



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1. REPORTE DE CUATRO CASOS EN UNA FAMILIA A TRAVÉS DE TRES GENERACIONES

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA**

PRESENTA:

LILIA EUGENIA DOMÍNGUEZ AMENEYRO.
**PROGRAMA DE TITULACIÓN POR
ALTO PROMEDIO**

TUTOR Y DIRECTOR: DRA. SANTA PONCE BRAVO.

CIUDAD UNIVERSITARIA

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado la fortaleza para llegar hasta hoy.

A mis padres y hermano por apoyarme y darme lo necesario y más, para salir adelante. Porque en esta familia siempre he gozado de amor y preocupación por ayudarme a cumplir mis metas y mis sueños.

A la Dra. Santa Ponce Bravo, por ser mi guía durante estos tres años, dirigir este proyecto y brindarme su consejo siempre que lo necesité.

A quienes desinteresadamente de alguna forma contribuyeron a la realización de este proyecto.

Quiero dedicarte este proyecto... aunque ya no estés aquí,
hacerte sentir orgullosa y hacer tuyos mis logros.

In Memoriam Hortensia Danache Jaquez

ÍNDICE

I. Antecedentes	1
▣ Definición	1
▣ Genética	1
● <i>Bases de la Genética</i>	1
● <i>Genética de la Neurofibromatosis</i>	4
▣ Bioquímica molecular	7
▣ Epidemiología	8
▣ Manifestaciones clínicas	9
● <i>Sistémicas</i>	9
● <i>Bucales</i>	19
▣ Características Histopatológicas	20
▣ Diferencias Histológicas con Lesiones de Diagnóstico Diferencial	21
▣ Planteamiento del Problema	23
▣ Justificación	23
▣ Objetivos	23
II. Población en estudio	24
▣ Criterios de Inclusión	24
▣ Variables Independientes	25
▣ Variables Dependientes	25
▣ Proceso de Captación de la Información	25
III. Resultados	26
▣ CASO CLÍNICO 1: PACIENTE M2	27
● Características clínicas	27
● Manifestaciones bucales	28
● Características radiográficas	30
● Características histopatológicas	32

 CASO CLÍNICO 2: PACIENTE F2	33
● Características clínicas	33
● Manifestaciones bucales	34
● Características radiográficas	37
 CASO CLÍNICO 3: PACIENTE F3	38
● Características clínicas	38
● Manifestaciones bucales	39
● Características radiográficas	42
● Características histopatológicas	45
 CASO CLÍNICO 4: PACIENTE F4	46
● Características clínicas	46
● Manifestaciones bucales	47
● Características radiográficas	47
 IV. Discusión	 49
 V. Conclusiones	 55
 Anexo 1	 58
Anexo 2	59
Anexo 3	60
 VI. Referencias	 61

Planteamiento del Problema

Se desconoce la correlación entre las manifestaciones orales de la NF1 y la severidad de la enfermedad así como la correlación entre la variabilidad de su expresión sistémica y su expresión oral.

Justificación

Es importante que sea del conocimiento del odontólogo las manifestaciones orales de esta enfermedad y sus repercusiones para el adecuado manejo del paciente y prevención de la progresión de la enfermedad y sus secuelas, así como las manifestaciones sistémicas que acompañan a la enfermedad y que sea capaz de tomar las medidas precautorias necesarias cuando la enfermedad se presenta en algún integrante de la familia.

Objetivos

-  Identificar y determinar las manifestaciones bucales en tejidos blandos y duros encontradas en pacientes con NF1.
-  Reportar la repercusión de dichas manifestaciones en la salud bucal de los individuos.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1. REPORTE DE CUATRO CASOS EN UNA FAMILIA A TRAVÉS DE TRES GENERACIONES

I. Antecedentes

DEFINICIÓN

Un *neurofibroma* se define como una proliferación benigna, circunscrita o difusa, de los fibroblastos perineurales, orientados al azar, sobre un fondo mixoide (plexiforme) o formando un patrón nodular.¹³

El término neurofibromatosis (NF) se emplea para designar a un grupo de desórdenes genéticos que afectan primordialmente al crecimiento celular de los tejidos nerviosos¹. Estos desordenes genéticos se dividen en dos tipos, que en sí son dos entidades con diferentes características y provocadas por diversas mutaciones: neurofibromatosis tipo1 (NF1) o Síndrome de Von Recklinghausen y la neurofibromatosis tipo 2 (NF2).

GENÉTICA

- BASES DE LA GENÉTICA

Gregorio Mendel a través de sus estudios aportó a la ciencia las bases de la genética. Los conocimientos que se obtuvieron gracias a sus experimentos se conocen hoy en día como la Genética Mendeliana. De ésta se desprenden tres leyes que rigen la herencia.

La **Ley de la Dominancia** dice que si una característica recesiva se encuentra en el par de alelos del mismo gen, entonces el fenotipo de un organismo que posee ambos pares con el gen recesivo expresa físicamente la característica recesiva. Si por el contrario uno de ellos es dominante y el otro recesivo, la característica que se expresará será la dominante, aunque posea un alelo recesivo.¹⁴ Esto quiere decir que habrá rasgos que predominen sobre otros y ya que se posee la información duplicada (una copia de la madre y una del padre), el individuo manifestará en sus características físicas aquellas que sean las dominantes cuando su homólogo sea recesivo.

De esta ley se desprenden dos términos que son importantes para el entendimiento de la genética y sus manifestaciones. Uno de ellos es el **genotipo** que se refiere a la información genética que contiene el individuo. Esta no necesariamente se llega a expresar en las características físicas del individuo, pero lo puede convertir en un portador de información recesiva. Las características físicas que expresa el individuo son lo que se conoce como **fenotipo**.

La **Ley de la Segregación** dice que en la formación de los gametos, los determinantes hereditarios en pares se separan (*segregan*) en forma tal que cada gameto contiene en partes iguales cada miembro del par.¹⁴

La **Ley del Reparto al Azar** dice que la segregación de los miembros de cualquier par de alelos es independiente de la segregación de otros pares en la formación de las células reproductivas.¹⁴ Un ejemplo muy claro de esta ley está en el color de ojos y de cabello, se puede heredar, el color de cabello del padre y los ojos de la madre, mientras que un hermano puede heredar el color de ojos de un abuelo y el color de cabello de la madre.

Aunque el fenotipo de los organismos con un genotipo en particular son a menudo muy similares, esto no siempre suele ocurrir. Estas variaciones en el fenotipo que pueda tener un mismo genotipo en diferentes individuos se deben a diversos factores que afectan el desarrollo de cada individuo en particular. Para facilitar su estudio dichas variaciones se han agrupado en dos categorías:

Expresividad Variable. Se refiere a los genes que se expresan en diferente grado en diferentes organismos.¹⁴ Por ejemplo, se dice que una enfermedad es variable en su expresión cuando un paciente puede estar muy enfermo, mientras que otro con la misma enfermedad se encuentra afectado con las mismas características pero de una forma menos severa. La expresividad variable significa que el mismo gen mutante puede producir una forma severa de la enfermedad en una persona pero una muy discreta en la otra.¹⁴ Los diferentes grados de expresión a menudo forman una serie continua que va desde una expresión total a casi ninguna expresión de las características fenotípicas esperadas.¹⁴

Penetrancia Incompleta. Significa que el fenotipo esperado para un genotipo en particular no siempre se expresa.¹⁴ Por ejemplo, una persona con una predisposición genética al cáncer pulmonar puede nunca desarrollar cáncer si nunca fuma. Una falta de expresión genética puede ser consecuencia de las condiciones ambientales, como por ejemplo, el no fumar, o por el efecto de otros genes. La penetrancia incompleta es prácticamente la expresividad variable llevada al extremo, tal que el fenotipo es tan leve que no puede ser detectado.¹⁴ La proporción de los organismos cuyo fenotipo coincide con su genotipo para un carácter dado se llama la **penetrancia** del genotipo.¹⁴ Un genotipo que siempre se expresa tiene una penetrancia del 100%.¹⁴

Un concepto importante en la herencia de las mutaciones humanas, es saber si son **autosómicas** o están ligadas al sexo. El ser humano posee 46 cromosomas en 23 pares, 22 de éstos codifican la información que constituye al individuo sin importar su género, es decir, color de cabello, de piel, de ojos, etc. El par 23 contiene la información en cuanto al género del individuo, si es XX será femenino y si es XY será masculino. Cuando las mutaciones se encuentran en este último par, se dice que la mutación es ligada al sexo, ya sea a X o Y. Pero si la mutación se encuentra en cualquiera de los otros 22 pares se dice que la mutación es autosómica, y en caso de que la mutación permita la reproducción, se dice que se hereda de forma autosómica.

- GENÉTICA DE LA NEUROFIBROMATOSIS

El Síndrome de Von Recklinghausen se debe a una mutación que se hereda de forma autosómica dominante. Tiene penetrancia casi del 100%^{4, 3}, aunque algunos autores la consideran del 100%⁷ pero su expresión es altamente variable, existe una gran variación en las manifestaciones clínicas en una familia.^{4, 3, 7, 8}

El gen de NF1, aislado en 1990, es un gen grande que abarca casi 350 kb de ADN genómico^{4, 22, 23} y contiene 59-60 exones^{20, 22, 23}, localizado en el cromosoma 17q11.2.^{4, 1, 7, 9, 21, 22, 23} Este gen contiene la información que codifica al mRNA de la NF1 que es de aproximadamente 11-13 kb^{20, 22} y este a su vez codifica a una proteína de un peso molecular estimado de 370 kDa²², que contiene 2818 aminoácidos (aminoácidos 1125-1537 correspondientes a los exones 20-27^a),²² llamada neurofibromina,^{4, 20, 22, 23} que desempeña un papel en la supresión de tumores.⁴ La inactivación del gen (a través de mutación del alelo perdido) conduce a la pérdida de la función y el subsecuente desarrollo de diversos tipos de tumores observados en la enfermedad.⁴ Se caracteriza por defectos del desarrollo en las células derivadas de la cresta neural en el sistema nervioso central y periférico.⁶

Adicionalmente hay evidencia de la pérdida de función de ambos alelos del NF1 en las células de Schwann, que entonces reclutan otras células para proliferar y producir el neurofibroma.⁴

El gen de NF1 está incluido en los de “gatekeepers” (guardias de la entrada) que son aquellos que tienen un efecto directo sobre el crecimiento tumoral ya sea por la inhibición de la proliferación celular o por la promoción de la muerte celular.⁹ Cada tipo celular contiene una o muy pocas “gatekeepers”, una inactivación de una de ellas conduce a una muy específica distribución de tejido canceroso.⁹

La inactivación de gen NF1 tiene un valor limitado para la iniciación de un tumor canceroso, ambas copias, la materna y la paterna deben de estar alteradas para que se produzca el desarrollo de dicho tumor.⁹ Los pacientes con un síndrome canceroso autosómico dominante, como la NF1, heredan sólo una copia mutante del gen para las células tipo “gatekeeper”, así que requieren de una mutación somática adicional para iniciar una neoplasia.⁹ En la NF1, las alteraciones genéticas adicionales, como la inestabilidad microsatelital y la pérdida de heterocigocidad en 9q, sugiere que los genes reguladores localizados en estas regiones cromosómicas pueden jugar un papel en la patogénesis o la expresividad de la enfermedad.⁹

La tasa de progresión y la incidencia de manifestaciones serias varían grandemente de un paciente a otro.⁸ Esta variabilidad y el efecto de la edad han dificultado los esfuerzos de caracterizar la relación de factores genéticos en el locus de NF1 u otros loci a la variabilidad de la enfermedad.⁸

Más de 400 mutaciones constitucionalmente diferentes de NF1 han sido reportadas⁸ y más de 80 diferentes lesiones heredadas del gen de NF1 se han identificado incluyendo 10 dentro del dominio GRD del NF1.²² En general muy poca evidencia ha sido encontrada en las correlaciones entre alelos y fenotipos

en la NF1, aunque se presenta un fenotipo más o menos consistente en la asociación con deleciones involucrando el gen NF1 entero.⁸ Los miembros afectados de una misma familia con NF1 típica a menudo tienen diferentes fenotipos de la enfermedad, a pesar de compartir un alelo mutante de NF1 idéntico.⁸ Claramente, la variación en la mutación en el alelo de NF1 por sí mismo no es responsable de toda la variabilidad vista en la mayoría de las características de la enfermedad.⁸

También se observan patrones de correlaciones familiares que sugieren que los factores involucrados en la determinación de la incidencia de varias características clínicas de la NF1 varían, dependiendo de la característica.⁸ En algunas ocasiones, los efectos de genes no relacionados modificantes pueden ser los más importantes.⁸ En otras los efectos del alelo normal de NF1 pueden predominar.⁸ Más de un factor genético puede estar involucrado, y la importancia relativa de varios efectos genéticos y no genéticos puede variar para diferentes características.⁸

Mientras que muchas mutaciones inactivantes han sido identificadas en los pacientes con NF1, una fracción significativa muestra ninguna alteración en la secuencia del código de la neurofibromina, sugiriendo que muchas mutaciones pueden afectar a segmentos no codificantes del gen.²³ Recientemente, se ha reportado también que muchas de las mutaciones en NF1 pueden resultar en expresión desigual de los mRNAs de los alelos normales y de los de la enfermedad.²³

Los datos recolectados en un estudio realizado por Cowley et. al.²³ sugieren que la presencia de una mutación en NF1 en la transcripción puede determinar una expresión alélica desigual pero que el grado de la diferencia alélica también depende de factores no genéticos.

