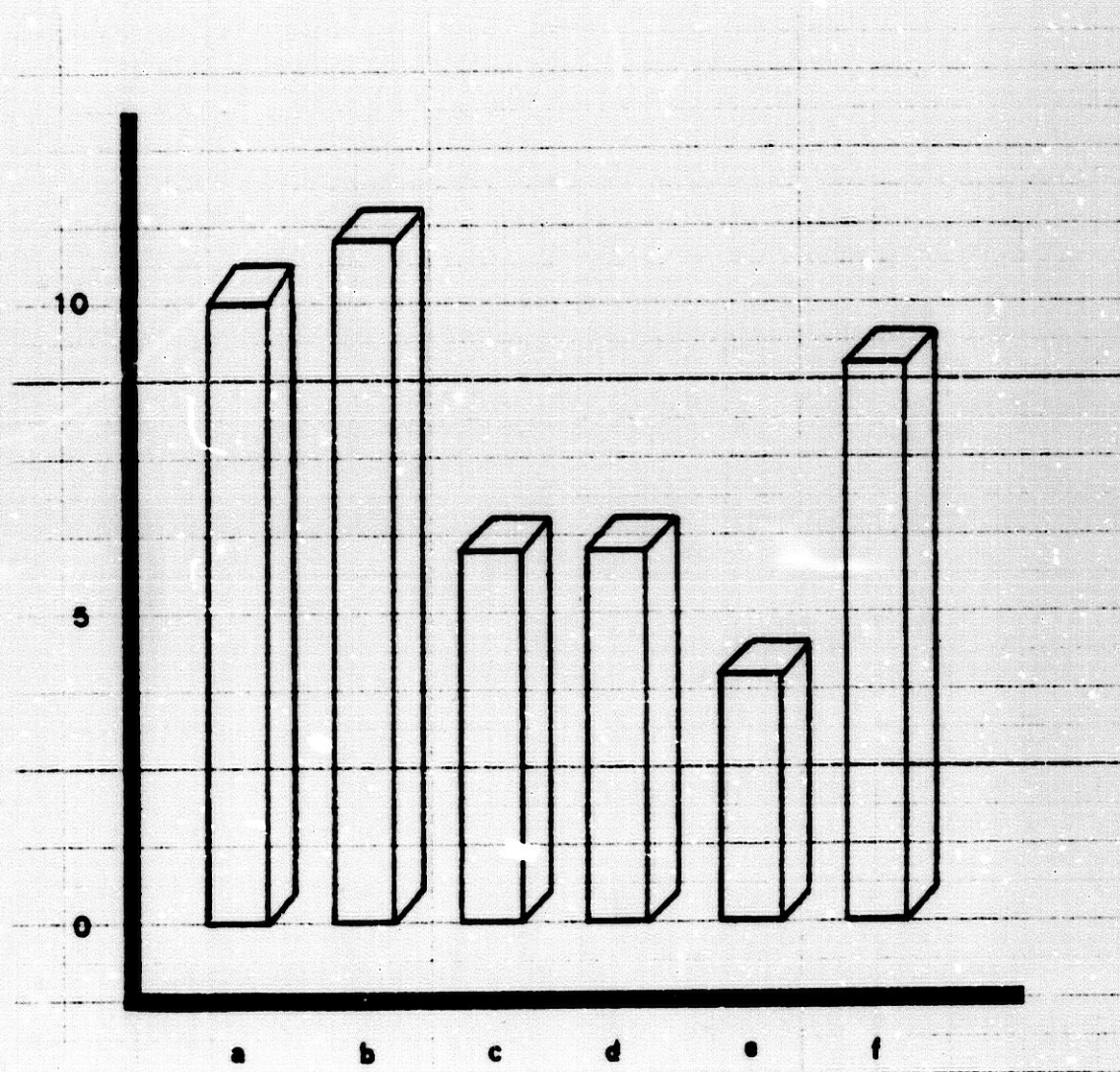
EDAD: Dividimos a los enfermos por décadas, de 0 a mayores de 61. En la segunda década 11 observaciones, en la primera diez, en la sexta nueve, seis en la tercera y cuarta respectivamente, y cuatro en la quinta (GRAFICA 1).

Los agrupamos en dos grupos, menores y mayores de 10 años (TABLA VI).

EDAD AL CONSULTAR: En la primera década 16, en la sexta ocho, siete en la tercera, seis en la segunda, cinco en la cuarta y cuatro en la quinta (GRAFICA 2).

SEXO: 24 varones y 22 hembras (TABLA VII).

ANTECEDENTES FAMILIARES: Presentes en el 73,9% de las observaciones. En 17, estaba afecta la madre, y en 14 el padre. 26 de ellos, tenían otros familiares afectados, y en tres lo estaban familiares, pero no los padres, o no sabían (GRAFICA 3)



GRAFICA 1.- DISTRIBUCION DE LAS EDADES POR DECADAS.

a.- 1ª Década.

b.- 2ª Década.

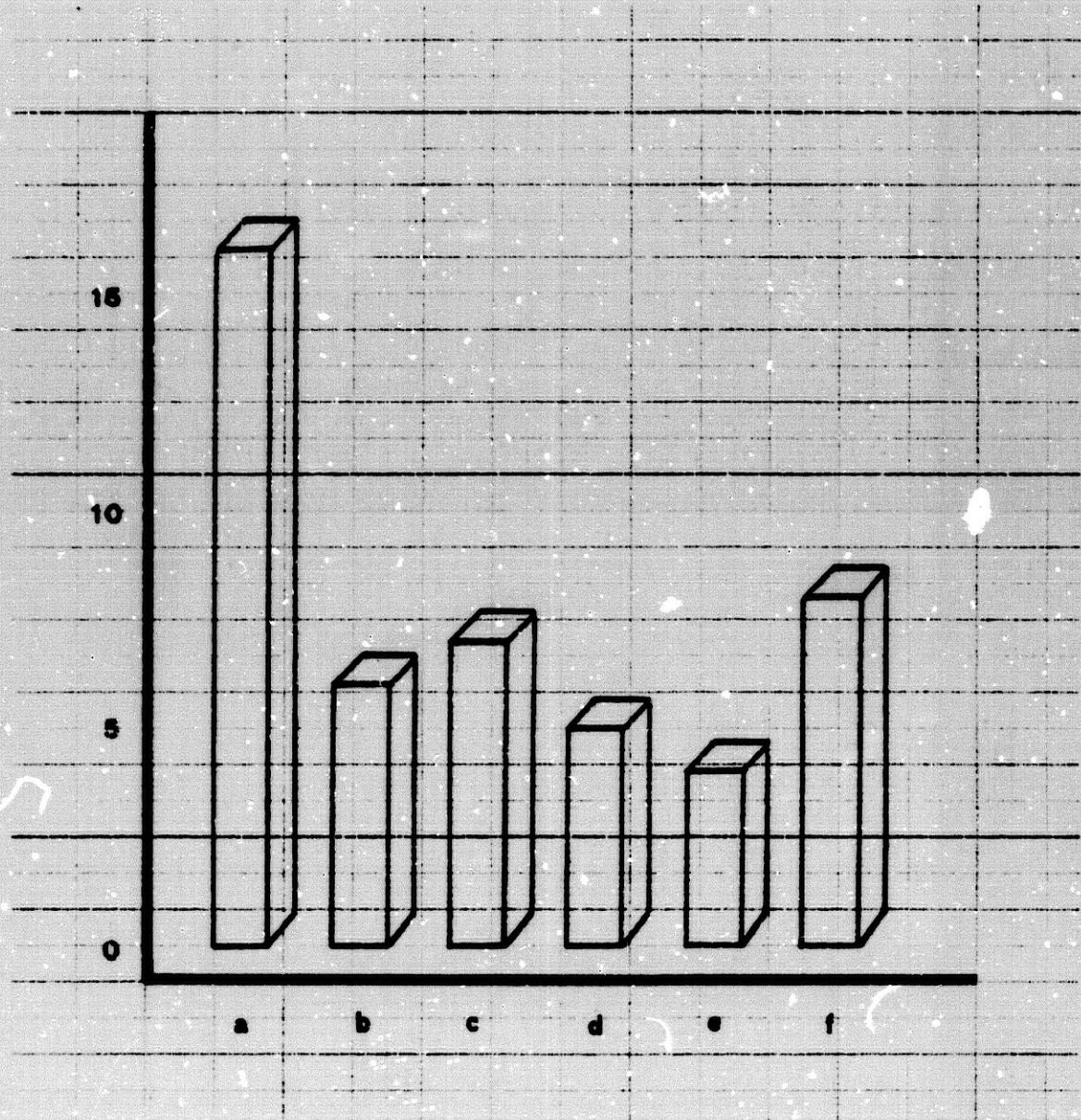
c.- 3ª Década.

d.- 4ª Década

e.- 5ª Década.

f.- 6ª Década en adelante

TABLA VI			
DISTRIBUCION EN GRUPOS DE ACUERDO CON LA EDAD.			
<u>OBS.</u>	<u>EDAD</u>	<u>GRUPO A</u>	<u>GRUPO B</u>
1	5	+	
2	29		+
3	8	+	
4	30		+
5	48		+
6	32		+
7	30		+
8	26		+
9	58		+
10	55		+
11	30		+
12	5	+	
13	19		+
14	7	+	
15	9	+	
16	13		+
17	44		+
18	32		+
19	8	+	
20	16		+
21	53		+
22	9	+	
23	37		+
24	43		+
25	13		+
26	58		+
27	56		+
28	31		+
29	17		+
30	35		+
31	11		+
32	17		+
33	36		+
34	54		+
35	2	+	
36	60		+
37	11		+
38	10	+	
39	14		+
40	10	+	
41	14		+
42	47		+
43	52		+
44	51		+
45	29		+
46	12		+
	<u>TOTAL:</u>	<u>10</u>	<u>36</u>



GRAFICA 2.- EDAD AL CONSULTAR:

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

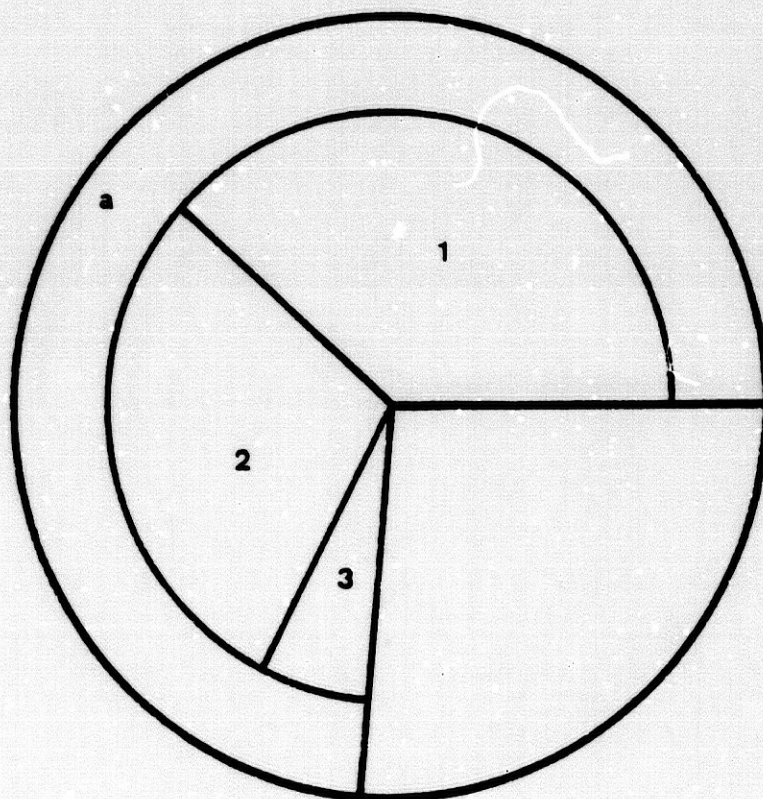
TABLA VII

DISTRIBUCION POR SEXO

<u>OBS.</u>	<u>VARON</u>	<u>HEMERA</u>
1	+	
2		+
3	+	
4		+
5		+
6	+	
7		+
8	+	
9		+
10		+
11		+
12		+
13		+
14		+
15	+	
16	+	
17	+	
18		+
19	+	
20	+	
21	+	
22	+	
23	+	
24		+
25		+
26		+
27		+
28	+	
29		+
30		+
31	+	
32		+
33	+	
34	+	
35	+	
36	+	
37	+	
38		+
39	+	
40	..	
41	+	
42		+
43		+
44	+	
45		+
46	+	
TOTAL:	<u>24</u>	<u>22</u>

GRAFICA 3

ANTECEDENTES FAMILIARES



a.- ANTECEDENTES FAMILIARES:

1.- MATERNOS.

2.- PATERNOS.

3.- OTROS, SIN AFECTACION PATERNA O MATERNA.

Expresamos los árboles genealógicos conocidos, en las GRÁFICAS 4 a 15.

ANTECEDENTES PERSONALES: Mareos, sudoración y esclofríos en diez casos, Obs. 5, 6, 7, 9, 15, 20, 30, 31, 34 y 39 ; Raquitismo en cuatro: Obs. 1, 20, 28 y 31; Convulsiones también en cuatro, obs. 3, 14, 15 y 33; Ulcus gastroduodenal, en las Obs. 4, 28, 34 y 44; y gastritis dos: 8 y 45; Las Obs. 3, 28 y 33, habían sido intervenidas por hernia inguinal; de neurofibromas las Obs. 28 y 43; de tumores royal la 5 y 24; De bocio torácico hiperfuncionante y ovariectomía, la obs. 9; Apendicectomía, las Obs. 2 y 43; la Obs. 20 de estrabismo, y la 23 por cataratas traumáticas; la 27 por mioma uterino, y la 43 por pólipos intestinales, y lesiones en menisco.

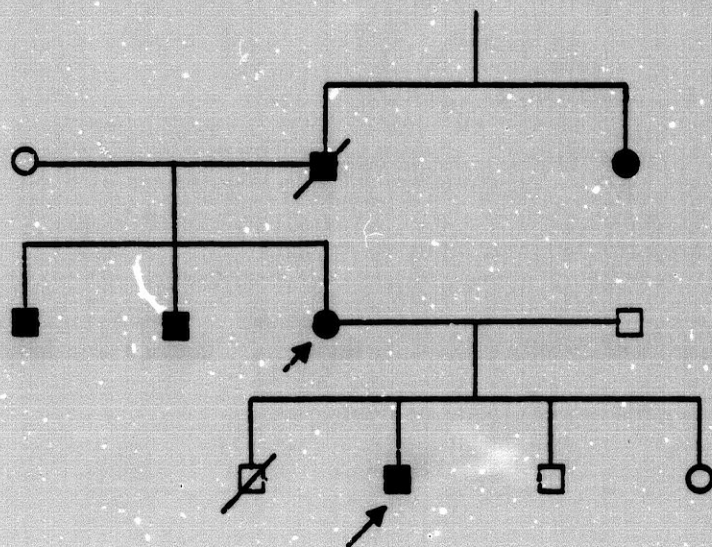
La obs. 45, hipertiroidismo; la Obs. 2, cólicos hepáticos y nefríticos de repetición; Miocardiopatía congestiva, edema agudo de pulmón y diabetes, la Obs. 9; fiebre reumática la 18; La Obs. 20, retraso en el desarrollo psicomotor; Cardioesclerosis, insuficiencia venosa periférica, linfedema pierna derecha, y algias intestinales, la Obs. 26; y la 41, hipertrofia de mama derecha.

ESTATURA: Normal en 24 pacientes, baja en 21, y elevada en un sólo paciente (GRAFICA 16).

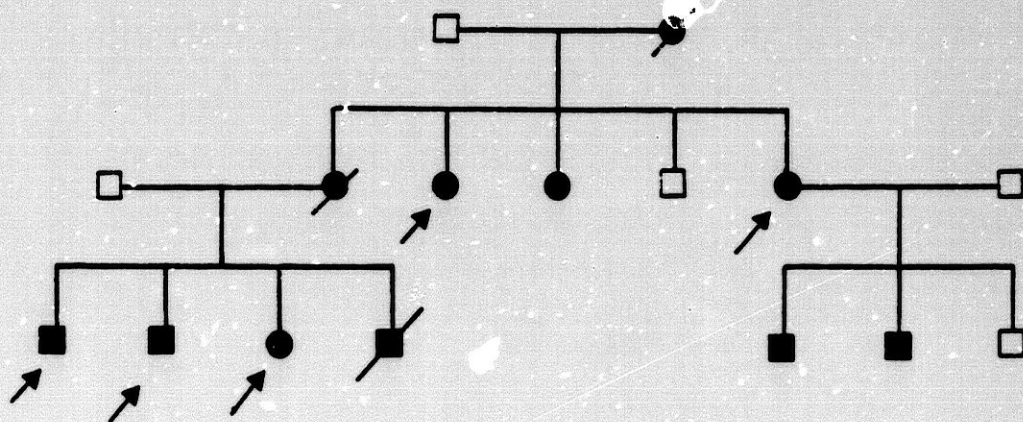
Todos los pacientes con talla baja, eran mayores de 10 años ($p < 0,001$) (TABLA VIII).

GRAFICAS 4 y 5

ANTECEDENTES FAMILIARES



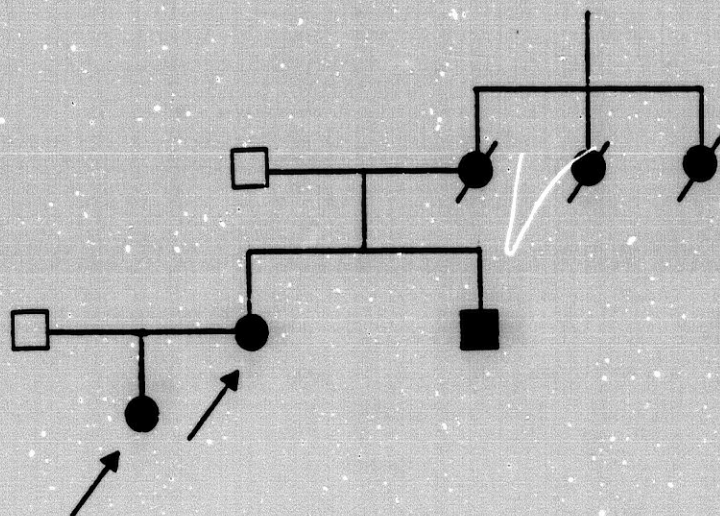
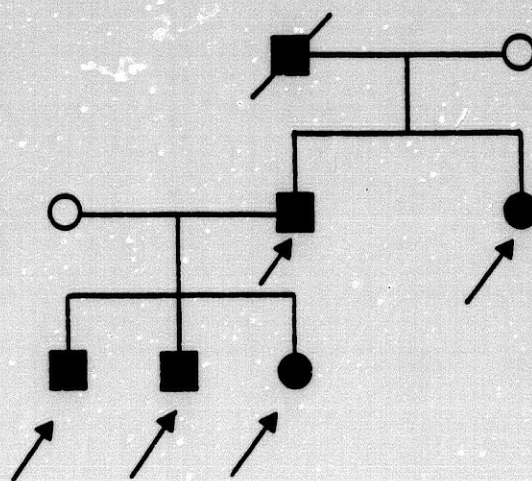
OBS. 2 y 3.



OBS. 6, 7, 8, 9 y 10.

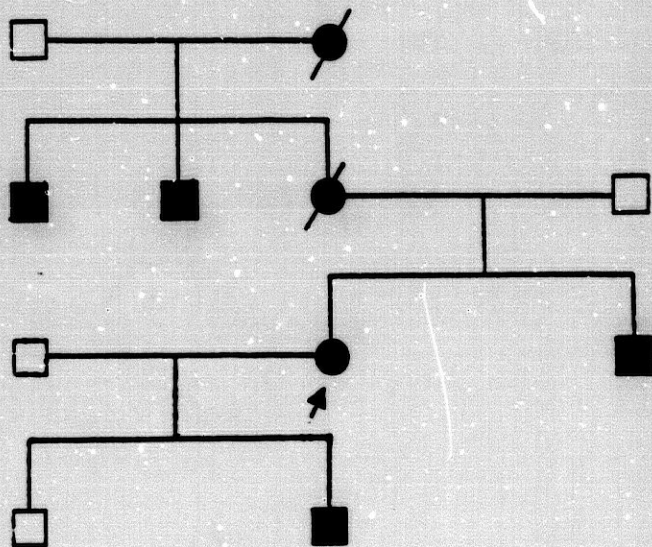
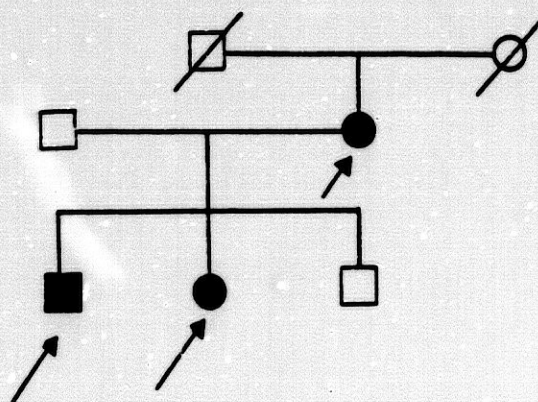
GRAFICAS 6 y 7

ANTECEDENTES FAMILIARES

OBS. 11 y 12OBS. 14, 15, 16, 17 y 18

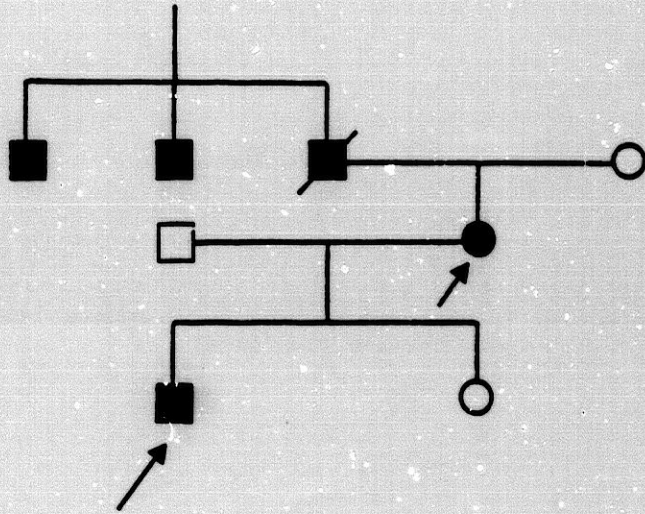
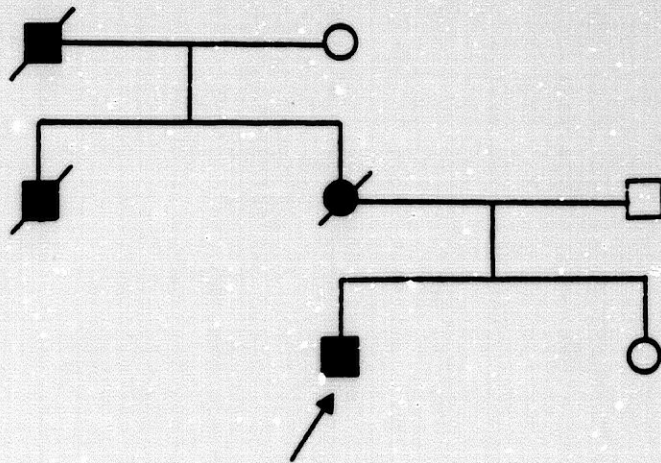
GRAFICAS 8 y 9

ANTECEDENTES FAMILIARES

OBS. 26OBS. 27, 28 y 29.

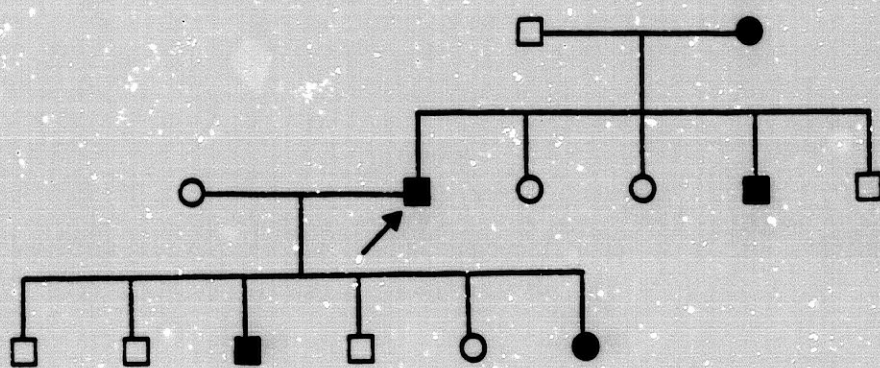
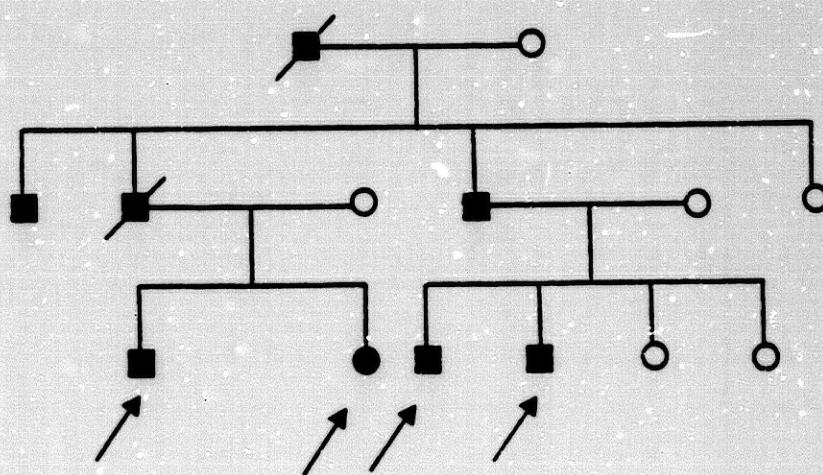
GRAFICAS 10 y 11

ANTECEDENTES FAMILIARES

OBS. 30 y 31OBS. 33

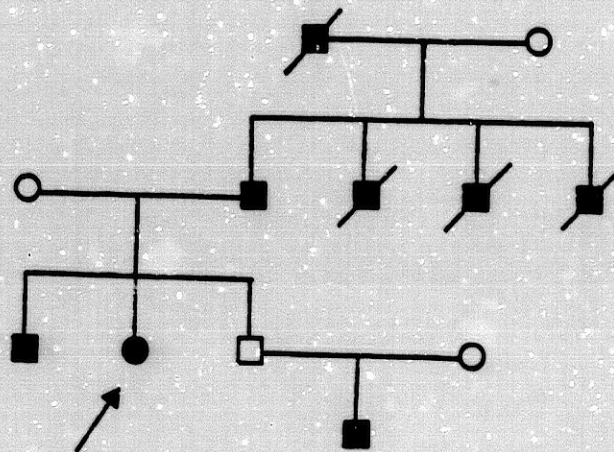
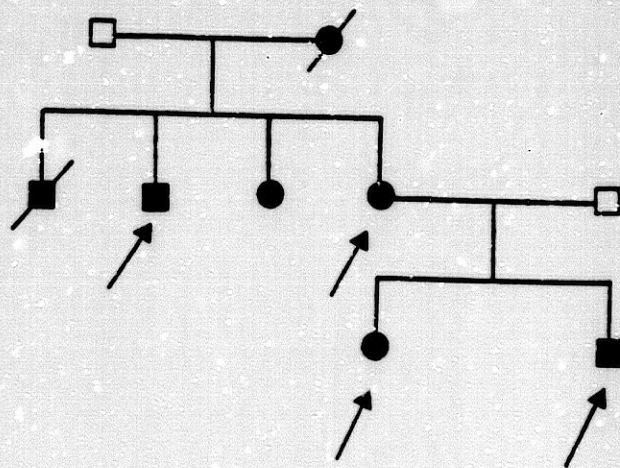
GRAFICAS 12 y 13

ANTECEDENTES FAMILIARES

OBS. 34OBS. 37, 38, 39 y 40.

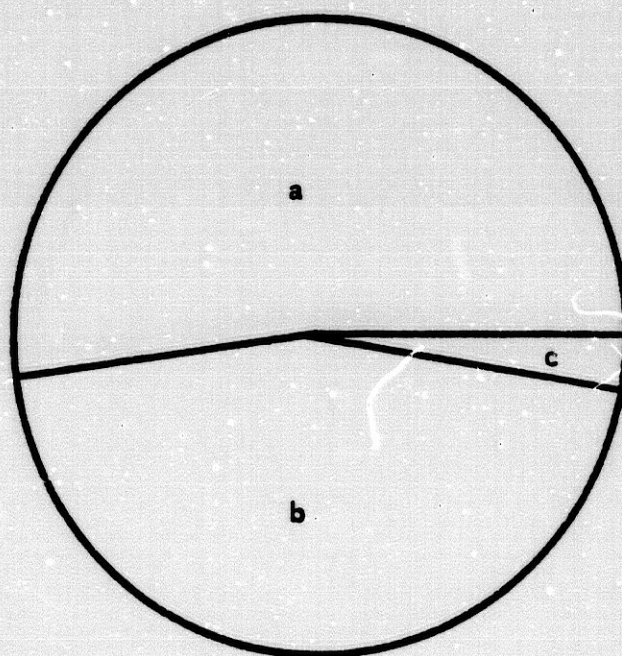
GRAFICAS 14 y 15

ANTECEDENTES FAMILIARES

OBS. 42OBS. 43, 44, 45 y 46.

GRAFICA 16

ESTATURA



a.- NORMAL.

b.- BAJA.

c.- ALTA.

TABLA VIII

EDAD	ESTATURA	
	BAJA	NO BAJA
≤ 10	0	10
> 10	21	14

$P < 0,001$

CLINICA

SINDROME CUTANEO: En el 97,8% de las observaciones (GRAFICA 17).

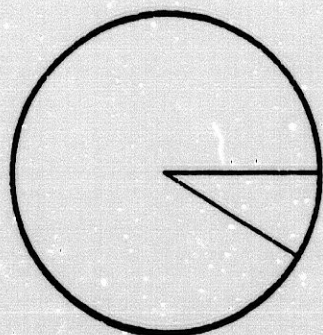
1.- Manchas café con leche: Presentes en 42 pacientes, en el 91,3%. Congénitas en 34, en cuatro aparecieron durante la primera década, en tres en la segunda y en uno en la tercera (GRAFICA 18). Había más de 20 manchas en 21 casos; 16 entre 11 y 20, tres entre 6 y 10, y dos, menos de cinco (GRAFICA 18). Tamaño variable: en 40 habían manchas entre uno y dos cm. de diámetro, en 39 mayores de dos cm., 26 entre seis y diez mm., mayores de diez cm. en 17 casos, y en ocho, habían manchas menores de seis mm (GRAFICA 19). Localizaciones: (GRAFICA 20) Abdomen en 39, región dorsal y lumbar 37 pacientes respectivamente; en tórax 31, al igual que en extremidades, y en la raíz de éstas en 28. (FIG. 1, 2 y 3).

Su número, guarda relación con la edad de aparición, siendo más numerosas cuando aparecen después del nacimiento ($p < 0,05$) (TABLA IX).

