

# Facomatosis (\*)

## Estudio Clínico y Revisión de 14 casos

### PRIMERA PARTE

Por los Dres.:

ORESTES VALDÉS GUTIÉRREZ, MANUEL AMADOR GARCÍA,  
JOSÉ M. GONZÁLEZ GRIEGO Y JOSÉ CÁRDENAS MARTIATU

#### I. INTRODUCCION

Se llama Facomatosis a un conjunto de síndromes neurocutáneos que tienen una evidente raíz congénita y afectan de forma predominante el encéfalo, la piel y los ojos,<sup>1</sup> y que se asocia en múltiples ocasiones a diversas anomalías viscerales y somáticas.<sup>2</sup>

Van Bogaert les llamó neuroectodermosis y Roger les llamó displasias neuroectodérmicas congénitas,<sup>3</sup> mientras que Van der Hoeve les llamó facomatosis (de pakoe, marca de nacimiento).<sup>1</sup>

Otra característica de estas afecciones es el ser transmitidas por factores hereditarios dominantes autosómicos de baja penetración con numerosas formas frías, e intermedias y con la característica de que manifestaciones de una de ellas pueden estar presentes en otra.

Es característica común de estos síndromes el obedecer a un trastorno embriológico que se caracteriza por la tendencia hiperplástica de los tejidos derivados del ectodermo<sup>3</sup> y también de las otras hojas embrionarias en particular el mesodermo,<sup>4</sup> acompañado todo de déficit neurológico y síquico.

El término displasia neuroectodérmica es por tanto mal utilizado porque existe una importante aunque variable participación mesodérmica.<sup>4</sup> Recordemos que del mesodermo derivan los vasos sanguíneos, los riñones, el corazón y los pulmones que se encuentran afectados frecuentemente en estas afecciones.<sup>5</sup>

De acuerdo a la mayor proporción con que se afecte una u otra hoja embrionaria se puede establecer la siguiente clasificación de las facomatosis:<sup>4</sup>

- A) Afecciones donde predomina la displasia neuroectodérmica.
  1. Esclerosis tuberosa.
  2. Neurofibromatosis.
- B) Afecciones donde predomina la displasia mesodérmica.
  3. Angiomatosis encéfalo-trigeminal.
  4. Angiomatosis retino-cerebelosa.
- C) En discusión.
  5. Ataxia Telangiectasia.<sup>28</sup>

Existen otras entidades que presentan algunas características comunes a estas afecciones pero que no están incluidas en el grupo de la facomatosis. Así tenemos los llamados síndromes de Klippel-Trénaunay y de Parkes-Weber.<sup>58</sup>

(\*) Trabajo presentado en la XVI Jornada Nacional de Pediatría.

A) Afecciones en las que predomina la displasia neuroectodérmica con marcada reacción fibrosa y glial:

1. ESCLEROSIS TUBEROSA (Enfermedad de Bourneville).

*Historia:* Bourneville, en 1880 y más tarde sus discípulos describieron el cuadro caracterizado por: a) Crisis epilépticas, b) Oligofrenia, c) Tuberosidades cerebrales, d) Tumores cardíacos y renales, estos dos últimos síntomas comprobados por autopsia.

Balzer en 1885 y Pringle en 1890 encuentran la asociación de adenomas sebáceos y oligofrenia. Bidet, más tarde establece el carácter hereditario de la enfermedad y a principios de siglo Vogt y Pellizi aclaran los aspectos anatómicos.<sup>1</sup>

Sherlock, en 1911 le llamó a esta afección epiloia. En 1920, Van der Hoeve describe en el fondo de ojo los facomas retinianos como lesiones de forma aplastada que recuerdan la de una lenteja,<sup>2</sup> y Koenen asoció a la enfermedad los pequeños fibromas que con frecuencia se ven en los rebordes ungueales de manos y pies.

*Etiopatogenia:* Se ha discutido mucho en relación a la misma. Hoy se acepta que: o son tumores o son malformaciones. Hay autores que la incluyen dentro de la clasificación de Hamartomas que son tumores sin todas las características de los mismos y que dependen de restos embrionarios.<sup>3</sup>

*Caracteres clínicos:* Esta enfermedad se transmite con un carácter hereditario dominante. La enfermedad puede heredarse como tal, como formas frustres, o como otra del mismo tipo, por ejemplo Recklinghausen.<sup>1</sup>

Para Dawson<sup>6</sup> las formas frustres de esclerosis tuberosa son mucho más frecuentes que la enfermedad como tal. El

mismo autor calculó la frecuencia de la enfermedad como tal en Londres en 1 por cada 300,000 habitantes.

La enfermedad se caracteriza por:

1. Oligofrenia.
2. Crisis convulsivas.
3. Adenomas sebáceos faciales.
4. Ausencia de signos neurológicos focales.
5. Malformaciones de carácter blastomatoso.
6. Lesiones óseas.
7. Otras anomalías congénitas.

Las tres primeras constituyen la tríada clásica de la afección.

1. *Oligofrenia:* Puede variar desde un retardo ligero hasta la idiocia.<sup>1,7</sup>

Un dato bastante importante es hallar alteraciones del lenguaje.<sup>8</sup> Aunque es una entidad rara, se encuentra un gran porcentaje de la misma en Instituciones de retrasados mentales.

En el primero y segundo año de la vida puede observarse retraso sicomotor y entre el segundo y tercer año comienza a verse el retraso mental y los trastornos del lenguaje.<sup>8</sup> Se han descrito síntomas sicóticos tales como disociación, apatía, catatonia, negativismo, etc.<sup>10</sup>

2. *Crisis convulsivas:* Las convulsiones generalmente se manifiestan después del segundo año de la vida. Los espasmos masivos, ataques mioclónicos y aquinéticos son los más frecuentes tipos de convulsiones al inicio. Esto sugiere el origen subcortical de la convulsión en estos casos descritos por Chao.<sup>5</sup> Otros autores sin embargo no han encontrado especificidad ni en el tiempo de aparición ni en el tipo de convulsión.<sup>1</sup> Ford<sup>17</sup> señala que los episodios convulsivos pueden debutar como crisis menores y después hacerse motoras mayores y generalizarse. Hay períodos de remi-



*Fig. 1. Caso No. 4. Esclerosis tuberosa. Obsérvese los típicos adenomas sebáceos, a nivel de región frontal y de ambas mejillas.*



*Fig. 2. Caso No. 4. Esclerosis tuberosa. Obsérvese las numerosas manchas acrómicas diseminadas en el tronco y extremidades de la paciente. En nuestros casos estas manchas han estado presentes en 6 de 7 casos.*

sión. Más tarde comienzan a aparecer las evidencias de deterioro mental.

Grossi Bianchi<sup>3</sup> señala que las crisis generalizadas son las más frecuentes.

Livingston<sup>20</sup> señala que la presencia de esclerosis tuberosa en casos de epilepsia sintomática es rara, mientras que a la inversa la convulsión es un síntoma muy frecuente y casi constante en la esclerosis tuberosa.

3. *Adenomas Sebáceos*: Su presencia tiene un gran valor diagnóstico.<sup>1, 3, 5, 7, 9, 10, 17</sup> Se distribuye en forma simétrica por la nariz y mejillas en forma de alas de mariposa alcanzando a veces el mentón y la frente. Existen tres tipos: Tipo Balzer, que es una proliferación de folículos sebáceos (variedad blanca); el tipo Pringle (variedad rosada) que se asocia a telangiectasias y el tipo Hallopeau-Leredde (variedad dura) constituida por nevi vasculares fibrosos.<sup>1</sup> (Figura 1).

Debré<sup>9</sup> hizo el diagnóstico de esta entidad en un niño que tenía oligofrenia y epilepsia y que en los familiares se encontró adenoma sebáceo.

La presencia de adenoma sebáceo aislado se ha interpretado por Critchley<sup>10</sup> como una forma frustrada de la enfermedad. Grossi Bianchi<sup>3</sup> no acepta este concepto y sí acepta que el diagnóstico está dado por la presencia de lesión cerebral, es decir de la esclerosis tuberosa propiamente dicha. El adenoma sebáceo se desarrolla más frecuentemente entre el cuarto y noveno año de edad aunque puede estar presente desde el nacimiento.<sup>7</sup> Además del adenoma sebáceo pueden verse manchas acrómicas, manchas café con leche y nódulos subcutáneos.<sup>17</sup> (Figura 2).