A pesar de los avances en la biología molecular el diagnóstico de NF1 y NF2 aún están basados en criterios clínicos.⁷ Aunque la prueba genética molecular es fehaciente, el tamaño tan grande del gen y el amplio rango de mutaciones son el motivo por el cual no exista un examen de diagnóstico clínico.⁴

BIOQUÍMICA MOLECULAR

La neurofibromina que es el producto del gen NF1, es altamente conservada a lo largo de la evolución: la neurofibromina de los ratones es 98.5% idéntica a la de la contraparte humana.²⁰ La neurofibromina es también ampliamente expresada en muchos tejidos.²²

Contiene un dominio funcional relacionado a GAP (GRD)²⁰ que es homólogo a la familia de las proteínas activadora de la GTP-asa (GAP)^{4,20, 21, 22}: p120*ras*GAP y GAP111 en los vertebrados, *ira2* en levaduras, y GAP1 en la *Drosophila*.^{20, 22} A través de estudios bioquímicos y con esta información se ha logrado llegar a la conclusión de que la neurofibromina es una proteína tanto estructural como funcionalmente homólogo a p120*ras*GAP (GRD).^{20, 22} Las proteínas GAP finalizan la vía de de señalización mediada por *ras* al estimular la conversión del complejo activo de GTP a su forma inactiva.^{20, 21, 23} RASA-1 aumenta la tasa de hidrólisis intrínseca de GTP en RAS, una proteína asociada a la membrana y su sistema efector, mediando el regreso de la proteína G a su conversión a la forma de complejo GDP⁴, es decir la molécula GAP acelera la hidrólisis de p21*ras*-GTP a p21*ras*-GDP, convirtiendo así a la forma activa del proto-oncogen en su forma inactiva.²²

Investigaciones más especializadas en el dominio relacionado con GAP del cADN de NF1 (NF-1-GRD) reveló que en algunos tejidos se expresan dos transcripciones del mRNA de NF1 y difieren entre sí por una inserción de 63 bases en el NF1 GRD.²¹ Por lo tanto puede entonces disminuir la señal de transducción a través de las vías de la RAS, actuando así tal vez como un

supresor tumoral.⁴ Consecuentemente, la actividad de supresión tumoral de la neurofibromina se cree que depende de su habilidad de regular negativamente el proto-oncogen *ras*, que regula la proliferación y diferenciación en una variedad de células.²⁰ Esta teoría es consistente con el hecho de que las mutaciones inactivantes en el gen NF1 son principalmente encontrados en la región homóloga a RAS/GAP.⁴ El papel de RAS en la patogénesis de los tumores en NF1 ha conducido a la posibilidad de tratamiento con inhibidores de RAS, apropiados para ser usados en pruebas clínicas en pacientes con NF1.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Von Recklinghausen o Neurofibromatosis tipo 1 fue identificada por el médico alemán Friedrich Von Recklinghausen en 1882,²⁰ ocupa aproximadamente el 90% de las neurofibromatosis.¹ Se presenta con una incidencia de 1:3000 a 1:4000 nacimientos vivos en los países occidentales lo que lo convierte en uno de los desórdenes genéticos más comunes.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} No tiene predilección por raza o sexo.⁷ El 50% de los casos son mutaciones espontáneas y el otro 50% con historia familiar^{4, 7, 9, 23}, sugiriendo que el gen de la enfermedad es uno de los loci más mutables del genoma humano.²³

En un estudio de las actas de defunción en EUA se encontró que las personas con NF1 fueron 1.2 veces más probables a tener una neoplasia maligna en su certificado de defunción que aquellos que no padecían la enfermedad.⁴

Un estudio de certificados de defunción en 3770 casos de presunta NF1 de 32722122 muertes en los EUA confirmaron una baja esperanza de vida en los pacientes con dicho desorden.⁴ La media y la mediana de las edades de los pacientes a su muerte con NF1 fueron 54.1 y 59 años, respectivamente, comparado con 70.1 y 74 años en la población general.⁴

La esperanza de vida en la neurofibromatosis de Von Recklinghausen (NF) parece ser acortada principalmente por un 2-10% de riesgo de malignidad (neurofibrosarcoma, feocromocitoma; leucemia mieloide juvenil), y también por complicaciones vasculares como hipertensión no controlada debido a estenosis arterial renal, ruptura de aneurismas e infartos en diversos órganos por la oclusión de vasos.¹⁰

Cerca del 6% de los pacientes desarrollan hipertensión y causas secundarias de la hipertensión como enfermedad renal vascular, como coartación de la aorta, o feocromocitoma, en casi un tercio de los pacientes.⁴ La enfermedad vascular fue registrada más a menudo que lo esperado en las actas de defunción de personas que murieron a los 30 años, pero no en aquellos cuya muerte fue a una edad más avanzada.⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

-SISTÉMICAS

Algunas de las características que presentan estos pacientes son manchas café con leche, neurofibromas, efélides axilares o inguinales, nódulos de Lisch, lesiones óseas específicas así como cambios hamartomatosos en el tejido cerebral.

Una característica común en todos los pacientes es la progresión de la enfermedad con el tiempo.³

En 1987 la National Institute of Health (USA) Consensus Development Conference de 1987 dictó ciertos criterios clínicos que hoy en día siguen vigentes internacionalmente para establecer el diagnóstico de NF1. Dichos criterios se enlistan a continuación:

- El paciente debe de tener dos o más de los siguientes:
- 6 o más manchas café con leche mayores o igual a 1.5 cm. en individuos postpuberales.
 - Seis o más manchas café con leche mayores o igual a 0.5 cm. en individuos prepубerales.
 - Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes.
 - Efélides axilares o inguinales (signo de Crowe).
 - Pariente en 1er grado con diagnóstico de NF1.
 - Gliomas ópticos.
 - Por lo menos 2 nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris).
 - Lesión ósea distintiva incluyendo displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la cortical ósea de los huesos largos.

La característica típica de la NF1 es el neurofibroma, del cual existen tres tipos clínicos e histológicos⁴ aunque algunos autores sólo consideran como neurofibromas a los de tipo nodular y plexiforme (excluyendo a los malignos), y estos difieren ampliamente en su historia natural¹.

Los **neurofibromas** son tumores benignos que surgen de la vaina de los nervios periféricos de nervios pequeños o grandes.¹ El 95% de los pacientes tienen neurofibromas benignos discretos en la dermis. Los neurofibromas nodulares o localizados surgen en nervios periféricos en cualquier sitio, y aunque no infiltran los tejidos circundados pueden crecer hasta un tamaño enorme y dar origen al

clásico tumor paraespinal torácico de dumbbell. Los neurofibromas plexiformes son generalmente congénitos y están presentes en el 30% de los pacientes con NF1. Estos tumores representan la principal causa de morbilidad y mortalidad, afectan grandes porciones de los nervios, infiltrándolos y al tejido circundante, resultando en una amplia desfiguración y complicaciones motoras. En aproximadamente de 2-16% de los pacientes, los neurofibromas plexiformes y nodulares se transforman en tumores malignos de la vaina nerviosa del nervio periférico, siendo éste el tumor maligno más común en estos pacientes.¹

Los **neurofibromas localizados** incrementan su tamaño y número durante la adolescencia y también durante el embarazo en pacientes con NF1.¹ El número de neurofibromas localizados puede variar de una persona a otra.¹ Aunque la NF1 ha sido sometida a una observación clínica de más de un siglo, todavía se desconoce acerca de la patogénesis de los neurofibromas en estos pacientes.¹ Los neurofibromas localizados son raros al nacimiento, y usualmente no son evidentes hasta los primeros 5 años de vida.¹ Más a menudo empiezan a aparecer hacia el final de la niñez especialmente en la pubertad temprana.¹ Los neurofibromas localizados aumentan su tamaño y número durante la adolescencia y también durante el embarazo.^{1,7} Los neurofibromas son más a menudo encontrados en la piel.⁷ Sin embargo, muchos órganos pueden estar involucrados, incluyendo estómago, intestinos, riñón, vejiga, laringe y corazón.⁷ En la región de cabeza y cuello, los sitios más comúnmente afectados son la piel cabelluda, las mejillas, cuello y cavidad bucal.⁷

Los tumores intestinales son frecuentes en pacientes que pueden presentar desórdenes en la motilidad intestinal, dolor abdominal, hematemesis, o melena.⁴ Las lesiones más comunes son neurofibromas en el yeyuno o estómago, pero la neurofibromatosis tipo 1 está asociada con carcinoides, que inusualmente, son encontrados en el duodeno, especialmente en la ámpula hepatopancreática.⁴ La frecuencia de complicaciones gastrointestinales en pacientes con NF1 varía del 12 al 60% de los casos.²

Un **neurofibroma plexiforme** es un tumor de la vaina de un nervio periférico.⁷ Los pares craneales más involucrados en los neurofibromas plexiformes son el quinto, noveno y décimo nervios.⁷

Aunque las neoplasias benignas son la mayoría de las neoplasias presentadas por los pacientes con NF1, hay un bajo porcentaje de neoplasias malignas que ocurren en estos individuos.⁷ Estas neoplasias representan la complicación más seria de la NF1.⁷ El tumor maligno más común que se observa en pacientes afectados con NF1 es el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST, por sus siglas en inglés).⁷ Como los neurofibromas, los MPNST's pueden también presentarse en la población en general pero son más comunes en individuos con NF1.⁷ Los neurofibromas plexiformes preexistentes parecen ser el precursor más común de los MPNST's en los pacientes con NF1.⁷

Las **manchas café con leche** aparecen en el 95% de los pacientes afectados.⁴ Estas áreas planas de hiperpigmentación de la piel con bordes redondeados se observan en los recién nacidos afectados, y su número y tamaño se incrementan durante la infancia.^{4, 7} Su color varía del amarillento hasta el café chocolate.⁷

El 70% de los pacientes también presentan **efélides axilares e inguinales**,⁴ son muy comunes y se llaman signo de Crowe.⁷ En algunos pacientes con NF1, las efélides pueden presentarse difusamente por todo el tronco, extremidades, párpados superiores y la base del cuello.⁷

Los **gliomas del nervio óptico**, detectables con MRI, se observan en el 15% de los pacientes con NF1, y produce síntomas en el 2-5% de los casos.⁴ Estos son astrocitomas pilocíticos de bajo grado (grado 1) que surgen del nervio óptico o del quiasma, y aunque malignos, son de muy lento crecimiento y a veces autolimitantes.⁴ El 2% de los pacientes con NF1 tienen gliomas malignos y el desorden ha sido asociado también a la leucemia mieloide juvenil crónica.⁴

Aproximadamente el 95% de los pacientes desarrollan **nódulos de Lisch** - hamartomas múltiples melanóticos benignos del iris.⁴

Lesiones óseas distintivas como la displasia del ala del esfenoides y adelgazamiento de la cortical de los huesos largos también son contribuyentes a los criterios de diagnóstico de la NF1.⁴

El **Feocromocitoma** es una rara complicación asociada con este desorden, y afecta entre el 0.1-5.7% de los pacientes.⁴ El feocromocitoma es un tumor raro de células cromafines que surge más comúnmente de la médula de la glándula suprarrenal.¹⁹ El pico de incidencia se halla entre los treinta y los cincuenta años de edad.¹⁹ La enfermedad bilateral se presenta en aproximadamente el 10% de los pacientes.¹⁹ La bilateralidad es mucho más común en el feocromocitoma familiar, que a menudo se presenta junto con los síndromes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN, tipos 2A y 2B).¹⁹ Otros síndromes relacionados con feocromocitoma aparte de la neurofibromatosis, son la enfermedad de von Hippel-Lindau, el hemangioblastoma cerebeloso, el síndrome de Sturge-Weber y la esclerosis tuberosa.¹⁹ El feocromocitoma extrasuprarrenal o paraganglioma funcional ocurre en aproximadamente 10%-15% de los casos y puede surgir de cualquier tejido cromafín extrasuprarrenal en el cuerpo relacionado con los ganglios simpáticos.¹⁹

El feocromocitoma extrasuprarrenal generalmente está ubicado dentro del abdomen y puede tener mayor potencial maligno que el feocromocitoma suprarrenal.¹⁹ Los tumores extrasuprarrenales generalmente tienen un pronóstico más precario que los tumores suprarrenales.¹⁹

Debido a la producción y liberación de catecolaminas, los feocromocitomas causan hipertensión.¹⁹ Sin embargo, solamente 0.1%-0.5% de todos los pacientes con hipertensión se encontrarán que tienen un feocromocitoma.¹⁹ La importancia del reconocimiento de esta enfermedad es que más del 90% de los pacientes diagnosticados y tratados correctamente son curables.¹⁹

La hipertensión causada por el feocromocitoma puede ser sostenida o paroxística y a menudo es grave con ocasionales características malignas de encefalopatía, retinopatía y proteinuria.¹⁹ Menos comunes son las reacciones hipertensas graves que pueden ocurrir durante cirugía incidental, después de trauma, ejercicio o micción (en el caso de feocromocitoma de la vejiga) cuando el diagnóstico es insospechado.¹⁹ Otras características clínicas de feocromocitoma son la cefalea, sudoración, palpitación, taquicardia y ansiedad fuerte junto con dolor epigástrico o del pecho.¹⁹ La hipotensión ortostática está generalmente presente y se debe probablemente al reducido volumen intravascular después de estimulación adrenérgica crónica.¹⁹