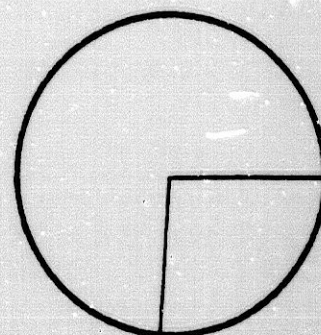
2.- Efélides: En 34 pacientes. De ellos, 31 las presentaban en axilas, 17 en ingles, y 17 en ambas, generalizadas en 11 (GRAFICA 21), de las cuales tres no tenían ni en axilas ni en ingles. (FIG. 4 y 5).

Son más frecuentes en los pacientes que presentan manchas café con leche ($p < 0,05$), sobre todo en los que tienen más de 20 manchas ($p < 0,005$) y en los

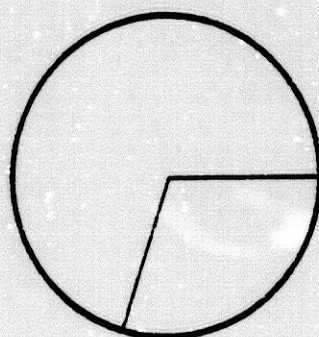
GRAFICA 17.- SINDROME CUTANEO



a.- MANCHAS C-I: 91,3%

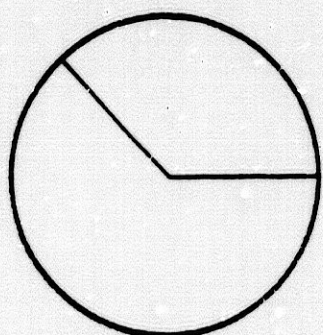


b.- EFELIDES: 73,9%

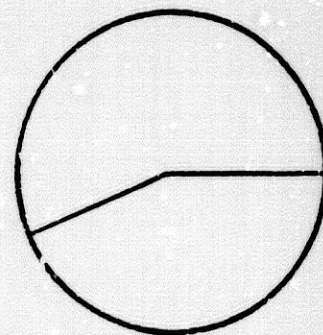


c.- TUMORES: 69,5%

d.- PRURITO: 36,9%



e.- OTROS

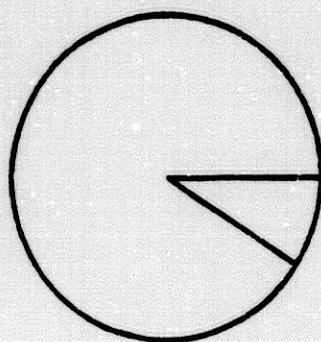
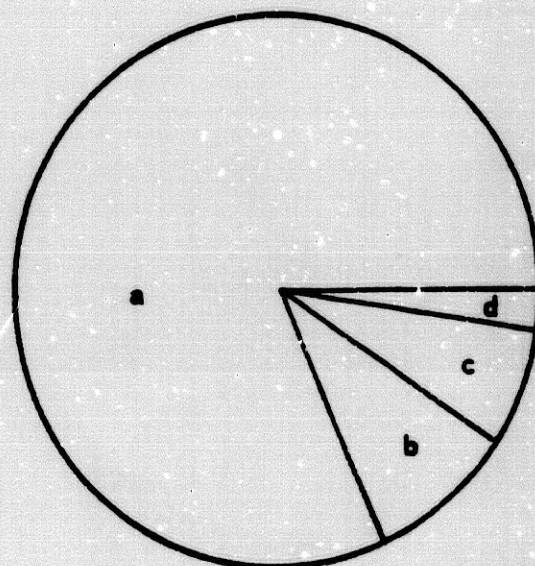


GRAFICA 15.

MANCHAS CAFE CON LECHE: EDAD DE APARICION Y NUMERO

EDAD DE APARICION:

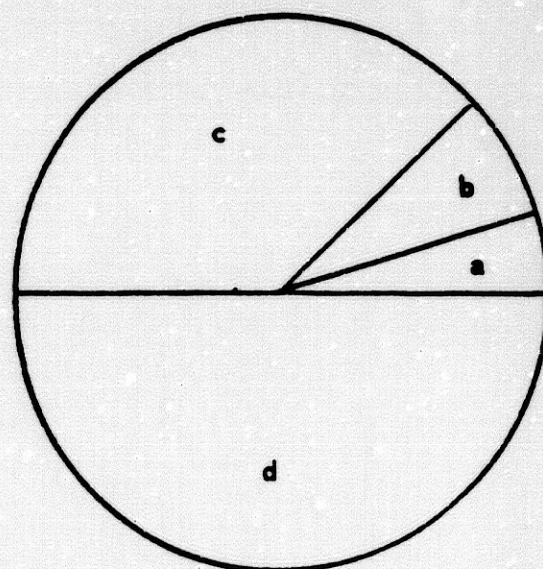
- a.- CONGENITAS: 80,9%
 b.- 1ª DECADA: 9,5%
 c.- 2ª " : 7,1%
 d.- 3ª " : 2,3%

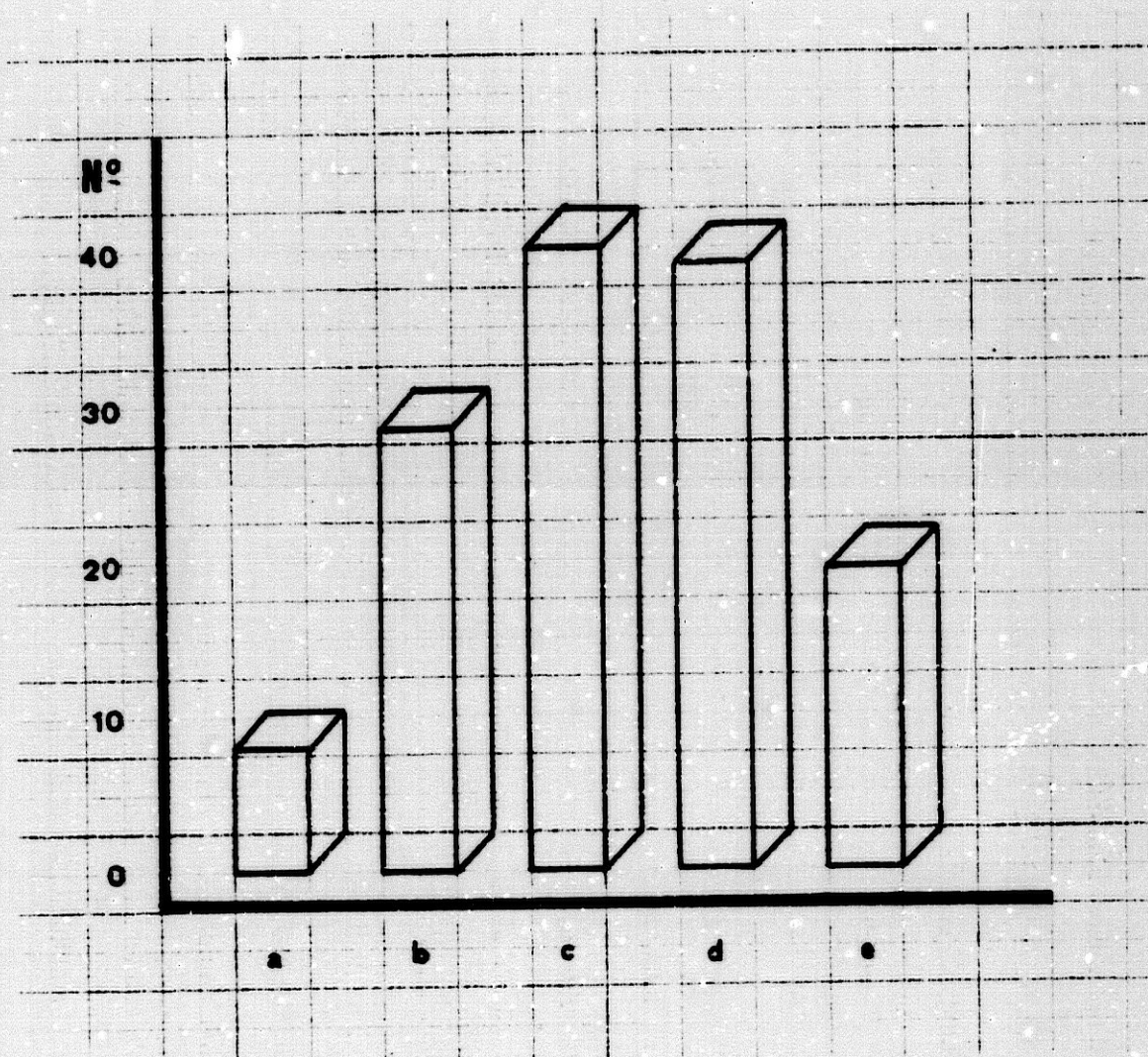


FRECUENCIA: 91,3%

NUMERO:

- a.- MENOS DE 5: 4,7%
 b.- ENTRE 6-10: 7,1%
 c.- ENTRE 11-20: 38%
 d.- MAS de 20: 50%



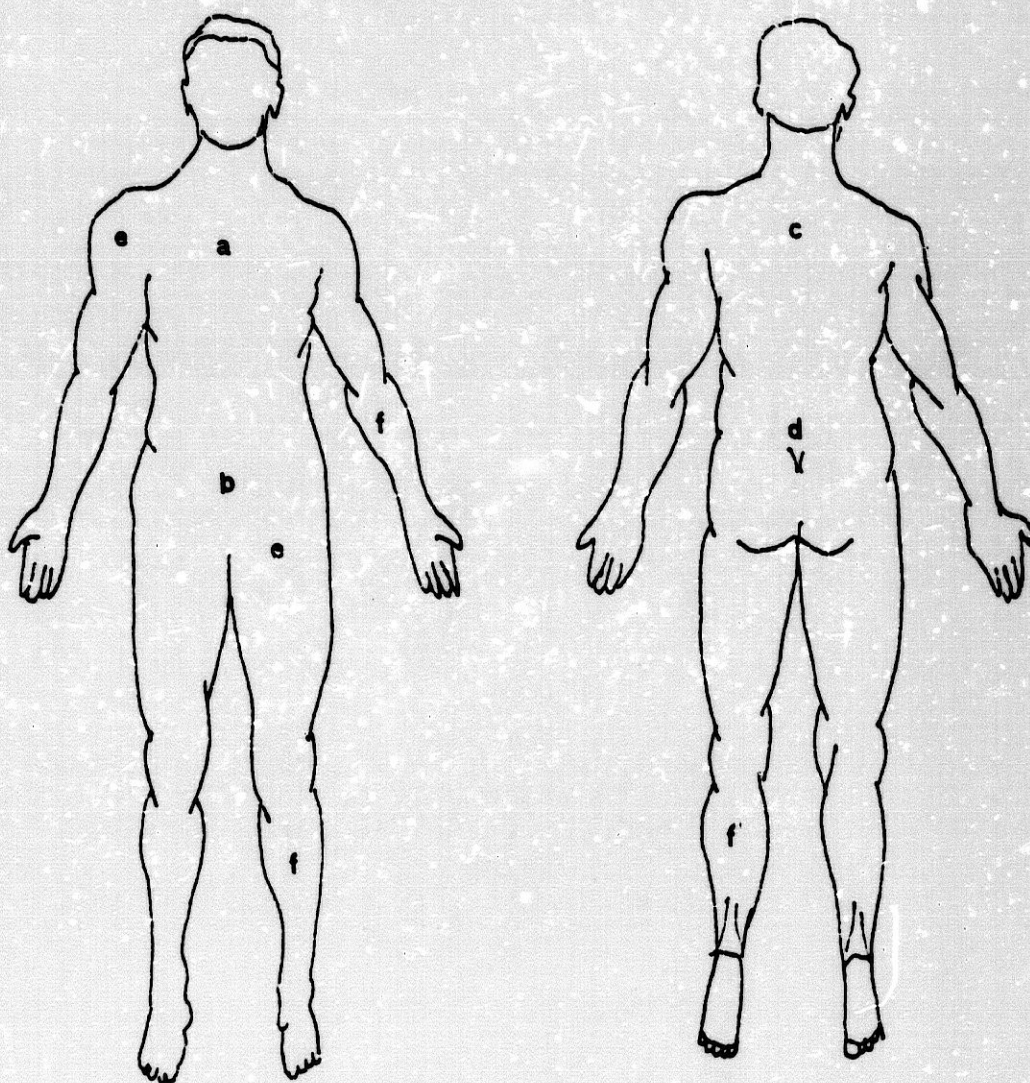


GRAFICA.- 19. Tamaño de las manchas café con leche:

- a.- Menores de seis mm.
- b.- Entre seis y diez mm.
- c.- Entre uno y dos cm.
- d.- Mayores de dos cm.
- e.- Mayores de 10 cm.

GRAFICA 20

LOCALIZACION MANCHAS CAFE CON LECHE



- a.- Tórax: 73,8%
- b.- Abdomen: 92,8%
- c.- R. dorsal: 88%
- d.- R. lumbar: 88%
- e.- Raís de extremidades: 66,6%
- f.- Extremidades: 73,8%

FIGURA 1: Numerosas manchas café con leche en tronco de variable forma y tamaño. Algunas más pequeñas de localización axilar característica (Obs. 31).

FIGURA 2: Gran mancha café con leche central congestionada en parte por el prurito. Otras de menor tamaño diseminadas en tórax (Obs. 37).

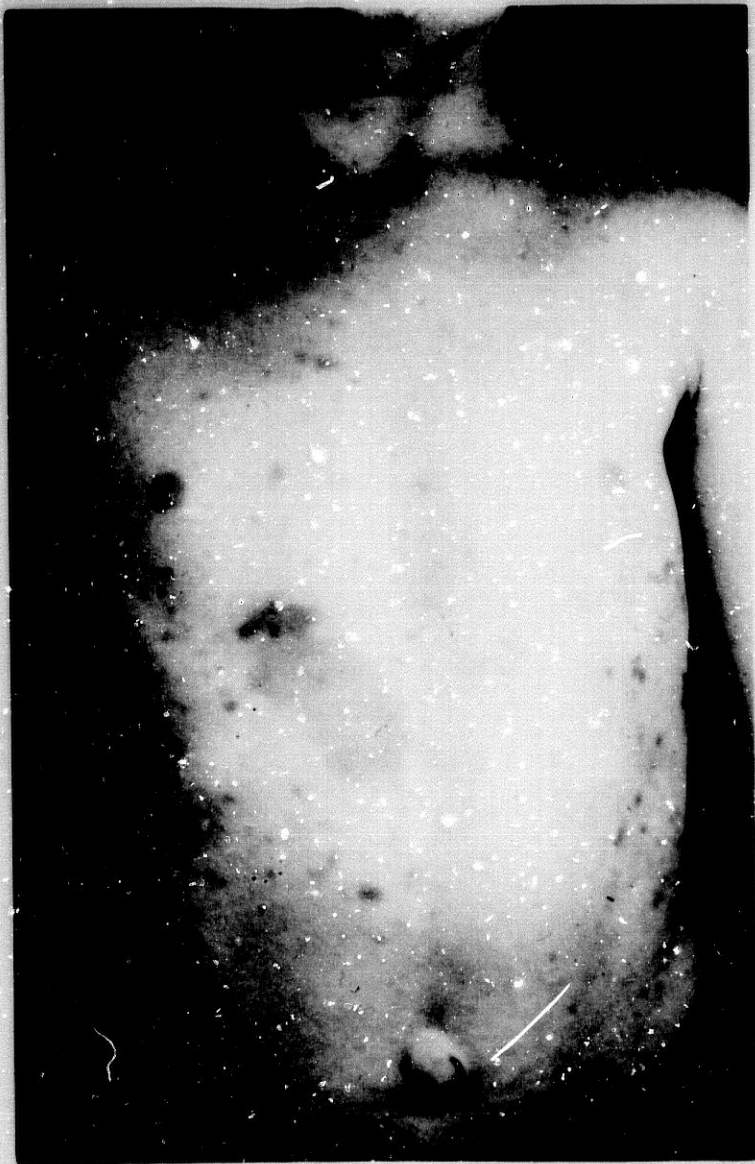
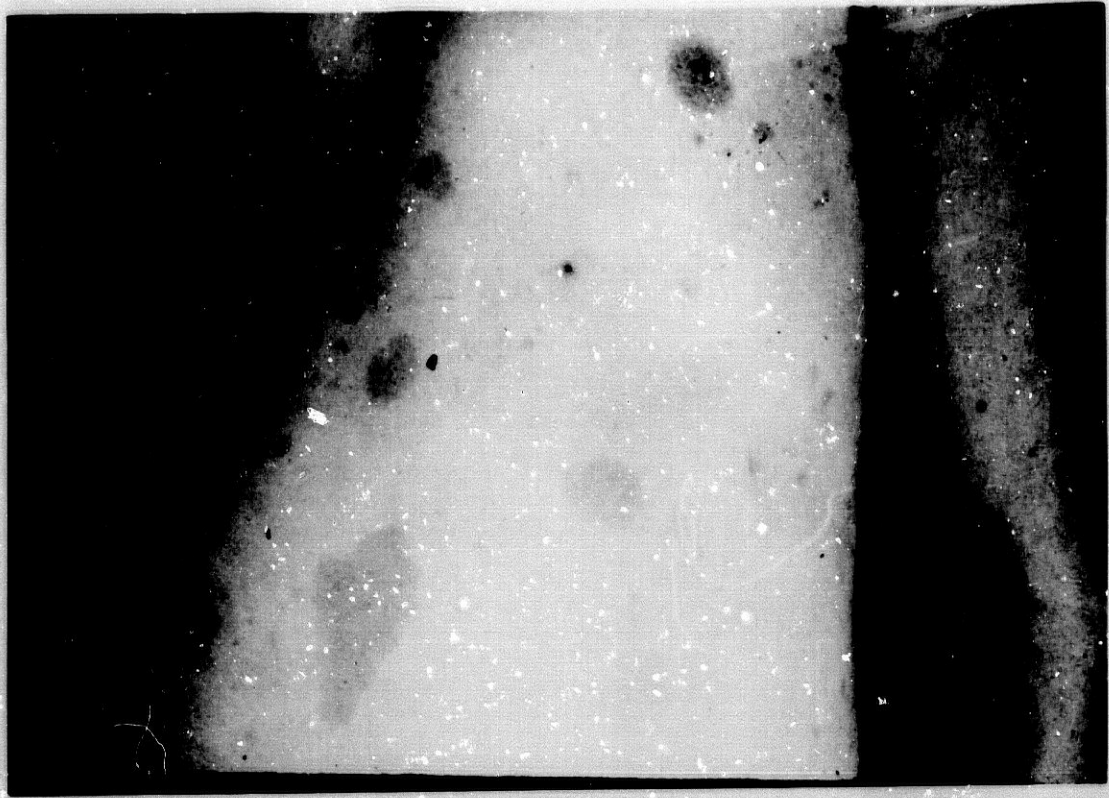


FIGURA 3: Numerosas manchas café con leche, algunas de gran tamaño que presentan variable grado de pigmentación (Obs. 39).

FIGURA 4: Efélides generalizadas y en axilas, localización característica. Manchas café con leche de variable forma, tamaño y pigmentación (Obs 25).



TABLA IX

EDAD APARICION	Nº MANCHAS C - L	
	≤ 20	> 20
CONGENITAS	20	14
NO CONG.	1	7

$P < 0,05$

GRAFICA 21

EFECTOS: FRECUENCIA Y LOCALIZACION

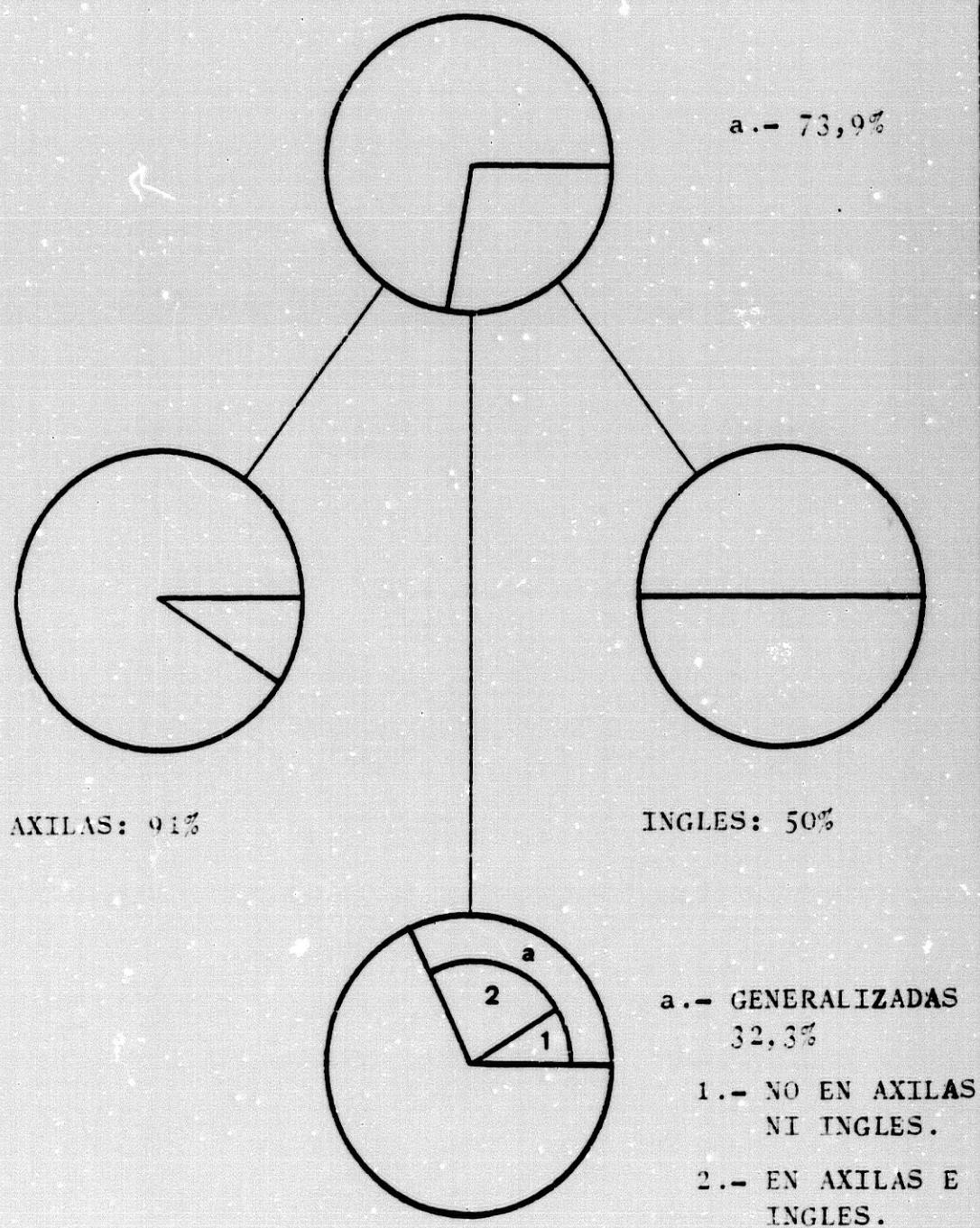
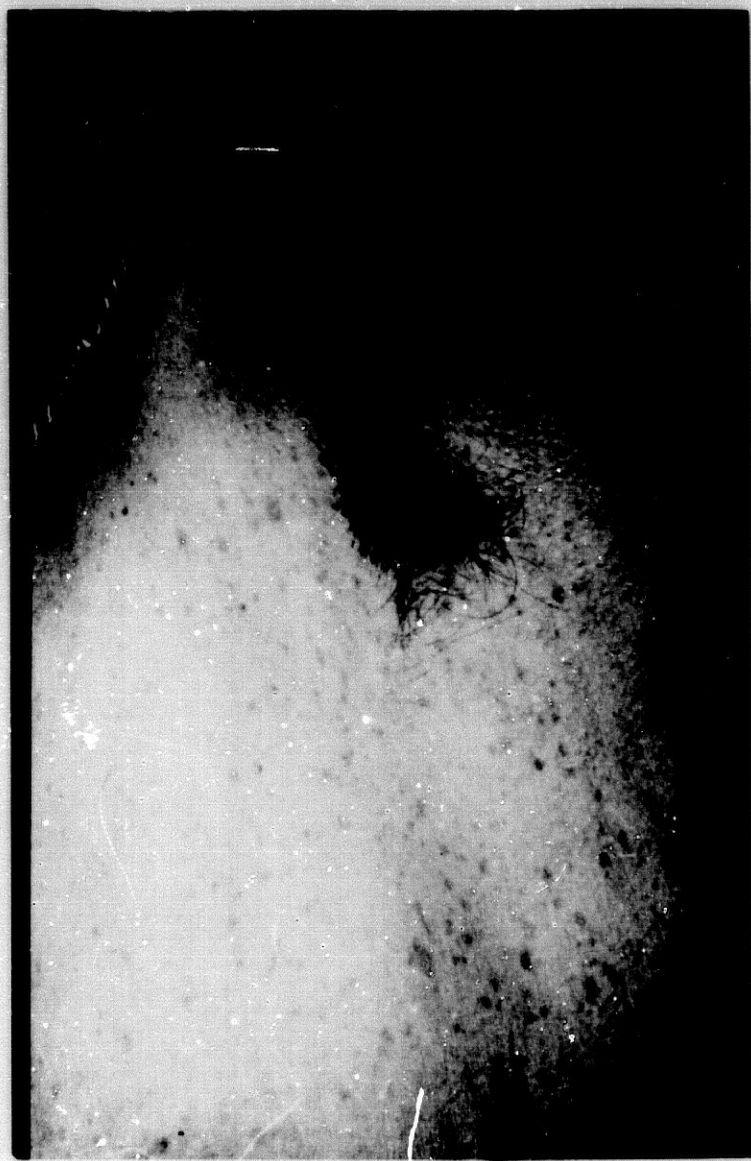


FIGURA 5: Múltiples efélides en localización axilar característica y manchas café con leche (Obs. 30).



que hay tumores cutáneos y subcutáneos ($p < 0,03$) (TABLAS X, XI y XII).

3.- Tumores cutáneos y subcutáneos: (TABLA XIII). En el 69,5% de los pacientes (GRAFICA 22).

Más frecuentes a partir de los 10 y 20 años ($p < 0,001$ y $0,001$) (TABLAS XIV y XV).

a.- Fibromas molluscum: (FIG.: 6, 7, 8, 9 y 10) Tumora-
ciones rosadas o pigmentadas, globulosas, pediculadas, de
tamaño variable, consistencia blanda o firme, a veces en
"pellejo de uva vacío".

En 22 casos. En 13 aparecieron durante la se-
gunda década, siete en la tercera, uno en la primera, y
también en uno a partir de la quinta (GRAFICA 23). Número:
Máx de 21 elementos en 12 observaciones, entre 11 y 20 en
ocho, y entre seis y diez, en dos (GRAFICA 23).

Más frecuentes en pacientes con antecedentes
familiares ($p < 0,05$); con efélides ($p < 0,10$), y a par-
tir de los 10 y 20 años ($p < 0,001$ y $p < 0,001$) (TABLAS
XVI, XVII, XVIII y XIX respectivamente).

El tamaño era de un cm. en 21 casos, de dos cm.
en diez, de hasta cinco cm. en seis, y mayores de cinco cm.
en cuatro (GRAFICA 24). De localización abdominal en 21
casos, en región dorsal en 20, en tórax 18, región lum-
bar 17, en raíz de extremidades en diez, y en extremida-
des en nueve (GRAFICA 25).

TABLA X

MANCHAS C-L	EFELIDES	
	SI	NO
SI	33	9
NO	1	3

$P < 0,05$

TABLA XI

Nº MANCHAS C-L	EFELIDES	
	SI	NO
≤ 20	12	9
> 20	21	0

$P < 0,005$

TABLA XII

T. CUT. Y SUBCUT.		EFELIDES	
		SI	NO
SI	27	5	
NO	7	7	

$P < 0,03$

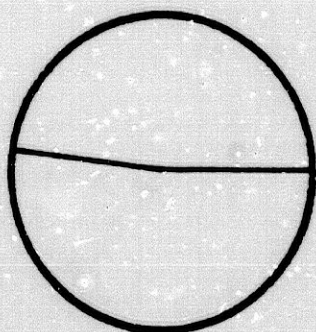
TABLA XIII

LESIONES TUMORALES

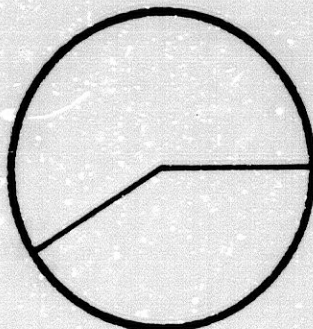
<u>OBS.</u>	<u>FIBROMAS MOLLUSCUM</u>	<u>NEURO- FIBROMAS</u>	<u>TUMORES SUBCUTANEOS</u>	<u>TUMORES ROYAL</u>
1				
2	+			
3				
4	+	+		
5	+	+		+
6	+	+	+	
7	+	+		+
8	+	+		
9			+	
10				
11	+	+		
12		+		
13				
14				
15				
16				
17			+	
18				
19				
20	+	+	+	
21	+	+		+
22				
23	+	+		
24	+	+	+	+
25				
26	+	+	+	
27	+	+	+	+
28	+	+		
29	+	+		
30	+	+		
31		+	+	
32		+		
33	+	+	+	
34	+	+		
35				
36	+	+		
37		+		
38				
39		+		
40		+		
41	+	+		
42	+	+		
43			+	
44			+	
45	+	+		
46				

GRAFICA 22

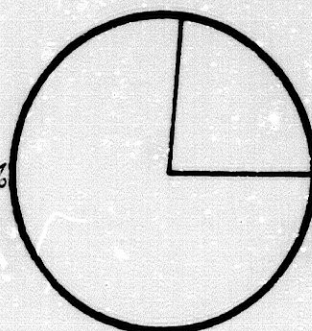
TUMORES EN PIEL



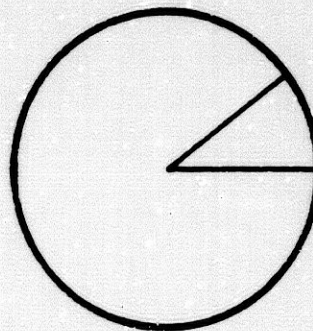
FIBROMAS MOLLUSCUM: 47,8%



NEUROFIBROMAS: 58,6%



TUMORES SUBCUTANEOS: 23,9%



TUMORES "ROYAL": 10,8%

TABLA XIV

EDAD	TUMORES CUT. Y SUBCUT.	
	SI	NO
≤ 10	2	8
> 10	30	6

$P < 0,001$

TABLA XV

EDAD	TUMORES CUT. Y SUBCUT.	
	SI	NO
≤ 20	9	12
> 20	23	2

$P < 0,001$

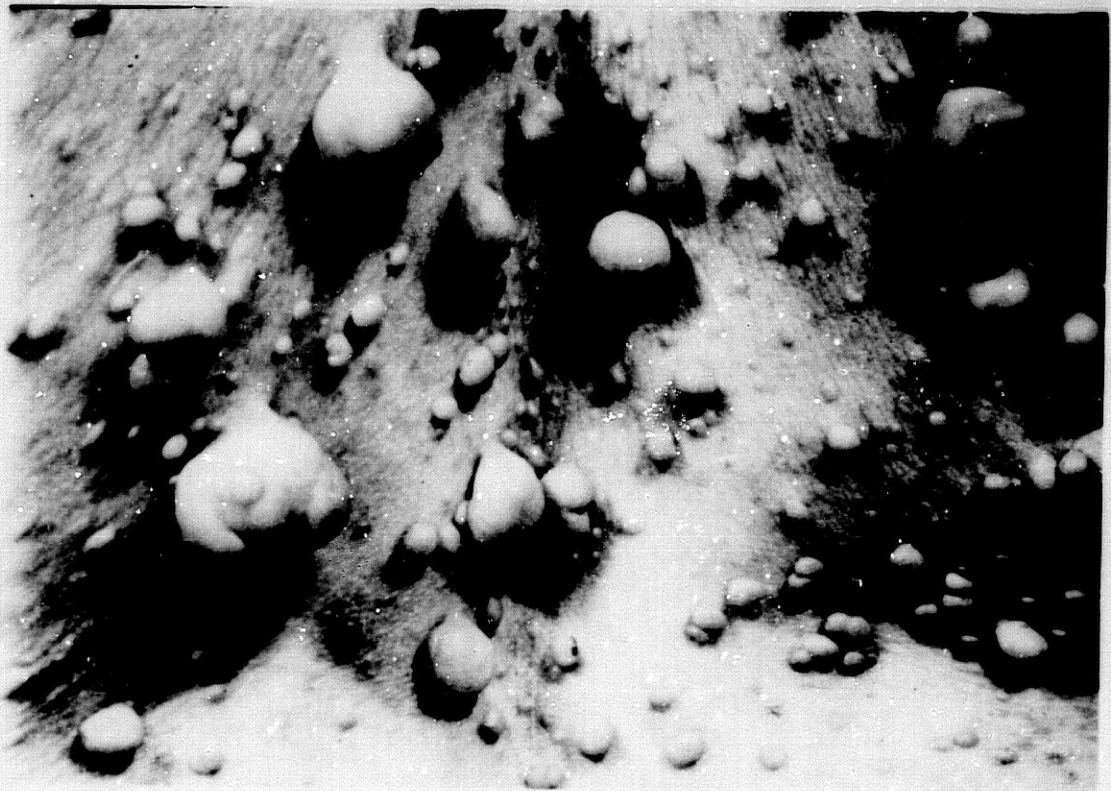
FIGURA 6: Múltiples fibromas molluscum en tórax y abdomen, y neurofibromas aislados en éste último. Disposición periareolar típica (Obs. 5).