4. *Ausencia de signos neurológicos focales*: Aunque generalmente no hay signos de localización neurológica, existen casos en los cuales se han encontrado.<sup>1</sup>

Ford<sup>17</sup> señala que puede haber paresias, pero las parálisis completas son raras.

#### 5. *Malformaciones de carácter blastomatoso*:

a) *Tumores de Koenen*: una de las manifestaciones sintomáticas que se señalan como características de la esclerosis tuberosa son los tumores sub y periungueales que aparecen generalmente en la pubertad o después de ella. Barroeta describe un caso que tenía un típico tumor de Koenen en el tercer dedo del pie izquierdo sin ninguna otra manifestación clínica de la enfermedad, considerándolo como una forma frustrada de la misma.<sup>11</sup>

b) *Fecomas retinianos*: Son pequeños tumorcitos situados en la papila o alrededor de ella y al examen oftalmoscópico aparecen como manchas amarillentas de forma lenticular.<sup>1, 3</sup>

c) *Tumores cardíacos y renales*: De las manifestaciones viscerales, más del 40% pertenecen a lesiones renales y alrededor de un 30% a manifestaciones cardíacas.<sup>12</sup>

Goyer<sup>13</sup> cita un caso de esclerosis tuberosa asociado a fibroelastosis y tumor glicogénico del corazón en un niño de 10 meses de edad. Grupper<sup>14</sup> señala que un 50% de los casos de esta afección presenta hamartomas del riñón pero la mayor parte de ellos pasa desapercibido clínicamente.

6. *Lesiones óseas*: Las lesiones óseas son reportadas con menos frecuencia, pero Grupper<sup>4</sup> lo atribuye a que no se realizan exámenes radiológicos sistemáticos de las extremidades.

Entre estas alteraciones están descritas: pequeñas áreas de densidad aumentada alternando con áreas de mayor radiotransparencia en la bóveda craneal.



Fig. 3. Caso No. 1. Esclerosis tuberosa: Huesos largos: Areas de osteosclerosis difusa a nivel de ambas diáfisis tibiales.

na,<sup>15</sup> depósitos subperiósticos, osteoporosis, tumefacción de los huesos largos y formaciones quísticas.

En las falanges se han descrito alteraciones radiológicas entre las cuales se encuentran áreas de sacabocado, engrosamiento de la corteza de los metacarpianos y metatarsianos y engrosamiento subperióstico<sup>16</sup> así como también áreas de aumento de la densidad ósea en diversos huesos largos (figuras 3 y 4).

7. *Otras anomalías:* Labio leporino, espina bífida, manos simiescas, malformaciones auriculares, acortamiento del dedo pequeño, estrabismo, miopía, defectos dentarios y de la bóveda palatina y cardiopatías congénitas.<sup>17</sup>

*Anatomía patológica:*

1. *Lesiones encefálicas:*

- a) *Corticales:* La localización más frecuente es en la región frontoparietal. Se ven sobre la corteza placas de color amarillento. Hay incompleto de-

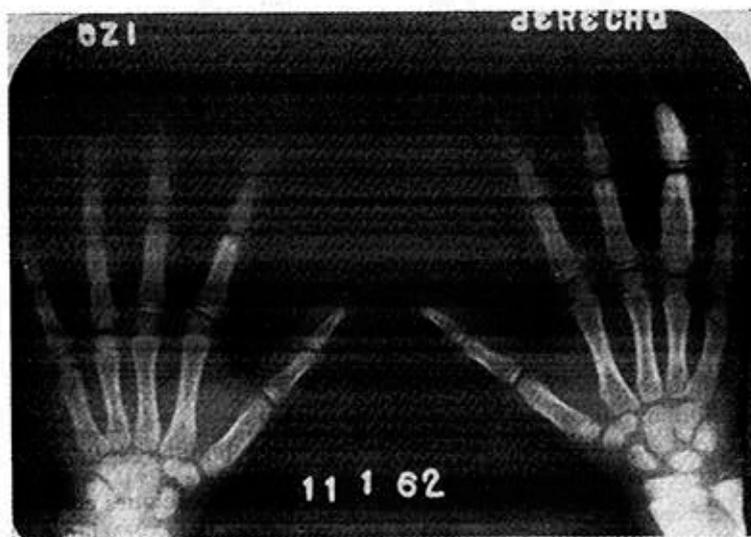


Fig. 4. Caso No. 1. Esclerosis tuberosa. Osteosclerosis de las falanges media y proximal del cuarto dedo de la mano derecha.

sarrollo de la corteza en las áreas escleróticas y alteración de la citoarquitectura con malformación o degeneración neuronal.<sup>17</sup>

Se ve alteración en la morfología de las circunvalaciones que se ven engrosadas, teniendo las áreas esclerosadas la consistencia de la papa de ahí el nombre de la afección.<sup>3</sup> Raramente se ven calcificaciones. La sustancia blanca subyacente puede mostrar defectos de mielinización y presencia de espongioblastos y otras células gliales. Las formaciones tumorales corticales se consideran más bien como gliosis que como verdaderos gliomas, sin embargo puede haber degeneración maligna en algunos casos y desarrollarse verdaderos espongioblastomas.<sup>17</sup> Se encuentran islas heterotópicas de sustancia gris dentro de la sustancia blanca que por varios autores es considerado específico de la enfermedad.<sup>3</sup>

- b) *Ependimarias*: En los ventrículos, las lesiones se localizan en los ventrículos laterales principalmente. Las tumoraciones tienen aspecto blanquecino similares a la de la cera, estridentes al corte e inclusive más duras cuando hay depósitos de sales de calcio. En los ventrículos, se proyectan en forma de nódulos salientes.

Histológicamente se comprueba que estas áreas están compuestas por elementos gliales. Los nódulos ventriculares y también los corticales tienen poca tendencia al crecimiento por lo que algunos autores no los consideran tumores. Feld<sup>18</sup> ha encontrado, sin embargo verdaderos tumores, más frecuentemente de células inmaduras y menos de células maduras.

2. *Lesiones viscerales*: Se han encontrado tumores de riñón, corazón, pán-

creas, hígado y tiroides.<sup>17</sup> Se han encontrado casos asociados a fibroelastosis.<sup>13, 19, 20, 21, 27</sup>

3. *Lesiones cutáneas*: Ya señalamos que el adenoma sebáceo es una formación de tejido conjuntivo y capilares con algunos elementos glandulares. Algunos aspectos histopatológicos han sido descritos con los caracteres clínicos.

4. *Lesiones óseas*: Además de las lesiones ya señaladas con los caracteres clínicos podemos añadir que las áreas quísticas que se han encontrado en las falanges de algunos casos no son más que áreas de reemplazamiento fibroso del hueso, rodeado de tejido osteoide.<sup>22</sup>

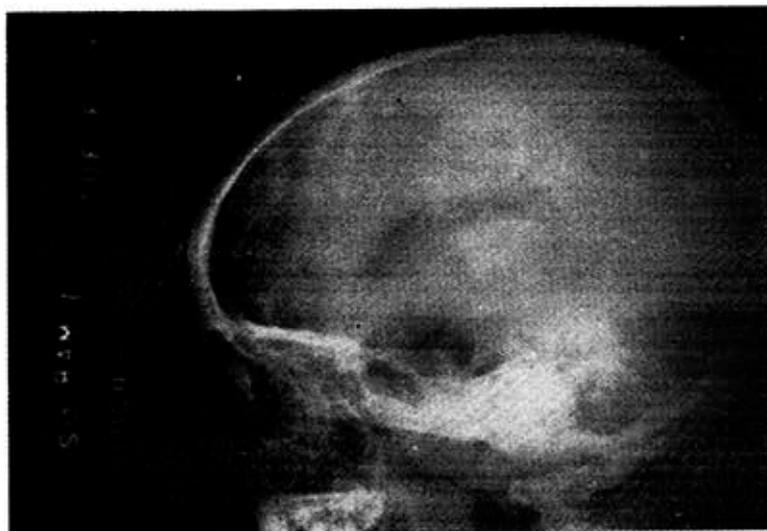
*Diagnóstico*: De no estar presente la tríada clásica del síndrome es muy difícil su diagnóstico, a no ser que se encuentran las lesiones radiológicas típicas.<sup>5, 23, 24, 25</sup> El diagnóstico lo basamos por tanto en la presencia de oligofrenia, convulsiones y adenoma sebáceo a lo cual podemos añadir como dato importante los antecedentes familiares.