El diagnóstico de feocromocitoma se establece por la demostración de excreción elevada urinaria durante 24 horas de catecolaminas libres (norepinefrina y epinefrina) o de metabolitos de catecolamina (ácido vanililmandélico y metanefrinas totales).¹⁹ La medida de catecolaminas plasmáticas también pueden tener valor en el diagnóstico de feocromocitoma.¹⁹ Sin embargo, la medida de catecolaminas plasmáticas tiene una sensibilidad y una especificidad limitadas.¹⁹ Se ha informado que las metanefrinas plasmáticas son más sensitivas que las catecolaminas plasmáticas.¹⁹

Una vez que se confirma el diagnóstico por medio de determinaciones bioquímicas, se deberá determinar la localización y el grado de la enfermedad.¹⁹ Noventa y siete por ciento se encuentran en el abdomen, 2%-3% en el tórax y 1% en el cuello.¹⁹

La resección quirúrgica es la modalidad curativa estándar.¹⁹ Si el tumor primario se localiza en la glándula suprarrenal y es benigno, entonces la supervivencia es la de la población normal correspondiente a la edad.¹⁹ En los pacientes con enfermedad no resecable, recurrente o metastásica, la supervivencia a largo plazo es posible; sin embargo la supervivencia general de 5 años es menos del 50%.¹⁹ El tratamiento farmacológico del exceso de catecolamina es imperativo y la cirugía, radioterapia o quimioterapia pueden proporcionar beneficios paliativos.¹⁹

Aunque las características de los múltiples síndromes de neoplasias endocrinas se traslapan con la NF1 (como los tumores de la cresta neural), una asociación entre los dos desórdenes no ha sido establecida.⁴

Se han encontrado asociaciones significativas con la incidencia de las dificultades en el aprendizaje, macrocefalia, y corta estatura en los padres de hijos afectados.⁸

Los pacientes con NF1 tienen tendencia a la corta estatura con macrocefalia.⁴ Algunos autores consideran que aunque la estatura promedio de los individuos con NF1 es menor que la esperada para la edad, la reducción en la estatura generalmente es mínima.⁷ La macrocefalia – perímetro cefálico (PC) superior al 97 para el sexo y la edad – y la talla baja – talla inferior al percentil 3 para el sexo y la edad – acompañan con frecuencia las alteraciones principales.⁵ Las causas de la talla baja en la mayoría de los casos se desconocen, pero parece afectar al esqueleto de forma proporcionada.⁵

La talla puede alterarse en la NF1 por la presencia de lesiones hipotalámicas o hipofisarias, como consecuencia de un déficit de la hormona del crecimiento (GH), o por la presencia de una pubertad precoz no tratada, circunstancias todas ellas más frecuentes en la NF1 que en la población general; pero estos motivos no parecen ser los responsables de la talla baja en la mayoría de los casos.⁵ Se

ha encontrado que las hormonas responsables del crecimiento de los huesos largos, como son la GH, la hormona tiroidea y las hormonas sexuales, tienen valores normales en la mayoría de los pacientes afectados de NF1.⁵

El aumento del tamaño cerebral se produce a expensas de la expansión del volumen lateral del compartimiento supratentorial y del tronco cerebral, el cual aumenta de tamaño en altura con la edad, hecho que no se observa en sujetos sanos y que revela un potencial de crecimiento mayor en áreas específicas del SNC en los afectados de NF1.⁵

Las causas de la proliferación de las células gliales se desconocen.⁵ Como se mencionó anteriormente el gen de la NF1 codifica a una proteína llamada neurofibromina, que se expresa ampliamente en el adulto, especialmente en el SNC.⁵ Recordemos, que hasta el momento, la única función bien caracterizada de la neurofibromina es la de inhibir la proliferación celular a través de la regulación de las proteínas celulares Ras (inactiva a Ras).⁵ La proteína resultante de la mutación del gen de la NF1 tendría alterada esta función; sin embargo, esto no explicaría la proliferación glial, ya que el segmento encargado de esta inhibición sólo representa el 13% de dicha proteína.⁵ Además la neurofibromina se detectó en neuronas, oligodendrocitos y células de Schwann no mielinizantes, pero no se encontró expresión en los astrocitos ni en las células de Schwann mielinizantes.⁵ Rafia, et al., concluyeron en su estudio que la talla observada en las mujeres pospúberes de su serie y la macrocefalia, presente en ambos sexos a todas las edades, constituyen características primarias en la NF1 y no suelen relacionarse con otras alteraciones.⁵

Los problemas de aprendizaje están presentes en el 50% de los pacientes, y algunos problemas conductuales y dificultades en el habla han sido descritos.⁴ También hay un elevado riesgo de epilepsia y cefalalgias.⁴

Las típicas características cognitivas del desorden incluyen inteligencia en general más baja, dificultades en el aprendizaje, déficits en el lenguaje, déficits visuoespaciales y problemas de atención y organización.⁶

En adición, comúnmente ocurren problemas psicosociales en niños con NF1: son rechazados por sus compañeros, tienen dificultades para socializar.⁶ Estos resultados sociales pueden reflejar un déficit en las habilidades sociales, definidas como comportamientos aprendidos que son socialmente aceptables considerados importantes para los demás, como comenzar una conversación o dar un cumplido.⁶

Los niños con NF1 tienen un número de factores de riesgo que son asociados con una más alta frecuencia de déficits en las habilidades sociales que en la población en general.⁶ Los niños con dificultades en el aprendizaje, con un desempeño académico pobre, con desorden de déficit de atención a menudo y en su mayoría muestran pocas habilidades sociales.⁶

Las características de déficit de atención, como falta de atención, pobre control sobre los impulsos, pobre procesamiento de actitudes sociales, y comportamiento agresivo, contribuyen a un desenvolvimiento social pobre.⁶

Los niños con NF1 son frecuentemente diagnosticados con dificultades en el aprendizaje, bajo desempeño escolar y déficit de atención, también presentan problemas de interiorización.⁶

Estos hallazgos sugieren que los niños con NF1 y una condición comorbida, como dificultad específica en el aprendizaje, bajo desempeño académico, y/o déficit de atención, poseen un aumento en el riesgo de un déficit de habilidad social.⁶

También algunos niños con NF1 pueden tener una percepción social pobre como resultado de problemas visuales-perceptivos.⁶

Los niños con NF1 tuvieron en el estudio realizado por Barton, et al. (2004) resultados sociales significativamente más pobres que los de sus parientes no afectados, con casi un 40% de niños con problemas muy cercanos al límite clínico.⁶

La presencia de déficit de atención es el mayor factor de riesgo para habilidades sociales pobres en niños con NF1. Estos hallazgos desechan la presunción de que la NF1 por sí sola está asociada con un desarrollo social pobre.⁶

En estudios en ratones se ha encontrado que las discapacidades en el aprendizaje pudieran ser provocadas la influencia de la presencia de la NF1 durante el desarrollo embrionario.²⁰ Se cree que la neurofibromina desempeña un papel importante en el desarrollo neural, ya que se expresa tanto en sistema nervioso central como en el periférico y alcanza niveles importantes en algunas etapas del desarrollo embrionario.²⁰ Después durante el crecimiento, la expresión de la neurofibromina se limita al SN y se expresa en niveles muy altos en la neocorteza, neuronas motoras de la médula espinal y en las neuronas de la DRG.²⁰

La neurofibromina se expresa fisiológicamente en las células del endotelio y del músculo liso de los vasos sanguíneos.¹⁰ Esto aumenta la posibilidad de que la vasculopatía de la NF se presente por una deficiencia en la función de la neurofibromina en los componentes celulares de las paredes de los vasos sanguíneos.¹⁰ Riccardi, sugirió que la neurofibromina pudiera estar involucrada en la cicatrización; la expresión alterada de la neurofibromina endotelial pudiera resultar en una migración aumentada y una excesiva proliferación de los fibroblastos, células de músculo liso, y células de Schwann con una patosis vascular de NF subsecuente.¹⁰

- BUCALES

Algunas de las manifestaciones orales clásicas que se pueden encontrar son, ausencia, impactación y malposición dentaria.¹⁷ Las lesiones en los tejidos blandos de la cavidad oral están presentes en hasta un 10% de los casos.¹⁷ Como otras lesiones cefálicas, son a menudo unilaterales.¹⁷ Forman tumores en la lengua, en la encía, paladar, mejillas, labios, piso de boca, o faringe.¹⁷ Estos tumores son casi siempre nodulares, aunque se han reportado casos de macroglosia difusa.¹⁷ Otra lesión característica de tejidos duros es el excesivo tamaño de la cresta alveolar.¹⁸

En la región oral y maxilofacial, el tipo plexiforme es de particular importancia.¹⁸ Estos tumores se originan con frecuencia en las ramas del nervio trigémino e invaden tanto a las mejillas como a la cavidad oral propia, provocando desfiguramiento severo.¹⁸

Algunas malformaciones que son probablemente únicas de la neurofibromatosis son la profundización de la incisura semilunar, alargamiento y adelgazamiento de los procesos coronoides y articulares, acortamiento de la rama de la mandíbula e irregularidades en el borde inferior de la mandíbula.¹⁸

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Los neurofibromas que son la característica patognomónica de la NF1, son tumores heterogéneos benignos que contienen cuatro tipos celulares: células de Schwann, neuronas, fibroblastos, y células perineurales.²⁰ Una característica intrigante de los neurofibromas es que espontáneamente cesan su crecimiento, lo que sugiere una respuesta a las señales inhibitorias o a una ausencia de suficientes mutaciones que permitan el escape completo del control del ciclo celular.²⁰

- A) **NEUROFIBROMA PERIFÉRICO.** Consiste en células fusiformes con núcleo del mismo tipo u ondulado dispuestos en una matriz fina de tejido conectivo que puede ser de naturaleza mixoidal,¹⁵ entrelazados con neuritas.¹⁶ En algunos tumores destaca la sustancia fundamental que les confiere un aspecto mixoide y suelen conocerse como **neurofibromas mixoides**.¹³ Las células no muestran una orientación específica.¹³ Pueden estar bien circunscritas o mezclarse con el tejido conectivo que las rodea y, en forma característica, se encuentran mastocitos dispersos en la lesión.¹⁵ En ocasiones pueden presentar melanocitos.¹⁶

Se describe un subtipo histológico en el neurofibroma plexiforme. Éste presenta extensas masas de tejido nervioso que se entrelaza en una matriz de colágena.¹⁵ Se caracteriza por nódulos múltiples de tejido fibroblástico con aspecto llamativamente mixoide.¹³ Cada nódulo parece poseer una pseudocápsula, que recuerda al perineuro.¹³ Cuando estos nódulos encapsulados son predominantemente mixoides, la lesión se conoce como **mixoma de la vaina nerviosa**.¹³ Entre la proliferación de células perineurales y de Schwann pueden observarse axones pequeños.¹⁵

B) NEUROFIBROMA CENTRAL. Son con mayor frecuencia fibromixomatosos y carecen de focos encapsulados multinodulares típicos de la variedad plexiforme.¹³

C) MANCHAS CAFÉ CON LECHE. Corresponden a melanosis basal sin proliferación de melanocitos.¹³ Se describen melanocitos gigantes características de la lesión.¹⁵

DIFERENCIAS HISTOLÓGICAS CON LESIONES DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

NEUROMA MALIGNO (Fibrosarcoma de la vaina nerviosa; neurofibrosarcoma)

Es un tumor densamente celular formado por haces de núcleos fusiformes.¹³ Estos haces recuerdan a veces al tejido de Antoni A, aunque la mayoría son indistinguibles del fibrosarcoma.¹³ Por tanto, el diagnóstico debe basarse en la identificación de la continuidad directa del tumor con un tronco nervioso.¹³ Los núcleos son pleomorfos y se observan numerosas figuras mitóticas.¹³ Un rasgo importante de esta lesión es la extensión de la neoplasia maligna a lo largo del nervio afectado.¹³ Los sarcomas neurógenos centrales de la mandíbula suelen extenderse a lo largo del nervio alveolar inferior, por fuera de la llingula mandibular, hacia la base del cráneo y el ganglio trigeminal.¹³

NEUROMA TRAUMÁTICO (NEUROMA DE AMPUTACIÓN)

Representa una hiperplasia del nervio normal y de los elementos de su vaina, su imagen microscópica recuerda mucho a la de los tejidos nervioso y fibroso normales, tejidos presentes en abundancia.¹³ Pueden identificarse múltiples haces nerviosos con axones, células de Schwann asociadas y una envoltura de perineuro.¹³ Estos haces nerviosos son ovalados o alargados, tortuosos y están separados entre sí por tejido conjuntivo maduro.¹³ Con tinciones argénticas se descubre la presencia de axones.¹³

NEURILEMOMA (SCHWANNOMA)