FIGURA 7: Placa leucomelanodérmica central con fibromas molluscum en su superficie y alrededor. Manchas café con leche (Obs. 27).



FIGURA 8: Fibroma molluscum de gran tamaño, ulcerado en su superficie. Alrededor otros de menor tamaño (Obs. 42).

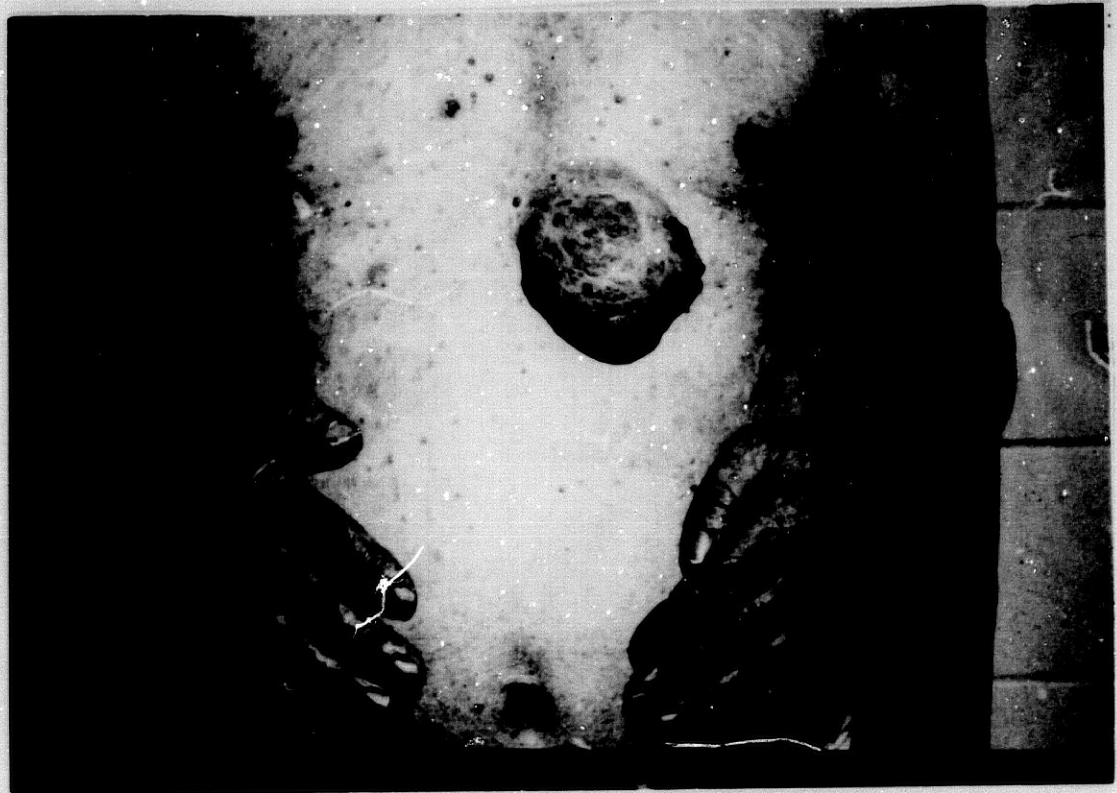
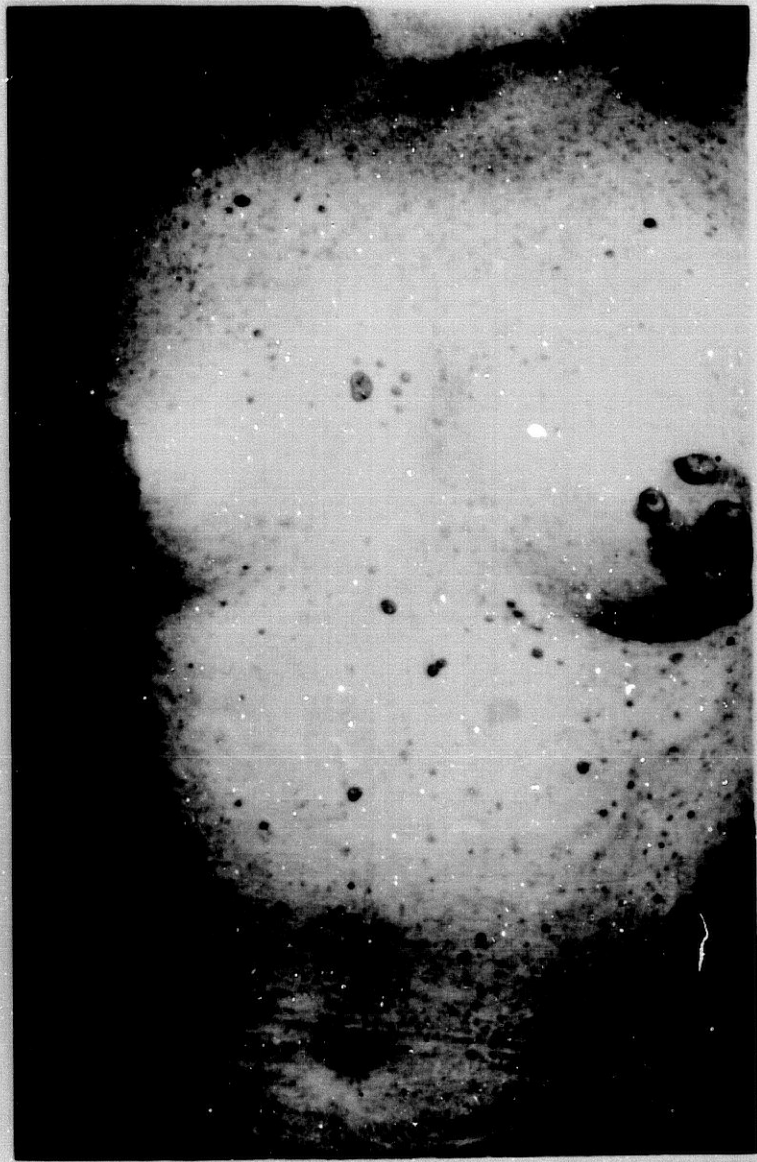
FIGURA 9: Característicos fibromas molluscum: tumores rosados, globulosos, pediculados, de tamaño variable (Obs. 42).



42

FIGURA 10: Fibromas molluscum, algunos de localización característica periareolar, efélides y manchas café con leche (Obs. 24).

FIGURA 11: Gran neurofibroma en R. mediotorácica, rodeado de otros de menor tamaño. Manchas café con leche ligeramente pigmentadas (Obs. 34).

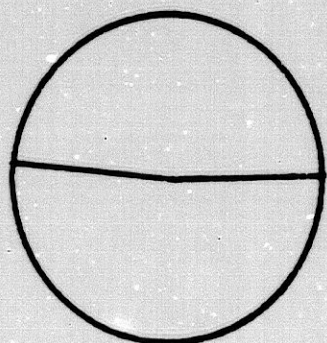
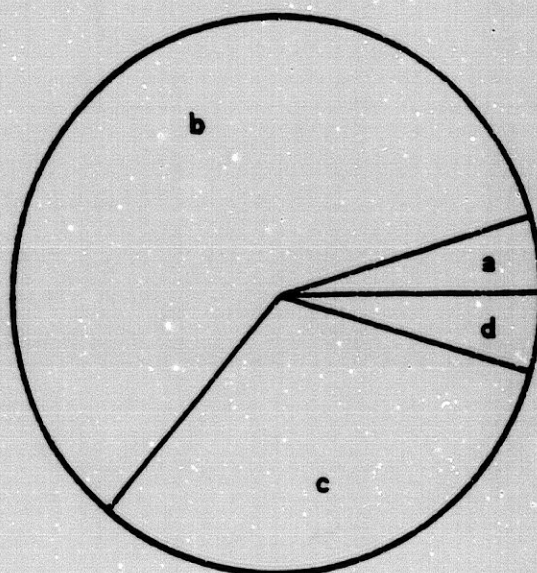


GRAFICA 23

FIBROMAS MOLLUSCUM: EDAD DE APARICION Y NUMERO

EDAD DE APARICION

- a.- 1ª DECADA: 4,5%
 b.- 2ª " : 59%
 c.- 3ª " : 31,5%
 d.- 5ª " EN
 ADELANTE: 4,5%



FRECUENCIA: 47,8%

NUMERO

- a.- ENTRE 6-10: 9%
 b.- ENTRE 11-20: 36,3%
 c.- MAS DE 21: 54,5%

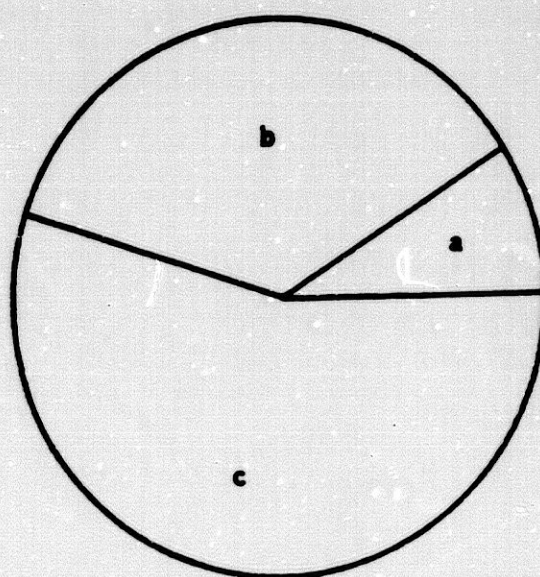


TABLA XVI

ANT. FAMILIARES	FIBROMAS MOLLUSCUM	
	SI	NO
SI	13	21
NO	9	3

$P < 0,05$

TABLA XVII

EFELIDES	FIBROMAS MOLLUSCUM	
	SI	NO
SI	19	15
NO	3	9

$P < 0,10$

TABLA XVII

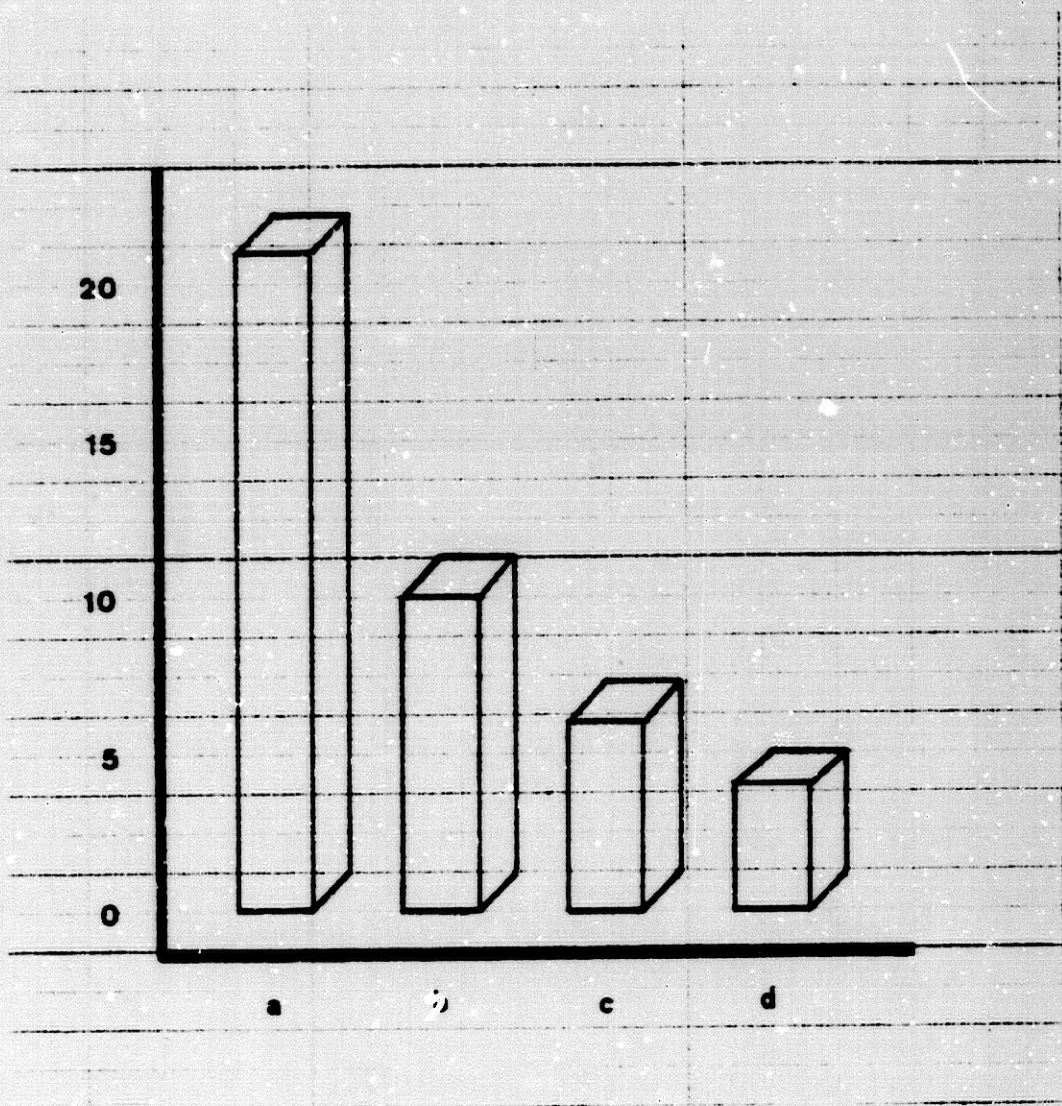
EDAD	FIBROMAS MOLLUSCUM	
	SI	NO
≤ 20	3	18
> 20	19	6

$P < 0,001$

TABLA XIX

EDAD	FIBROMAS MOLLUSCUM	
	SI	NO
≤ 10	0	21
> 10	22	3

$P < 0,001$

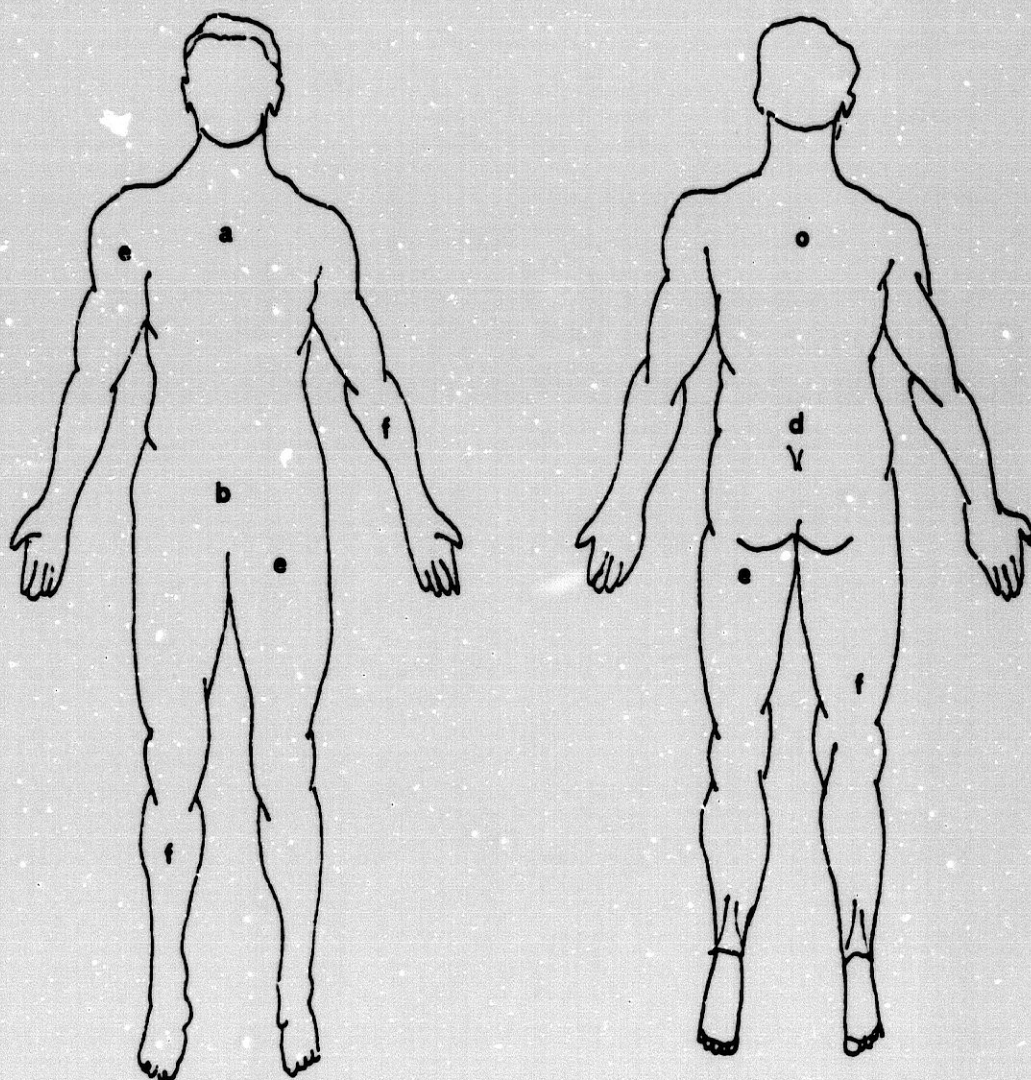


GRAFICA 24.- FIBROMAS MOLLUSCUM: TAMAÑO:

- a.- De un cm.
- b.- De dos cm.
- c.- Hasta cinco cm.
- d.- Mayores de cinco cm.

GRAFICA 25

LOCALIZACION FIBROMAS MOLLUSCUM



- a.- Tórax: 81,8%
b.- Abdomen: 95,4%
c.- R. dorsal: 90,9%
d.- R. lumbar: 77,2%
e.- Raíz extremidades: 45,4%
f.- Extremidades: 40,9%

Guardan relación con los Nódulos de Lisch
($p < 0,03$) (TABLA XX).

b.- Neurofibromas: (FIG. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18). De dos tipos:

- Tumoraciones pequeñas, ligeramente elevadas, sesiles, de tonalidad azulada, consistencia firme, con pequeñas nudosidades en su interior, a modo de "perdigones".

- De mayor tamaño que los anteriores, elevados, pueden deformar la superficie cutánea. Base de implantación amplia, infiltrada. De color rosado, azulado o pimentado.

Consistencia blanda, con nudosidades grandes y duras en su interior.

En 27 pacientes: 58,7%. En 15 observaciones aparecieron durante la segunda década, en ocho en la tercera, en tres en la primera y en uno a partir de la quinta (GRAFICA 26).

Su número oscila en los distintos casos. Ocho tenían más de 21 elementos, igual número entre 11 y 20; seis menos de cinco, y cinco entre seis y diez (GRAFICA 26).

Más frecuentes en pacientes con efélides ($p < 0,05$) (TABLA XXI), y en los enfermos con más de 10 y 20 años ($p < 0,01$ y $p < 0,10$) (TABLAS XXII y XXIII), siendo más numerosos a partir de ésta edad ($p < 0,001$) (TABLA XXIV), en los que tenían más de 10 fibromas molluscum ($p < 0,001$), y en los casos cuya madre estaba afectada ($p < 0,10$) (TABLAS XXV y XXVI).

TABLA XX

FIB. MOLLUSCUM	NODULOS DE LISCH	
	SI	NO
SI	18	4
NO	12	12

$P < 0,03$

FIGURA 12: Numerosos fibromas molluscum y neurofibromas de diferente tamaño y manchas café con leche poco pigmentadas (Obs. 34).

FIGURA 13: Característicos neurofibromas, ligeramente elevados, de tonalidad azulada. Pequeños fibromas molluscum y manchas café con leche (Obs. 28).

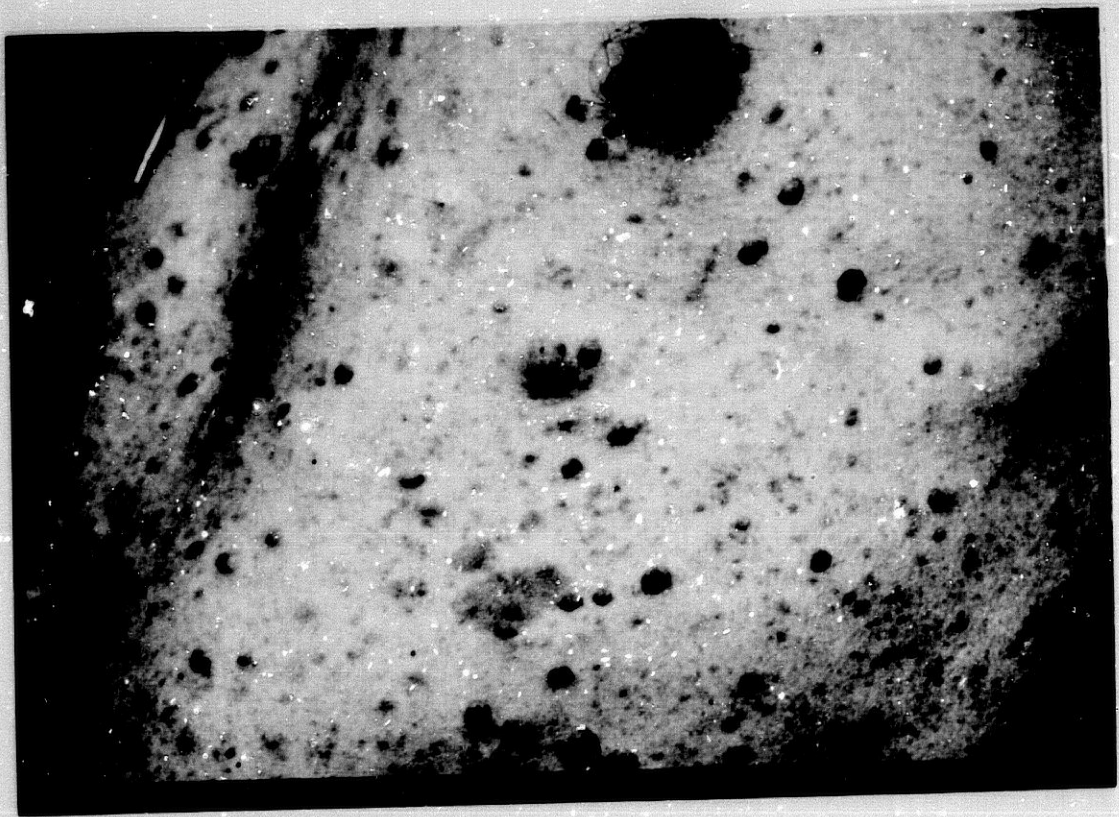


FIGURA 14: Neurofibromas aislados en abdomen y pubis, junto con manchas café con leche. Efélides en localización inguinal característica (Obs. 8).

FIGURA 15: Neurofibroma dorso de lengua (Obs. 4).

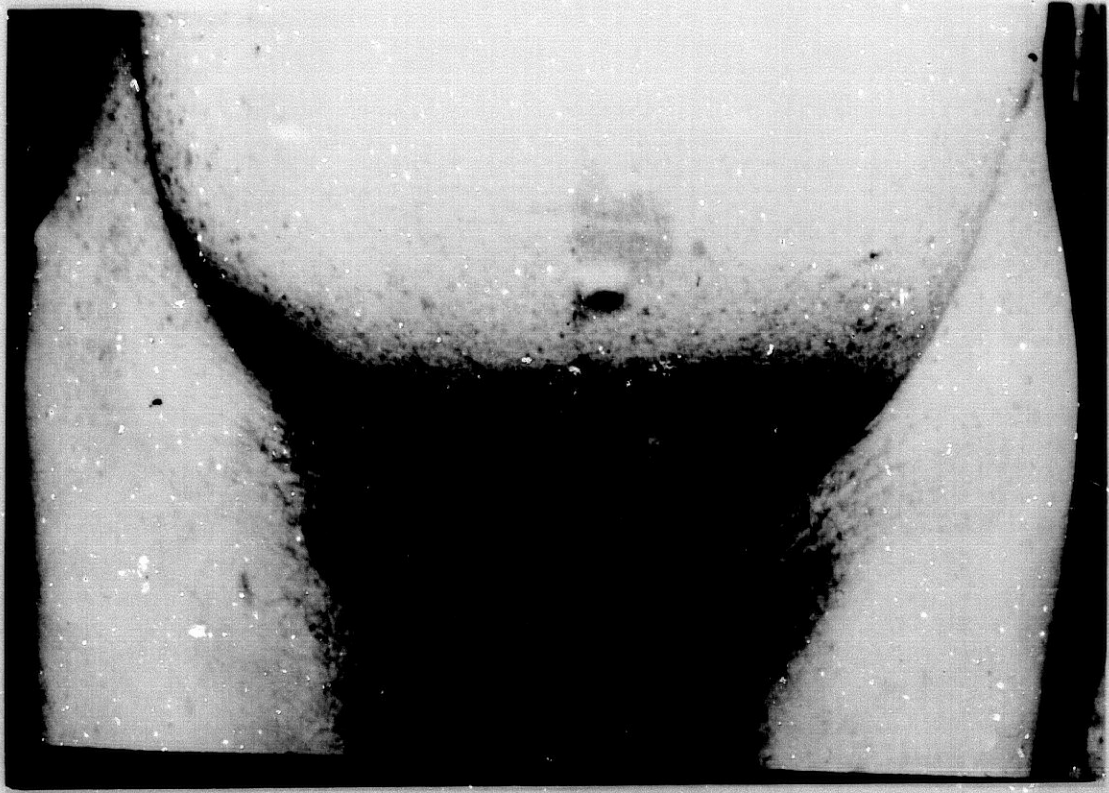


FIGURA 16: Neurofibromas. Eran la única lesión cutánea junto a escasos fibromas molluscum. Además presentaba Nódulos de Lisch, hipoacusia, estreñimiento, alteraciones endocrinas y óseas (Obs. 36)

FIGURA 17: Manchas café con leche, efélides y neurofibromas (Obs. 4).