La placa simple de cráneo no da datos de valor constante. Generalmente no hay calcificaciones.<sup>3</sup> Se han descrito otras lesiones tales como áreas de densidad aumentada en cráneo y huesos largos así como formaciones pseudoquísticas en éstos.<sup>59, 60</sup>

El neumocencefalograma es de gran valor en el diagnóstico precoz. Nos da la deformación de los ventrículos con las tumoraciones emergiendo en la luz ventricular.<sup>3</sup> (Figs. 5 y 6)

Electroencefalográficamente no existe patrón patognomónico. Pueden hallarse disrritmias o anomalías paroxísticas o disrritmia lenta. (Figs. 7, 8, 9 y 10)

Las manifestaciones comiciales focales son raras. Las alteraciones electroencefalográficas son proporcionales al daño cerebral. Se han encontrado alteraciones



*Fig. 5. Caso No. 1. Esclerosis tuberosa. Neumoencefalograma: Obsérvanse las típicas tumoraciones intraventriculares haciendo emergencia en la cavidad endimaria, dando imágenes de defecto de lleno.*

del electroencefalograma sin existir síntomas neurológicos, en casos que tenían solamente adenomas y antecedentes familiares.<sup>5</sup>

**Pronóstico:** Raramente pasan de los veinticinco años de edad.<sup>26</sup> El pronóstico depende de la localización y extensión de la enfermedad en el sistema nervioso central.

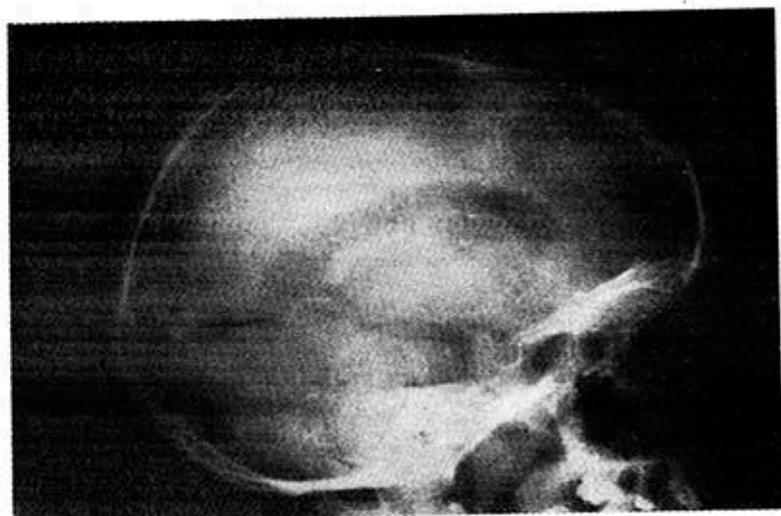
Generalmente mueren por enfermeda-

des intercurrentes, status epiléptico o toma cardíaca o renal.<sup>5, 17</sup>

**Tratamiento:** Las drogas sedativas usuales pueden ser utilizadas con resultados variables.

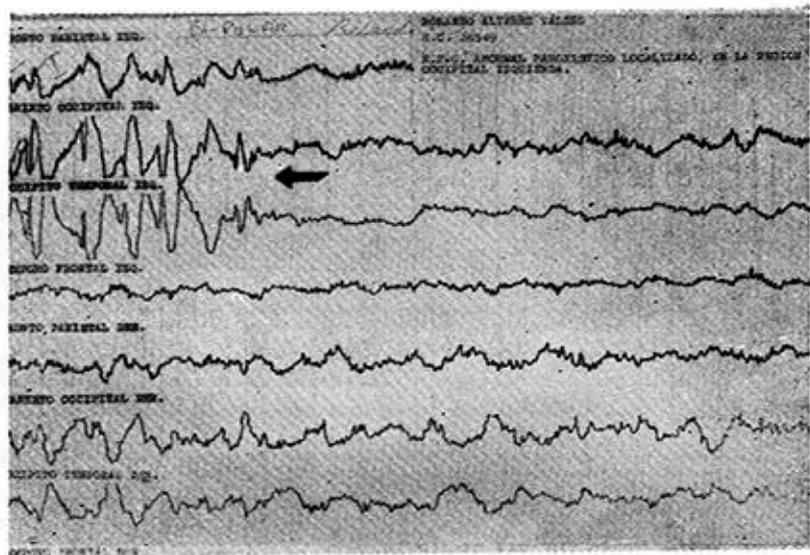
En los casos con aumento de la presión intracraneal o signos focales definidos, está indicada la conducta quirúrgica.

Dandy ha sacado los nódulos intra-



*Fig. 6. Caso No. 4. Esclerosis tuberosa. Neumoencefalograma: Obsérvanse la moderada dilatación ventricular. Aquí también se ven las tumoraciones intraventriculares.*

Fig. 7. Caso No. 3.  
Esclerosis tuberosa.  
Electroencefalograma.  
Anormal paroxístico  
localizado a región  
occipital izquierda.



ventriculares con completa regresión de los síntomas.

## 2. NEUROFIBROMATOSIS (Enfermedad de Recklinghausen).

**Historia:** En 1882 Recklinghausen describió en el aniversario del natalicio de Virchow, y en honor del mismo la neurofibromatosis cutánea. Diez años más tarde, el mismo Recklinghausen en

otro aniversario de Virchow, describió la osteítis fibrosa quística sin saber que el tiempo se encargaría de unir estos dos procesos en una sola entidad.<sup>1</sup>

**Caracteres clínicos:** Es una enfermedad congénita y hereditaria de carácter probablemente dominante autosómico<sup>32</sup> con exteriorización clínica muy variada, pudiendo verse formas clínicas comple-

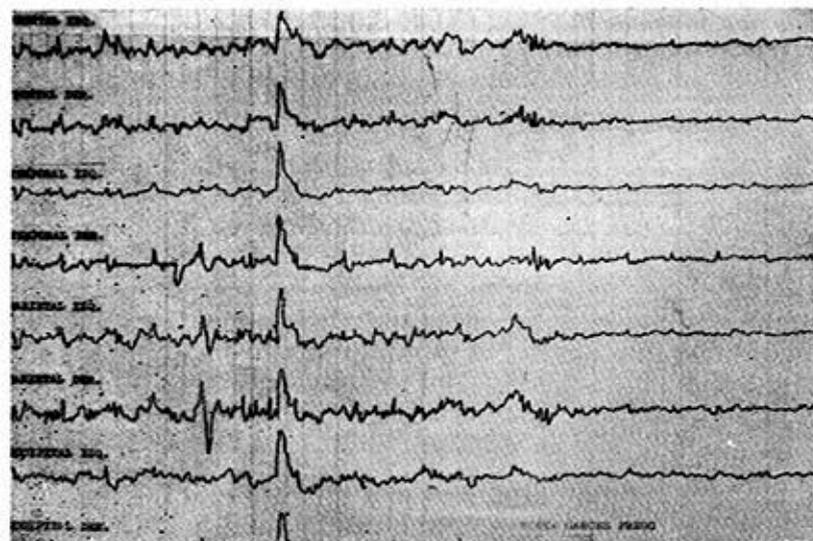
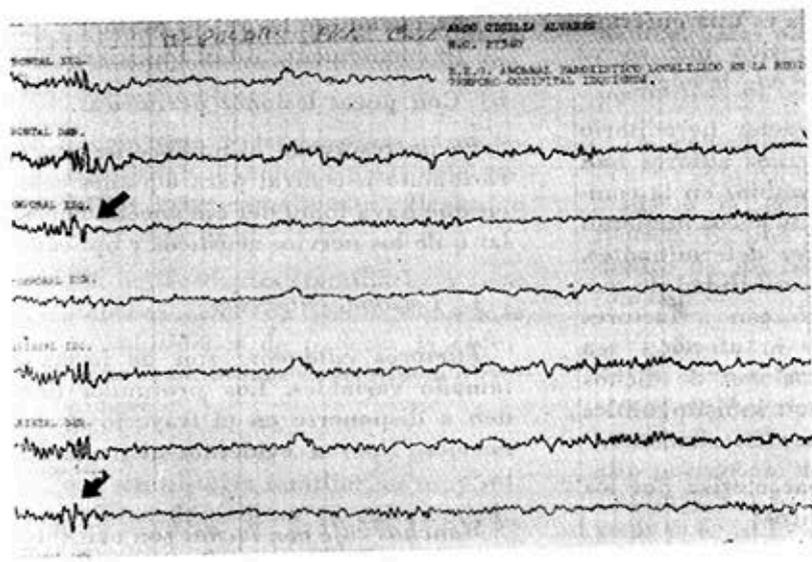


Fig. 8. Caso No. 1.  
Esclerosis tuberosa.  
Electroencefalograma  
anormal paroxístico a  
focos múltiples.