Deriva de las células de Schwann.¹⁶ Se diferencia del neurofibroma principalmente porque no tiene neuritas.¹⁶ Están formados por estructuras derivadas del colágeno.¹³ No poseen mielina ya que no existen axones que induzcan su formación por las células de Schwann neoplásicas.¹³ Las lesiones están bien delimitadas, gracias a la presencia de una cápsula verdadera o una pseudocápsula de tejido conectivo fibroso.¹³ La célula básica es fusiforme y con núcleo alargado y el contorno citoplasmático no se aprecia con claridad, ya que se funde con el tejido circundante.¹³ Su patrón microscópico es muy característico (patognomónico) y ofrece dos tipos: “Antoni A” y “Antoni B”.¹⁶

El tejido de tipo “**Antoni A**” está compuesto por células elongadas y fusiformes con su núcleo en forma de empalizada y las fibras intercelulares se disponen en un patrón paralelo.¹⁶ Con frecuencia existen dos imágenes en empalizada, separadas entre sí por una zona acelular, ocupada por fibras de colágeno paralelas.¹³ Estas configuraciones singulares forman unos remolinos organoides que se conocen como **cuerpos de Verocay**.¹³

El tejido tipo “**Antoni B**” muestra esta empalizada, pero algo desordenada, con áreas de edema y microquistes.¹⁶ Los núcleos se presentan ovalados y rodeados por colágeno y espacios extracelulares nítidamente vacuolados.¹³

El tejido de Antoni A forma nódulos múltiples salpicados por tejido de Antoni B.¹³

Existe una variante histológica, el **neuroma encapsulado en empalizada**, aparece en la superficie y es pequeño y bien encapsulado.^{13,15} Las lesiones son solitarias, firmes y sésiles, y aparecen en adultos de mediana edad.¹³ Son más frecuentes en el paladar duro,¹⁵ aunque se han observado en otras partes blandas de la cavidad oral propia.¹³ La disposición en empalizada de los núcleos

es muy llamativa; sin embargo, las zonas acelulares típicas del tejido de Antoni A no lo son tanto.¹³ El neuroma en empalizada y encapsulado parece proceder de fibras de los órganos terminales del tacto (corpúsculos de Meissner).¹³

II. Población en estudio

Se estudiaron a 4 pacientes con NF1 pertenecientes a una familia constituida por tres generaciones con expresión variable de la enfermedad, que fue denominada MA por las siglas de sus apellidos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que estuvieron relacionados en 1er grado con la familia MA.
- Integrantes de la familia que cumplieron los criterios para el diagnóstico de NF1 dictados por la National Institute of Health (USA) Consensus Development Conference de 1987. Dichos criterios se enlistan a continuación:
 - El paciente debe de tener dos o más de los siguientes:
 - 6 o más manchas café con leche mayores o igual a 1.5 cm. en individuos postpuberales.
 - Seis o más manchas café con leche mayores o igual a 0.5 cm. en individuos prepuberales.
 - Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes.
 - Efélides axilares o inguinales (signo de Crowe).
 - Pariente en 1er grado con diagnóstico de NF1.
 - Gliomas ópticos
 - Por lo menos 2 nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris)
 - Lesión ósea distintiva incluyendo displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la cortical ósea de los huesos largos (con o sin pseudoartrosis).

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Sexo
- Número de gestas
- Embarazo si /no

VARIABLES DEPENDIENTES

- Asimetría facial
- Enfermedad periodontal
- Pérdida ósea no asociada a periodontitis.
- Lesiones en mucosa bucal.
- Ensanchamiento del canal del alveolar inferior en ortopantomografías

PROCESO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Historia clínica
- Odontograma
- Periodontograma
- Ortopantomografías
- Biopsias
- Toma de modelos de estudio
- Inspección
- Toma de fotografías intraorales
- Toma de fotografías de lesiones cutáneas
- Serie radiográfica dentoalveolar

III. Resultados

Se elaboró el pedigree de la familia MA (Fig. 1). Encontrándose a 4 integrantes en la familia que cumplen los criterios para el diagnóstico de NF1 dictados por la National Institute of Health (USA) Consensus Development Conference de 1987.

La distribución de los casos se muestra a continuación y se denominará M1 al masculino de la filial I y M2 al masculino de la filial II, F2 al femenino de la filial II, F3 al femenino de la filial III y F4 al femenino de la filial IV.

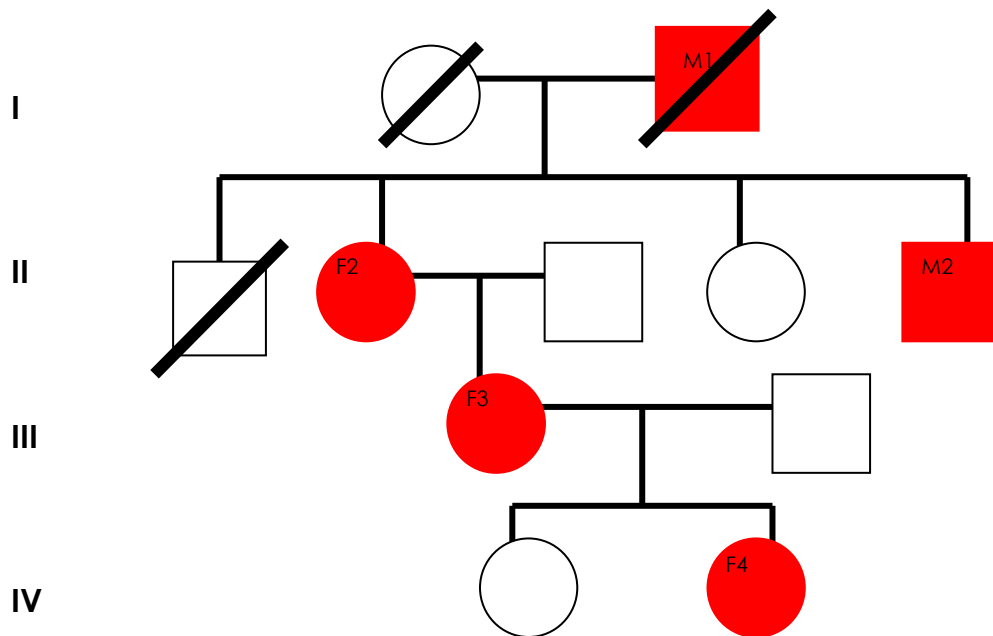


Fig. 1

Durante la elaboración de las historias clínicas a través del interrogatorio, por los datos aportados de sus antecedentes heredo-familiares fue como se elaboró este pedigree (Fig. 1). Se sabe que M1 era el portador de la mutación, originario de España se desconocen los antecedentes de sus antecesores, debido a que al cambiar su país de residencia se pierde todo contacto con su familia en España. La causa de muerte no está relacionada con el padecimiento de la enfermedad.

CASO CLÍNICO 1: PACIENTE M2.

El paciente correspondiente a M2, es un paciente de 46 años de edad, es el menor de cuatro hijos de la filial II, soltero y sin descendencia.

Características clínicas. Clínicamente es quien tiene un mayor número de neurofibromas cutáneos, de tamaños variados y a quien a simple vista se puede apreciar el alto grado de afectación (Fig. 2). Su personalidad es reservada. Los neurofibromas han estado presentes desde pequeño. Nunca acudió a un médico para que se estableciera el diagnóstico, simplemente se supo que padecía la misma enfermedad de su padre, quien ya estaba previamente diagnosticado. Los neurofibromas aparecieron de forma constante hasta aproximadamente los 20, a esta edad se presentó un incremento en el número y volumen de los neurofibromas, considerándose la etapa pico de la enfermedad. No lleva seguimiento médico en especial ni ha tenido complicación alguna por el síndrome. Se realiza biopsias periódicamente de las lesiones que le son molestas y nunca se han encontrado lesiones con transformación maligna. A la exploración física se encuentran neurofibromas en todo el cuerpo, de diferentes tamaños y profundidades en el tejido cutáneo (Fig. 2 y 3), la consistencia es fibrosa, poco resilente, del mismo color de la piel o ligeramente más oscura, algunos de base pediculada y otros con base sésil.



Fig. 2 Paciente masculino de 46 años de edad con múltiples neurofibromas, A) en tronco, abdomen de tamaños muy variados; B) en espalda se observa la amplia distribución de los neurofibromas.



Fig. 3. A) En cara las lesiones se pueden observar en párpados superiores, mentón, así como también en cuello. **B)** en el cuello se aprecian el aumento de volumen y la pigmentación café con leche. **C)** a mayor acercamiento se ven los neurofibromas de base sésil, de tamaño variable y consistencia fibrosa.

Manifestaciones bucales. A la exploración intrabucal se encontraron lesiones compatibles con neurofibromas. La mayoría de las lesiones no son visibles ni claramente distinguibles de las estructuras anatómicas normales, a diferencia de las lesiones cutáneas. Se encontró una lesión en piso de boca del lado izquierdo de forma similar a la glándula submandibular, pero de consistencia indurada y de volumen mayor, de base sesil, móvil, indolora a la palpación, del mismo color de la mucosa adyacente (Fig. 4); una lesión en paladar duro sobre línea media, de base sesil, no móvil, de consistencia firme pero no tanto como un torus, indolora a la palpación y del mismo color de la mucosa adyacente (Fig. 4); una lesión en la zona de la papila retromolar con aspecto parecido a la misma excepto que a la

palpación se percibe una masa indurada de forma ovoide, de base sesil, móvil, indolora a la palpación y de mismo color de la mucosa adyacente (Fig. 4); una lesión sobre el reborde alveolar a la derecha de la papila piriforme, con características similares a las descritas anteriormente con la excepción de que no muestra una textura regular por estar subyacente a las rugas palatinas (Fig. 4); y varias lesiones en mucosa que sólo son localizables mediante palpación.



Fig. 4. A la exploración intrabucal se encontró A y B) en paladar duro una lesión exofítica de base sésil, de consistencia firme poco resiliente, semejando a simple vista un torus palatino, C) en la mucosa bucal se encontraron gránulos de Fordyce y lesiones sólo palpables; en D) la cara ventral de la lengua no se observó ninguna lesión visible sólo palpable.

También se observó un alto número de dientes perdidos, todos por caries (17, 16, 14, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28) y la mandíbula en estado edéntulo. Los

dientes remanentes (18, 15, 13, 27) se encontraban cariados (18 y 27) o con restauraciones defectuosas (15 y 13). Las dimensiones de la maxila y mandíbula se encuentran disminuidas en tamaño para un hombre de su edad y talla.

Características radiográficas. Se observó una lesión en el diente 13 por el tratamiento de conductos mal efectuado. Se encontró otra lesión en la zona radicular del 18, la cual fue retirada por medio de biopsia, al igual que el molar fue extraído en el mismo acto quirúrgico. En el maxilar se observa una extensa pérdida de hueso y cicatrización retardada en algunas zonas donde se realizaron extracciones previamente. En la mandíbula se vio pérdida de hueso en sentido vertical, ensanchamiento del canal del alveolar inferior y un premolar inferior derecho retenido (Fig. 6 y 7).

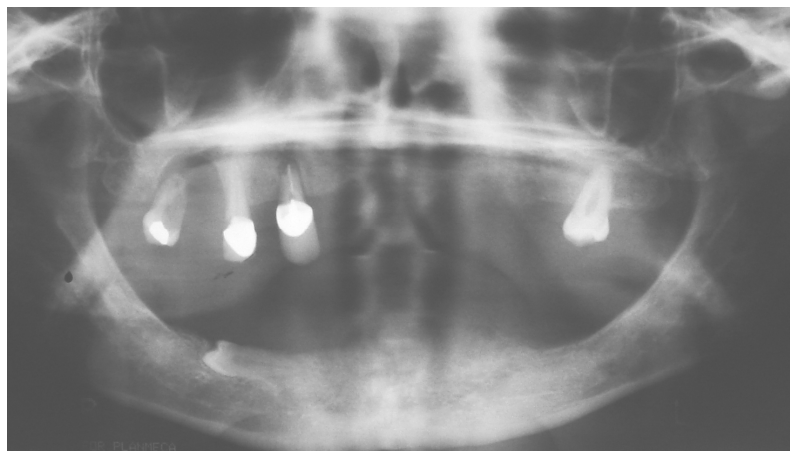


Fig. 6. En la ortopantomografía se encontraron zonas radiolúcidas, como se aprecian en el maxilar en la zona del 18 y del 13 que no pueden ser identificadas como una lesión específica. En tanto en la mandíbula, se puede ver un premolar retenido en posición horizontal, así como el ensanchamiento del conducto del dentario inferior.

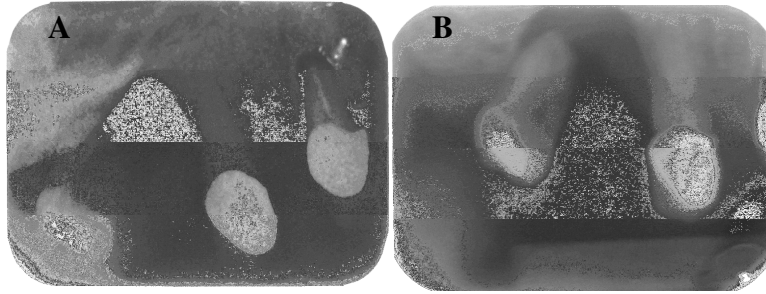


Fig. 7. En las radiografías dentoalveolares, A) se aprecian ambas lesiones, en B) se observa como el 18 se encuentra soportado por tejido blando y la lesión no puede ser caracterizada.