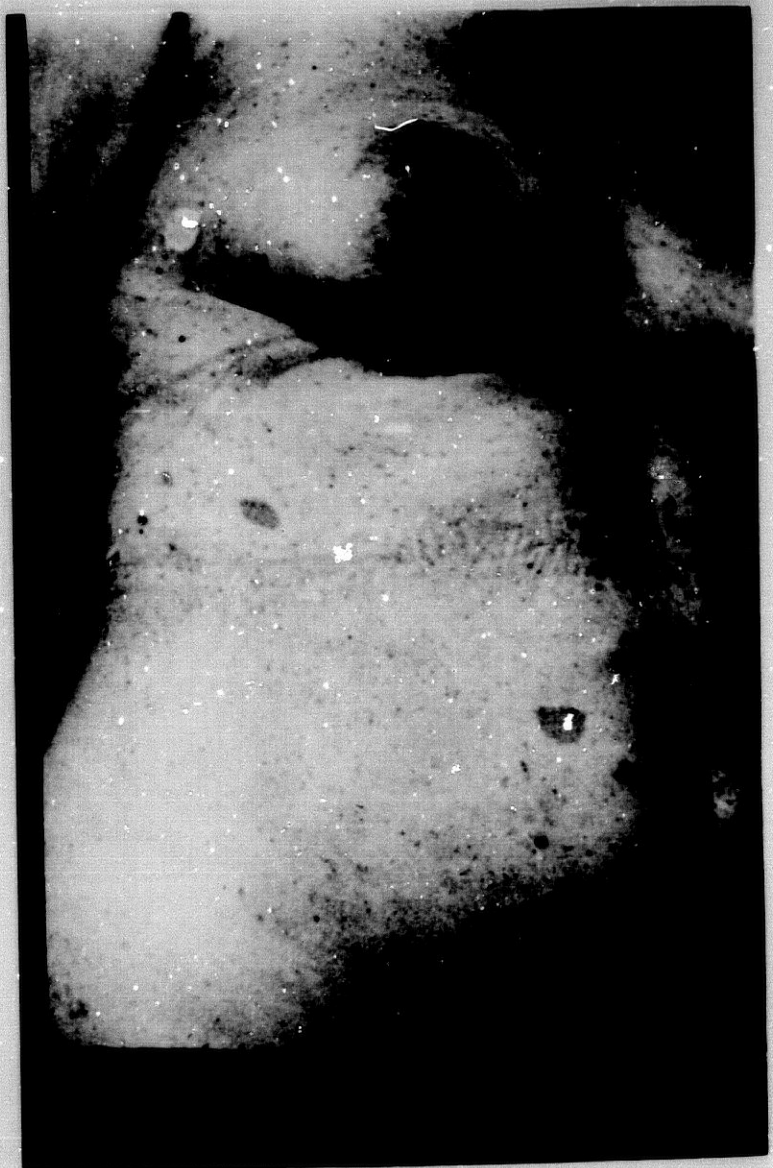
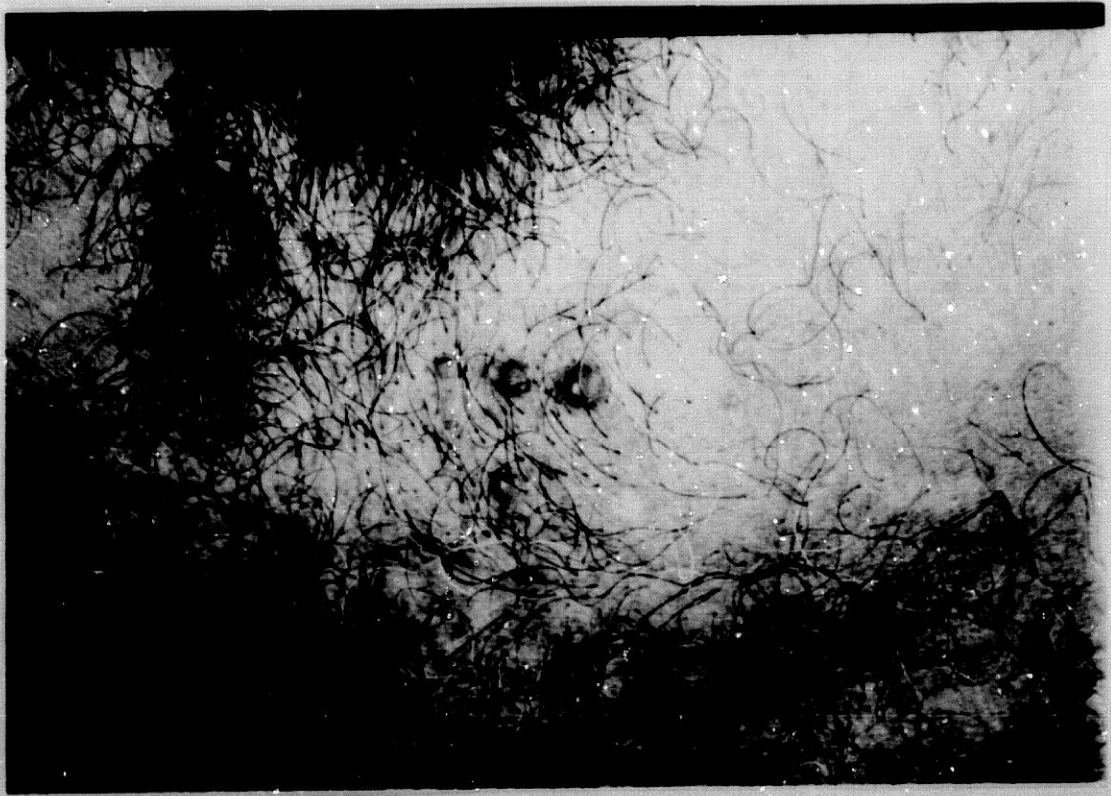


FIGURA 18: Gran neurofibroma lineal de superficie plegada que ocupa la parte anterior del antebrazo (Obs. 32).

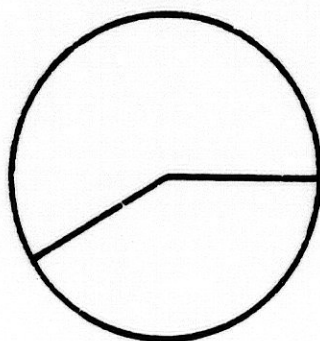
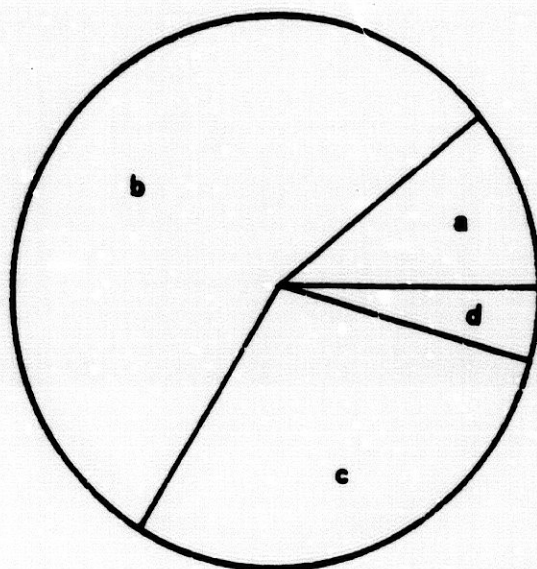
FIGURA 19: Tumor "royal" en cuero cabelludo con alopecia cicatricial postquirúrgica de intervención en otro Servicio (Obs. 24).



GRAFICA 26

NEUROFIBROMAS: EDAD DE APARICION Y NUMERO

- a.- 1ª DECADA: 11,1%
 b.- 2ª " : 55,5%
 c.- 3ª " : 29,6%
 d.- 5ª DEC. en ADELANTE:
 3,7%



FRECUENCIA: 58,6%

- a.- MENOS DE 5: 22,2%
 b.- ENTRE 6-10: 18,5%
 c.- ENTRE 11-20: 29,6%
 d.- MAS DE 21: 29,6%

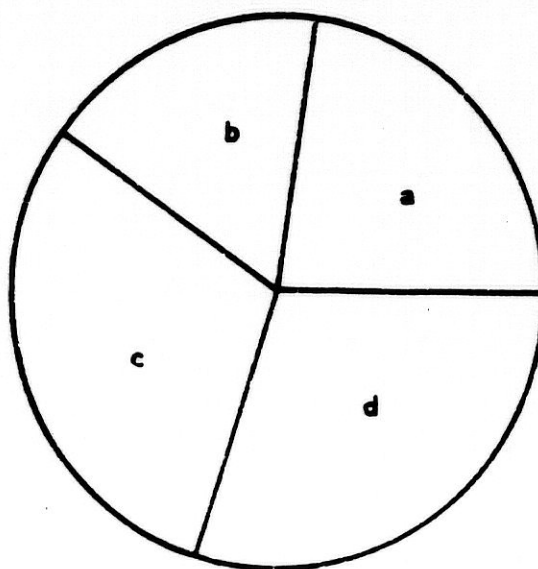


TABLA XXI

EFELIDES		NEUROFIBROMAS	
		SI	NO
SI		24	10
NO		3	9

$P < 0,05$

TABLA XXII

EDAD	NEUROFIBROMAS	
	SI	NO
≤ 10	2	8
> 10	25	11

$P < 0,01$

TABLA XXIII

EDAD	NEUROFIBROMAS	
	SI	NO
≤ 20	9	12
> 20	18	7

$P < 0,10$

TABLA XXIV

EDAD	Nº NEUROFIBROMAS	
	≤10	>10
≤20	8	1
>20	3	15

$P < 0,001$

TABLA XXV

Nº FIB. MOLL.	Nº NEUROFIBROMAS	
	≤ 10	> 10
≤ 10	2	0
> 10	4	15

$P \approx 0,07$

TABLA XXVI

ANT. FAMILIARES	Nº NEUROFIBROMAS	
	≤ 10	> 10
PATERNOS	4	1
MATERNOS	3	9

$P \approx 0,1$

Tenían elementos de un cm. de diámetro, 23 observaciones, de dos cm. 20, de 0,5 cm. nueve, siete de hasta cinco cm., y mayores de cinco cm., también siete pacientes (GRAFICA 27).

En abdomen, región dorsal y región lumbar se localizaban en 22 enfermos, en tórax en 19, en extremidades en 12, y en 11 en la raíz de éstas (GRAFICA 28).

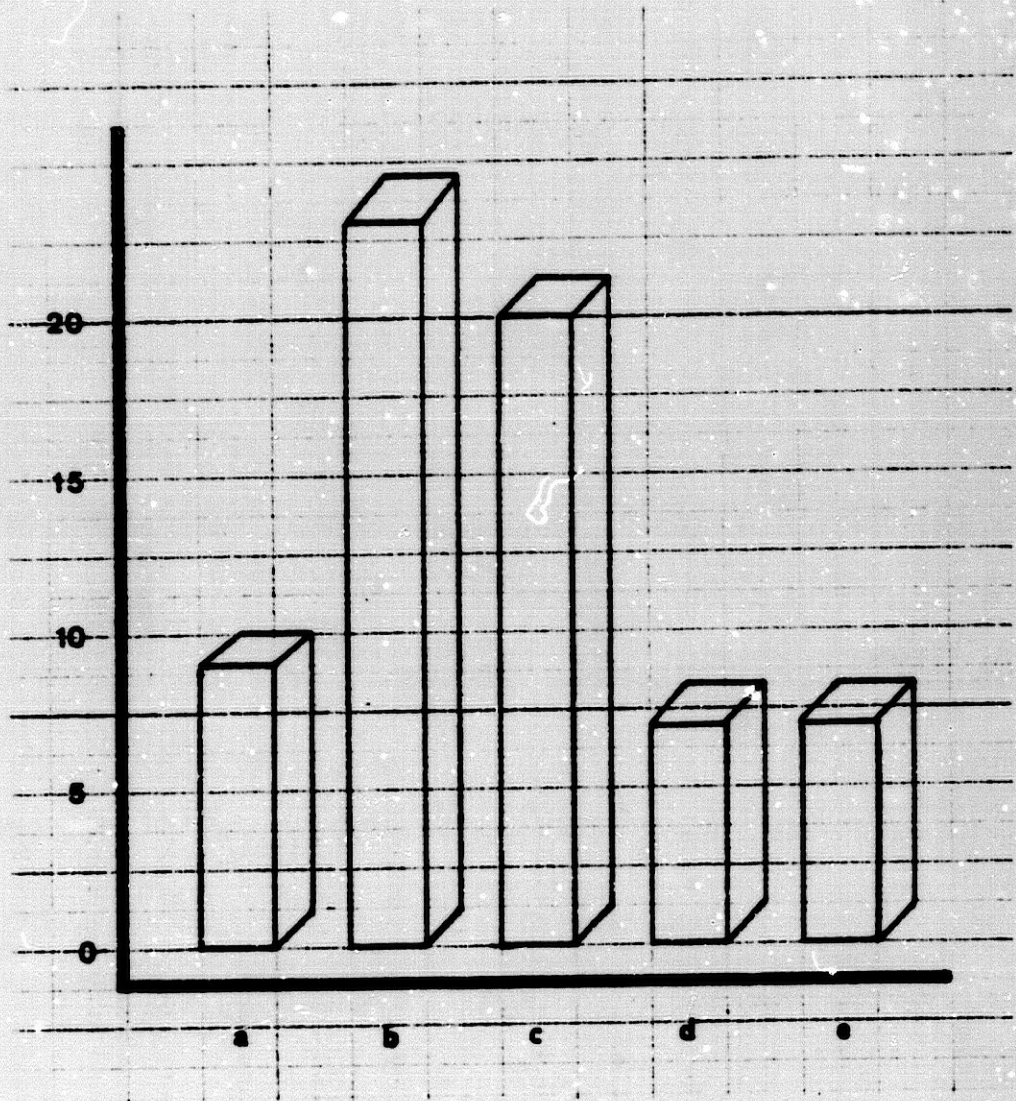
Son más frecuentes en pacientes que presentan Nódulos de Lisch ($p < 0,01$) (TABLA XXVII).

c.- Tumores subcutáneos: Apreciables a la palpación, consistencia dura, móviles lateralmente.

Estaban presentes en 11 pacientes. Surgieron en la segunda década en seis casos, y en cinco durante la tercera (GRAFICA 29). Tenían más de 21 lesión cinco, entre 11 y 20 cuatro, uno entre seis y diez, y uno menos de cinco (GRAFICA 29).

Todos los pacientes tenían más de 10 años, aumentando con la edad ($p < 0,001$ y $p < 0,05$) (TABLAS XVIII y XIX).

El tamaño era de uno a dos cm. en nueve de las observaciones, y tres tenían elementos de hasta cinco cm. de diámetro (GRAFICA 30). En diez se localizaban en extremidades, en seis en región intercostal y en dos, de forma generalizada (GRAFICA 31).



GRAFICA 27.- NEUROFIBROMAS: TAMAÑO.

a.- 0,5 cm.

b.- 1 cm.

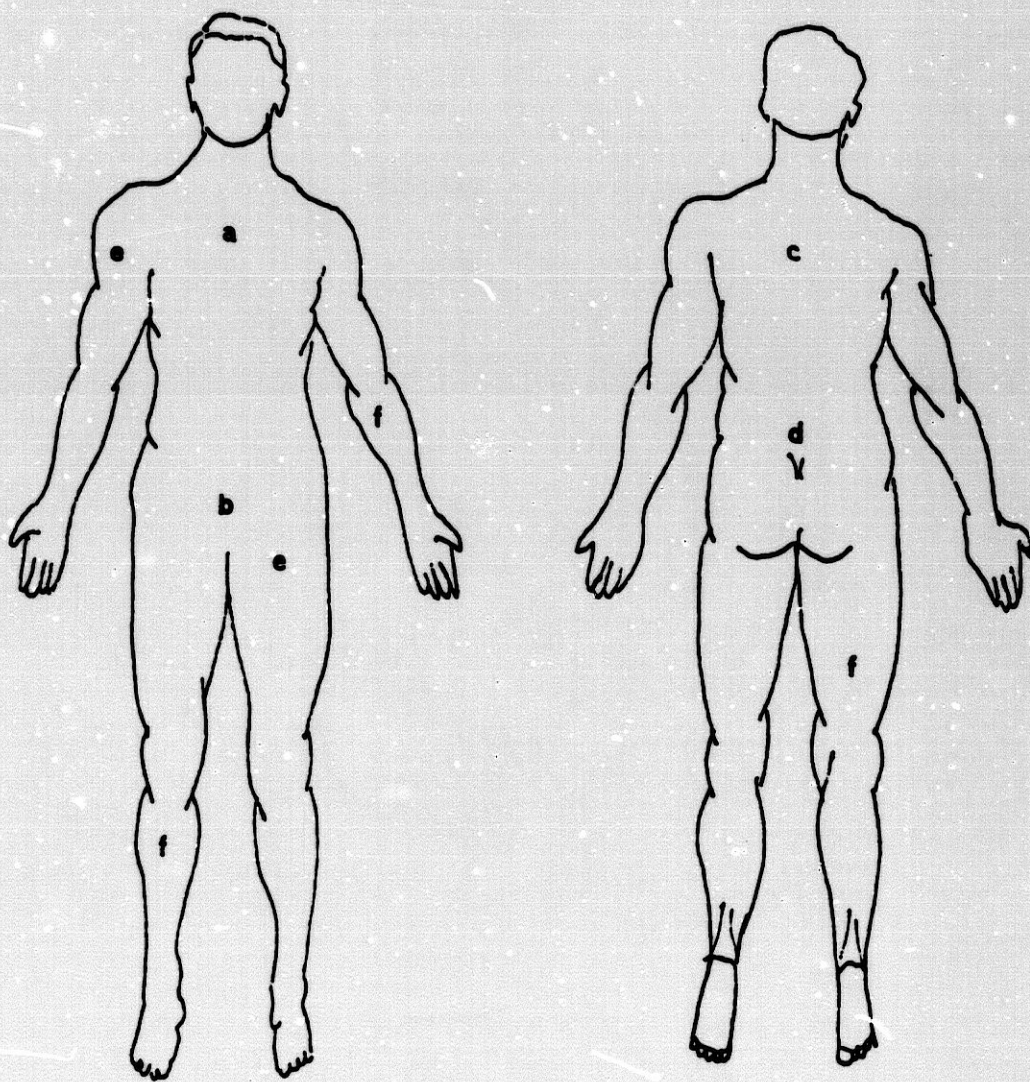
c.- 2 cm.

d.- Hasta 5 cm.

e.- Mayores de 5 cm.

GRAFICA 28

LOCALIZACION NEUROFIBROMAS



- a.- Tórax: 70,3%
- b.- Abdomen: 81,4%
- c.- R. dorsal: 81,4%
- d.- R. lumbar: 81,4%
- e.- Raíz extremidades: 40,7%
- f.- Extremidades: 44,4%

TABLA XXVII

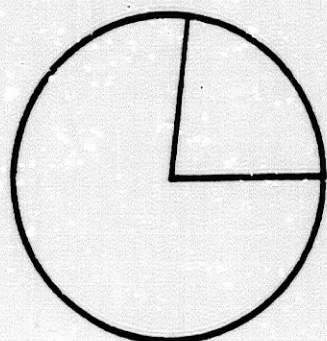
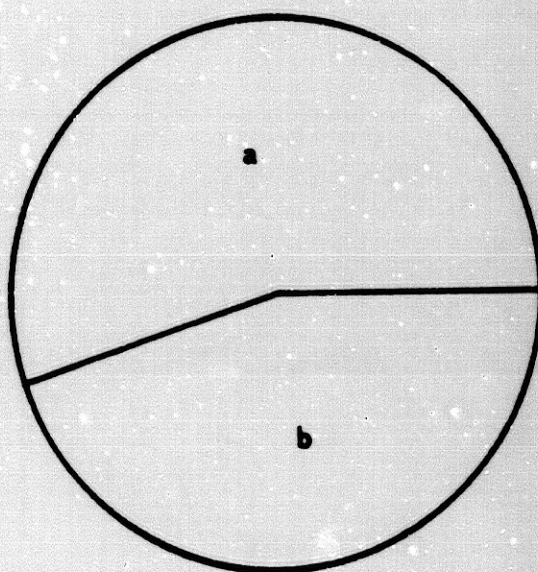
NEUROFIBROMAS	NODULOS DE LISCH	
	SI	NO
SI	23	4
NO	7	12

$P < 0,01$

GRAFICA 29

TUMORES SUBCUTANEOS: EDAD DE APARICION Y NUMERO

a.- 2ª DECADA: 54,5%
 b.- 3ª " : 45,5%



FRECUENCIA 23,9%

a.- MENOS DE 5: 9%
 b.- ENTRE 6-10: 18,5%
 c.- ENTRE 11-20: 36,3%
 d.- MAS DE 21: 45,5%

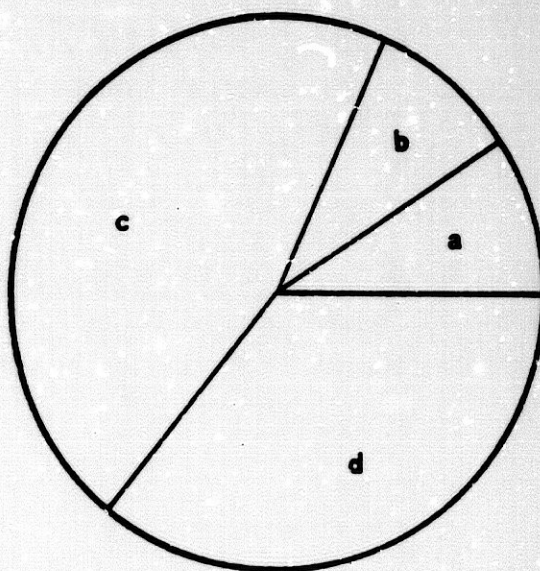


TABLA XXVIII

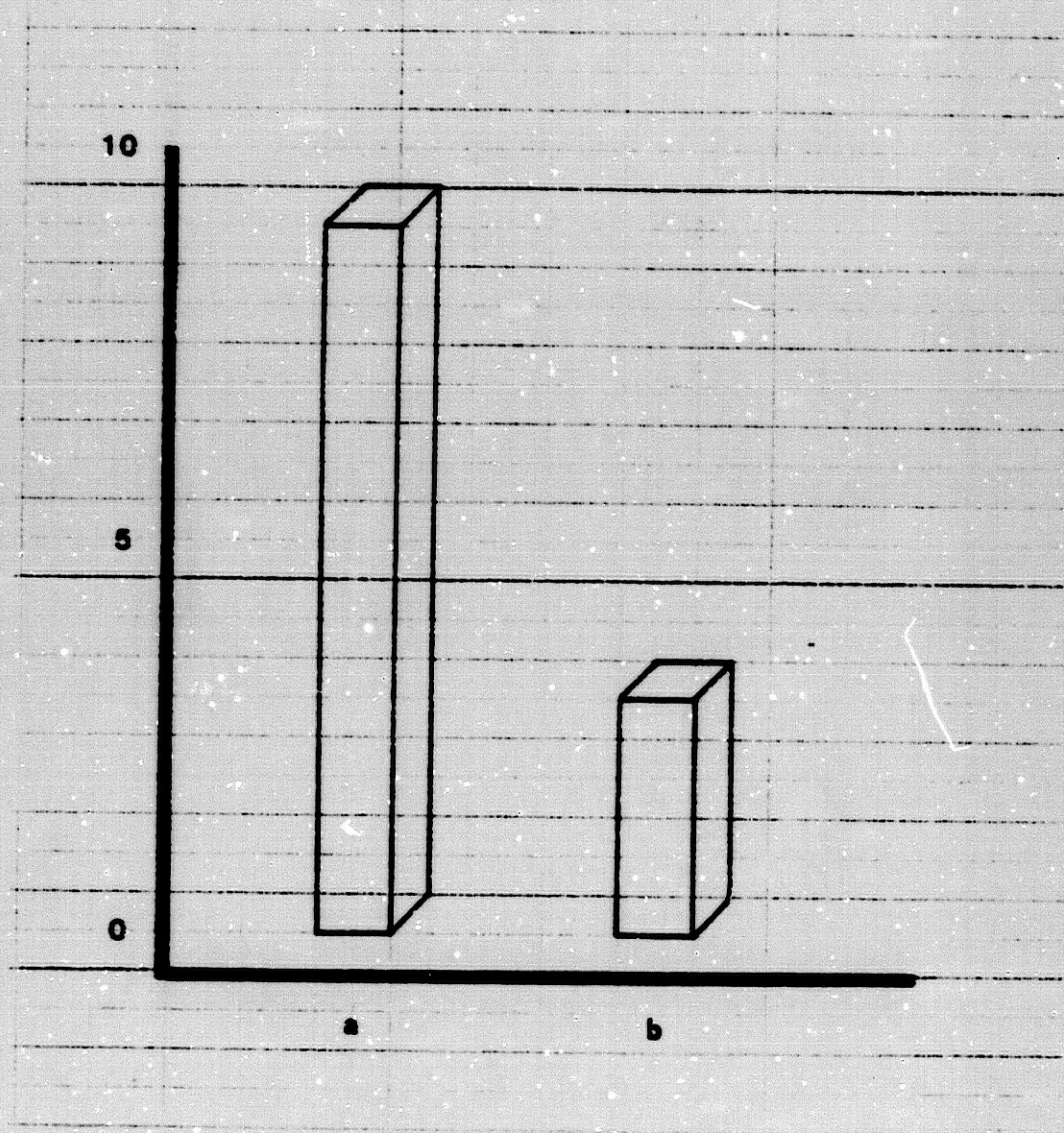
EDAD	T. SUBCUTANEOS	
	SI	NO
≤ 10	0	21
> 10	11	14

$P < 0,001$

TABLA XXIX

EDAD	T. SUBCUTANEOS	
	SI	NO
≤ 20	2	19
> 20	9	16

$P < 0,05$



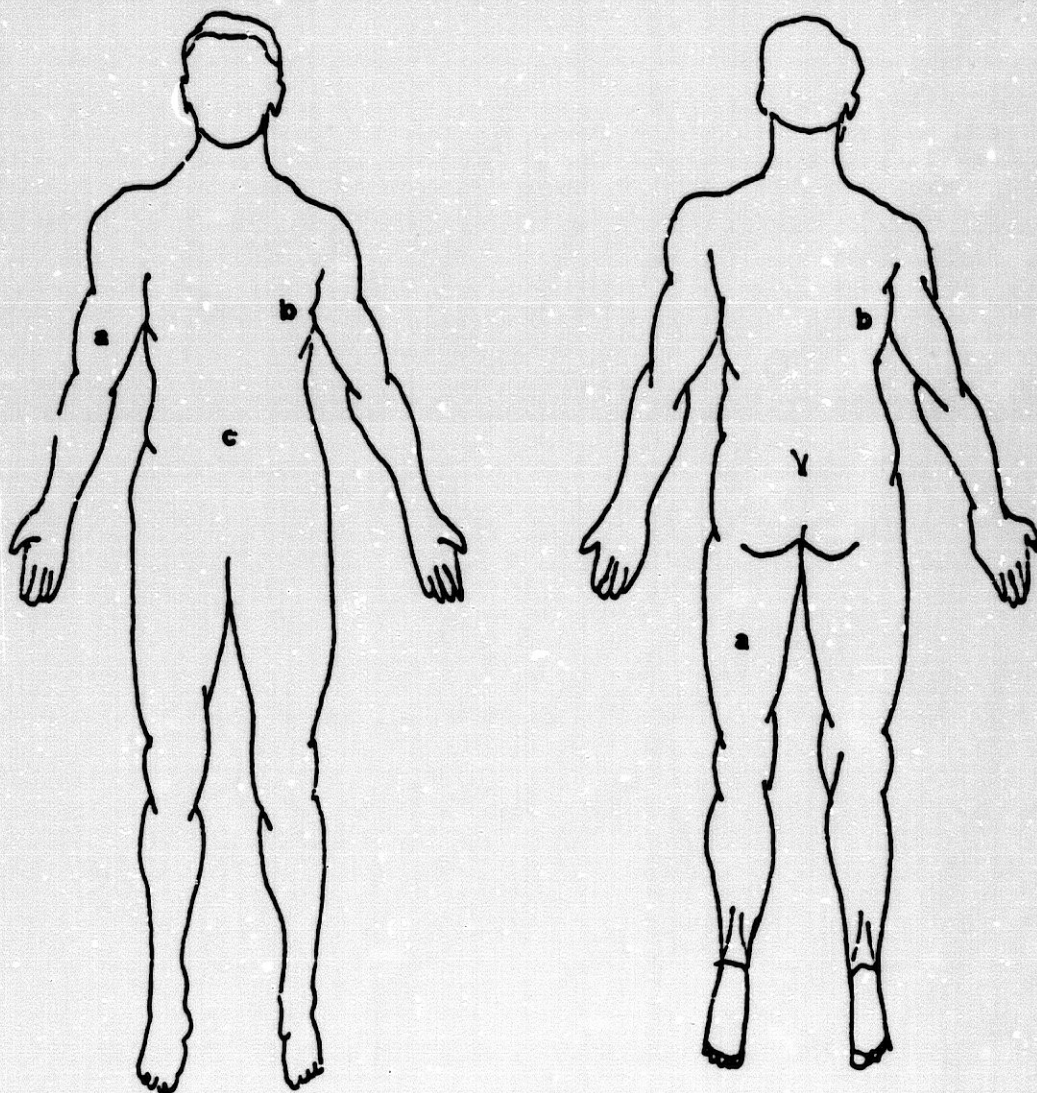
GRAFICA 30.- TUMORES SUBCUTANEOS: TAMAÑO.

a.- 1-2 cm.

b.- Hasta 5 cm.

GRAFICA 31

LOCALIZACION TUMORES SUBCUTANEOS



- a.- EXTREMIDADES: 90,9%
- b.- R. INTERCOSTAL: 54,5%
- c.- GENERALIZADAS: 18,8%

d.- Tumores "Royal": Tumores de cualquier tipo que adquirieren gran tamaño. (FIG. 19, 20, 21 y 22). En cinco observaciones. En una se desarrollaron durante la primera década, y en cuatro en la tercera (GRAFICA 32).

Unicos en tres pacientes, los otros dos, tenían más de uno.

En dos pacientes, se localizaban en tórax, en dos en extremidades, y en espalda y nuca, en uno respectivamente.

4.- Prurito: En 17 observaciones (GRAFICA 33). Más frecuente en los que tenían más de 20 años ($p \approx 0,06$) (TABLA XXX), antecedentes familiares maternos ($p < 0,07$) (TABLA XXXI), en los que observamos nódulos de Lisch ($p < 0,03$) (TABLA XXXII), y en los que presentaban tumores en piel ($p < 0,05$): fibromas molluscum ($p < 0,05$) y neurofibromas ($p < 0,02$), especialmente en los que tenían más de 10 elementos ($p < 0,01$) (TABLAS XXXIII, XXXIV, XXXV y XXXVI).

5.- Otras alteraciones cutáneas: (GRAFICA 34). Manchas acrómicas en seis pacientes (FIG. 7); angiomas y nevus congénitos en cuatro, lipomas en tres, hiperhidrosis en dos; piebaldismo, halonevus, xantomas, macroglosia, paladar ojival, hipertrofia gingival y psoriasis, en uno respectivamente.

FIGURA 20: Tumor "royal" subcutáneo en nalga izquierda, histológicamente correspondió a un neurofibroma difuso (Obs. 27).

FIGURA 21: Gran tumor "royal" que ocupa la totalidad de la parte central de la espalda. Al lado, numerosos neurofibromas. Dermatolisis (Obs. 21).