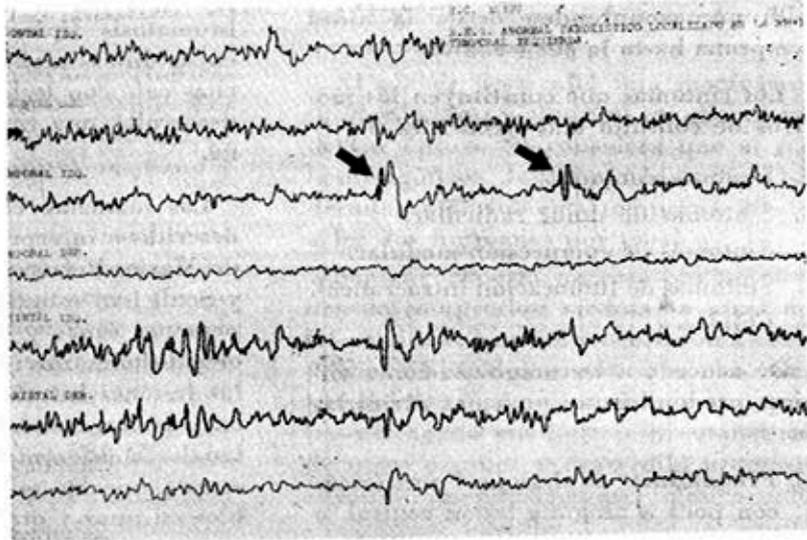
*Fig. 9. Caso No. 5. Esclerosis tuberosa. Electroencefalograma anormal paroxístico localizado a región temporooccipital izquierda.*

tas y formas frustres. Puede asociarse a otras anomalías congénitas como poli-dactilia, sindactilia, cardiopatías, estrechez esofágica o rectal y presentar manifestaciones clínicas comunes con otras facomatosis en especial con la esclerosis tuberosa con la cual tiene numerosos puntos en común tanto clínicos como embriogénicos.<sup>1</sup>

La toma del tejido derivado del ectodermo predominantemente y en parte del mesodermo demuestra que estas alteraciones se producen en una etapa muy temprana de la vida embrionaria.<sup>32</sup>

Se cita un caso de esclerosis tuberosa descendiente de un paciente con neurofibromatosis, lo cual demuestra la posibilidad de herencia cruzada.<sup>36</sup>

*Fig. 10. Caso No. 2. Esclerosis tuberosa. Electroencefalograma anormal paroxístico localizado a región temporal izquierda.*



La neurofibromatosis es una enfermedad lentamente progresiva que se va haciendo más aparente con la edad.<sup>36</sup>

Con relación al carácter hereditario de la enfermedad algunos autores han considerado que los cambios en la composición de los ácidos nucleicos pudieran ser uno de los factores determinantes. También se señala la posibilidad de que en ocasiones no obedezcan a factores hereditarios sino que la afección sea determinada por mutaciones de dichos ácidos nucleicos que son indistinguibles de los transmitidos hereditariamente.<sup>33</sup>

La enfermedad se caracteriza por los siguientes hechos clínicos:

1. Tumores cutáneos (fibromas, molusca péndula, hamartomas, hemangiomas).
  2. Manchas pigmentarias, manchas café con leche, nevus.
  3. Tumores del tejido nervioso (neurofibromas).
  4. Lesiones óseas.
  5. Trastornos nerviosos y síquicos.
- Los tres primeros síntomas constituyen la tríada de Landowski.<sup>42, 64</sup>

Los síntomas de la enfermedad comienzan a manifestarse a edades variables que comprenden desde la niñez temprana hasta la edad adulta.

Los síntomas que constituyen los motivos de consulta más frecuentes son:<sup>8</sup>

1. Lesiones cutáneas.
2. Síntomas de dolor radicular.
3. Síntomas de compresión medular.
4. Síntomas de tumoración intracraneal.
5. Cefalea.

De acuerdo a las manifestaciones clínicas predominantes podemos dividir las en:<sup>34</sup>

- a) Predominio de lesiones periféricas con poca o ninguna lesión central, a

excepción de las raíces espinales que frecuentemente están tomadas.

- b) Con pocas lesiones periféricas.

Se ha reservado el nombre de neurofibromatosis central para aquellos casos en que haya toma del eje encéfalomedular o de los nervios acústicos y ópticos.<sup>35</sup>

#### 1. Lesiones cutáneas:

*Tumores cutáneos:* son de forma y tamaño variables. Los profundos tienden a disponerse en el trayecto de los nervios. No son evidentes al nacimiento.<sup>46</sup>

*Manchas café con leche:* son evidentes desde el nacimiento donde hay que hacer el diagnóstico diferencial con las pigmentaciones lumbosacras que se observan en mongólicos, negros y a veces en niños blancos en los cuales rápidamente desaparecen.<sup>46</sup> Son generalmente de tamaño variable. Pueden ser la única manifestación externa de la enfermedad sumándose posteriormente los demás síntomas.

El pigmento de estas manchas es la melanina.

Se reporta una madre con neurofibromatosis típica que tuvo una hija cuyas únicas manifestaciones eran manchas café con leche y la cual más tarde desarrolló una tumoración endocraneana.<sup>1</sup>

Las manchas café con leche fueron descritas e interpretadas en los trabajos de Marie, Bernard y Chauffard. Crome y Scull han estudiado estas manchas en personas sanas y han obtenido algunas conclusiones interesantes. Se discute si las lesiones histológicas de las manchas en personas normales y en enfermos son iguales o diferentes pero en general se acepta que las mismas son indistinguibles en unas y otras personas.

Las conclusiones a que se llegaron en los estudios anteriormente señalados fueron los siguientes:

- a) La mayoría de las personas normales que tienen manchas típicas café con leche excepcionalmente llegan a tener más de 6.
- b) Sin antecedentes familiares y con manchas café con leche, tiene más probabilidades de padecer la enfermedad cuanto más se acerque a dicho número.
- c) Una persona con más de 6 manchas, aún sin historia familiar, es muy sospechosa de padecer la enfermedad.

*Adenomas sebáceos:* Similar al ya descrito en la esclerosis tuberosa algunos autores les han señalado como componentes ocasionales del cuadro clínico de la neurofibromatosis.<sup>30</sup>

## 2. Neurofibromas del tejido nervioso:

Pueden ser de dos tipos: tumores de los nervios profundos, periféricos o vegetativos y tumores del sistema nervioso central (espongioblastoma, astrocitomas y meningiomas).<sup>33</sup>

Nunca se observa enfermedad de Recklinghausen nerviosa sin lesiones cutáneas.<sup>1</sup>

Los tumores de los nervios periféricos pueden ser sesiles y pedunculados. Los sitios de predilección de los mismos en los nervios ciáticos, cubital, mediano y espinales.<sup>39</sup>

Los nervios craneales más usualmente tomados son el VIII y el V pares, bilateralmente. Los nervios óptico y vago pueden afectarse también.<sup>33, 40</sup>

Las manifestaciones oculares no son muy comunes aunque se han reportado casos con múltiples alteraciones: Neurofibromas del párpados, iris, órbita, etc.<sup>41</sup>

Los meningiomas múltiples se asocian en un 50% a la enfermedad de Reckling-

hausen. Estos pueden preceder, coexistir o seguir a las alteraciones de los nervios periféricos en esta enfermedad.<sup>42</sup>

La neurofibromatosis gástrica puede ocurrir sola como tumor solitario o asociada a la enfermedad de Recklinghausen. Es una afección rara, inclusive dentro de los tumores benignos del estómago.