Como al estudio radiográfico la lesión no podía ser caracterizada se le practicó una biopsia incisional. Se anestesió al paciente y se extrajo el órgano dentario (18) localizado en la zona de la lesión, después se trazó una incisión oval sobre el reborde alveolar para tomar un fragmento de la lesión (Fig. 8).

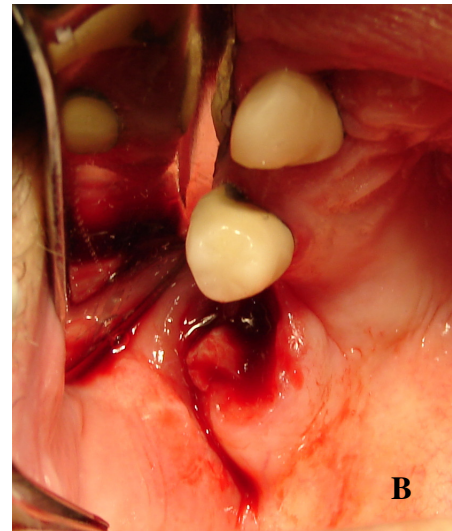
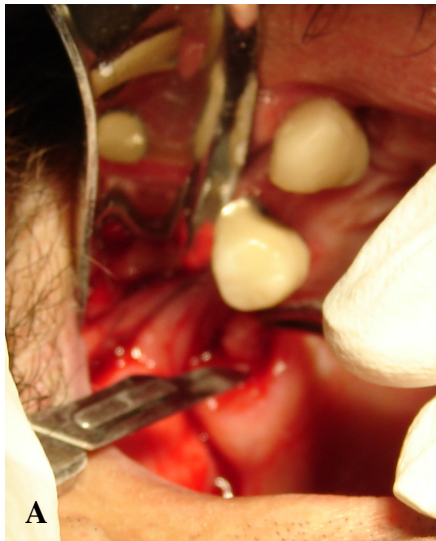


Fig. 8. Al momento del abordaje quirúrgico se A) encontró lesión única, de forma irregular localizada en el maxilar izquierdo, B) una vez retirada la lesión se observa el nicho óseo libre de neoplasia. C) microscópicamente se aprecia la lesión de forma esférica, con superficie lobulada de color rosa pálido bien delimitada, de consistencia fibrosa que midió aproximadamente .5 cm.



Características histopatológicas. En los cortes histológicos examinados se observó tejido conjuntivo fibroso denso con fibras dispuestas irregularmente, bien vascularizado con infiltrado inflamatorio crónico severo, difuso y áreas dispuestas en parches. También se observan formas bacterianas de morfología cocoide. El espécimen está cubierto parcialmente por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con zonas de atrofia y áreas de patrón arcoidal con edema intercelular y exocitosis. Con estos datos se llegó al diagnóstico de hiperplasia fibrosa inflamatoria.

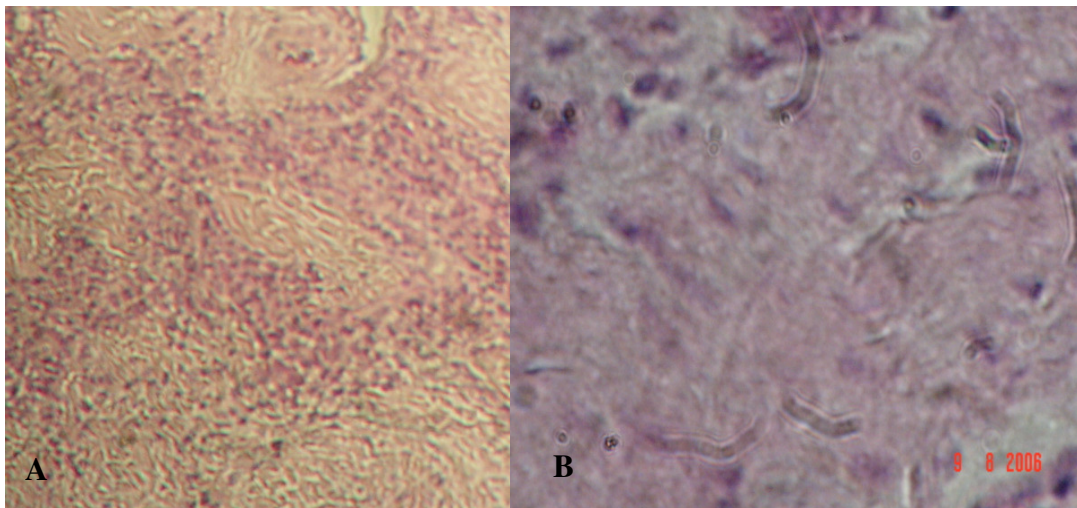


Fig. 9. En la fotomicrografía A) se observan las características de una lesión fibrosa hipercelular, las fibras colágenas son haces gruesos, B) los fibroblastos son activos.

Se elaboró periodontograma. El diente 18 no pudo ser sondeado, debido a que no estaba dentro del alveolo, sino sólo soportado por mucosa de la zona distal radicular, con movilidad grado III y dolor a la percusión vertical y horizontal. Los dientes 13 y 27 presentaron bolsas, además el diente 13 con movilidad grado II y el 27 recesión de 6 mm. El diagnóstico fue de periodontitis crónica generalizada. (Anexo 1)

CASO CLÍNICO 2: PACIENTE F2.

Paciente femenino de 53 años, es la segunda de cuatro hijos de la filial II, soltera y madre de una hija única (F3). Clínicamente sus neurofibromas son visibles pero en menor número que los que presenta M2. Su personalidad es completamente abierta y extrovertida.

Al igual que M2, desde que tiene memoria recuerda haber manifestado neurofibromas y tampoco acudió a un médico en particular para el diagnóstico, debido a que conocía la enfermedad y sabían que la habían heredado de su padre. El pico de aumento en la proliferación de los neurofibromas se dio aproximadamente a los 30 años de edad. Aunque no lleva una estricta supervisión médica ni seguimiento de ningún tipo, se sabe que como complicación producto del síndrome padece de nervio óptico oblicuo.

Se realizan biopsias periódicamente de las lesiones que le son molestas y nunca se han encontrado características de malignidad.

Características clínicas. Al igual que M2 a la exploración física se encontraron neurofibromas en todo el cuerpo pero en menor número a los presentados por su hermano. A la exploración de cabeza y cuello también se observan neurofibromas (Fig.10)



Fig. 10. Lesiones compatibles con neurofibromas, localizadas en piel de cara y cuellos de forma ovoide, exofíticas, con base sesil, del mismo color que el tejido adyacente en paciente femenino de 53 años.

Manifestaciones bucales. A la exploración bucal se encontraron lesiones consistentes con neurofibromas y no se encontró lesión alguna que sugiriera diferente etiología. La mayoría de las lesiones no son visibles ni claramente distinguibles de las estructuras anatómicas normales. Las lesiones que se encontraron en la paciente fueron lesión bilateral en la zona del piso de boca, de apariencia confundible con la glándula submandibular, son lesiones induradas, de base sesil, del mismo color que la mucosa adyacente, móviles, indoloras a la palpación (Fig. 11A y B); se encontró una lesión de aproximadamente 2-3 mm. de diámetro sobre el reborde alveolar distal al diente 33, de forma redondeada, de consistencia firme sesil, no móvil, indolora a la palpación, del mismo color de la mucosa adyacente (Fig. 11C); se encontraron también múltiples lesiones en mucosa que sólo son localizables mediante palpación, algunas de ellas de suficiente tamaño como para ser palpables (Fig. 11D).

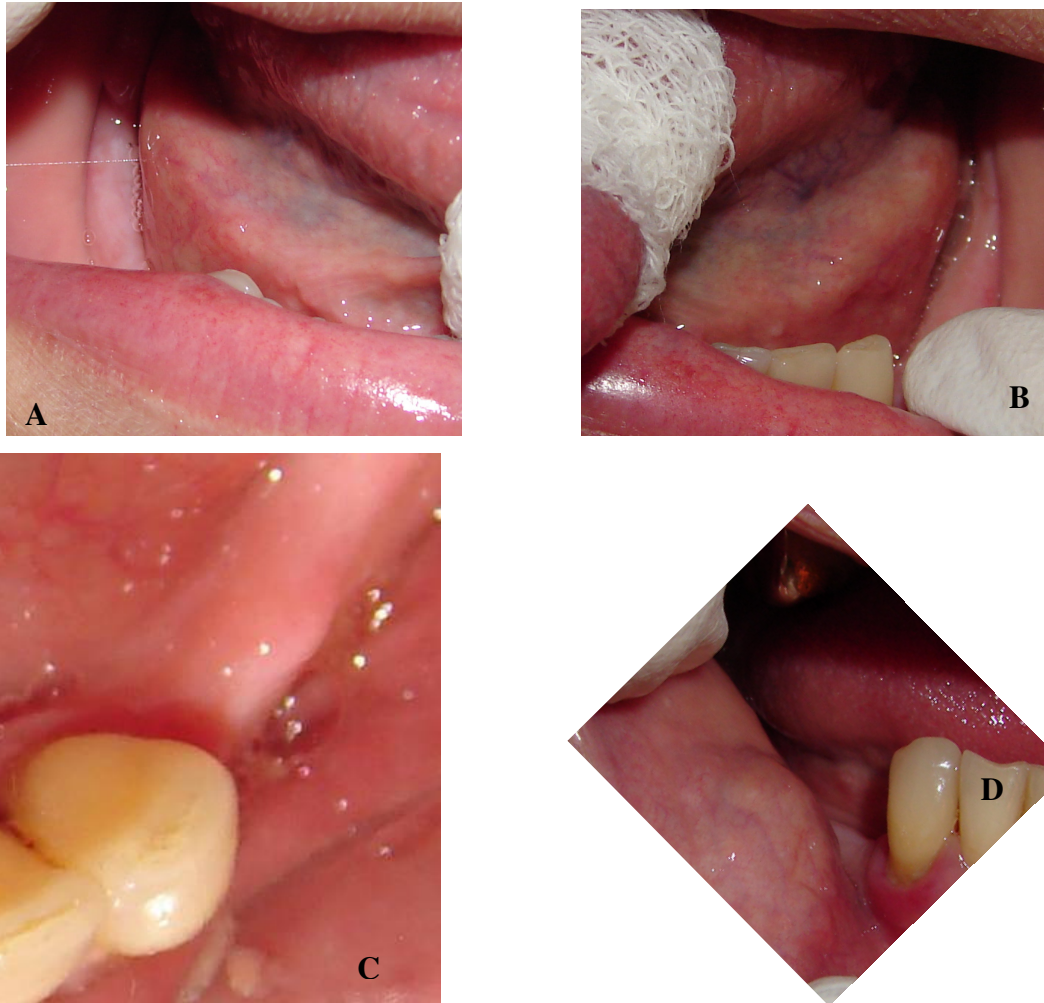


Fig. 11. A y B) Lesión bilateral en la zona del piso de boca, de apariencia confundible con la glándula submandibular, de aproximadamente 4 cm. de longitud, duras, de base sesil, del mismo color que la mucosa adyacente, móviles, indoloras a la palpación; C) lesión sobre el reborde alveolar de aproximadamente 3 mm. de diámetro distal al diente 33, de forma redondeada, de consistencia firme sesil, no móvil, indolora a la palpación, del mismo color de la mucosa adyacente; D) en mucosa bucal se observan múltiples lesiones ligeramente elevadas detectadas por palpación.

También a la exploración bucal se observó un alto número de dientes perdidos, todos por caries al igual que M2 (18, 16, 15, 14, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 38, 37, 36, 35, 34, 44, 45, 46, 47, 48). Los dientes remanentes (17, 13, 33, 32, 31, 41, 42, 43) tampoco se encontraban en buen estado. El diente 17 tiene una corona desajustada y sobrecontorneada; el diente 13 había sido restaurado con una corona que se desalojó al fracturarse el muñón, la paciente no ha acudido al dentista para que le sea restaurado dicho diente y permanece con el resto radicular expuesto a la cavidad oral; los dientes 33-43 son dientes

que presentan atrición concordante con la edad de la paciente, no presentan caries y se encuentran afectados por enfermedad periodontal (Fig. 12).



Fig. 12. Se puede apreciar el estado de salud de la mucosa bucal y periodontal (A y B), el resto radicular del 13 y en el reborde contrario se observa un crecimiento exofítico de consistencia firme, compatible con un neurofibroma (C) y la pérdida de la dimensión vertical (D).

Se elaboró periodontograma, y los datos recabados muestran una periodontitis crónica generalizada, con varias bolsas periodontales y movilidad en los centrales inferiores (Anexo 2).

En cuanto a la descripción clínica de los tejidos periodontales, la encía se encuentra edematosa y hay pérdida de la arquitectura gingival, en ciertas zonas se aprecia un marcado eritema y en los dientes 31 y 41 hay una placa de cálculo que cubre las raíces de dichos dientes al mismo tiempo que los feruliza, el resto de los dientes en la zona también presentan cálculo y placa así como algunas recesiones gingivales como lo revela el periodontograma.

Las dimensiones de la maxila y la mandíbula se encuentran disminuidas para una mujer de su edad y su talla.