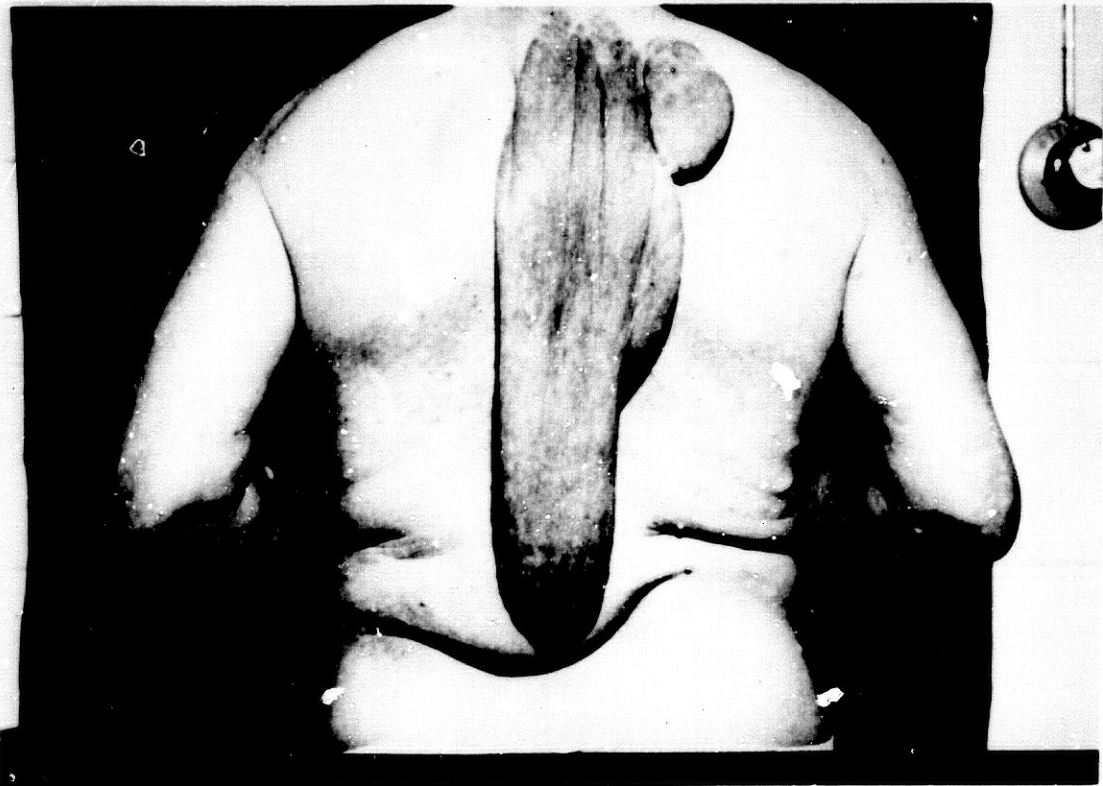
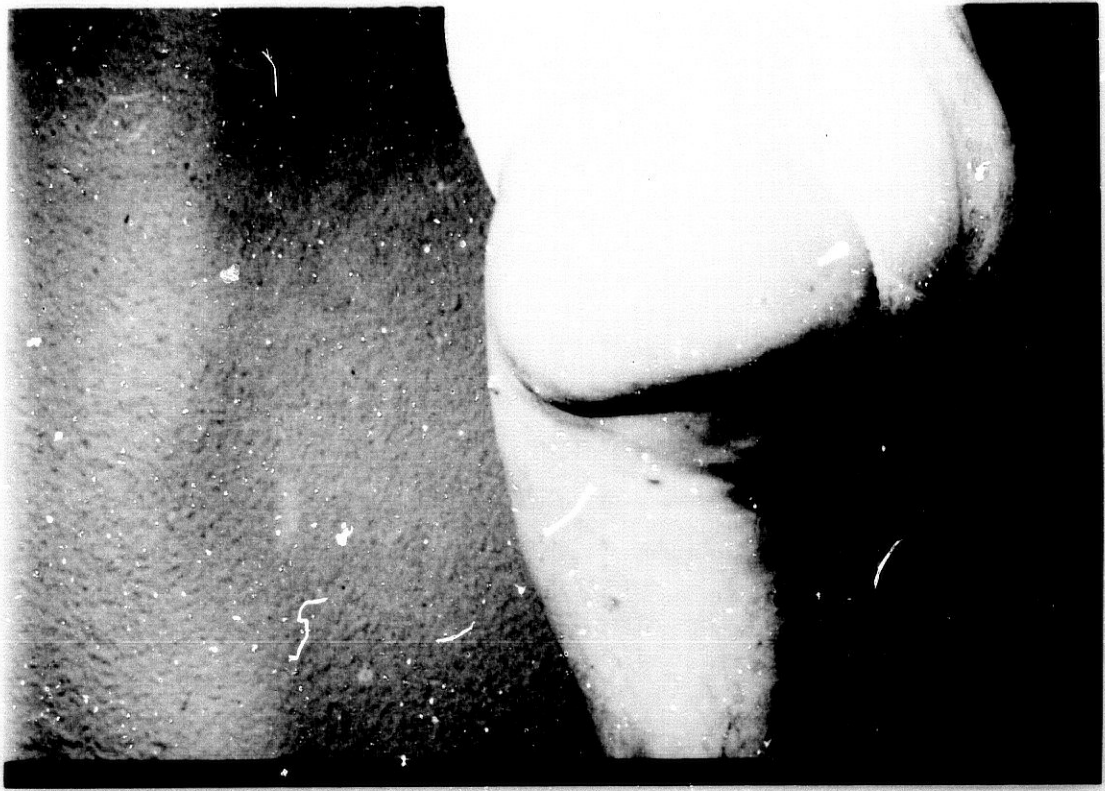
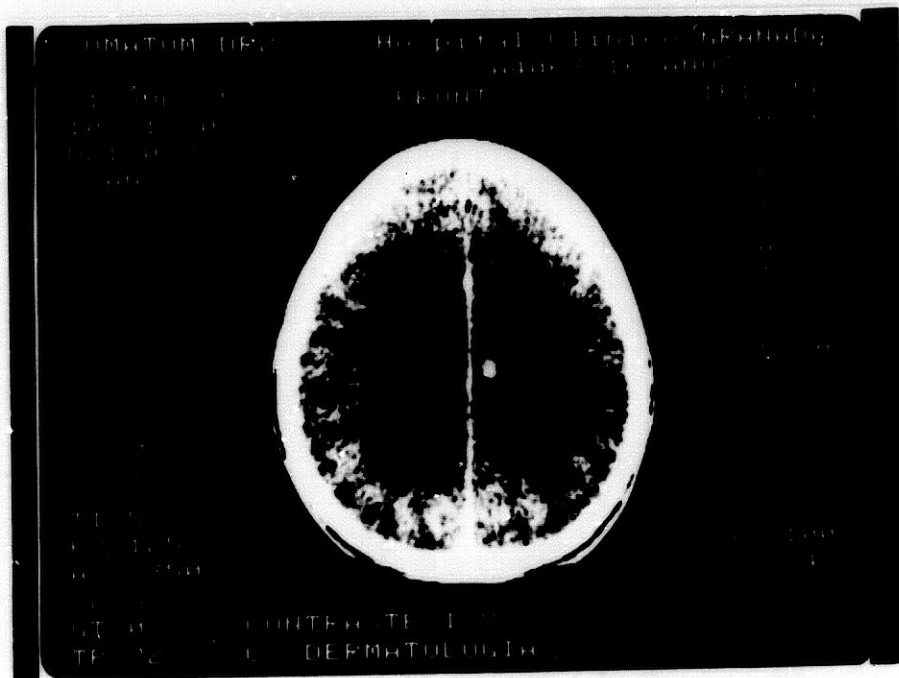


FIGURA 22: Tumor "Royal" que comprende mama, tórax y abdomen (Obs. 7).

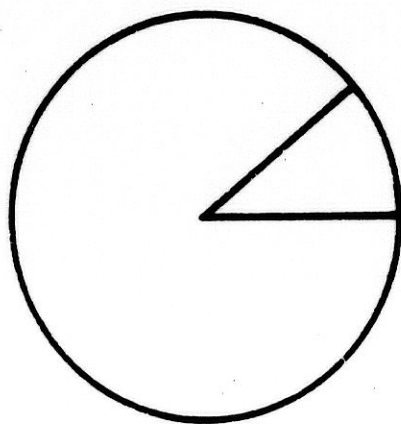
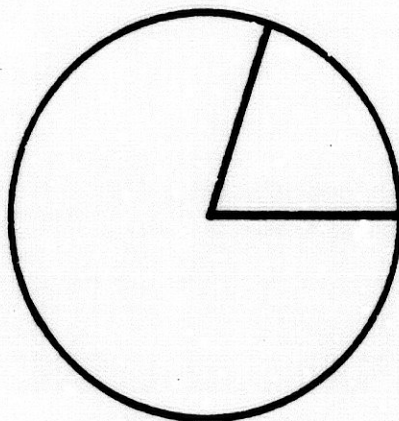
FIGURA 23: Tumoración paraventricular derecha. Hidrocefalia (Obs. 20).



GRAFICA 32

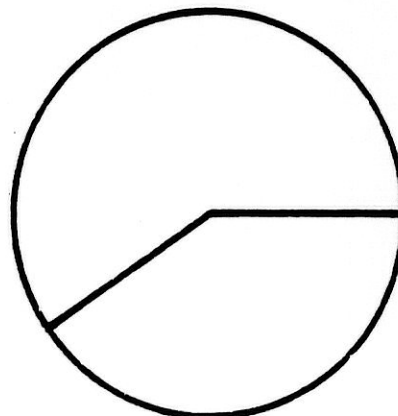
TUMORES ROYAL: EDAD DE APARICION Y NUMERO.

a.- 1ª DEC.: 20%
b.- 3ª " : 60%



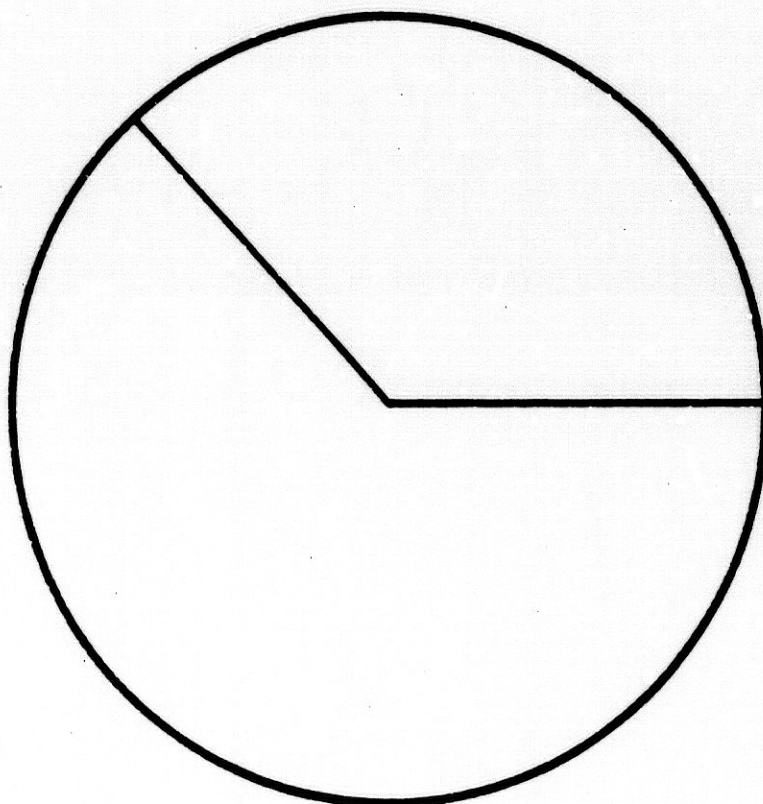
FRECUENCIA: 10,8%

a.- UNICOS: 60%
b.- MULTIPLES: 40%



GRAFICA 33

PRURITO



FRECUENCIA: 36,9%

TABLA XXX

EDAD	PRURITO	
	SI	NO
≤ 20	4	17
> 20	13	12

$P \approx 0,06$

TABLA XXXI

ANT. FAMILIARES	PRURITO	
	SI	NO
PATERNOS	3	11
MATERNOS	10	7

$P < 0,07$

TABLA XXXII

PRURITO	NODULOS DE LISCH	
	SI	NO
SI	15	2
NO	15	14

$P \leq 0,03$

TABLA XXXIII

T. CUT. Y SUBCUT.	PRURITO	
	SI	NO
SI	15	17
NO	2	12

$P < 0,05$

TABLA XXXIV

FIB. MOLL.	PRURITO	
	SI	NO
SI	12	10
NO	5	19

$P < 0,02$

TABLA XXXV

NEUROFIB.	PRURITO	
	SI	NO
SI	14	13
NO	3	16

$P < 0,02$

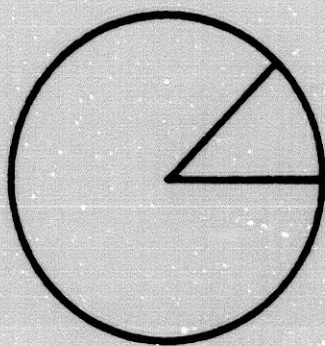
TABLA XXXVI

Nº NEUROFIB.	PRURITO	
	SI	NO
≤ 10	2	9
> 10	12	4

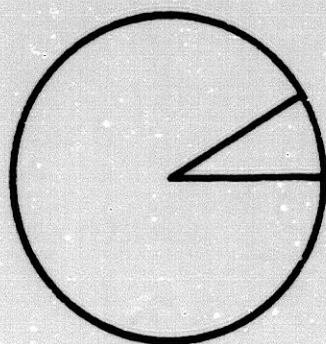
$P < 0,01$

GRAFICA.- 34.

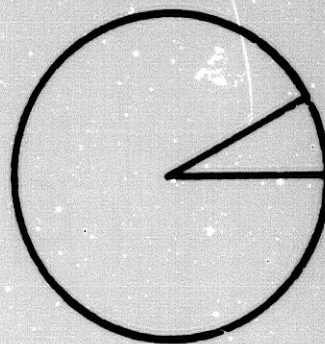
OTRAS LESIONES CUTANEAS



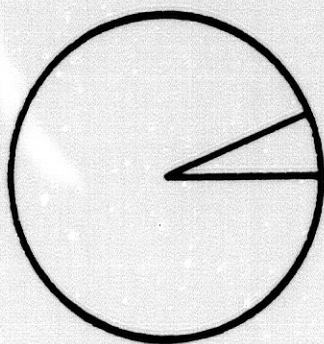
MANCHAS CAROMICAS: 13%



ANGIOMAS: 8,6%



NEVUS C. GIGANTE: 8,6%



LIPOMAS: 6,5%

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUICAS: En el 93,4% de las observaciones (GRAFICAS 35 y 36).

a.- Cefaleas: En 30 pacientes, 65,2%. En 15 eran frontales, en 14 frontooccipitales y en uno temporales (GRAFICA 37).

Más frecuentes en mujeres ($p < 0,10$) (TABLA XXXVII), a partir de los 11 años ($p < 0,07$), y en los pacientes con más de 10 manchas café con leche ($p < 0,05$) (TABLAS XXXVIII y XXXIX).

b.- Tumores cerebrales: En un paciente (FIG. 23). No incluimos aquí los gliomas del nervio óptico.

c.- Convulsiones: En cuatro casos. Más frecuentes en la primera década, descienden a partir de los 11 años ($p < 0,03$) (TABLA XL).

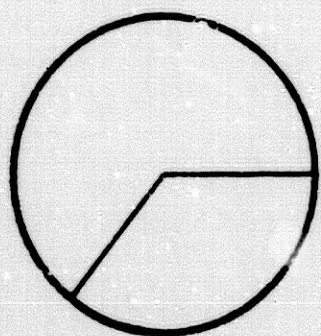
Dos de ellos, tenían retraso mental, y sólo uno alteraciones EEG (TABLA XLI)

d.- Capacidad intelectual: Retraso mental en 21 observaciones. En 15 era normal, y en diez, normal baja (GRAFICA 38).

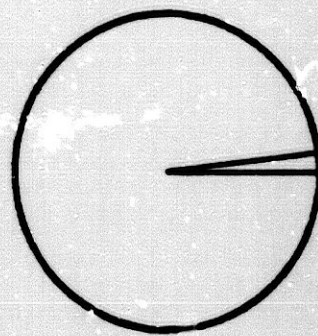
Todos los que tenían retraso mental, o capacidad normal baja, tenían más de diez fibromas molluscum ($p < 0,05$) (TABLA XLII).

e.- Alteraciones EEG: En 13 pacientes: 28,26%. Elementos irritativos temporales, en cuatro pacientes, Obs. 2, 11, 13 y 30; discreto aumento de las frecuencias lentas en dos: 1 y 7; La Obs. 12, asimetría de amplitud; En la

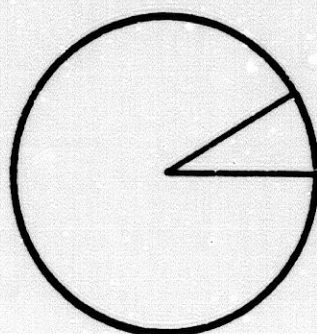
GRAFICA 35.- SINDROME NEUROPSIQUICO



CEFALIAS: 65,2%

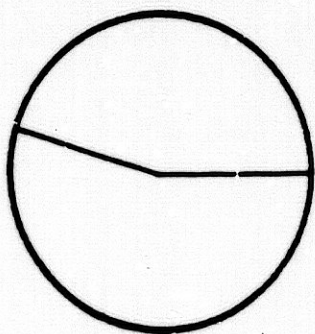


T. CEREBRALES: 2,1%

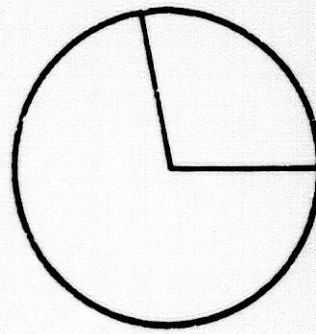


CONVULSIONES: 8,6%

RETRASO MENTAL: 45,6%

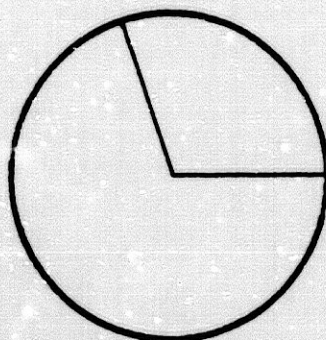


ALTERACIONES EEG: 28%

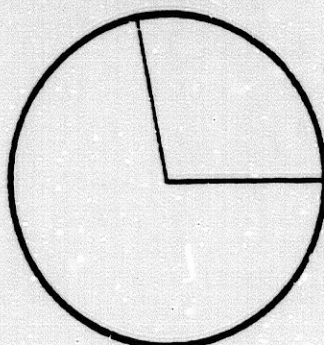


GRAFICA 36

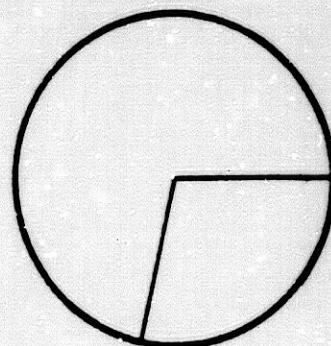
SINDROME NEUROPSIQUICO (continuación)



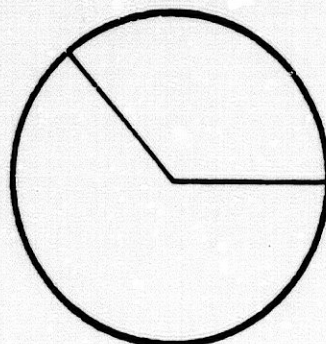
ALT. AUDITIVAS: 30,4%



ALT. LENGUAJE: 28%



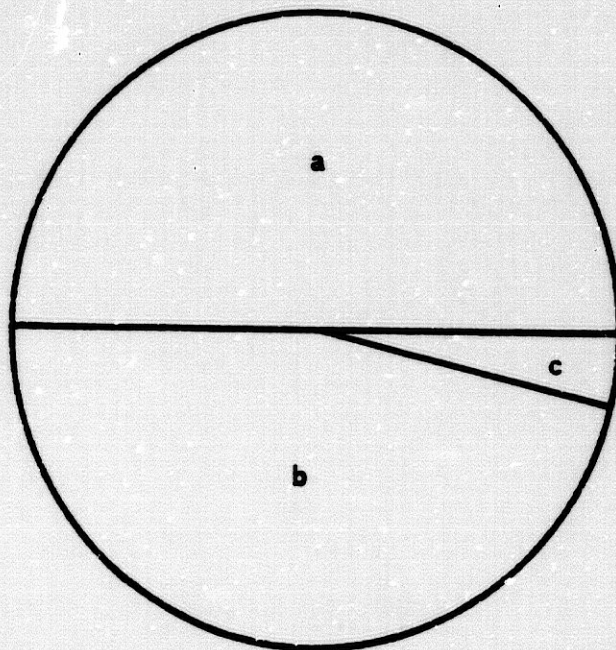
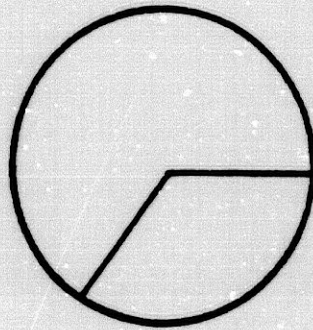
ALT. OFTALM.: 71,7%



OTRAS: 36,9%

GRAFICA 37

CEFALEAS.



a.- FRONTALES: 50%

b.- FRONTO-OCCIPITALES: 46,6%

c.- TEMPORALES: 3,3%

TABLA XXXVII

SEXO	CEFALEAS	
	SI	NO
VARON	13	11
HEMBRA	17	5

$P \approx 0,10$

TABLA XXXVIII

EDAD	CEFALEAS	
	SI	NO
≤ 10	4	6
> 10	26	10

$P \approx 0,07$

TABLA XXXIX

Nº MANCHAS C-L	CEFALEAS	
	SI	NO
≤ 10	1	4
> 10	26	11

$P < 0,05$

TABLA XL

EDAD	CONVULSIONES	
	SI	NO
≤ 10	3	7
> 10	1	35

$P < 0,03$

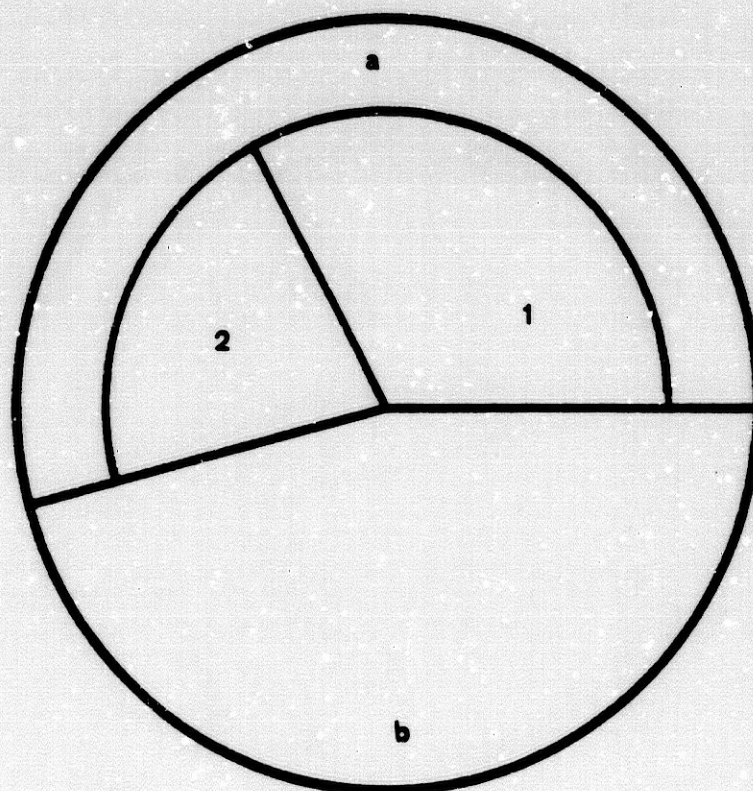
TABLA XLI

RELACION RETRASO MENTAL, ALT. EEG y CONVULSIONES

<u>OBS.</u>	<u>RETRASO MENTAL</u>	<u>ALT. EEG</u>	<u>CONVULSIONES</u>
1	+	+	
2	+	+	
3	+		+
4	+		
5	+		
7	+	+	
9	+		
11	+	+	
12		+	
13	+		
14	+	+	+
15			+
17	+		
20		+	
21	+		
22	+		
23	+	+	
24	+	+	
25		+	
26	+		
30	+	+	
31		+	
33			+
34	+		
37	+		
41	+	+	
42	+		

GRAFICA 38

CAPACIDAD INTELECTUAL



a.- NORMAL:

1.- Límites normales.

2.- Límite inferior de la normalidad.

b.- RETRASO MENTAL.

TABLA XLII

Nº FIB. MOLL.	RET. MENTAL-CAP. INT. N. BAJA	
	SI	NO
≤ 10	0	2
> 10	17	3

$P < 0,05$

Obs. 14, paroxismos de elementos agudos en áreas temporo-occipitales, y en la 25 en áreas temporo-diencefálicas. La Obs. 20, tenía elementos irritativos de predominio izquierdo; La 24, disfunción profunda; la 31, labilidad profunda en hiperpnea, y la 41, trazado con algún theta de predominio izquierdo.

Todos tenían menos de 50 años. Eran más frecuentes en pacientes con retraso mental ($p < 0,06$) y en pacientes con efélides ($p < 0,03$) (TABLAS XLIII y XLIV).

f.- Alteraciones auditivas: En 14 pacientes. En siete, la hipoacusia era mixta, de conducción en cuatro, y de percepción en tres. (GRAFICA 39). Bilateral en diez, y unilateral en cuatro (TABLA XLV).

Más frecuente en pacientes con efélides ($p < 0,10$) (TABLA XLVI).

g- Alteraciones del lenguaje: En 13 observaciones. En la mayoría, consonantes imprecisas, voz temblorosa e hiper-nasalidad.

Eran más frecuentes, en pacientes con Nódulos de Lisch ($p < 0,10$) (TABLA XLVII), antecedentes familiares ($p < 0,10$) (TABLA XLVIII), y los que presentaban tumores en piel ($p < 0,10$), fibromas molluscum ($p < 0,005$), y neurofibromas ($p < 0,05$) (TABLAS XLIX, L y LI).

TABLA XLIII

RET. MENTAL	ALTERACIONES EEG	
	SI	NO
SI	9	12
NO	4	21

$P < 0,06$

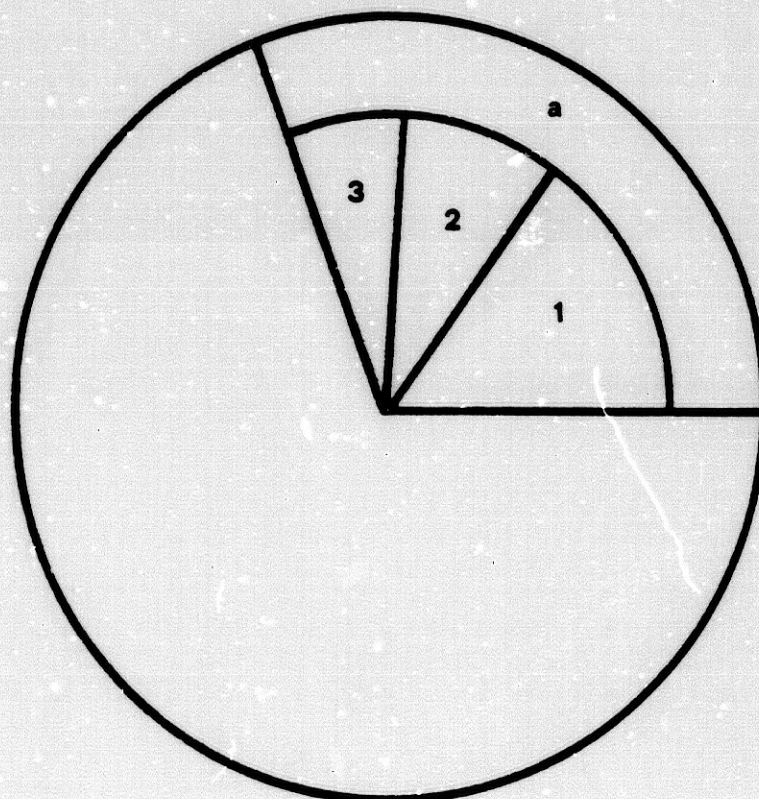
TABLA XLIV

EFELIDES	ALTERACIONES EEG	
	SI	NO
SI	13	21
NO	0	12

$P < 0,03$

GRAFICA 30

HIPOACUSIA



a.- 30,4%

1.- HIPOACUSIA MIXTA.

2.- " DE CONDUCCION.

3.- " DE PERCEPCION.

TABLA XLV

HIPOACUSIA

<u>OBS.</u>	<u>BILATERAL</u>	<u>UNILATERAL</u>
1		+
2		+
4	+	
6		+
8	+	
13	+	
23	+	
24		+
27	+	
28	+	
36	+	
38	+	
39	+	
40	+	
	<hr/>	<hr/>
TOTAL:	10	4

TABLA XLVI

EFELIDES	ALTERACIONES AUDITIVAS	
	SI	NO
SI	13	21
NO	1	11

$P < 0,10$

TABLA XLVII

NOD. DE LISCH	ALTERACIONES LENGUAJE	
	SI	NO
SI	11	19
NO	2	14

P: 0,10

TABLA XLVIII

ANT. FAMILIARES	ALT. LENGUAJE	
	SI	NO
SI	7	27
NO	6	6

$P < 0,10$

TABLA XLIX

T. CUT. Y SUBCUT.	ALT. LENGUAJE	
	SI	NO
SI	12	20
NO	1	13

$P < 0,10$

TABLA L

FIB. MOLLUSCUM	ALT. LENGUAJE	
	SI	NO
SI	11	11
NO	2	22

$P < 0,005$

TABLA LI

NEUROFIBROMAS	ALT. LENGUAJE	
	SI	NO
SI	11	16
NO	2	17

$P < 0,05$

h.- Otras alteraciones neurológicas: En el 36,9%. 11, tenían mareos . La Obs. 5, atrofia de eminencia tenar. La 20, hidrocefalia obstructiva; Insomnio la 42; poli-neuropatía las Obs. 4 y 16. Dolor en hemocráneo derecho, lagrimeo del mismo lado, la Obs 10, e hipertensión endocraneal la 35.

i.- Alteraciones oftalmológicas: En el 71,7% (GRAFICA 40). En 30 casos, había nódulos de Lisch (FIG. 24, 25 y 26). Las Obs. 30 y 35, presentaban glioma del nervio óptico, la última, bilateral (FIG. 27). Otras alteraciones eran: Estrabismo, las Obs. 1 y 20, éste además, hipermetropía; la Obs. 4, leucoma. La Obs. 7, atrofia óptica posttraumática. La 23, afaquia quirúrgica en ojo izquierdo y retinopatía posttraumática. Las Obs. 27 y 28 miopía, y la 9, dacriocistitis crónica en ojo izquierdo.

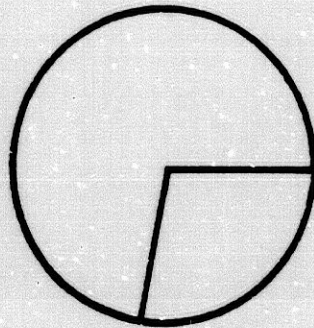
Los Nódulos de Lisch, eran más frecuentes a partir de los 10 años ($p < 0,02$) (TABLA LII) y en los pacientes que tenían tumores en piel ($p < 0,10$) (TABLA LIII): fibromas molluscum (TABLA XX), neurofibromas (TABLA XXVII), y efélides ($p < 0,10$) (TABLA LIV). También guardan relación, con el prurito (TABLA XXXII), las alteraciones cardiocirculatorias ($p < 0,03$) (TABLA LV) y con las alteraciones del lenguaje ($p < 0,10$) (TABLA XLVII).

SINDROME VISCERAL: En el 73,9% de las observaciones (GRAFICA 41).

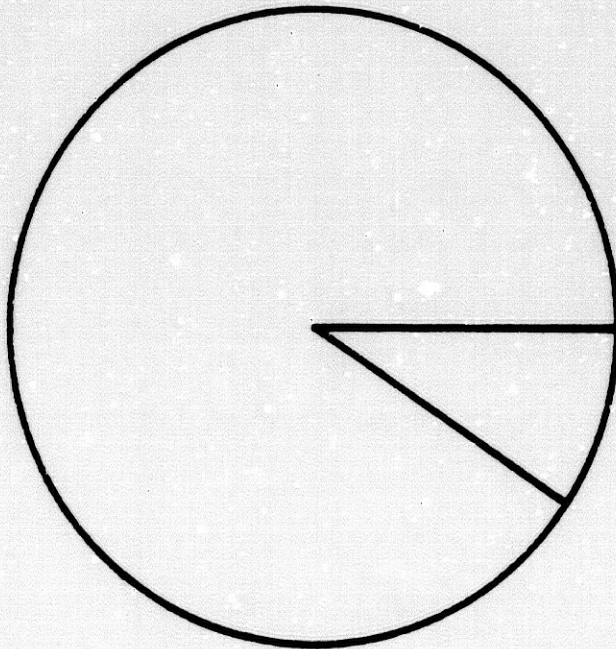
1.- Alteraciones digestivas: En 21 pacientes (GRAFICA 42).