En la mayoría de los casos deriva de las fibras simpáticas del plexo subseroso de Auerbach y menos frecuentemente del submucoso de Meissner. Un alto porcentaje de los mismos jamás da síntomas y han sido hallazgos quirúrgicos o de autopsias.<sup>43</sup>

Se han descrito tumores malignos del sistema nervioso central asociados a esta afección. Alpers los clasifica en dos tipos:<sup>5</sup>

- a) De origen mesoblástico: fibrosarcomas.
- b) De origen neuroepitelial.

Brady<sup>44</sup> describe el aspecto clínico y necrópsico de dos hermanos homocigóticos con hidrocefalia que mueren a los 14 y 16 años de edad, ambos con espongioblastomas del cuarto ventrículo. En los mismos se observó historia familiar de neurofibromatosis.

El mayor desarrolló una macrogenitosomía precoz y el menor un glioma del nervio óptico. Se considera que al ser homocigóticos, la alteración neuroectodérmica embriológica temprana afectó a los dos hermanos por igual.

Sepich<sup>45</sup> reporta un caso con un cuadro de compresión medular a nivel de C4 originado por un neurofibroma comprobado histológicamente que curó con tratamiento quirúrgico. El paciente no tenía ninguna manifestación cutánea ni de otros órganos y desarrolló progresivamente manifestaciones clínicas de compresión medular.

Uno de los tumores más frecuentes que se observan con las características histológicas de la enfermedad pero sin síntomas cutáneos es el neurinoma que evoluciona con sordera progresiva de un lado, y meses o años después en el otro, con pérdida de las pruebas vestibulares diferenciándose de la enfermedad de Menière en que no hay crisis de vértigo. Cuando este tumor crece puede haber manifestaciones de otros pares craneales vecinos (VII par).<sup>46, 47, 48</sup>

Otras manifestaciones de pares craneales se ven por parálisis del VI par que a veces da diplopía. Se ha descrito ataxia por compresión del cerebelo.<sup>46</sup>

### 3. Lesiones óseas:

De todas las anormalidades óseas que se observan en esta afección, las de las vértebras son de las más frecuentes.

Una de las alteraciones más comunes es una cifoescoliosis dorsal que puede ser tan marcada que puede producir paraplejía por angulación de la columna. Las alteraciones se consideran debidas en unos casos a infiltración por el tumor, y en otros a alteraciones de la irrigación vascular.

También pueden verse anomalías óseas congénitas que son representación de un defecto primario en la formación del hueso. Estas lesiones primarias para algunos autores son más frecuentes que las secundarias. Este es el caso de la osteoporosis generalizada y otras lesiones variadas.<sup>49</sup>

Las lesiones óseas pueden ser muy variables: Hipoplasia, hiperplasia, osteoporosis y osteomalacia de los huesos largos, erosiones óseas por compresión tumoral y otras anormalidades como asimetría del esqueleto, quistes óseos y el síndrome disráfico descrito por Kiembock.

De lo anterior se desprende que las lesiones óseas en el Recklinghausen son

muy polimorfas. Algunos aceptan que el síndrome de Albright (pubertad precoz + lesiones cutáneas + osteítis fibroquísticas) y el síndrome de Jaffe-Lichtenstein (osteofibromatosis quística sin lesiones cutáneas) son formas de presentación de esta entidad.

### 4. Lesiones gástricas:

Los neurofibromas gástricos, como ya señalamos son raros. Virchow les llamó falsos neuromas porque creyó que eran de origen mesodérmico lo cual es defendido por algunos autores sobre todo europeos. Se acepta que son neoplasias de origen neurogénico que se originan de las células de la vaina de Schwann.<sup>61</sup>

### 5. Trastornos nerviosos y síquicos:

Vienen dados los primeros, por los fenómenos compresivos que las tumores hacen sobre los elementos nobles del S.N.C.

Puede haber retraso mental, aunque no tan frecuente ni tan acusado como solemos ver en la esclerosis tuberosa, y también con menos frecuencia que en el Sturge Weber. Pueden verse también episodios convulsivos y trastornos del lenguaje.<sup>36</sup>

### 6. Otras manifestaciones asociadas:

La evolución de la neurofibromatosis, tiene relación evidente con ciertos estados de la vida en los que juega papel importante el sistema endocrino (pubertad, embarazo, climaterio). Su relación con estos sistema es evidente.

Se ha descrito el síndrome de Leschke (disfunción pluriglandular, astenia, hipoglicemia y manchas café con leche).

Pierre Marie notó la asociación frecuente entre acromegalia y molusca péndula. El síndrome adiposo genital, la

diabetes insípida, la enfermedad de Simmonds, el síndrome de Turner y distintas formas de bocio han sido descritas asociadas a neurofibromatosis, pero de todas las anomalías endocrinas asociadas las más frecuentes son las de las suprarrenales.

Levine en 1921 reunió 50 casos de neurofibromatosis con síntomas Addisonianos. Se han reportado igualmente feocromocitomas o paragangliomas con síntomas acompañantes de hipertensión paroxística.<sup>31, 33</sup>

Marañón y Richter han estudiado las relaciones entre las alteraciones de la piel y la hipófisis en el curso de las cuales aluden a la relación de la enfermedad con la citada glándula.<sup>1</sup>

Bruwer describió exoftalmía pulsátil y otras no pulsátiles en casos de enfermedad de Recklinghausen.<sup>53</sup> A veces se debió a defectos en la pared de la órbita con hernia del lóbulo temporal y otras veces se debió a neurofibroma de la parte posterior de la órbita.

Ford<sup>46</sup> describe un caso en que la exoftalmía se debió a quiste de la base del cráneo que había erosionado el techo de la órbita.

Crome<sup>62</sup> describe un caso de un niño con historia familiar, con manchas café con leche y un neurofibroma cutáneo, que presentaba además gran retraso sicomotor y a los 12 años desarrolló crisis de gran mal, haciendo un cuadro similar al de la diabetes insípida. Al morir a los 14 años, se encontraron además de neurofibromas del vago y nervios espinales, áreas de gliosis difusa que daban lugar a verdaderas formaciones tumorales en hipotálamo y bulbos olfatorios.

#### *Anatomía patológica:*

Algunos aspectos anatómopatológicos han sido ya dados al hablar del cuadro clínico.

Los hallazgos anatómicos en los nervios van desde una displasia inespecífica hasta hiperplasia, hipertrofia o neoplasias benignas o malignas.<sup>50</sup> Se acepta que los elementos que constituyen las lesiones son los elementos de sostén del tejido neural (células de Schwann, vasos sanguíneos, estructuras meníngeas y células gliales). Se ha reportado que las neuronas pueden participar, pero en general no se acepta.<sup>33</sup>

Debido a la heterogeneidad de las lesiones anatomopatológicas, es que a esta enfermedad se le ha dado diversos nombres.<sup>33</sup>

Los tumores cutáneos pueden tener tamaño diverso, pueden permanecer estáticos o crecer en determinados momentos por causas desconocidas. Su presencia en sí no afecta la función del nervio donde se encuentran, pero sí pueden producirla cuando por su crecimiento determinen fenómenos compresivos.

Puede haber degeneración sarcomatosa de dichos tumores. Se ha dicho que la extirpación quirúrgica puede establecer cambios malignos en el tumor.

Se han descrito neuromas plexiformes que se extienden difusamente por los tejidos.<sup>51</sup> Davis cita un caso de neuroma plexiforme de la órbita y del párpado con buftalmía y glioma del nervio óptico y del lóbulo temporal.

Pueden verse, asociados a los neuromas plexiformes, aumentos de tamaño de la órbita y defectos óseos en el temporal.<sup>52</sup>

En las manchas pigmentarias de la piel, el examen histológico revela depósitos de pigmento melánico en las capas profundas de la epidermis.<sup>46</sup> Ford divide las lesiones óseas en dos tipos.<sup>46</sup>

*Congénitas:* espina bifida, malformaciones de los dedos, elevación congénita

de la escápula, asimetría de la cara y esqueleto.<sup>55</sup>

*Adquiridas:* escoliosis, que puede ser leve, debida a desigualdad de las piernas o por cambios anatómicos de la columna.