Características radiográficas. Radiográficamente se observa el sobrecontorneo y el desajuste de la corona en el diente 17; distal al resto radicular del diente 13 se observa una radiolucidez que revela un fragmento de la raíz del diente 14; y en el diente 13 se observa el resto radicular con tratamiento de conductos. En la maxila se observa una densidad ósea disminuida (Fig. 13).

Los dientes 33 a 43 no presentan lesiones cariosas, pero si una gran pérdida ósea que aumenta conforme se acerca a los dientes de la línea media, también se aprecia el desgaste incisal y el cálculo que recubre las raíces de los dientes. En la mandíbula se observa pérdida ósea vertical y un ensanchamiento del canal del alveolar inferior (Fig. 13).

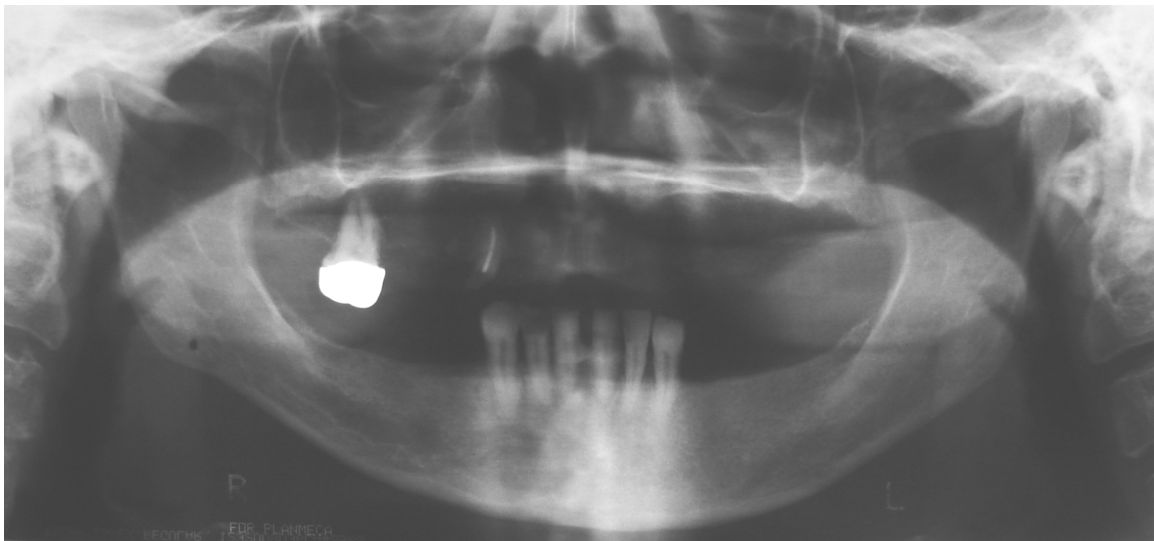


Fig. 13. En la ortopantomografía se observa la pérdida de hueso en el maxilar y la pérdida de soporte óseo en los dientes inferiores.

CASO CLÍNICO 3: PACIENTE F3

Paciente femenino de 36 años correspondiente a la tercera generación, hija y nieta única, casada y madre de dos hijas, su hija menor esta afectada por el síndrome (F4).

Características clínicas. Al realizar la exploración de la paciente F3 se encontraron varios neurofibromas apenas perceptibles y confundibles a simple vista con lesiones no relacionadas con el síndrome. Su personalidad es completamente abierta y extrovertida. Desde aproximadamente los 5 años iniciaron las manifestaciones presentando manchas café con leche, pero nunca presentó ningún neurofibroma. Fue hasta la primera gestación que empezaron a desarrollarse y hacerse evidentes los neurofibromas, con una distribución predominantemente torácica y por lo que ella y su mamá establecieron el diagnóstico. Desde entonces la aparición de los neurofibromas se mantuvo estable hasta que tuvo un aumento durante la segunda gesta. No lleva seguimiento médico, ni ha tenido complicación alguna relacionada con el síndrome. Al igual que los demás casos se somete a biopsias ocasionalmente de las lesiones que le son molestas y nunca se han encontrado características de malignidad (Fig. 14).

Al igual que los otros pacientes afectados, a la exploración física se encontraron neurofibromas en todo el cuerpo pero en menor número a los presentados por los anteriores. A la exploración de cabeza y cuello también se observan neurofibromas, además en esta paciente se observan claramente las manchas café con leche y efélides. (Fig. 14)



Fig. 14. Paciente femenino de 36 años de edad en la imagen se aprecian las manchas café con leche, de tamaño variable y las siluetas de los neurofibromas en la piel de la zona submandibular.

Manifestaciones bucales. A la exploración bucal se encontraron lesiones consistentes con neurofibromas. Sólo se encontró una lesión que a la exploración y radiográficamente, no se definía bien su tipo, razón por la cual se le practicó una biopsia excisional. Después de anestesiarse a la paciente, se levantó un colgajo que expuso la fenestración en el hueso provocada por la lesión, y a través de ella se cureteó la lesión con cucharilla de Lucas y se suturó (Fig. 15).

Las lesiones que se encontraron en la paciente en el piso de boca son lesiones bilaterales, por arriba de la glándula submandibular, de consistencia firme, de base sesil, del mismo color que la mucosa adyacente, móviles, indoloras a la palpación (Fig. 16); se encontraron también múltiples lesiones en mucosa bucal que en su mayoría son sólo detectadas mediante palpación, algunas de ellas de suficiente tamaño como para ser identificadas por palpación y presión (Fig. 16), en mucosa labial inferior se encontraron varias lesiones agrupadas en forma de collar a lo largo del trayecto nervioso con la misma consistencia firme que las demás lesiones encontradas tanto en forma cutánea como en mucosa (Fig. 15).

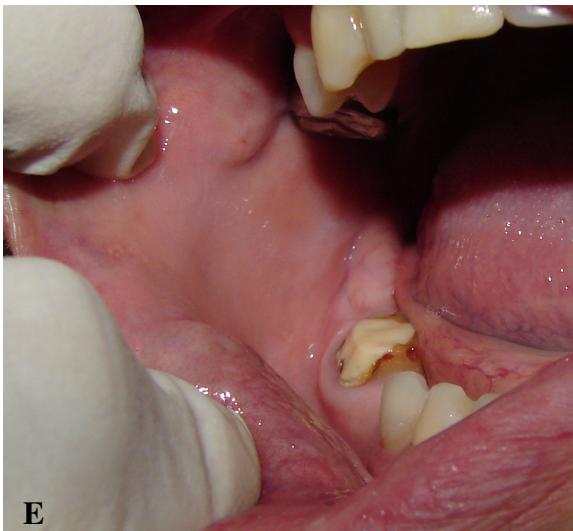
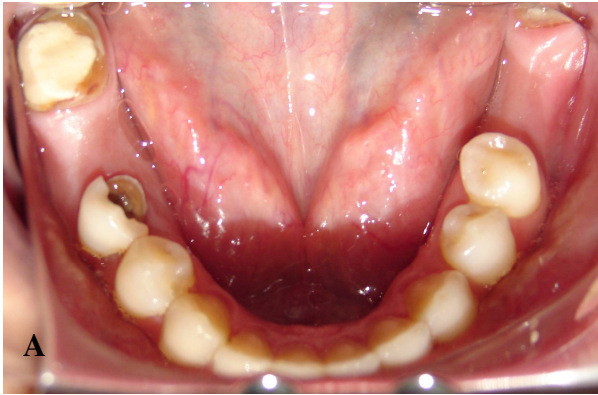


Fig. 15. A la exploración intrabucal A y B) se aprecia en el piso de boca sobre las glándulas salivales las lesiones que abarcan la superficie de las glándulas submandibulares. C, D y E) se observan las lesiones sobre la mucosa labial inferior.

También a la exploración bucal se observó una salud bucal pobre. Varios dientes perdidos (18, 16, 14, 25, 28, 37, 36, 46, 48) todos por caries. De los dientes remanentes (17, 15, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 38, 35, 34, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 44, 45, 47) no todos se encontraban en estado de salud.

El diente 17 presenta una corona metálica desajustada; el diente 15 presenta una lesión cariosa en la cara distal; el diente 11 presenta una resina pigmentada y desajustada con caries reincidente; el diente 21 presenta una resina sobrecontorneada, pigmentada y desajustada; el diente 23 presenta una lesión cariosa en la cara distal; el diente 24 presenta una resina en la cara oclusal con prolongación mesial desajustada; el diente 26 presenta un resto radicular expuesto a la cavidad oral con una capa sobre la entrada de los conductos y furca que aparenta ser el remanente de una reconstrucción con ionómero y debajo de ésta se transluce la gutapercha que indica tratamiento de conductos; el diente 27 presenta una lesión cariosa de grado 4º sin presencia de cámara pulpar o pulpa cameral con una amplia destrucción de la corona clínica; el diente 38 es solamente restos radiculares apenas visibles cubiertos parcialmente por encía; el diente 45 presenta una lesión cariosa de grado 3º que abarca la mitad lingual del diente, dejando la pared vestibular junto con su cúspide; el diente 47 se encuentra reconstruido con ionómero, con una preparación para corona en filo de cuchillo, cariado, antes portador de una corona sobrecontorneada que se desalojó. El resto de los dientes, 13, 12, 22, 35-44 se encuentran aparentemente sanos (Fig. 16).



Fig. 16. En las fotografías se observan las condiciones bucales de la paciente.

El periodontograma que se elaboró reveló una periodontitis crónica localizada. Se observa la presencia de bolsas periodontales de poca profundidad, movilidad de grado I en el diente 21, de grado III en el diente 45 que presenta además una lesión endo perio y dolor a la percusión tanto vertical como horizontal (Anexo 3).

Las características clínicas que presenta el periodonto de la paciente en la zona anterior superior, son una pérdida de arquitectura gingival, las papilas están achatadas y se observan edematosas y con pérdida de puntilleo, el color de la encía en la zona de las papilas no es rosada sino amoratada. Se observa también cálculo sobre la superficie lingual de los dientes anteriores inferiores.

Características radiográficas. Al estudio radiográfico, no se encontraron hallazgos que indicaran una lesión de neurofibroma central, solo se observaron algunos problemas de tipo dental como: desajuste de la corona en el diente 17; una radiolucidez en la cara distal del diente 15 que corresponde a una lesión cariosa; una radiopacidad en el diente 11 que corresponde a la resina pigmentada y desajustada, y una ligera zona de radiolucidez que corresponde a caries reincidente; una radiopacidad en el diente 21 que corresponde a la resina sobrecontorneada, pigmentada y desajustada y se aprecia la gran sobreextensión de ésta; una zona de radiolucidez en el diente 23 en la cara distal que corresponde a la lesión cariosa; se observa también una lesión radiolúcida de bordes no bien definidos, la cual fue biopsiada, adyacente al diente 26, el cual se observa como un resto radicular con tratamiento de conductos, una capa radiopaca que corresponde al ionómero que se observa clínicamente, las raíces mesio y disto vestibulares se observan muy pequeñas y casi sin soporte óseo, la raíz palatina es mas larga y tiene mayor soporte óseo, pero aún así el soporte óseo es mínimo; el diente 27 se observa también con soporte óseo disminuido, la lesión cariosa afecta a la furca y se observa una amplia destrucción de la corona clínica, no se observa tratamiento de conductos; el diente 38 es solamente restos radiculares apenas visibles, sin evidencia de tratamiento de conductos; en el diente 45 se observa una gran radiolucidez que

corresponde a la lesión cariosa que aún a pesar de su gran extensión no hay comunicación con cámara pulpar, también se observa una lesión radiolúcida de bordes no bien definidos, que va desde el ápice del diente hasta la cresta alveolar; en el diente 47 se observa un tratamiento de conductos y la reconstrucción con ionómero. En la maxila se observa pérdida ósea en sentido vertical y una menor calcificación y densidad ósea en las zonas desdentadas. En la mandíbula se observa pérdida ósea vertical y un ensanchamiento del canal del alveolar inferior (Fig.17).