GRAFICA 40

ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS: NODULOS DE LISCH.



ALT. OFTALMOLOGICAS: 71,7%



a.- NODULOS DE LISCH: 90,9%

FIGURA 24: Nódulos de Lisch, pequeños nódulos amarillentos, semiesféricos a las doce, tres, seis y siete horas (Obs. 24).

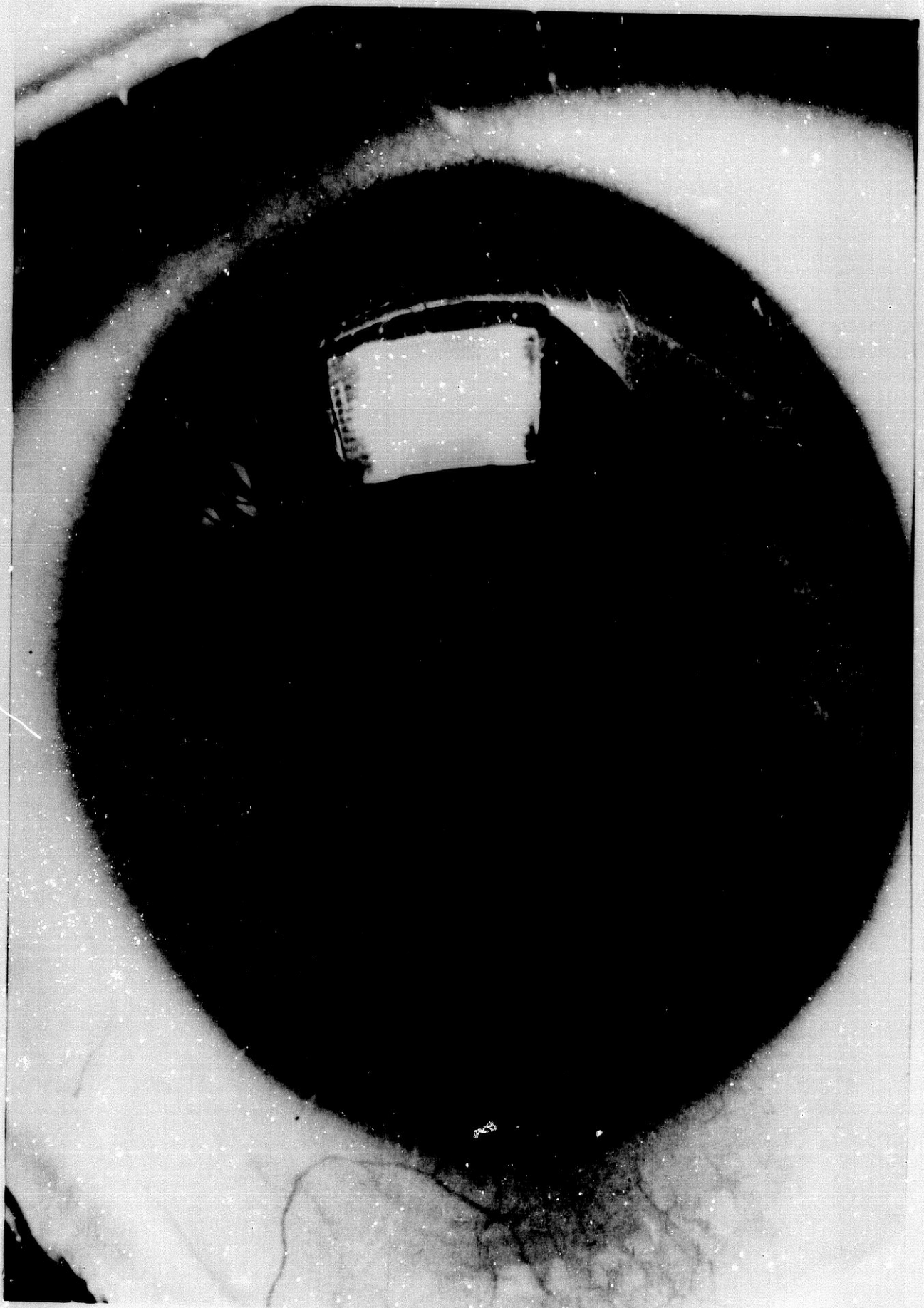


FIGURA 25: Nódulos de Lisch característicos, a la una, cuatro, siete y nueve horas (Obs. 43)

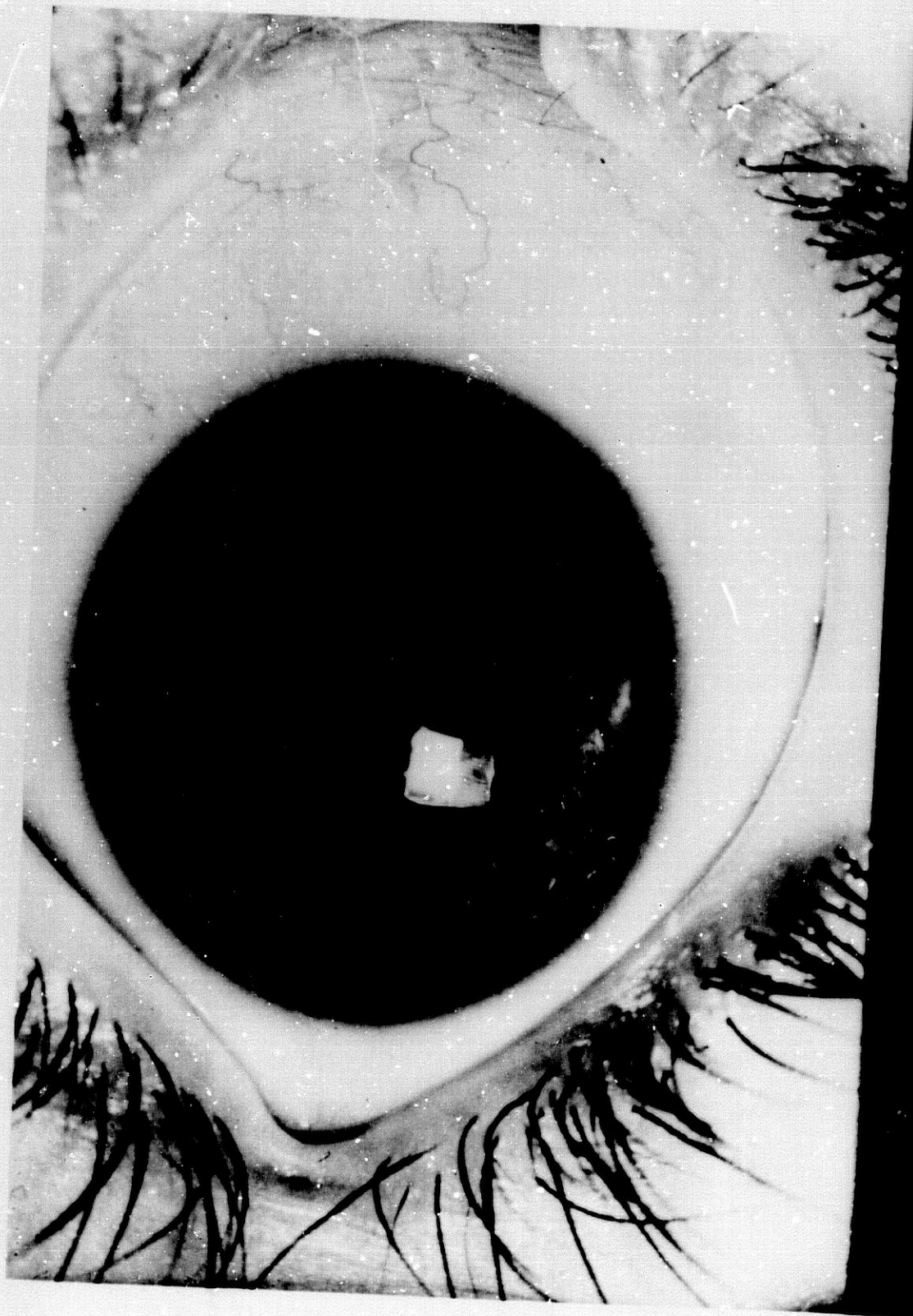


FIGURA 26: Nódulos de Lisch a las doce, dos, siete y nueve horas (Obs. 26).

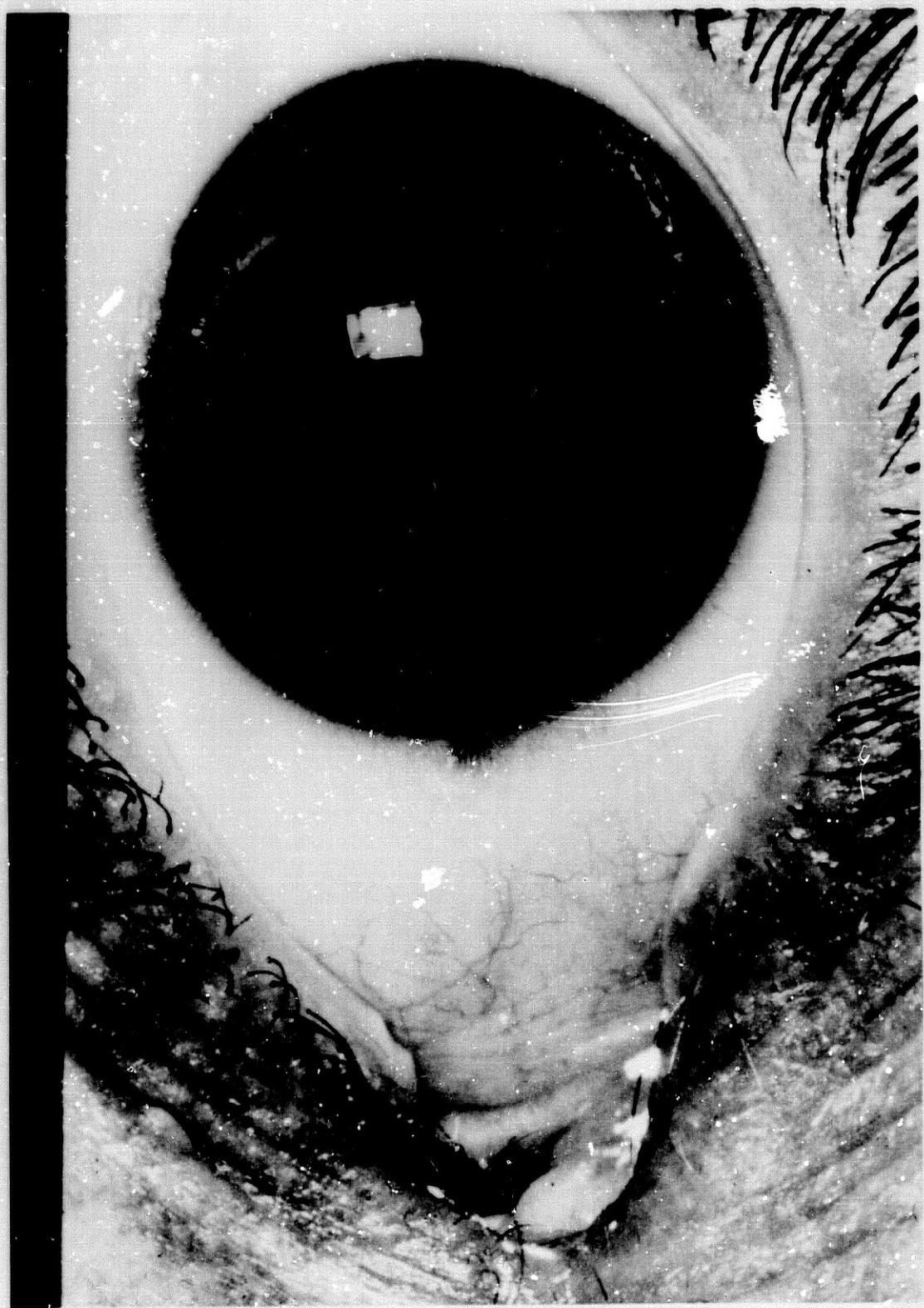


FIGURA 27: Glioma bilateral del nervio óptico,
más desarrollado en el lado derecho (Obs. 35).

FIGURA 28: Trastornos de curva-
tura de columna (Obs. 42)

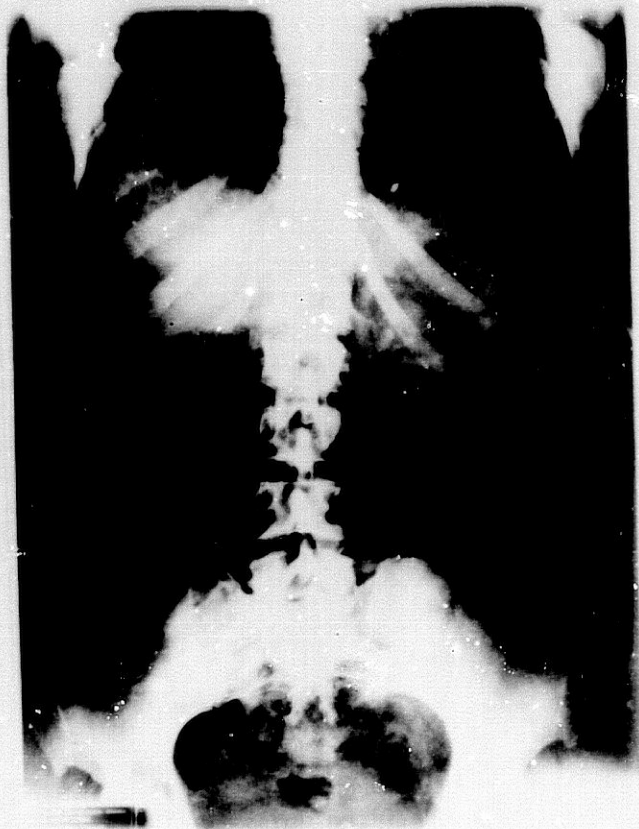


TABLA LII

EDAD	NODULOS DE LISCH	
	SI	NO
≤10	3	7
>10	27	9

$P < 0,02$

TABLA LIII

T. CUT. Y SUBCUT.	NODULOS DE LISCH	
	SI	NO
SI	26	6
NO	4	10

$P < 0,10$

TABLA LIV

EFELIDES		NODULOS DE LISCH	
		SI	NO
SI		25	9
NO		5	7

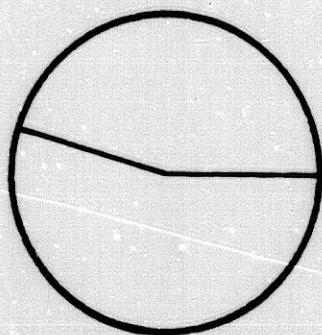
$P < 0,10$

TABLA LV

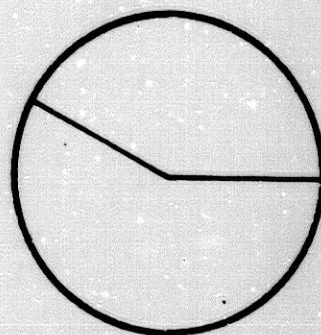
NOD. DE LISCH	ALT. CARDIO-CIRCULATORIAS	
	SI	NO
SI	17	13
NO	3	13

$P < 0,03$

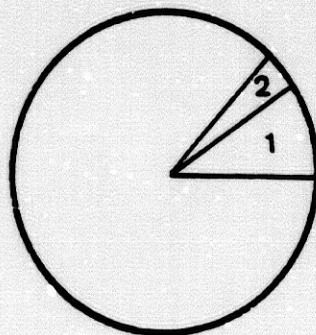
GRAFICA 41.- ALTERACIONES VISCERALES Y OSEAS



DIGESTIVAS: 45,6%



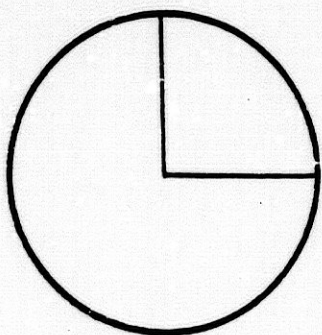
CARDIO-CIRCULAT.: 43%



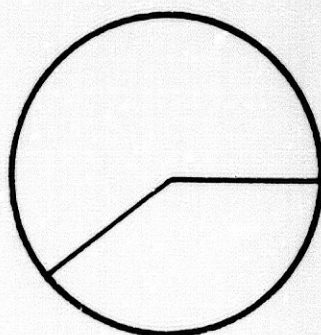
OTRAS: - 1: RENALES: 10,8%

- 2: PULMONARES: 4,3%

ENDOCRINAS: 26%



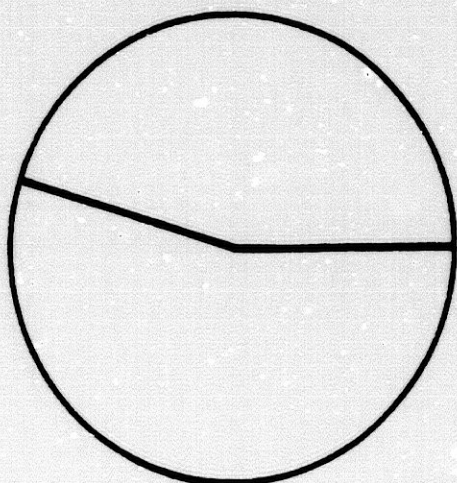
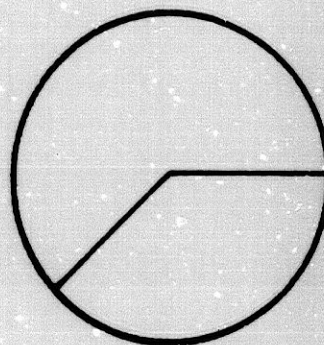
OSEAS: 60,8%



GRAFICA 42

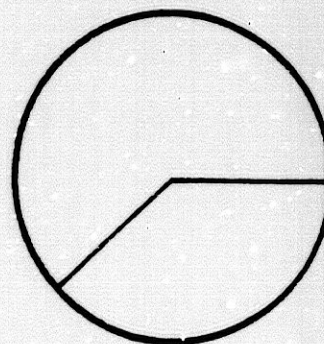
ALTERACIONES DIGESTIVAS

a.- ESTREÑIMIENTO: 61%



FRECUENCIA: 45,6%

b.- OTRAS: 61%



Estreñimiento crónico en 13. En 13 casos, habían otras alteraciones: tres úlcera gastroduodenal, y dos gastritis crónica (Obs. 4, 28, 44; 8 y 45 respectivamente). Las Obs. 1, 6 y 43, padecían vómitos frecuentes; la Obs. 6, mostraba defectos de replección redondeados en bulbo duodenal, compatible con hiperplasia de glándulas de Brunner; la 26 y 43, hemorroides, ésta última también algias intestinales; La Obs. 2, cólicos hepáticos de repetición; La 18 hepatomegalia; la 24 y 30 dispepsia, y la 30, además, quistes hidatídicos hepáticos.

Más frecuentes a partir de los 10 y 20 años ($p < 0,10$ y $p < 0,01$) (TABLAS LVI y LVII).

2.- Alteraciones cardio-circulatorias: Presentes en 20 pacientes (GRAFICA 43). De ellos, 13 mostraban anomalías en el ECG: 18 y 20, arritmia sinusal; 16, 37, 39 y 40, arritmia sinusal respiratoria; Obs. 8, bradicardia sinusal e hipertrofia de ventrículo izquierdo; la 9, taquicardia sinusal, hipertrofia de ventrículo izquierdo y bloqueo de rama izquierda de 3º grado; También presentaba hipertrofia ventricular izquierda, la Obs. 23. La Obs. 26, T picuda lateral; 31, ritmo sinusal y onda T infantil; la 30, ritmo sinusal y alteraciones generalizadas e inespecíficas de la repolarización; la 33, bradiarritmia sinusal y la 37 extrasístoles supraventriculares conducidas con aberrancia.

Hipertensión arterial en cuatro pacientes, Obs. 5, 7, 17 y 44; e hipotensión dos, Obs. 4 y 24.

TABLA LVI

EDAD	ALT. DIGESTIVAS	
	SI	NO
≤ 10	2	8
> 10	19	17

$P < 0,10$

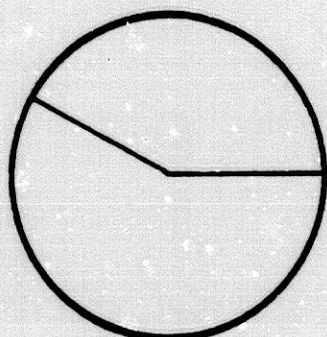
TABLA LVII

EDAD	ALT. DIGESTIVAS	
	SI	NO
≤ 20	5	16
> 20	16	9

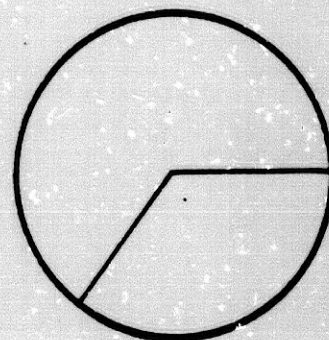
$P < 0,01$

GRAFICA 43

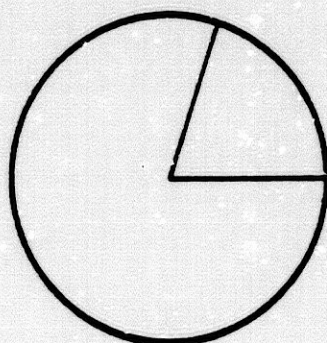
ALTERACIONES CARDIOCIRCULATORIAS



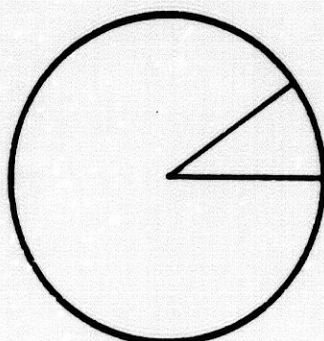
a.- 43,4%



ALT. ECG: 65%



HIPERTENSION: 20%



HIPOTENSION: 10%

Otras alteraciones menos frecuentes son: Insuficiencia venosa periférica, la 5; la 9, miocardiopatía congestiva y edema agudo de pulmón. La 17, disnea de esfuerzo y la 42, crisis de palpitaciones y elongación aórtica.

Son más frecuentes en pacientes con Nódulos de Lisch ($p < 0,03$) (TABLA LV), y en pacientes con tumores cutáneos ($p < 0,02$): neurofibromas ($p < 0,10$) (TABLAS LVIII y LIX).

3.- Alteraciones renales y genitourinarias: En cinco pacientes. Tres tenían litiasis renal, Obs. 2, 18 y 21; La Obs. 17, oliguria y disuria, y la 24, duplicidad pielocalicial: doble sistema derecho y riñón izquierdo pequeño.

Todos los pacientes tenían más de 20 años, y eran más frecuentes en los que tenían el padre afecto ($p < 0,06$ y $p < 0,09$) (TABLAS LX y LXI).

4.- Alteraciones pulmonares: Dos pacientes. La Obs. 24, fibrosis pulmonar intersticial difusa, y la 9, edema agudo de pulmón consecuencia de su cuadro cardíaco.

5.- Alteraciones endocrinas: En el 26% (GRAFICA 44). Todos tenían más de 10 años, y eran más frecuentes en los que tenían más de cinco manchas café con leche, y en mujeres ($p < 0,05$, $p < 0,06$ y $p < 0,05$) (TABLAS LXII, LXIII y LXIV respectivamente). También guardaban relación con la presencia de tumores en piel ($p < 0,10$), sobre todo, fibromas molluscum ($p < 0,05$) (TABLAS LXV y LXVI).

TABLA LVIII

T. CUT. Y SUBCUT.	ALT. CARDIO-CIRCULAT.	
	SI	NO
SI	18	14
NO	2	12

$P < 0,02$

TABLA LIX

NEUROFIBROMAS	ALT. CARDIO-CIRCULAT.	
	SI	NO
SI	15	12
NO	5	14

$P < 0,10$

TABLA LX

EDAD	ALT. RENALES	
	SI	NO
≤ 20	0	21
> 20	5	20

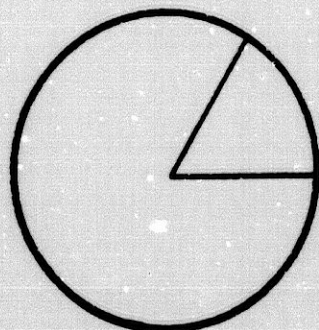
$P < 0,06$

TABLA LXI

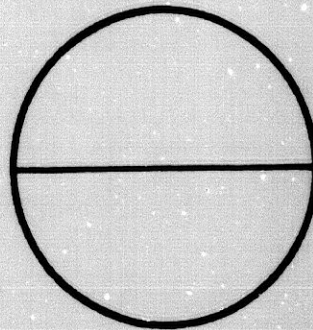
ANT. FAMILIARES	ALT. RENALES	
	SI	NO
PATERNOS	3	11
MATERNOS	0	7

$P < 0,09$

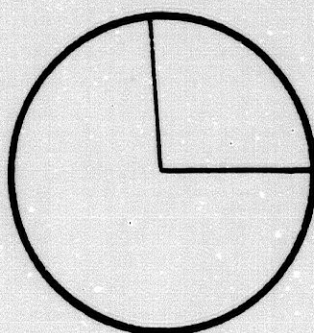
GRAFICA 44 .- ALTERACIONES ENDOCRINAS.



HIPOFISARIAS: 16,6%

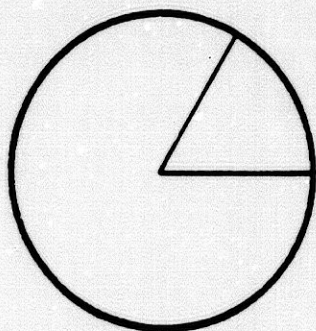


TIROIDEAS: 50%



FRECUENCIA: 26%

PANCREATICAS: 16,6%



SUPRARRENALES: 33,3%

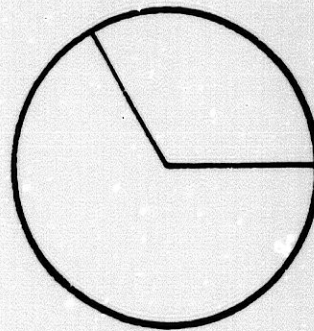


TABLA LXII

EDAD	ALT. ENDOCRINAS	
	SI	NO
≤ 10	10	0
> 10	24	12

$P < 0,05$

TABLA LXIII

Nº MANCHAS C-L	ALT. ENDOCRINAS	
	SI	NO
≤ 5	2	0
> 5	8	32

$P < 0,06$

TABLA LXIV

SEXO	ALT. ENDOCRINAS	
	SI	NO
VARON	3	21
HEMBRA	9	13

$P < 0,05$

TABLA LXV

T. CUT. Y SUBCUT.	ALT. ENDOCRINAS	
	SI	NO
SI	11	21
NO	1	13

$P < 0,10$

TABLA LXVI

FIB. MOLLUSCUM	ALT. ENDOCRINAS	
	SI	NO
SI	9	13
NO	3	21

$P < 0,05$

- Hipofisarias: En dos casos, la Obs. 44, acromegalia, y la 36, aumento de prolactina.

- Tiroideas en seis : Aumento de T_3 en las Obs. 4, 25 y 41, y aumento de la T_4 en la 20.

La Obs. 9, fue intervenida de bocio intratorácico hiperfuncionante, y la Obs. 45, siguió tratamiento por hipertiroidismo.

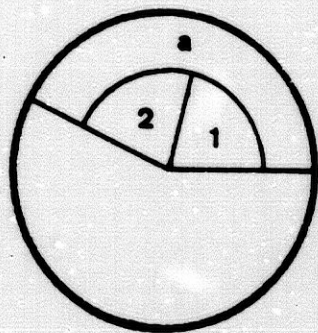
- Pancreáticas: dos observaciones, 9 y 27, ambas con niveles de glucemia elevados..

- Suprarrenales: En cuatro. Tenían elevado el ácido vanil mandélico en orina las Obs. 7 y 17, y las Obs. 5 y 44, tenían aumentada la eliminación de éste ácido y de catecolaminas.

ALTERACIONES OSEAS: En 28 pacientes GRAFICAS 45 y 46). De ellos, seis tenían escoliosis y seis cifoescoliosis (FIG. 28); Lesiones líticas (FIG. 29 y 30), siete observaciones, y arqueamiento de huesos largos, cuatro.

Macrocefalia (FIG. 31), en tres observaciones: 3, 41 y 44). Otras alteraciones craneales eran: Hemihipertrofia craneal (FIG. 32), Obs. 4 y 24; hiperóstosis frontal la 10, y frontoparietal la 28. La 10, además, osteoporosis dorso de la silla turca y clinoides posteriores; hipoplasia de las alas menores del esfenoides (FIG. 33), las Obs. 28, 33 y 41; la 37, erosión del borde anterior del conducto auditivo interno; la 41 asimetría facial, línea basilar aumentada y clinodactilia. Las Obs. 9 y 24, irregularidades en la cortical, presentando la 24, radiolu-

GRAFICA 45.- LESIONES OSEAS.

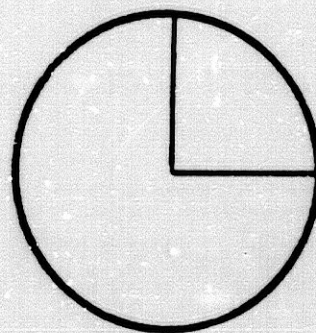


T. CURVATURA COLUMNA:

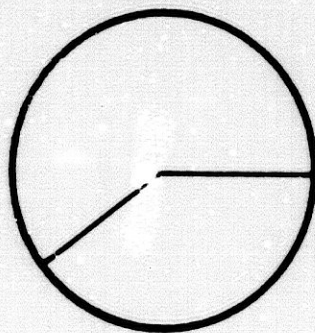
a.- 42,8%

1.- ESCOLIOSIS: 21,4%

2.- CIFOESCOLIOSIS: 21,4%



LESIONES LITICAS: 25%

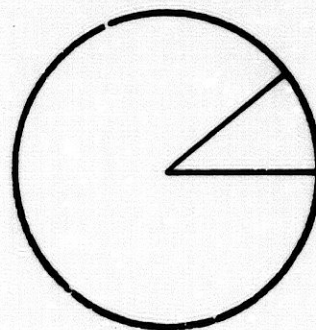
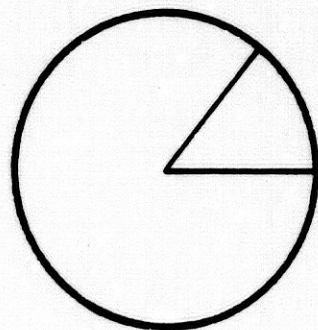


FRECUENCIA: 60,8%

ARQUEAMIENTO HUESOS

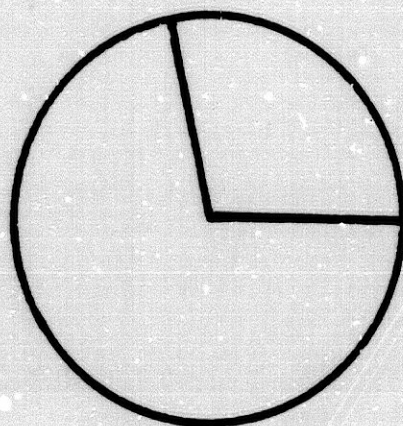
LARGOS: 14,2%

MACROCEFALIA: 10,7%

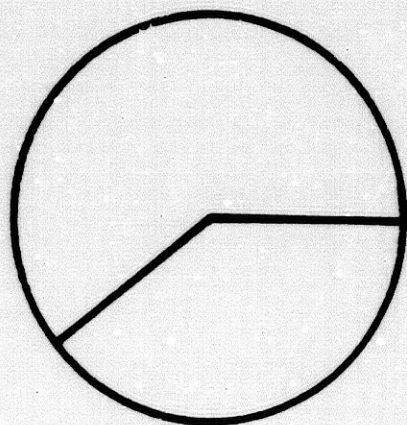


GRAFICA 46.