La silla turca se describe clásicamente en forma de caja.<sup>46</sup>

Se han escrito casos de megacolon y apéndice gigante asociada a neurofibromatosis de los nervios espláncicos.

Se han escrito gliomas difusos del cerebro,<sup>54</sup> y Jiménez Castellanos describe un caso de esta afección con un sarcoma dural intracraneal.<sup>63</sup>

#### *Diagnóstico:*

En el tipo central puro de la enfermedad, el diagnóstico es sumamente difícil, no así cuando hay lesiones cutáneas, en que se hace evidente.<sup>56</sup>

Se basa por tanto, en los hallazgos clínicos, los antecedentes familiares y en la básica tríada de Landowski, las lesiones radiológicas, los trastornos neurológicos asociados y el definitivo diagnóstico anatómico dado por la biopsia.

Con relación a la biopsia, debemos señalar que debe researse el nódulo completo pues su escisión parcial produce en ocasiones degeneración maligna de la parte restante.<sup>57</sup>

#### *Pronóstico:*

Depende de la localización de las lesiones; de su extensión, de su grado de malignidad, del grado de lesión neurológica que determinen y en particular del grado de daño cerebral acompañante y de las lesiones óseas concomitantes.

Los tumores de los nervios periféricos generalmente tienen un pronóstico bueno, pero hay que considerar la posibilidad de malignización. Los tumores centrales o medulares tienen mal pronóstico, porque generalmente son múltiples.<sup>46</sup>

#### *Tratamiento:*

Debido a la posibilidad de malignización, el tratamiento debe ser muy conservador. Los tumores periféricos no deben ser extirpados a no ser que produzcan dolor u otros síntomas desagradables o molestos.

La radioterapia y el radium se han usado con poco éxito. Con relación a los procesos intracraneales, no hay una regla general de tratamiento, y hay que tener en cuenta que, inclusive donde hay multitud de tumoraciones, es solamente una de ellas la que produce los síntomas, y su extirpación puede aliviarlos notablemente.<sup>46</sup>

## II MATERIAL CLINICO Y METODOS

Se realiza una revisión de todos los casos inscriptos en el Hospital Infantil Provincial de La Habana "William Soler", desde 1960 hasta 1964, inclusive, extrayéndose del Archivo, de entre 81,467 historias clínicas, del cual un 20% corresponde a casos ingresados, un total de sólo 14 casos de Facomatosis, perfectamente diagnosticadas como tales.

De ellas, siete correspondieron a Esclerosis Tuberosa, 1 caso a enfermedad de Recklinghausen y 6 a enfermedad de Sturge-Weber, no habiéndose diagnosticado ningún caso de las restantes facomatosis.

Estos 14 casos estuvieron ingresados en nuestro Hospital durante el período señalado.

En este primer trabajo, y después de la revisión bibliográfica precedente, procederemos a resumir en un cuadro, los hallazgos principales en los 8 casos de displasias neuroectodérmicas, haciendo posteriormente una comparación con lo revisado.

#### *Hallazgos patológicos:*

Cuadros No. 1 y 2. Cuadro No. 3.

CUADRO No. 1

*Esclerosis Tuberosa (Enfer. de Bourneville)*

*Sintomas Clínicos*

Caso	Sexo	Raza	Edad	Lesiones Cutáneas y esqueléticas	Sintomas Neurológicos
No. 1 H. C.: 32301	F	M	7 años	Adenomas sebáceos de cara, tronco, abdomen y miembros inferiores. Mancha acrómica en glúteo izq. Clinodactilia. Paladar ojival.	Convulsiones tónicoclónicas generalizadas. Desde 6 meses desaparecieron a los 5 años. Trastornos del lenguaje. Retraso mental discreto. Inestabilidad emocional. Paresia del VI par bilateral.
No. 2 H. C.: 32427	M	Bl.	10 años	Adenomas sebáceos de cara, cuello y tórax. Manchas acrómicas diseminadas.	Convulsiones tónicoclónicas generalizadas. Desde 2 años y medio. Retraso mental discreto.
No. 3 H. C.: 28549	M	M	5 años	Adenomas sebáceos de cara y frente. Manchas acrómicas de tronco, cara y miembros inf. Zona de alopecia occipital.	Convulsiones tónicoclónicas generalizadas. Desde 11 meses Hipotonía muscular, marcha difícil, hiperreflexia ósteotendinosa y Babinski derecho. Nistagmus horizontal. Retraso mental severo.
No. 4 H. C.: 68566	F	Bl.	2 años	Adenomas sebáceos de cara y frente. Manchas acrómicas y café con leche diseminadas.	Convulsiones tónicoclónicas generalizadas. Desde 3 meses. Retraso sicomotor marcado.
No. 5 H. C.: 27340	M	Bl.	9 años	Adenomas sebáceos de regiones auriculares lumbares y piernas. Manchas acrómicas a nivel de glúteo y muslo izq. Clinodactilia.	No convulsiones. No retraso mental.
No. 6 H. C.: 59949	F	Bl.	7 años	Adenomas sebáceos de cara, y frente. Manchas acrómicas y café con leche en tronco y muslo.	Convulsiones tónicoclónicas generalizadas. Desde 1 año. Retraso mental severo.
No. 7 H. C.: 47259	M	Bl.	6 años	Adenomas sebáceos de cara y frente y diseminado por todo el cuerpo.	Convulsiones tónicoclónicas en hemicuerpo derecho. Desde los 2 meses de edad. Retraso mental severo. Trastornos de la conducta. Hiperquinético. Agresivo.

*Esclerosis Tuberosa (Enf. de Borneville)*  
*Exámenes Complementarios*

Caso	E. E. G.	E. C. G.	Lesiones RX.	Neumo	Biopsia	Fondo de ojo
No. 1	Anormal paroxístico a focos múltiples.	Síndrome de Wolff Parkinson White.	Osteoesclerosis parietal, ilíaca tibial y de falanges media y proximal del 4to. dedo derecho. Cardiomegalia. Retardo en la eliminación en urograma desc.	Dilatación de ventrículos lat. Tumoraciones ventriculares.	Piel normal (toma no correcta).	Facoma: lesión glomerosa en retina derecha.
No. 2	Anormal paroxístico temporal izq.	Normal.	Esclerosis parietal derecha.	Dilatación de ventrículos lat. y 3er. V. Tumoraciones intraventriculares.	Adenoma sebáceo de Pringle.	Normal.
No. 3	Anormal paroxístico occipital izq.	No realizado.	Calcificación en hemisferio cerebral der. Cardiomegalia. Vejiga trabeculada (de lucha) Osteoporosis.	Dilatación ligera de ventrículos laterales.	Piel normal (toma no correcta).	Normal.
No. 4	Anormal paroxístico en hemisferio der.	Normal.	Normal.	Dilatación difusa del sistema ventricular. Tumoraciones intraventriculares.	No realizada.	Normal.
No. 5	Anormal paroxístico temporo-occipital izq.	Normal.	Huesos. normal. Cardiomegalia. Dilatación moderada de sist. piecocalicial der.	No realizado.	Dermatofibroma.	Normal.
No. 6	Anormal. Disritmia generalizada.	No realizado.	Huesos: normal. No cardiomegalia.	No realizado.	No realizada.	Normal.
No. 7	Anormal paroxístico occipital derecho.	No realizado.	Normal.	Ligera atrofia cortical. Dilatación ventricular.	No realizada.	Normal.