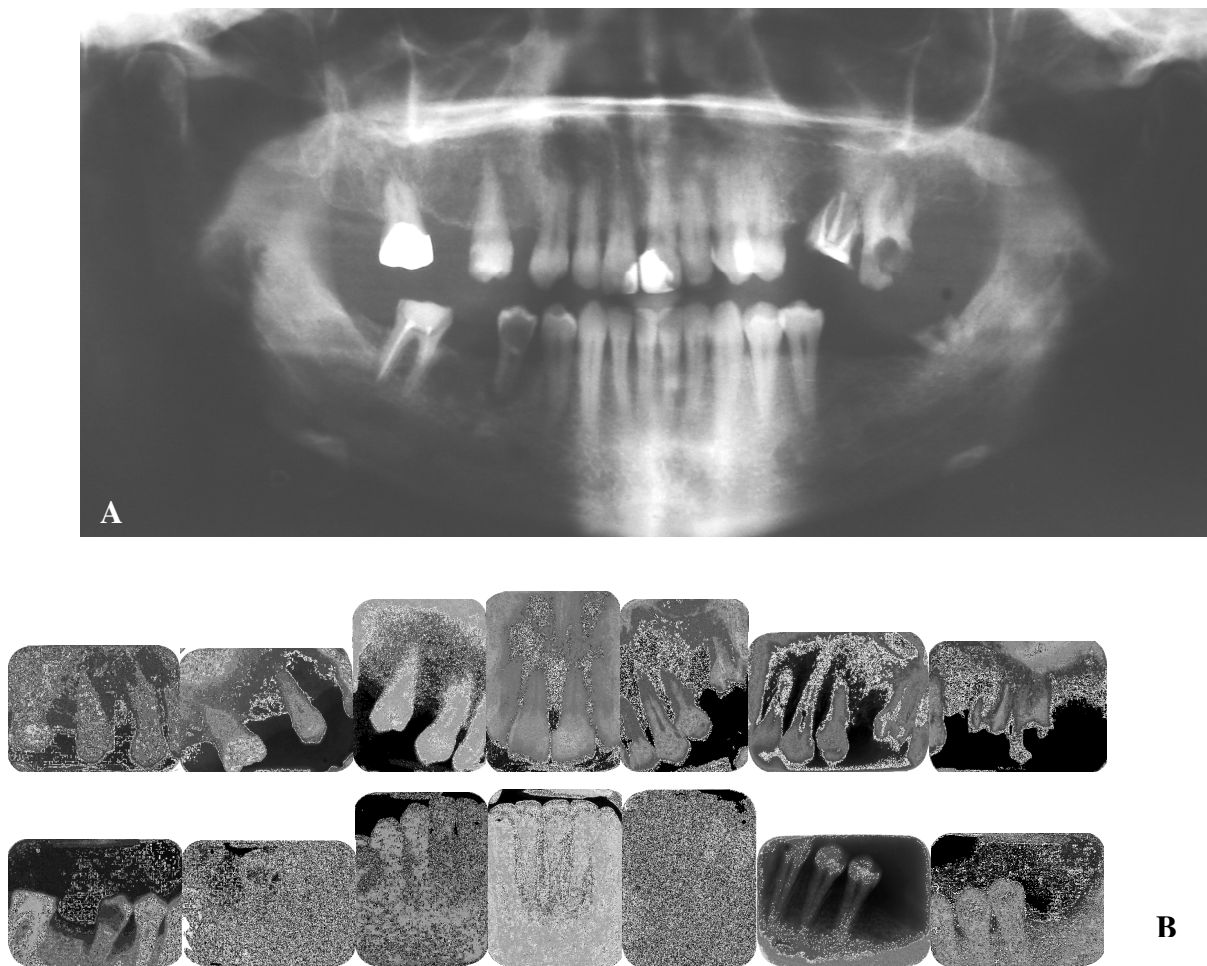


Fig. 17. A) En la ortopantomografía se observa el ensanchamiento del canal del dentario inferior, las lesiones cariosas, con lesiones reactivas a nivel periapical como se aprecia en B) la serie radiográfica en donde se ven las lesiones periapicales, de borde no bien definido.

En esta paciente además se observa una desviación de la línea media así como un canteamiento de la maxila hacia el lado derecho.

De la lesión localizada en el 26 fue tomada la biopsia, se conservó la pieza dental debido a que será rehabilitada (Fig. 17).

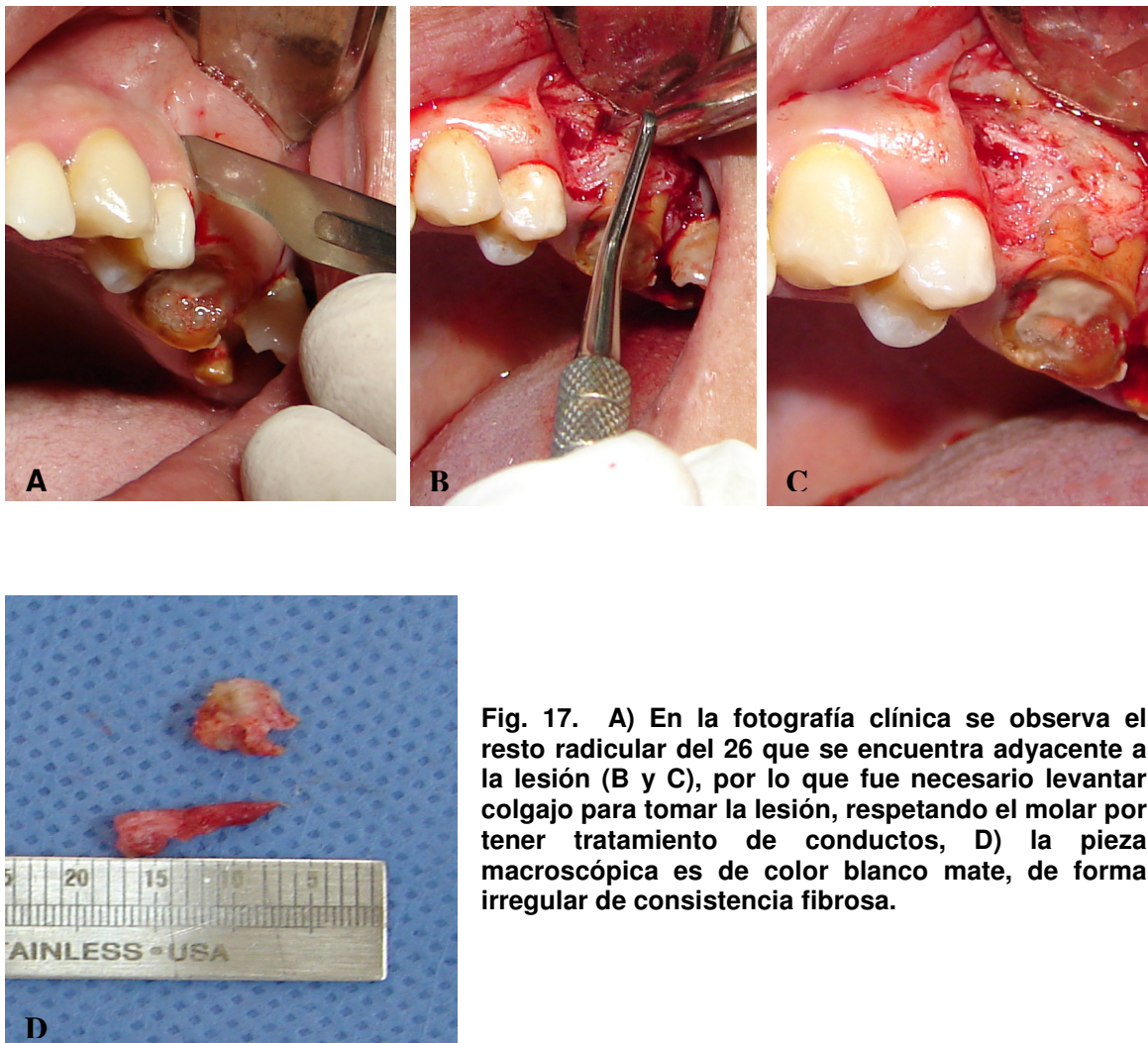


Fig. 17. A) En la fotografía clínica se observa el resto radicular del 26 que se encuentra adyacente a la lesión (B y C), por lo que fue necesario levantar colgajo para tomar la lesión, respetando el molar por tener tratamiento de conductos, D) la pieza macroscópica es de color blanco mate, de forma irregular de consistencia fibrosa.

Características histopatológicas. En la descripción microscópica de la muestra se observaron fragmentos de tejido conjuntivo fibroso denso y laxo bien vascularizado, con infiltrado inflamatorio mixto, difuso y severo, también se observaron espacios dejados por los cristales de colesterol y calcificaciones basófilas. Con estos datos, se llegó al diagnóstico de tejido de granulación, lesión asociada a la raíz mesial del diente 26 que tiene tratamiento de conductos.

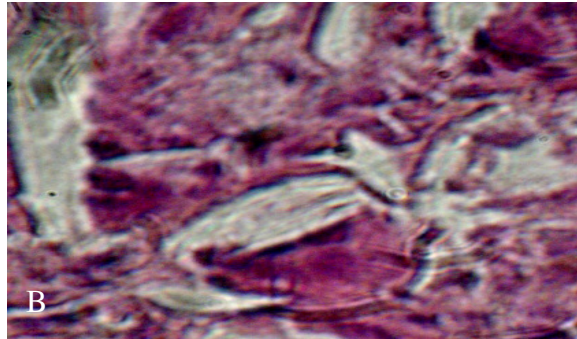
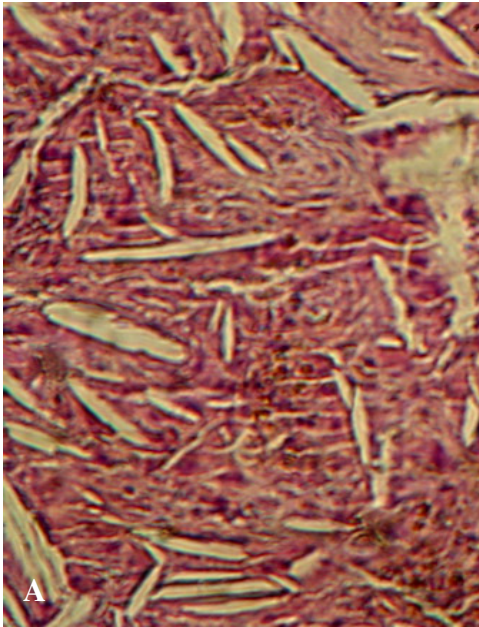


Fig. 17. Hallazgos microscópicos. A) a menor aumento (10X) se puede ver la disposición de los espacios de cristales de colesterol, la hemorragia, B) a mayor aumento (20X) se aprecian los límites de los cristales de colesterol

CASO CLÍNICO 4: PACIENTE F4.

Femenino de 4 años, es la segunda hija de F3, siendo la menor y corresponde a la filial IV.

Características clínicas. Clínicamente presenta manchas café con leche, sin presentar ningún crecimiento exofítico de tejido blando. Su personalidad es completamente abierta y extrovertida. Al nacimiento no presentó ninguna manifestación del síndrome, meses después apareció la primera mancha café con leche y se estableció el diagnóstico del síndrome por sus propios familiares, desde entonces se ha incrementado el número de manchas café con leche y no ha tenido complicación sistémica que pudiera ser atribuido al síndrome. No se encuentra bajo vigilancia médica especial. A diferencia de los otros pacientes afectados, a la exploración física no se encontraron neurofibromas pero si un gran número de manchas café con leche de diferentes tamaños, sin una distribución específica. A la exploración de cabeza y cuello también se observaron manchas café con leche (Fig. 18)

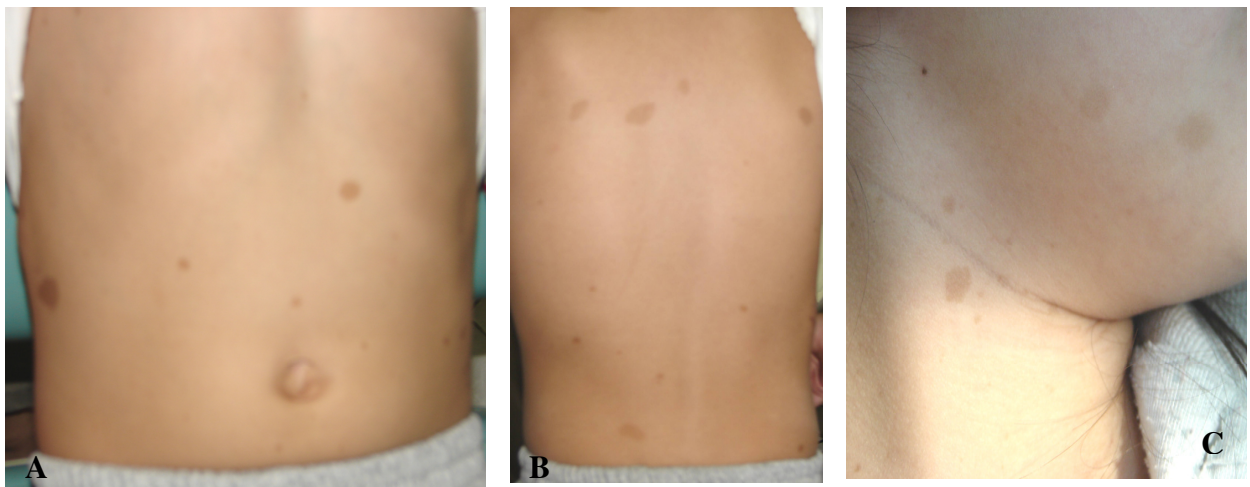


Fig. 18. Paciente femenino de 4 años de edad; A) con manchas café con leche en la zona del abdomen y B) en la espalda, así como C) en el cuello y la cara, las manchas son de diversas formas, tamaños y el pigmento también es variable.

Manifestaciones bucales. A la exploración bucal se encontraron lesiones consistentes con neurofibromas en la mucosa bucal en ambos lados, las lesiones son elevadas, de consistencia firme, de base sesil, no móviles, indoloras, del mismo color de la mucosa adyacente. Otro hallazgo durante la exploración bucal fue la presencia de lengua geográfica (Fig. 19).