LESIONES OSEAS (Continuación).



a.- OTRAS ALT. CRANEALES



b.- OTRAS.

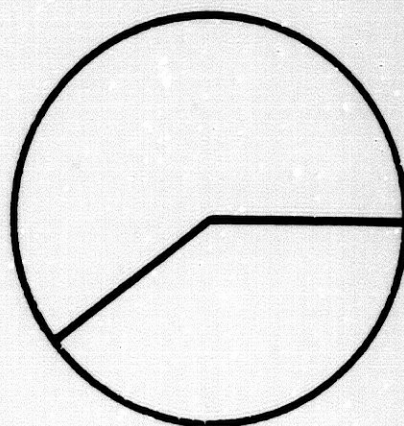


FIGURA 29: Lesiones líticas en tercio inferior de ambos fémures, fibromas no osteogénicos (Obs. 29).

FIGURA 30: Lesiones quísticas en falanges (OBS. 30).

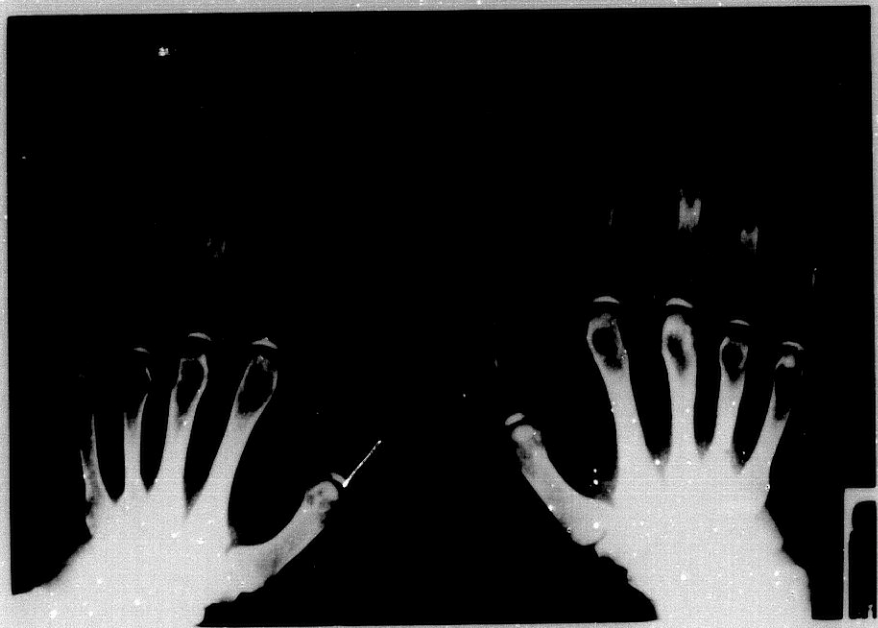
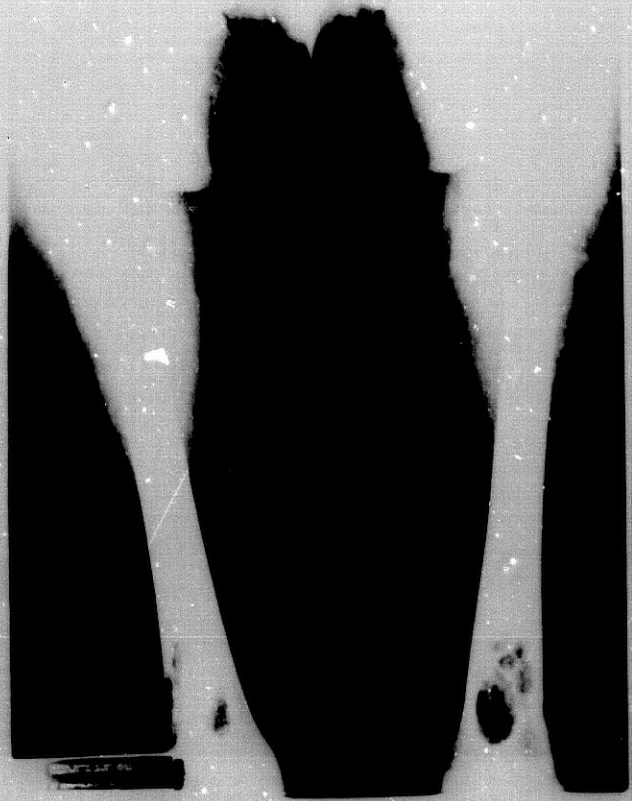


FIGURA 31: Marcada macrocefalia (Obs. 41)

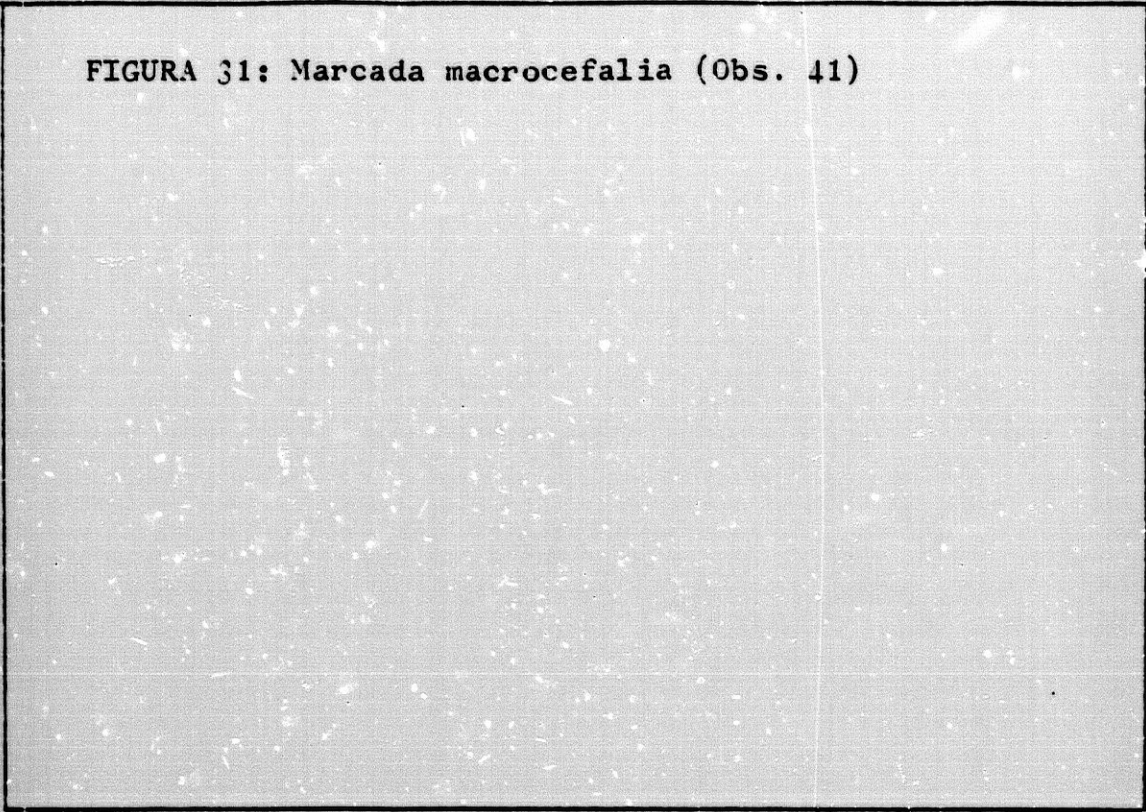
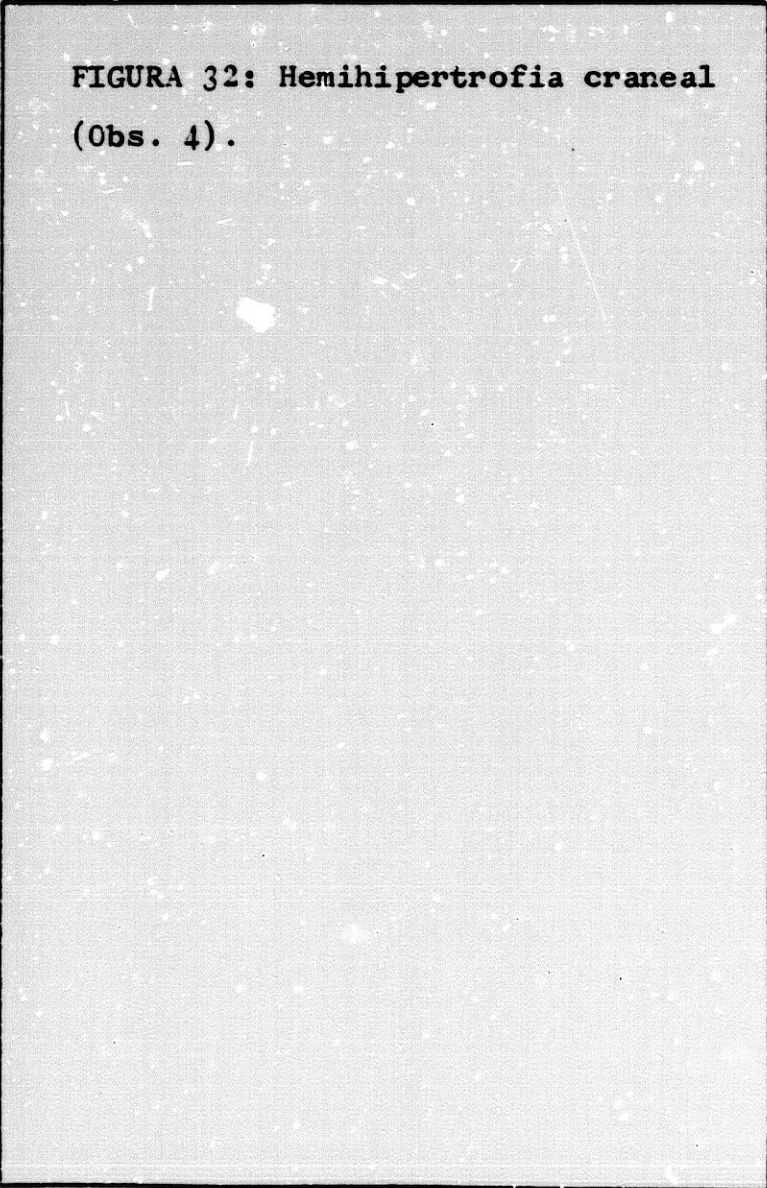


FIGURA 32: Hemihipertrofia craneal
(Obs. 4).



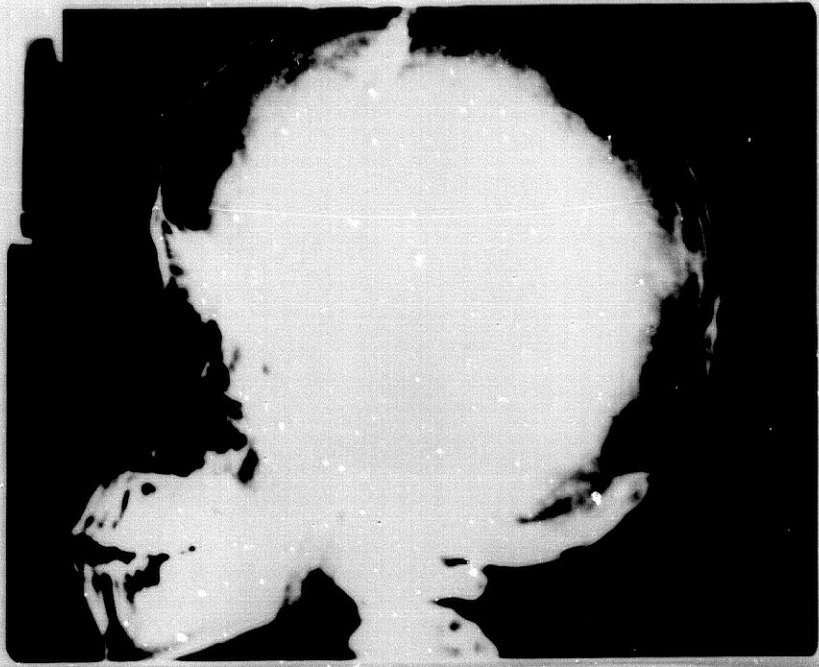
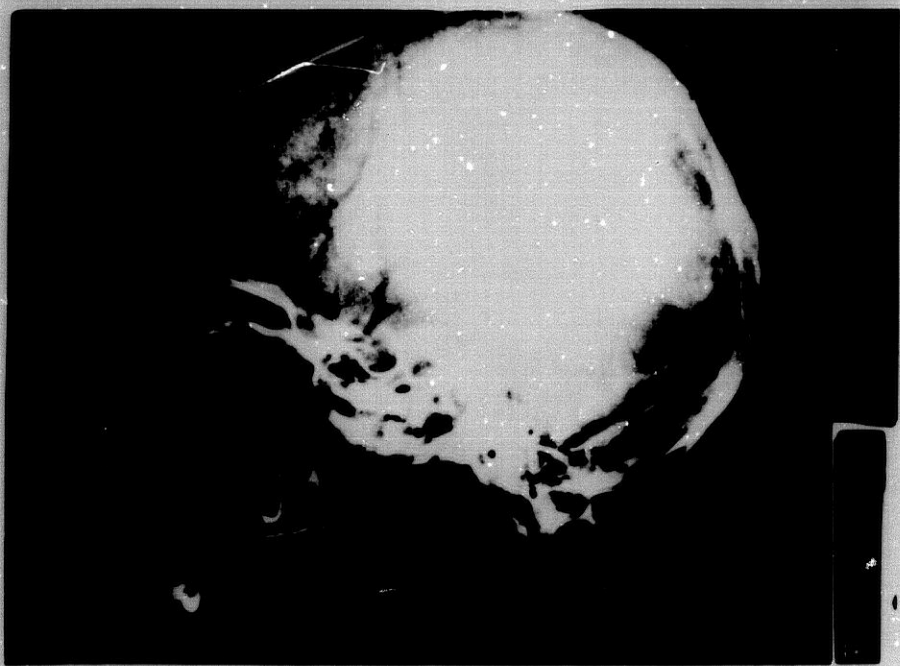
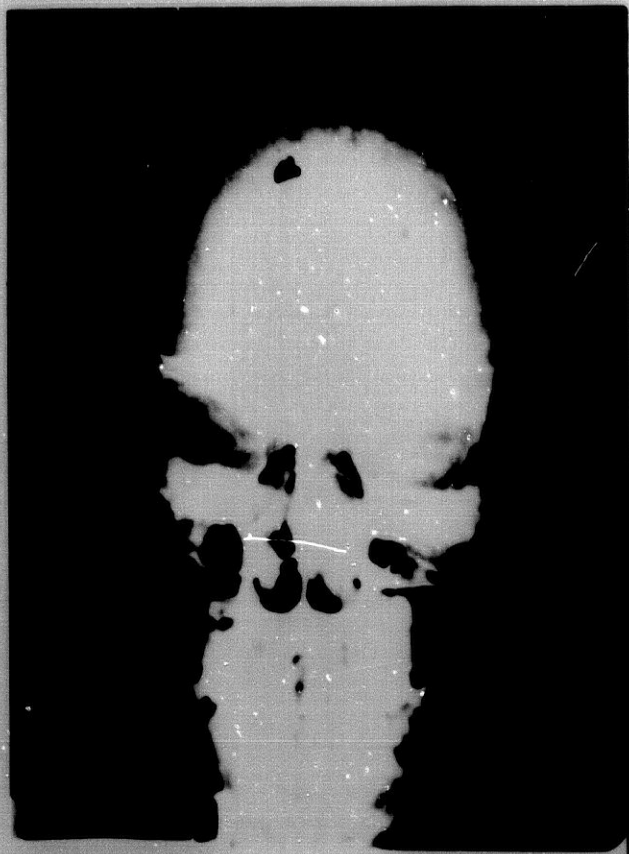


FIGURA 33: Hipoplasia alas del esfenoides (Obs. 33).

FIGURA 34: Radiolucencia a nivel occipital (Obs. 24).



cencia en región occipital (FIG. 34).

Otras alteraciones: espina bífida la Obs. 1; osteoporosis la 4 y 33; osteopenia de columna Obs. 2, 6 y 20; La Obs. 8, desprendimiento epifisario a nivel marginal anterosuperior en $L_4 - L_5$, que puede ser primario o asociado a Enfermedad de SCHEUERMANN; la 10, rectificación de columna cervical; La 11, exóstosis tibia izquierda en región metatarsiana; La 18, sacralización bilateral de L_5 , hiperplasia de las apófisis transversales con formación de neoarticulaciones transversosacras; la 20, pseudoartrosis de peroné (FIG. 35) y erosión de cuerpos vertebrales en $D_8 - D_9$ y D_{10} ; la 28, aumento de longitud de ambos húmeros, deformación de columna vertebral, desprendimiento óseo de 3ª falange dedo medio mano derecha, y en pies, afinamiento diáfisis metatarsianas, al igual que 1ª falange de 2º y 3º dedos, con engrosamientos del córtex. Las Obs. 26 y 33, erosiones costales (FIG. 36), y la 36, reacción perióstica en ambas tibias, costilla cervical izquierda, festoneado cortical en húmero derecho, y espondilosis dorsal, también presente en la Obs. 5; Las Obs. 24 y 27, aumento de la cortical de los huesos largos; La 24, también estilización columna vertebral lumbar, y deformidad en tercio interno de clavícula izquierda; y la Obs. 42, cambios degenerativos vertebrales y arqueamiento bilateral del 5º metacarpiano.

Más frecuentes a partir de los 11 años ($p < 0,005$) , en pacientes con fibromas molluscum ($p < 0,01$) y con más de 10 neurofibromas ($p < 0,04$) (TABLAS LXVII, LXVIII y LXIX).

**FIGURA 35: Pseudoartrosis de
peroné (Obs. 20).**

**FIGURA 36: Erosiones costales
por neurofibromas (Obs. 33).**

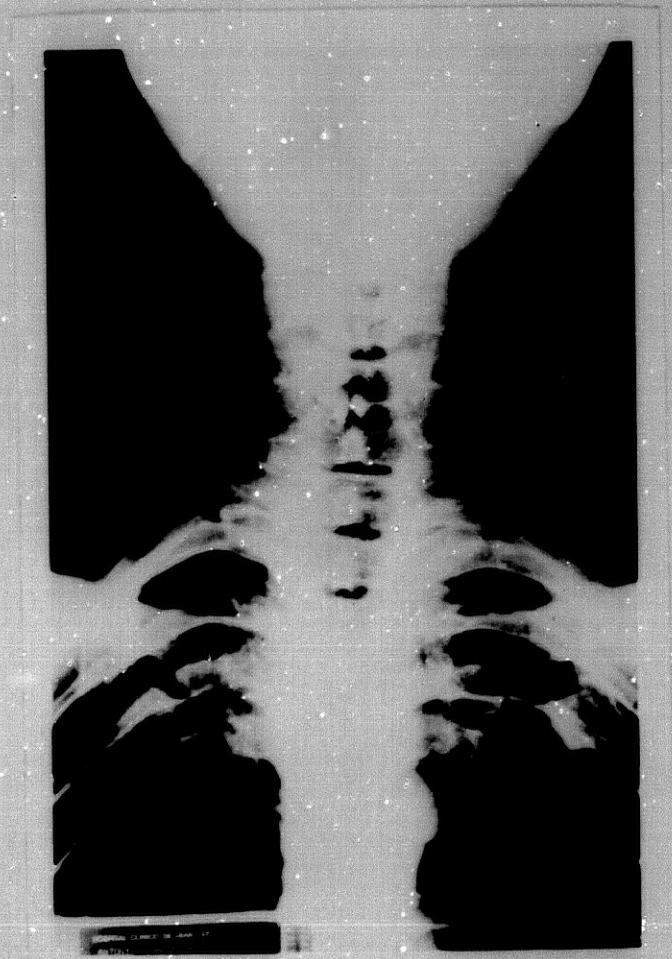


TABLA LXVII

EDAD	ALT. OSEAS	
	SI	NO
≤ 10	8	2
> 10	10	26

$P > 0,005$

TABLA LXVIII

FIB. MOLLUSCUM	ALT. OSEAS	
	SI	NO
SI	18	4
NO	10	14

$P < 0,01$

TABLA LXIX

Nº NEUROFIBROMAS	ALT. OSEAS	
	SI	NO
≤ 10	5	6
> 10	14	2

$P < 0,04$

HISTOLOGIA:

1.- Manchas café con leche: Los resultados encontrados mediante microscopía óptica, fueron los siguientes (TABLA LXX):

- Pigmentación: En seis pacientes, se limitaba a la capa basal (FIG. 37). Todos tenían más de 20 años; En ocho casos, era de grado dos (++) (FIG. 38 y 39), cinco menores de 20 años, y tres mayores; y cuatro de grado tres (+++) (FIG. 40), todos menores de 20 años.

- Presencia de células claras: Normal en cuatro pacientes (FIG. 37), uno menor de 20 años, los otros tres mayores. En nueve había hiperplasia discreta (FIG. 41), tres menores de 20 años, y tres mayores; y en cinco casos, la hiperplasia era marcada (FIG. 42), teniendo todos edades menores de 20 años.

- Incontinencia pigmenti: Presente en 16 pacientes : 88,8% (FIG. 43 y 39). Nueve menores y nueve mayores de 20 años. Marcada en un solo paciente (FIG. 44 y 45), de éstos últimos.

- Hiperplasia de crestas interpapilares: En siete pacientes, seis de ellos, menores de 20 años, y uno mayor de esta edad, siendo en éste, menos marcada que en los anteriores (FIG. 42 y 46).

Existe una relación significativa entre la edad, la pigmentación ($p < 0,01$), presencia de células claras ($p < 0,05$) y la hiperplasia de crestas interpapilares

TABAL LXX					
ACTIVIDAD MANCHAS CAFE CON LECHE					
Nº BIOPSIA	EDAD	PIGMENTA- CION.	CELULAS CLARAS	HIPERPL. CRESTAS INTERP.	INCONT. PIGMENTI
5.934	10	++	+++	+	+
6.474	10	+++	++	-	+
5.675	11	++	+++	+	+
4.920	11	+++	+	-	+
6.091	14	++	+++	+	+
6.452	14	++	++	-	+
4.119	16	+++	++	+	+
4.839	18	++	+++	+	+
4.611	20	+++	+++	+	-
5.580	26	+	++	-	+
4.661	27	+	++	+	-
4.731	29	+	+	-	+
4.728	30	+	+	-	+
5.098	31	++	++	-	+
2.773	32	++	++	-	+
5.207	36	+	++	-	+
4.781	44	++	++	-	+
6.475	48	+	+	-	++

FIG. 37: Mancha café con leche. La pigmentación queda limitada a la capa basal. No se advierte incremento de células claras. H.E x 100.

FIG. 38: Mancha café con leche. El pigmento melánico se localiza en la capa basal y en el tercio inferior del Cuerpo Mucoso de Malpighio. H.E x 150.

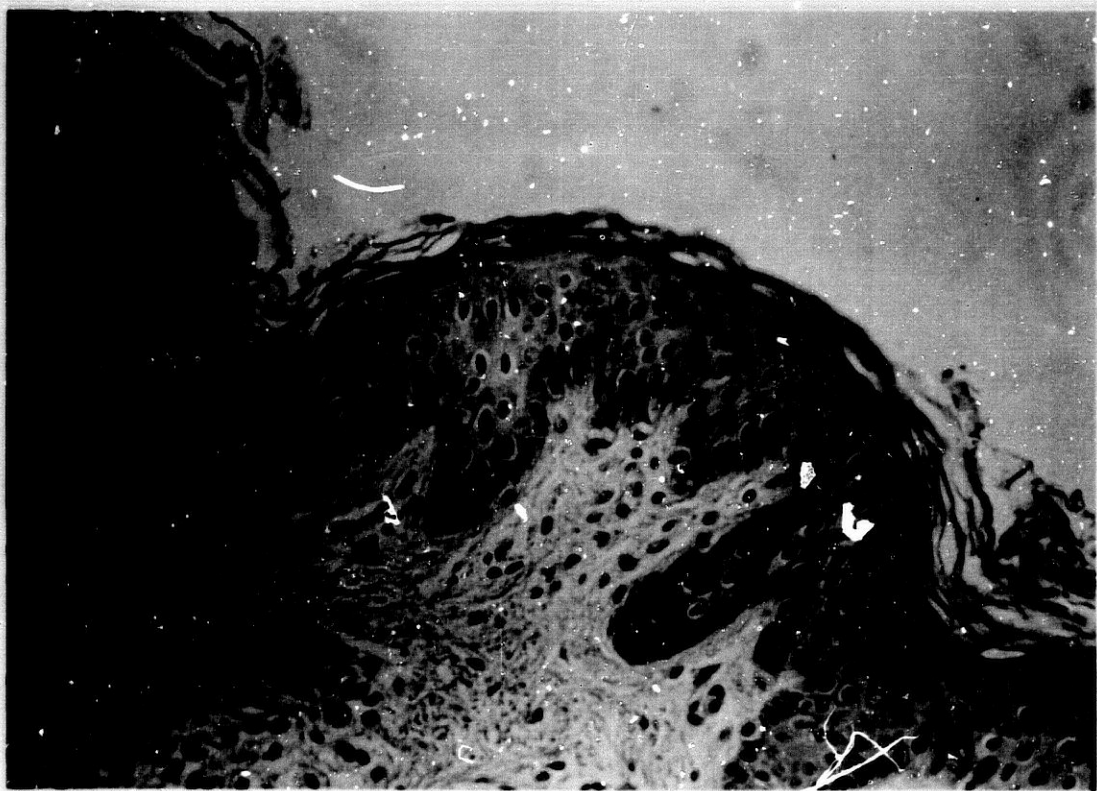
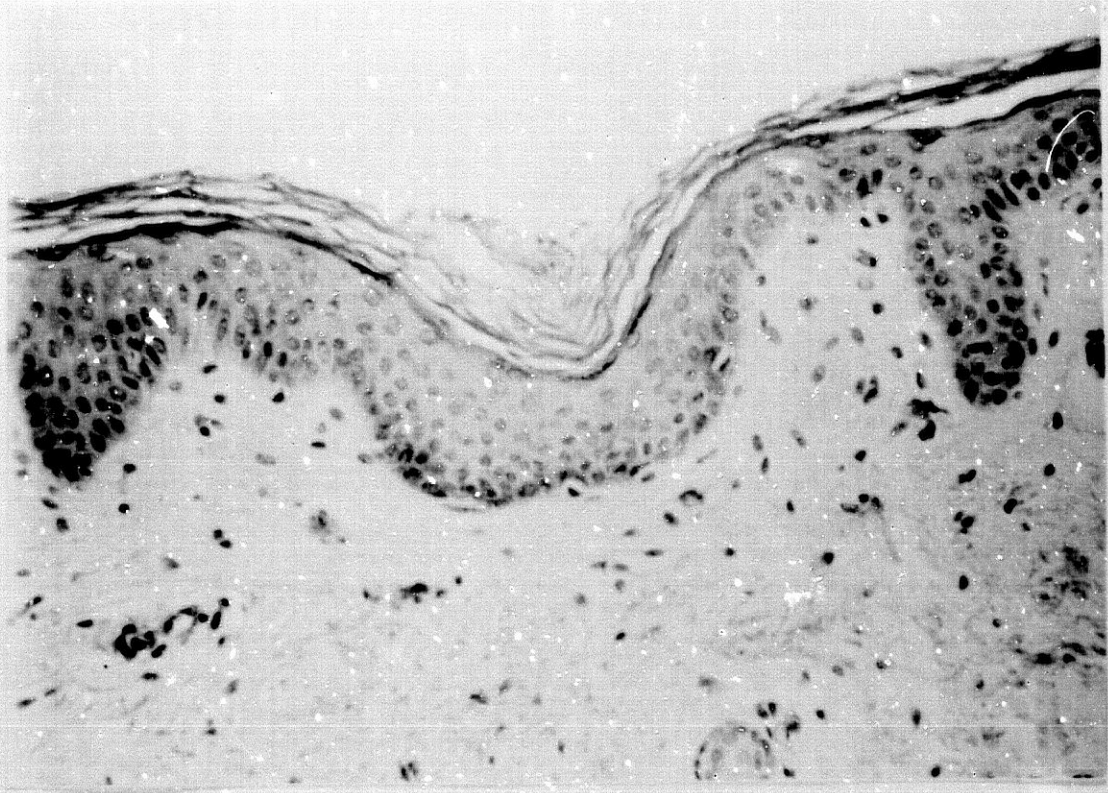


FIG. 39: T. de Fontana. Moderada pigmentación. Obsérvese la presencia de melanófagos a nivel dérmico. (x 100).