CUADRO No. 3

*Neurofibromatosis (Enf. de Recklinghausen)*  
*Síntomas clínicos y exámenes complementarios*

Caso	Sexo	Raza	Edad	Lesiones cutáneas y esqueléticas	Síntomas neurológicos	
No. 1 H.C.: 28920	M	Bl.	10 a.	Mancha café con leche en región lateral del cuello, con vellos. Tumora- ción en brazo izquierdo y otra en hemitórax izq. Quiste óseo de maxilar inf. Escoliosis. Deformidad precordial. Adelgazamiento de brazo y antebrazo derechos.	Convulsiones tónico- clónicas generalizadas en dos ocasiones (febri- les). No retraso men- tal.	
Lesiones RX				E.E.G.	Fondo de ojo	Biopsia
Cráneo: Normal. Tórax: Osteo- esclerosis de 3ra. y 4ta. costillas izquierda. Asimetría torácica por escoliosis dorsal. Pecho excavado Huesos: Hipoplasia ósea de los huesos de miembro superior de- recho.				Anormal. Lento gene- ralizado. Descargas de tipo sincrónico. (1961)  Normal (1962)	Normal.	No útil para diagnóstico.

COMENTARIOS

Como puede observarse, al ser nuestra revisión retrospectiva y por ello, no haber sido planificada previamente, el estudio de los casos aquí recogidos no es uniforme, y en particular, desde el punto de vista anatómopatológico hay pocos datos de valor, pues por una parte las biopsias, o no se realizaron o no fueron útiles para diagnosticar y por otra parte, al no haber fallecido ningún caso, no hay tampoco datos necrópsicos. Por tanto, esta revisión presenta un valor básicamente clínico, y de estas observaciones de conjunto, unidas a los restantes complementarios y comparadas con la literatura mundial, nos permiten hacer interesantes conclusiones.

A) En la Esclerosis tuberosa, donde se revisan 7 casos encontramos que:

1. De la tríada sintomática clásica, el adenoma sebáceo y el retraso mental estuvieron presentes en la totalidad de los casos. La convulsión faltó

en un solo caso al cual pudiéramos considerar atípico.

2. En todos los casos los adenomas sebáceos fueron hallados en la cara, encontrándose en algunos casos además, en otras partes del cuerpo.
3. Las manchas acrómicas diseminadas, consideradas más bien un hallazgo eventual resultaron estar presentes en 6 de los 7 casos estudiados, lo cual podemos considerar un hecho notable en nuestra revisión.
4. Las convulsiones aparecieron en 5 de los 7 casos dentro del primer año de vida. Hubo un caso en que desaparecieron a los 5 años de edad, y hasta el presente a los 9 años, no han reaparecido.
5. En 5 de los 6 casos en que la convulsión estuvo presente, ésta fue generalizada desde el principio.
6. Frente al criterio general, que los considera excepcionales, encontramos 2 casos de los 7 en que existían síntomas de localización.

7. El típico facoma retiniano fue hallado sólo en un caso.
  8. Los trastornos del lenguaje, citados como muy frecuentes, fueron hallados en solo un caso, y los trastornos de la conducta en dos.
  9. Las anomalías asociadas objetivas, se encontraron en 3 casos.
  10. El E.E.G. tiene valor diagnóstico, pues se encontraron alteraciones en todos los casos. Paroxístico localizado temporal, occipital o ténporo-occipital fueron los patrones más frecuentemente hallados.
  11. El N.E.G. demostró dilatación ventricular en todos los casos y los típicos tumores intraventriculares en 3 casos de los 5 en que se realizó.
  12. No se diagnosticaron tumores viscerales asociados.
  13. El tratamiento de todos estos casos ha sido sintomático.
- B) En la enfermedad de Recklinghausen, donde se revisa un solo caso encontramos que:
1. Siendo habitualmente más conocida, llama la atención que sólo un caso haya sido estudiado en nuestro Hospital hasta el presente.
  2. Que de la tríada de Landowski, sólo los tumores del tejido nervioso no pudieron ser demostrados.
  3. En este caso no existían síntomas de compresión radicular, medular ni de hipertensión intracraneana.

#### CONCLUSIONES

1. Se revisa el concepto actual de Facomatosis y su clasificación; pasando posteriormente a revisar el grupo de las mismas donde predomina la displasia neuroectodérmica y la reacción fibrosa y glial.
2. Se estudian en total 14 casos entre 81,467 historias clínicas de nuestros archivos, lo cual representa un 0.02 por ciento, por lo que podemos considerarlas como poco frecuentes en nuestro medio.
3. De estos 14 casos, 7 fueron de esclerosis tuberosa, siendo esta la entidad más frecuente de este grupo en nuestro estudio al menos, observándose, que, en general nuestros hallazgos clínicos concuerdan con lo revisado en la literatura, llamando sólo la atención el alto % de casos con manchas acrómicas, consideradas en general como hallazgos eventuales en esta entidad.
4. Un solo caso corresponde a Enfermedad de Recklinghausen, lo cual es también notable si se tiene en cuenta que esta afección es quizás una de las más frecuentes y sin duda la más conocida. También aquí los hallazgos concuerdan con lo revisado aunque faltan algunos elementos importantes.
5. Es de importancia señalar que consideramos que en la realidad, el porcentaje de casos de Facomatosis en nuestro medio no es tan bajo. Aunque son afecciones poco frecuentes, recordemos que abundan las formas atípicas, intermedias, frustres, que se apartan de los cuadros clásicamente descritos, haciéndose difícil el diagnóstico. Recordemos también, que, su carácter familiar hace preciso su búsqueda en todos los miembros de la familia de un paciente diagnosticado como tal.
6. Es también fundamental el conocimiento de estas entidades, con el fin de detectar la presencia de hechos patológicos no diagnosticables clínicamente, como son los tumores

viscerales, que a veces son hallazgos de necropsia o intervención quirúrgica.

7. Por último, y recalcando en el carácter familiar, haremos hincapié en señalar que su estudio de estas

afecciones desde el punto de vista genético abre nuevas perspectivas en el conocimiento de toda una serie de entidades hereditarias, entre las cuales, las facomatosis tienen un puesto preponderante.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Del Valle, R. y Adaro*: Facomatosis, Estudio de conjunto: Rev. Clin. Esp. 81: 1-8, abril 15, 1961.
- 2.—*Nelson, W. E.*: Tratado de Pediatría. 7ma. Edición. (Reimpreso). Editorial Universitaria. 1960.
- 3.—*Grossi-Blanchi, M. L.*: Un caso de Sclerose Tuberosa di Bourneville con dimostrazione radiologica di noduli calcificati nei ventricoli cerebrali. Minerv. Ped., 12: 369-78. 31 marzo, 1960.
- 4.—*Gillis, E., Ronse, H. y Andre, G.*: A propos d'un cas d'epiloia. Arch. Belg. Derm. Syph., 18: 161-70, agosto-noviembre, 1962.
- 5.—*Chao, D.*: Cutaneous Neuroectodermosis: Tuberos Sclerosis. Journ. of Ped. 55: 447-59. 1959.
- 6.—*Dawson, J.*: Pulmonary Tuberos Sclerosis. Aust. J. Med. 23: 113. 1954.
- 7.—*Eadie, M. J.*: The diagnosis of Tuberos Sclerosis. Med. J. Aust. 49. 1: 547-50. 19 apr. 1962.
- 8.—*Alpers, B. J.*: Clinical Neurology. 4th Edition. F. A. Davis Co. Philadelphia. 1960.
- 9.—*Debre, Thieffry, Mozziconacci, Borgeton, Ramade.*: La sclérose tubéreuse de Bourneville chez le nourrisson et le petit infant. Arch. Franc. Ped. 9: 342. 1952.
- 10.—*Critchley, Earl.*: Tuberos Sclerosis and allied conditions. Brain, 55: 311. 1932.
- 11.—*Barroeta, S.*: Tumor de Koenen sin otras manifestaciones clinicas de epiloia. Arch. Argent. Derm. 12: 290. 2 septiembre 1962.
- 12.—*Monnet, P.; Lantunier, M.*: A propos de trois cas de sclérose tubéreuse de Bourneville chez des enfants. Pediatrie, 17: 649-57, 1962.
- 13.—*Goyer, R. A.*: Endocardial fibroelastosis associated with glycogen tumors of the heart and tuberos sclerosis. Amer. Heart. J. 64: 539-42. octubre 1962.
- 14.—*Grupper, M. Ch.*: Sclérosis Tubéreuse de Bourneville avec localisations rénales et osseuses. Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph. 69: 1 jan.-mars., 1962.
- 15.—*Dickerson, W. W.*: Characteristic roentgenographic changes associated with tuberos sclerosis. Arch. Neurol. Psychiat. 53: 199-204. 1945.
- 16.—*Hawkins, T. D.*: Radiological bone changes in Tuberos Sclerosis. Brit. J. Radiol. 32: 157. 1959.
- 17.—*Ford, Frank R.*: Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence. Tuberos Sclerosis. Charles C. Thomas. Springfield Illinois. Pág. 1065. 5-4th Edición. 1960.
- 18.—*Feld, Dupenat, Martinetti*: A propos de deux observations de tumeurs cérébrales au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Rev. Neurol. 83: 516. 1950.
- 19.—*Critchley M. Earl C.*: Tuberos Sclerosis and allied conditions. Brain 55: 311. 1932.
- 20.—*Crome, L.*: Epiloia and endocardial fibroelastosis. Arch. Dis. of Child. 29: 136. 1954.
- 21.—*Dawson, J.*: Pulmonary Tuberos sclerosis. Quart. J. Med. 23: 113. 1954.
- 22.—*Dickerson, W. W.*: The nature of certain osseous lesions in Tuberos sclerosis. Arch. Neurol. and Psychiat. 73: 525. 1955.
- 23.—*Warrack A. J.*: Unusual case of Tuberos sclerosis. Brit. M. J. 2: 1367. 1950.
- 24.—*Stewart, R. M.*: An atypical form of tuberos sclerosis. Brit. M. J. 2: 60, 1935.
- 25.—*Globus J. H. Selensky*: Tuberos sclerosis in the infant. Am. J. Dis. Child. 50: 954. 1935.
- 26.—*Livingston*: The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children. Thomas, Springfield, Illinois. 1954.
- 27.—*Crome, L.*: Epiloia and endocardial fibroelastosis. Arch. Dis. in Childhood. 29: 136. 1954.
- 28.—*Teixeira, I.*: Facomatose: Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. 12: 133. 1960.
- 29.—*Ormea, F. y Depaoli, M.*: Sui Rapporto tra morbo di Recklinghausen e Síndrome di Ehlers-Danlos. Dermatol. 108-165. 1954.
- 30.—*Bodechtel, G.*: Zur klinik der zentralen formen der neurofibromatose. Arch. Psychiat. Nervenkr. 185: 326. 1950.
- 31.—*Guenther, V. G.*: Pheocromocytoma associated with Von Recklinghausen disease. Wis. Med. J. 58: 549. 1959.
- 32.—*Preiser, S. A. y Davenport*: Múltiple neurofibromatosis and its inheritance. Am. J. Med. Sci. 156: 507. 1918.
- 33.—*Crome, L.*: A case of central neurofibromatosis. Arch. Dis. Child. 37: 196 640-51. Dic., 1962.
- 34.—*Russell y Rubinstein, L.*: Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Pathology of Tumors of the Nervous System, pág. 31, Arnold, London.

- 35.—*Ortiz de Zarate, J. C.*: Sur la neurofibromatose centrale de Recklinghausen dans ses relations avec les gliomes du nerf optique. *Acta Neurol. Psychiat. Belg.* 54: 716. 1954.
- 36.—*Chao, D.*: Congenital neurocutaneous syndromes in childhood I-Neurofibromatosis. *J. Ped.* 55: 2, 189. Aug., 1959.
- 37.—*Schwarz, A. y Abramson, H.*: Neurocutaneous syndromes in childhood. *J. Ped.* 3: 58, 1933.
- 38.—*Dresner, E. y Montgomery, D.*: Primary optic atrophy in Von Recklinghausen's disease. (multiple neurofibromatosis). *Quart. J. Med.* 18: 93. 1949.
- 39.—*Lensen, N.*: Neurofibromatosis. *A. M. A. Arch. Surg.* 13: 279, 1956.
- 40.—*Penfield, W. y Young A. W.*: The nature of Von Recklinghausen's disease and the tumors associated with it. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 23: 320. 1930.
- 41.—*Walsh, F. B.*: Clinical Neuro-ophthalmology. The Wilkins & Wilkins Co. Pág. 1072. Baltimore 1947.
- 42.—*Paillas, J. E. Bonnal, J. Legre, J. Combalbert, A.*: Des méningiomes multiples a la meningiomatose en plaques au cours de la maladie de Recklinghausen. *Presse Med.* 69: 56, 2604-06, diciembre, 1961.
- 43.—*Perea, V. D.*: Neurofibromatosis of the stomach. Report of a case associated with Von Recklinghausen's disease and review of the literature. *J.A.M.A.* 182: 259-63. 20 octubre. 1962.
- 44.—*Bray, W. J.*: Brain stem gliomas causing hydrocephalus in twins with Von Recklinghausen's disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 21: 555-65. Octubre, 1962.
- 45.—*Sepich, M. J.*: Forma cervical compresiva de enfermedad de Recklinghausen. *Rev. Asoc. Med. Argent.* 76: 152-55, Abril, 1962.
- 46.—*Ford, F. R.*: Diseases of the nervous system in infant, childhood and adolescence. Neurofibromatosis, Charles C. Thomas. Springfield, Illinois. 4th Edición. Pág. 1030. 1960.
- 47.—*Revilla, A. G.*: Neurinomas of the cerebellopontine recess. *Bull. John Hopkins Hosp.* 80: 254, 1947.
- 48.—*Love, J. G.*: Unilateral deafness and progressive facial palsy due to intrapetrous neurofibroma. *Prog. Staff Meet. Mayo Clin.* 25: 228, 1950.
- 49.—*Herad, G.*: Scalloping of the vertebral bodies in Von Recklinghausen's disease of the nervous system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 25: 345-51, noviembre, 1962.
- 50.—*Hosol, K.*: Multiple neurofibromatosis with special reference to malignant transformation. *Arch. Surg. (Chicago)* 22: 258. 1931.
- 51.—*Davis, F. A.*: Plexiform neurofibromatosis of the orbit and globe with associated glioma of the optic nerve and brain. *Arch. of Ophth.* 22: 761. 1939.
- 52.—*Rosendal, T.*: Some cranial changes in Recklinghausen's neurofibromatosis. *Acta. Radiol. Scand.* 19: 373. 1938.
- 53.—*Bruce, A. J.*: Neurofibromatosis with unilateral pulsating and non pulsating exophthalmus. *Arch. Ophth.* 53: 1, 1955.
- 54.—*Scharemborg, K. y Jonas.*: Diffuse glioma of the brain in von Recklinghausen's disease. *J. Neurosurg.* 6: 269. 1956.
- 55.—*Lehman y Brooks.*: Bone changes in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Surg. & Obst.* 35: 587. 1924.
- 56.—*Dodge, H. W. y Craig, W.*: Benign peripheral nerve tumors. *Minnesota Med.* 40: 294. 1957.
- 57.—*Monad, O.; Paillas, P.; Pesle, G. y Labegnrie.*: Malignant degeneration of Recklinghausen's neurofibromatosis after surgical operation. *J. Franc. Med. et Chir. Thorac.* 5: 121, 1951.
- 58.—*Fanconi-Wallgreen.*: Tratado de Pediatría. Sexta Edición. Editorial Científico-Médica, Barcelona. 1962.
- 59.—*Kessell, F. K.*: Some radiological and neurosurgical aspects of Tuberous Sclerosis. *Arch. Psychiat. Neurol.* 24: 499, 1949.
- 60.—*Berland, H. I.*: Roentgenological findings in tuberous sclerosis. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 69: 669. 1953.
- 61.—*Perea, V. D.; Gregory, L.*: Neurofibromatosis of the stomach. *J.A.M.A.* 182: 3, 259-63. Oct. 20, 1962.
- 62.—*Crome, L.*: A case of central neurofibromatosis. *Arch. Dis. Child.* 37: 640-51. Dic. 1962.
- 63.—*Jiménez Castellanos, Calvo Rubio.*: Sarcoma dural intracranial en un caso de neurofibromatosis tipo Recklinghausen. *Rev. Clin. Esp.* 87: 227-33, 30 Nov., 1962.
- 64.—*De Genissel, M.*: The orbitocranio-facial manifestations of the plexiform neuroma of Recklinghausen's disease. *J. Radiol. Electr.* 43: 817-25. Dic. 1962.