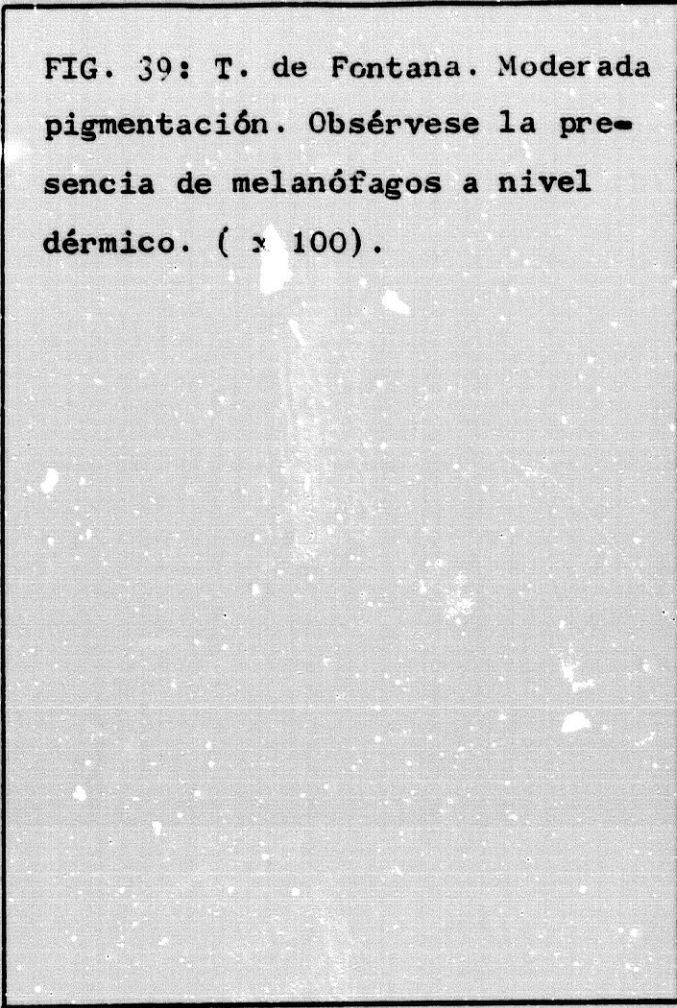
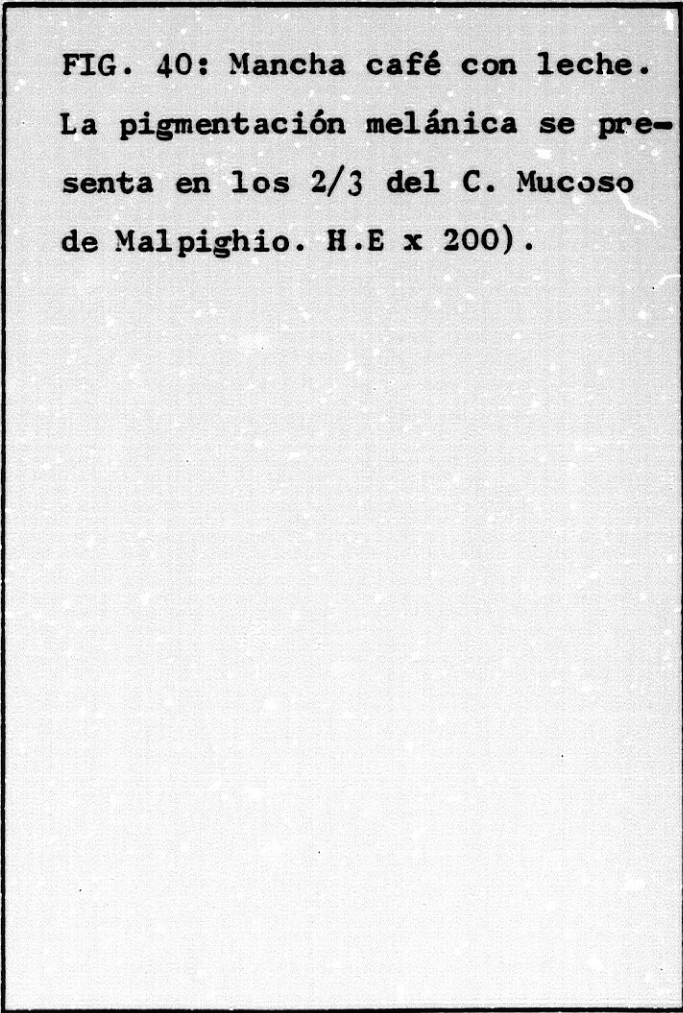
The image area for Figure 39 is currently blank, representing the micrograph described in the caption.

FIG. 40: Mancha café con leche. La pigmentación melánica se presenta en los 2/3 del C. Mucoso de Malpighio. H.E x 200).

The image area for Figure 40 is currently blank, representing the micrograph described in the caption.

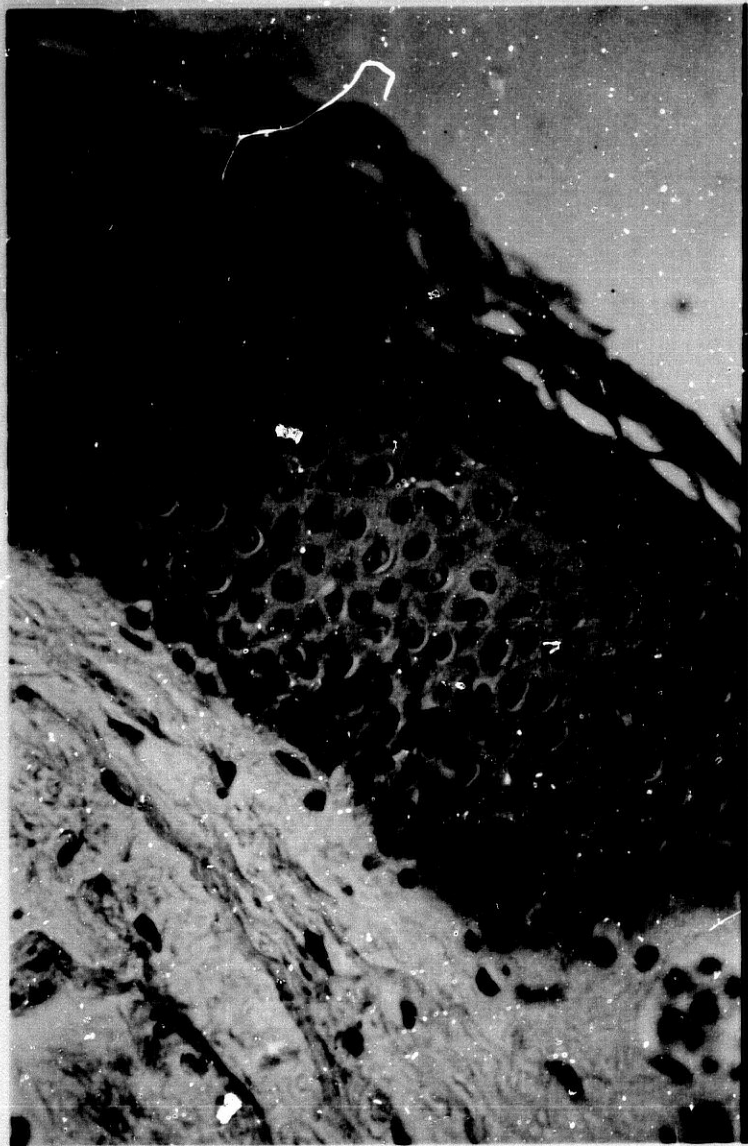


FIG. 41: Mancha café con leche. Moderado
incremento de células claras. H.E x 100.

FIG. 42: Mancha café con leche. Marcada
hiperplasia de células claras. Elongación
de las crestas interpapilares. H.E x 150.

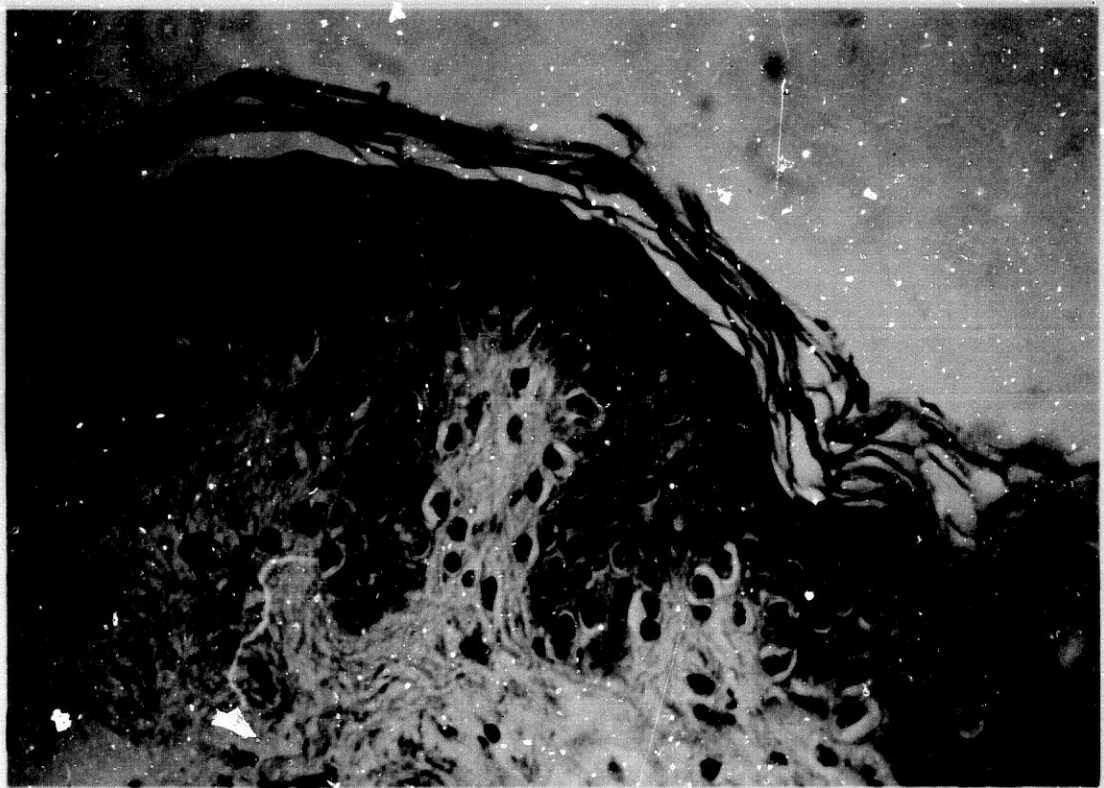
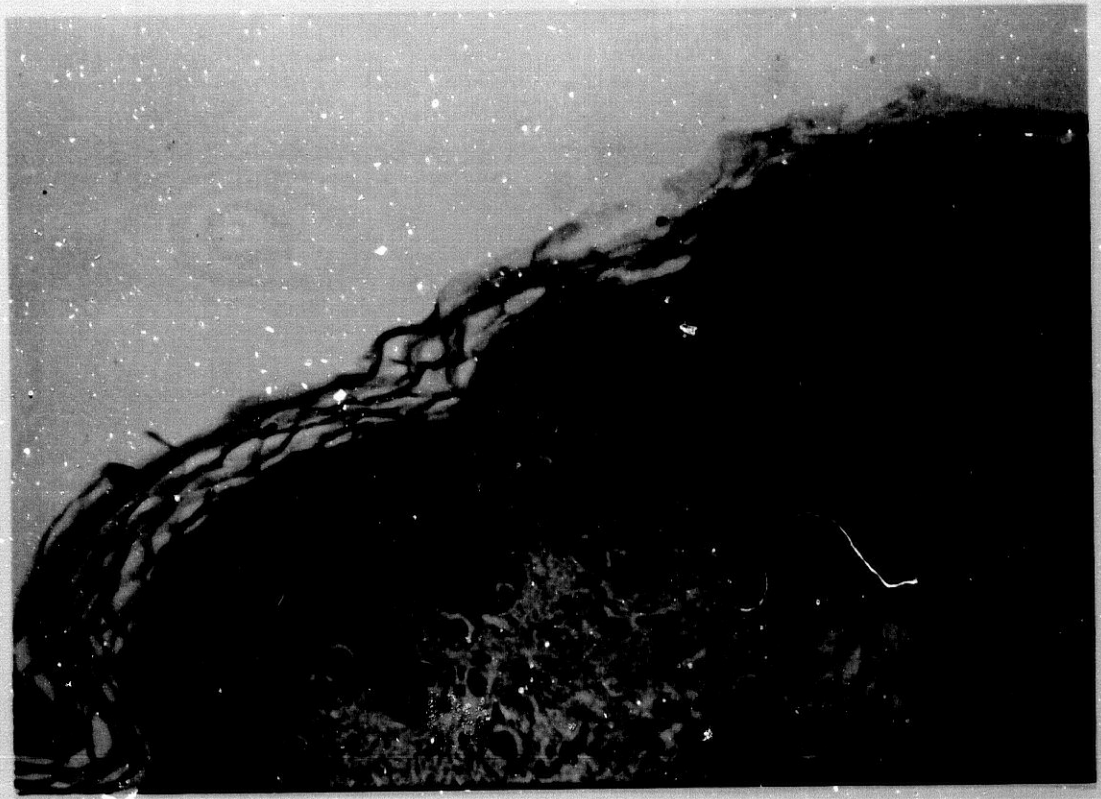


FIG. 43: Mancha café con leche. Incontinencia pigmenti. Presencia de macrófagos cargados de pigmento melánico en dermis superficial y media. H.E x 150.

FIG. 44: Mancha café con leche. Intensa incontinencia pigmenti. H.E x 100.

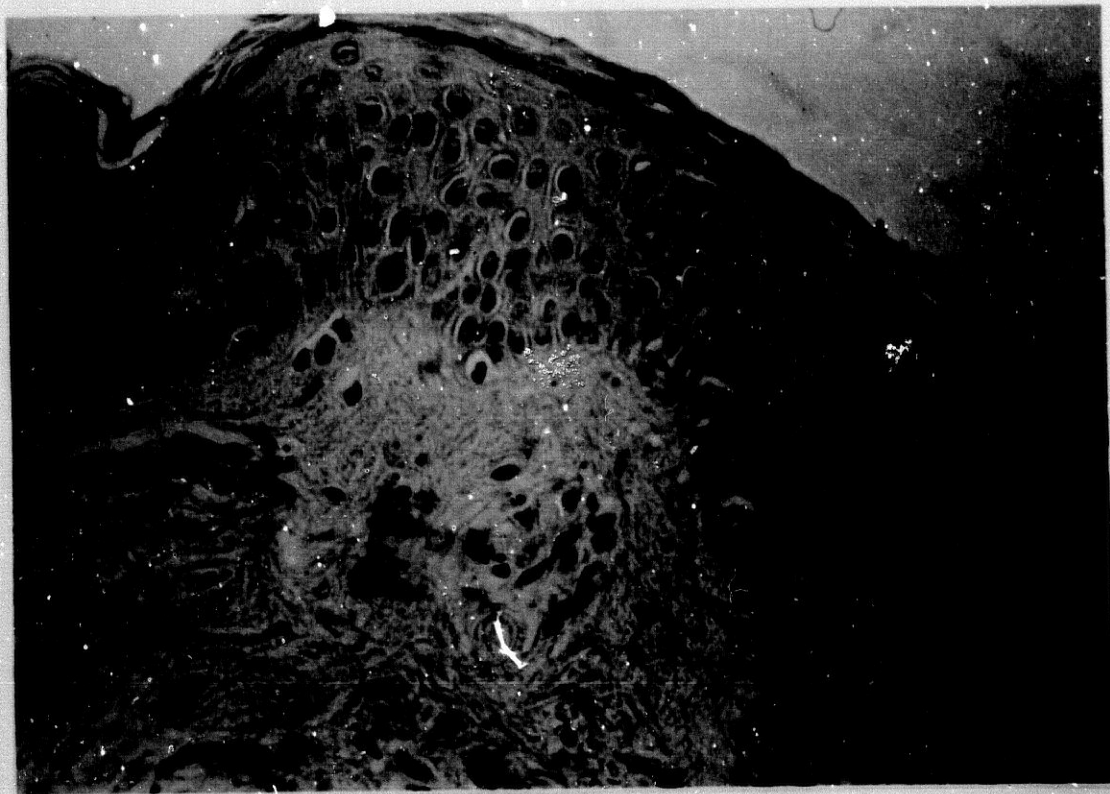
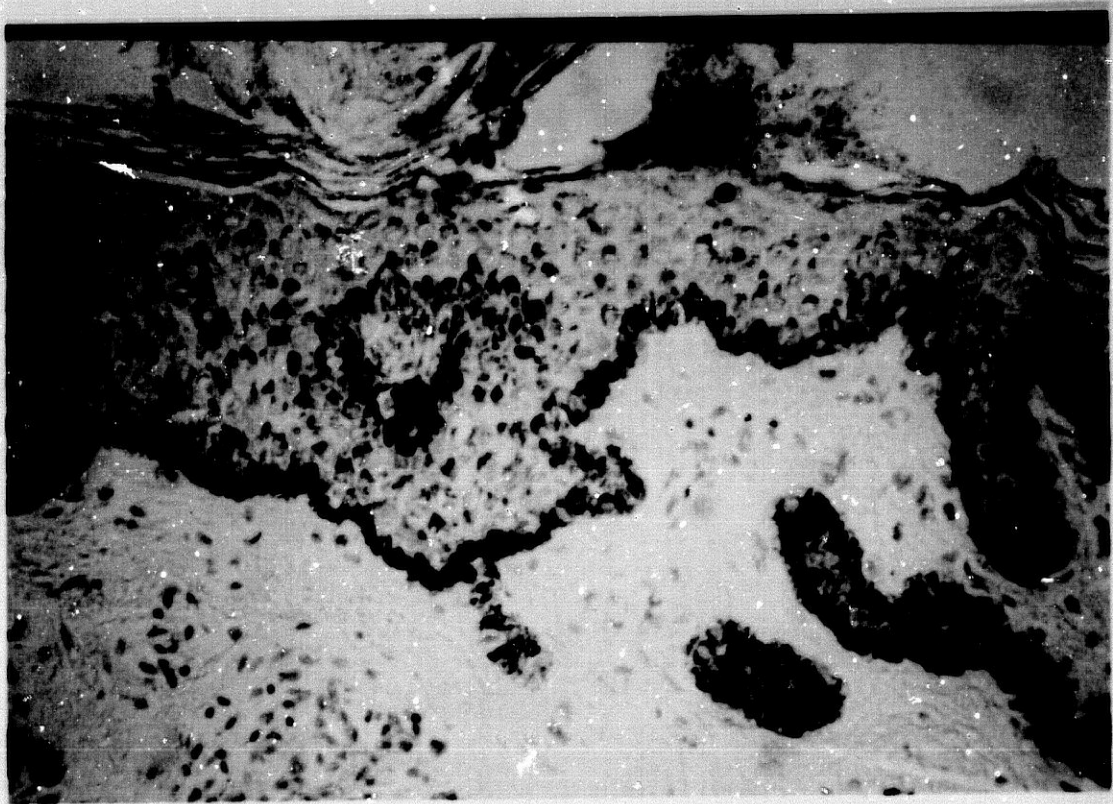


Fig. 45: T. de Fontana. Mancha C-L.
Intensa incontinencia pigmenti. Ob-
sérvese la presencia de macromelano-
somas a nivel dérmico (flechas).
(x 100).

FIG. 46: T. de Fontana. Mancha C-L, donde se observa in-
tensa hiperplasia de células claras y elongación de las
crestas interpapilares. (x 150).



($p < 0,05$) (TABLAS LXXI, LXXII, y LXXIII).

El grado de pigmentación, era mayor en los pacientes menores de 20 años: cuatro de grado tres, y cinco de dos. Disminuye en la tercera década: todos tenían pigmento sólo en la capa basal, teniendo un ligero aumento a partir de la cuarta década: dos de grado uno (+), y tres de grado dos (++) .

La presencia de células claras, era mayor en los menores de 20 años, disminuyendo paulatinamente en la tercera década, volviendo aumentar en la cuarta y comienzo de la quinta, para luego volver a ser escasas.

Todos los pacientes menos uno, de los que tenían hiperplasia de crestas, eran menores de 20 años.

Existe también una relación significativa entre el grado de pigmentación y la hiperplasia de células claras ($p < 0,10$) (TABLA LXXIV) , siendo la pigmentación más intensa en los pacientes con mayor número de células claras.

Seis de los pacientes con pigmentación moderada o marcada, tenían hiperplasia de crestas interpapilares, mientras que sólo había en uno con pigmentación normal. La hiperplasia de crestas interpapilares es más frecuente en los pacientes con mayor pigmentación y en los que presentaban hiperplasia moderada o marcada de células claras: había en siete pacientes, mientras que ninguno con número normal tenía.

Mediante la Tinción de Fontana, se ponen

TABLA LXXI

EDAD	PIGMENTACION		
	+	++	+++
≤ 20	0	5	4
> 20	6	3	0
P < 0,01			

TABLA LXXII

EDAD	CELULAS CLARAS		
	+	++	+++
≤ 20	1	3	5
> 20	3	6	0
P < 0,05			

TABLA LXXIII

EDAD	HIPERPL. CRESTAS INTERP.	
	+	-
≤ 20	6	3
> 20	1	8

$P < 0,05$

TABLA LXXIV

PIGMENTACION	CEL. CLARAS	
	+	≥ ++
+	3	3
≥ ++	1	11

$P < 0,10$

de manifiesto, grandes gránulos de melanina redondeados, tanto en células basales como en células de la dermis.

Estos gránulos, se observan muy espaciados entre sí, siendo su número escaso. (FIG. 47)

En el estudio ultraestructural de las manchas café con leche, centramos nuestra observación en:

- A) Melanocitos.
- B) Características pigmentarias en queratinocitos y macrófagos.

A) Melanocitos: Aparecen a nivel de la capa basal haciendo prominencia en la dermis superior, separados de la misma por una nítida membrana basal (FIG. 48, 49 y 50). Sus características citoplásmicas y nucleares varían en relación con su grado de actividad, pudiendo distinguirse los siguientes estadios:

a.- Melanocitos en fase activa: muestran un amplio citoplasma claro con abundantes prolongaciones dendríticas, R.E liso y rugoso, poliribosomas libres y escasos microfilamentos perinucleares. En ésta fase, se observan numerosos melanosomas en diferentes estadios evolutivos, y distribuidos por todo el citoplasma (FIG. 48).

b.- Melanocito en fase de reposo: Núcleo grande, de cromatina condensada, escaso citoplasma oscuro pobre en organelas, apreciándose un incremento de material filamentosos. Los melanosomas son de estadio IV, escasos y situados en la periferia celular (FIG. 49).

FIG. 47: T. de Fontana. Manchas C-L. Densa pigmentación melánica. Presencia de macromelanosomas escasos, a nivel de células claras . (x 150).

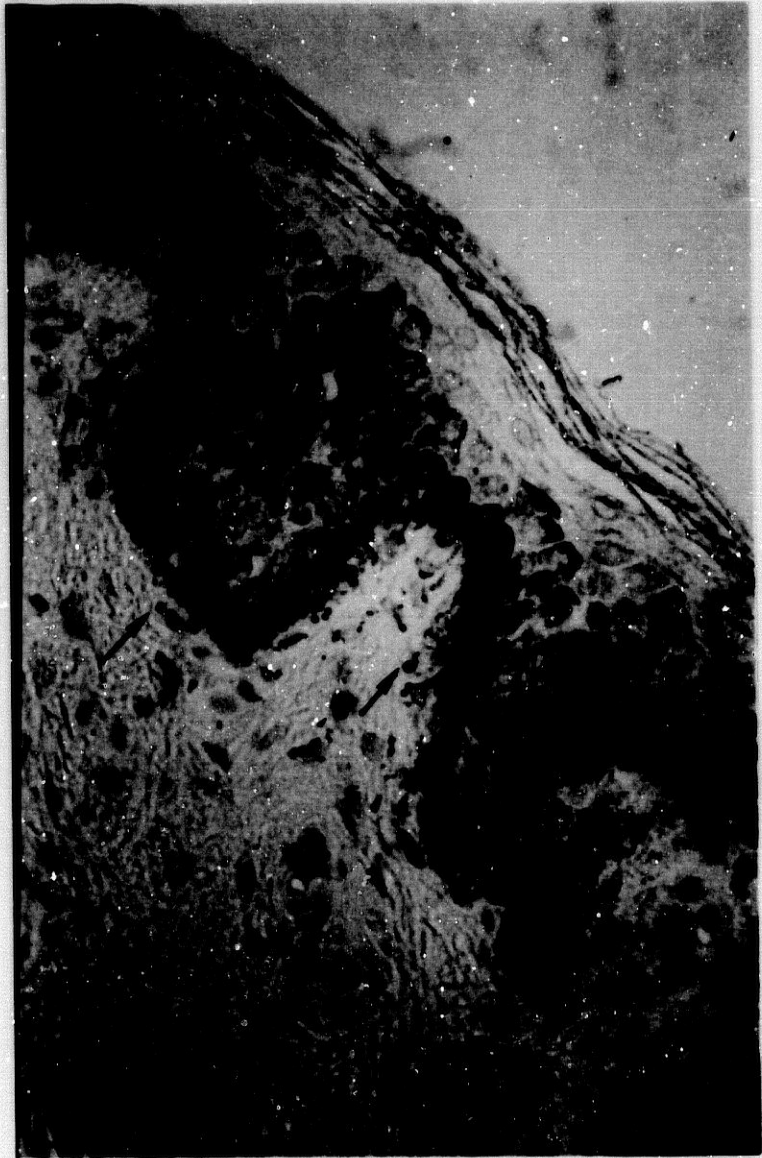


FIG. 48: M.E. Melanocito en fase activa. Obsérvese la presencia de abundantes organelas citoplásmicas; melanosomas distribuidos por todo el citoplasma en diferentes estadios de evolución (I, II, III y IV) y escasos microfilamentos perinucleares. La célula está delimitada de la dermis por una nítida membrana basal (MB). (M: melanosoma). (x 30.000).

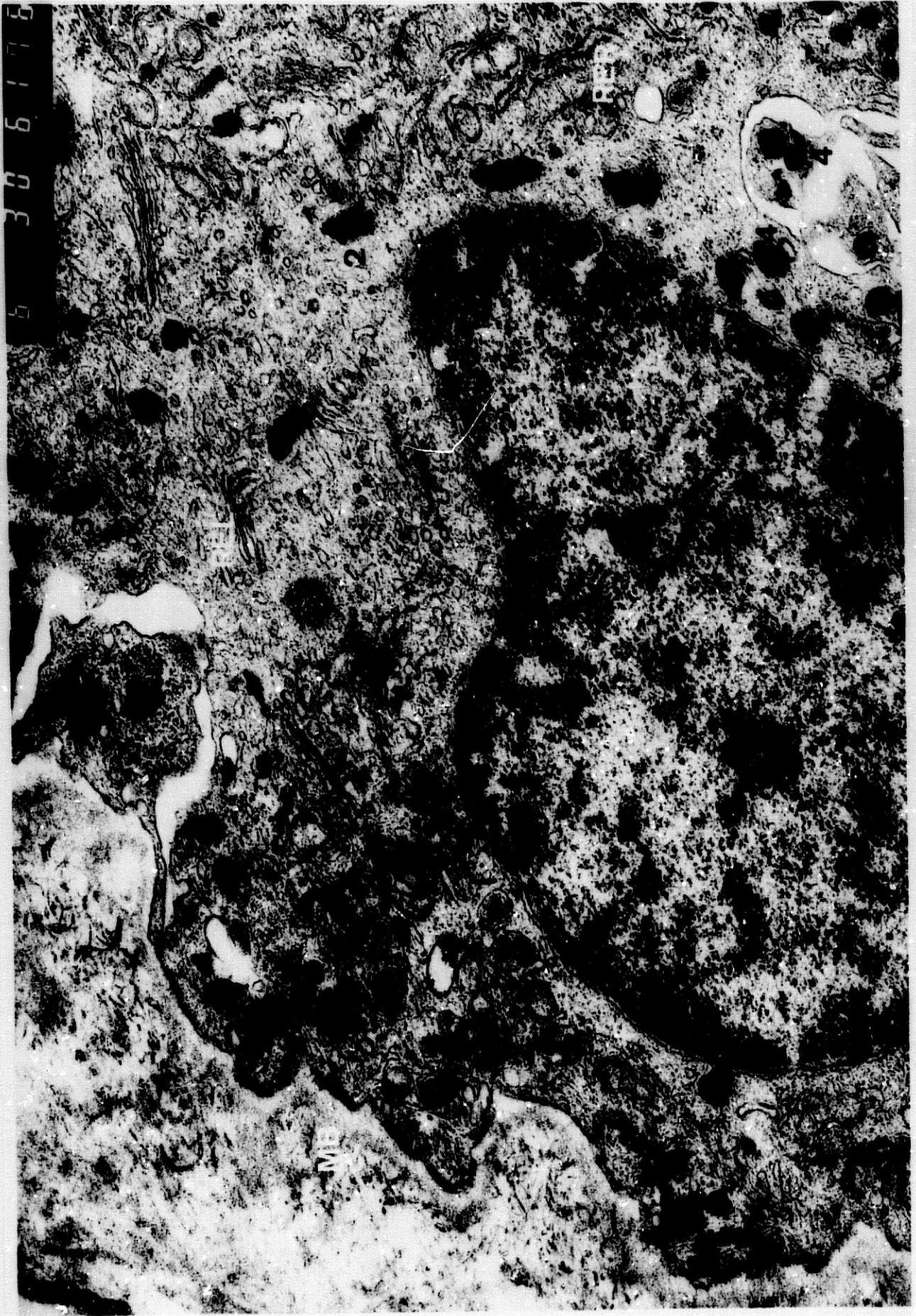


FIG. 49: M.E. Melanocito en fase de reposo. Presenta escaso citoplasma oscuro, pobre en organelas y rico en material filamentoso (f). Los melanosomas correspondientes a estadio IV (M), se localizan en la periferia de la célula. (x 15.000).



FIG. 50: M.E. Melanocitos en fase intermedia. Citoplasma claro, abundantes organelas e incremento de material filamentoso (f). Los melanosomas (M) corresponden a estadios III y IV de maduración, y se sitúan preferentemente en la perifería celular. (x 20.000).



c.- Melanocitos en fase intermedia: Las células melánicas muestran amplio citoplasma claro, con presencia de R.E liso y rugoso, y material filamentososo, que desde situación perinuclear, tiende a extenderse por todo el citoplasma. Los melanosomas corresponden a estadios III y IV, predominan en la periferia celular (FIG. 50).

B) Características pigmentarias de los queratinocitos y macrófagos: La cantidad de pigmento melánico a nivel de los queratinocitos muestra variaciones similares a las observadas con microscopía óptica (FIG. 51 y 52).

Se observa en los localizados en el estrato intermedio (FIG. 51 y 52) y en la basal (FIG. 53).

Entre los queratinocitos, se pueden advertir abundantes prolongaciones dendríticas de las células melánicas, que presentan melanosomas maduros en estadio IV (FIG. 52). A nivel de los queratinocitos, caracterizados por la presencia de numerosos tonofilamentos y desmosomas, se observan melanosomas maduros aislados, que tienden

a confluir en agrupaciones de dos o tres unidades delimitadas por membrana (FIG. 52 flecha), son los denominados complejos melanosómicos, y que en ocasiones adquieren gran tamaño (FIG. 54). La densidad de la melamina a nivel de los complejos es más heterogénea que en los melanosomas maduros (FIG. 52 - A).

En ninguno de nuestros casos hemos podido observar con Microscopía electrónica, los denominados macromelanosomas a nivel de los queratinocitos y de las células

FIG. 51: M.E. Queratinocitos cargados de melanosomas
maduros que tienden a formar agrupaciones. (x 20.000).



FIG. 52: M.E. Queratinocitos del estrato intermedio del Cuerpo Mucoso de Malpighio con presencia de agrupaciones melánicas. Obsérvese cómo las prolongaciones dendríticas muestran gran cantidad de melanosomas que se disponen en agrupaciones de 2 - 3 unidades rodeadas por membrana (flechas) y diferente tono de densidad (A). (x 20.000).



FIG. 53: M.E. Presencia de pigmento melánico a nivel de células basales. (x 20.000).