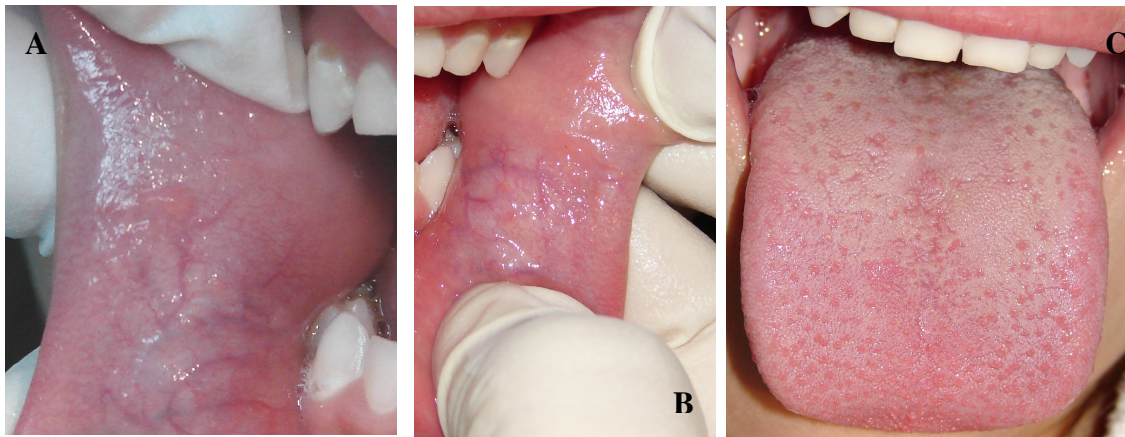


Fig. 19. A y B) A la exploración intrabucal se encontraron sobre ambas mucosas bucales, lesiones exofíticas, semejando empedrado, en C) lengua no se encontró ninguna lesión compatible con neurofibroma, solo se encontró con glositis migratoria benigna en etapa de remisión.

De salud bucal pobre, por lo que se encontraron lesiones cariosas en varios dientes (53, 52, 51, 62, 63, 64, 83, 84, 85), una obturación con resina en el diente 85 sobre la cara oclusal con una prolongación hacia vestibular, el diente 75 aparte de la lesión cariosa, que es la mayor de todas, tiene un remanente de una curación de óxido de zinc y eugenol. También en la cara lingual del sextante anterior se aprecia que comienza a formarse un depósito de cálculo.

Características radiográficas. Radiográficamente se observó una lesión radiolúcida que correspondió a la lesión cariosa del diente 75 con el remanente de la curación radiopaca, y una zona radiopaca en el diente 85 que corresponde a la obturación con resina. Se cuenta una fórmula completa de la dentición secundaria (Fig. 20)

En la mandíbula se observa el ensanchamiento del canal del alveolar inferior izquierdo y no se encontraron más datos de lesiones centrales de neurofibromas.

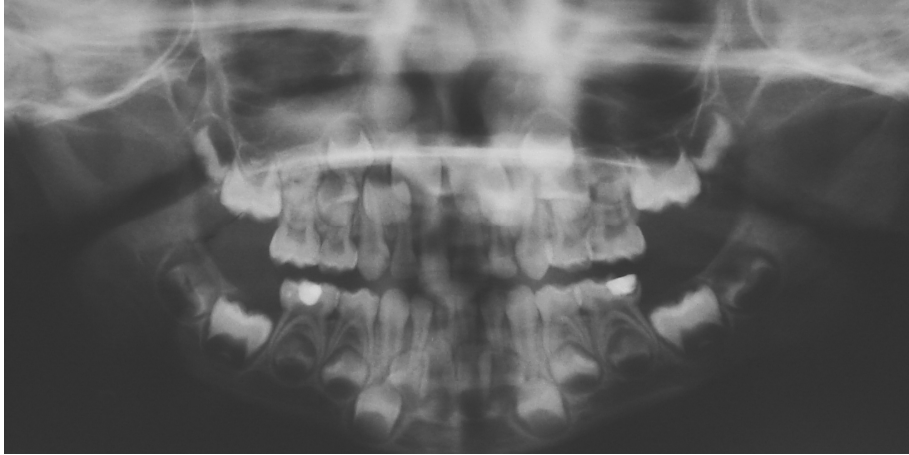


Fig. 20. En la ortopantomografía se aprecia el ensanchamiento del canal del dentario inferior y la sucesión dentaria.

IV. Discusión

Se interrogó a la familia MA y se estableció el pedigree. Un aspecto que llama la atención de los resultados arrojados en el pedigree, es la distribución de los casos en la familia, ya que es una enfermedad autosómica dominante, y de acuerdo a las leyes de Mendel y los conocimientos de la genética actual, se sabe que el padecimiento tiene un 50% de probabilidades de heredarse a los hijos, es decir, el 50% de su progenie estadísticamente estaría afectada por el síndrome¹⁴. La proporción de los casos dentro de la familia MA son del 50% para la filial II y IV, es decir, de 4 hijos en la filial II, 2 varones y 2 mujeres, sin mostrar preferencia por el sexo, 1 varón y 1 mujer se encuentran afectados, y de 2 hijas en la filial IV una de ellas se encuentra afectada, en las filiales I y III no se observa esta proporción debido a que sólo hay una hija (filial III) o no se cuentan con datos suficientes acerca de posibles familiares (filial I).

De acuerdo a los criterios de inclusión dictados por el Nacional Institute of Health Consensus Development Conference de 1987 los pacientes presentaban características que de acuerdo a los criterios de diagnóstico clínico están afectados con la NF1. Los pacientes revisados presentaron diferentes grados de expresividad del síndrome. M2 presenta una mayor afectación del síndrome aunque los pacientes femeninos son de mayor edad (F2) y/o han estado expuestas a más factores hormonales que promueven el crecimiento tumoral. Uno de los factores importantes a considerar en la expresividad del síndrome, es la edad, ya que con la edad y los picos de aumento de la enfermedad que corresponden a variaciones hormonales (pubertad y embarazo principalmente) las manifestaciones clínicas pueden aumentar y mostrar una mayor severidad^{1,3,7}. La paciente F2 es la paciente con mayor edad y con más posibilidad de haber tenido picos de aumento que M2, sin embargo la severidad de la enfermedad sigue siendo mayor en M2. En cuanto al grado de severidad en las pacientes femeninas aparentemente F2 es quien tiene mayor afectación, sin embargo, siendo ella la mayor, no tiene un significado contundente, ya que

en los próximos años F3 y F4 pudieran incluso, mostrar una mayor expresividad del síndrome. Es importante destacar también que el grado de afectación en F4, es aparentemente el menor, pero considerando su corta edad y que el comienzo de la aparición de los neurofibromas se da mayormente después de los primeros años de vida aproximadamente a los 5 años¹ no es posible determinar cuál será el grado de manifestación clínica del desarrollo de la enfermedad en este caso. La valoración actual de lo que podría ser la expresividad del síndrome no debe ser medida en comparación con sus familiares debido a la diferencia etaria y los eventos promotores de la proliferación tumoral todavía no tienen influencia en las manifestaciones clínicas de esta paciente, además de que no se cuentan con datos certeros acerca de la aparición de los neurofibromas en M2 y F2. Sin embargo, sabemos que F3 desarrolló los neurofibromas clínicamente visibles hasta la primera gestación, lo cual si podría ser un parámetro de comparación. M2, F2 y F3, presentan neurofibromas cutáneos y efélides, aunque en M2 es difícil percibirlos por el gran número de neurofibromas presentes. F4 no presenta neurofibromas cutáneos, la manifestación más clara en esta paciente son las manchas café con leche, que son abundantes y de buen tamaño. Comparada con F3, aparentemente F4 es quien a esa edad ha manifestado más manchas. Sin embargo, aun sin la presencia de neurofibromas cutáneos a la revisión bucal se encontraron neurofibromas en mucosa bucal. Este último hallazgo nos indica que aunque F3 no reporta neurofibromas hasta la primera gestación, es probablemente que bucalmente si los haya presentado desde temprana edad, aunque no se tienen registros, es importante tener en cuenta que este síndrome tiene expresión variable por lo que no se puede establecer con certeza una predicción del tiempo en que aparecerán los neurofibromas cutáneos y las características que se presentarán en la menor de las pacientes a corto plazo.

Hay que tomar en cuenta que la variación de la expresividad del gen dentro de una misma familia también se debe a que en la mayoría de los casos la mutación es diferente de caso a caso, incluyendo dentro de una misma familia⁸.

Hay que recordar también que como lo reporta la literatura y se aprecia en los casos en esta familia, la mayor parte de los neurofibromas se presentan en piel, sin embargo, puede afectar también a otros órganos⁷.

Otro dato que llama la atención, es que F3 presentó desde temprana edad las manchas café con leche, pero no fue sino hasta la primera gestación que se desarrollaron los neurofibromas, que se concluyó en el diagnóstico del síndrome. Es probable que como no fue sino hasta 1987 que se llegó a los criterios para el diagnóstico clínico de NF1 que no se hubiera llegado al diagnóstico de la enfermedad a una edad más temprana y momento más oportuno, pero también es de considerar que los pacientes nunca fueron atendidos por un médico especialista, debido a que la fémina de la filial I conocía las características de la enfermedad y ellos mismos emitían los diagnósticos. Como se sabe, basta con tener 2 de las manifestaciones que se incluyen en la lista, en este caso bastaba con las manchas café con leche y el familiar en primera línea.

Las estadísticas muestran que la incidencia de las manifestaciones bucales del síndrome son del 10-72%^{7,17}. La mayor parte de las manifestaciones bucales, que además son las de mayor relevancia clínica y más fáciles de reconocer a simple vista son aquellas que se presentan en presencia de neurofibromas plexiformes¹⁸. En la familia MA no hay evidencia clínica que sugiera la presencia de uno de estos tipos de neurofibromas, sin embargo, en todos ellos se encontraron manifestaciones bucales del síndrome.

Al realizar la exploración bucal, un elemento muy importante fue la palpación, ya que la mayoría de las lesiones son sólo perceptibles mediante la palpación. Al realizar la exploración fue muy importante el verificar la presencia de neurofibromas cutáneos para no confundir éstos con los de mucosa bucal, sin embargo por la profundidad de los tejidos, es muy fácil percatarse de la ubicación de los neurofibromas, algunos de ellos un poco más superficiales son fáciles de distinguir ejerciendo tensión en la mucosa bucal. Estas son las lesiones más comunes y en mayor número que presentaron los pacientes.

Sin embargo aunque se detectaron varias lesiones, no todas lo son, como fue el caso de las lesiones biopsiadas en M2 y F3. En muchas ocasiones la presencia de dichas lesiones se hace perceptible sólo cuando han tenido alguna repercusión en las estructuras adyacentes, como malposición dentaria, retenciones y ausencia dentarias^{7, 18}. Es por dicho motivo, que a algunas lesiones se les practicara una biopsia. Al presentarse una lesión que no definía bien su tipo y que podría tener repercusiones a las estructuras adyacentes es que se decide realizar las biopsias. Probablemente en un paciente sin antecedentes de neurofibromatosis, no se hubiera sospechado la naturaleza de la lesión, sin embargo, se han reportado casos en los que lesiones neurofibromatosas se han confundido con lesiones más comunes en la práctica odontológica⁷. Al resto de las lesiones no les fue practicada biopsia alguna debido a que no tenían una mayor repercusión dentro de la cavidad oral. Es también de señalarse que algunas lesiones pueden permanecer ocultas, como lo reporta el artículo de Reinhard et al¹⁸ en el que se menciona que hasta que no causó una retención dentaria, no se notaba que en la encía permanecía oculto un neurofibroma.

Otra lesión característica y de predominante localización son los neurofibromas ubicados en lengua siendo la de mayor incidencia estadística entre las manifestaciones bucales⁷. En los pacientes adultos no se encontraron lesiones neurofibromatosas como lo reporta la literatura, sin embargo en los tres

pacientes adultos se encontraron lesiones en piso de boca, en localización muy similar a las glándulas salivales, hallazgo que ya se ha reportado, pero no es común.⁷

Otra de las características halladas en pacientes con NF1 comunes a los pacientes revisados, es la desviación de la línea media, y aunque la mayor parte de las asimetrías y desviaciones de la línea media están asociadas a neurofibromas plexiformes^{7, 18}, en la paciente F3 se encontró una desviación de la línea media dental y un canteamiento de la maxila.

De acuerdo a los estudios los pares craneales más afectados son el quinto, noveno y décimo⁷, por lo tanto no es extraño encontrar ensanchamiento del canal del alveolar inferior que es otra característica de los pacientes con NF1 y se supone que dicha variación anatómica sea debido a la presencia de un neurofibroma afectando dicha porción del nervio^{7, 18}, a la observación de las radiografías panorámicas de los pacientes se encontró ensanchamiento del canal del alveolar inferior bilateral en 3 de los pacientes y unilateral en uno de ellos. Esta es una característica clásica que se presenta en la NF1, y aunque la incidencia es baja, se encontró en todos los pacientes de este estudio.

En cuanto a retenciones dentarias, sólo se observó en M2. Aunque no es una persona de edad avanzada, dada su edad y prematuro estado edéntulo, se pensaría en que se le hubiera realizado la remoción quirúrgica de dicho órgano dentario, o al menos se le hubiera realizado el diagnóstico previamente. Una vez más, las retenciones dentarias y otras alteraciones en la fórmula dentaria son características comunes en la NF1.

Otra característica que tienen en común los pacientes de la familia MA es una salud bucal en general pobre. Independientemente de las restauraciones defectuosas y la higiene deficiente de cada paciente, los pacientes F2, F3 y M2, son muy jóvenes para el estado en que se encuentra su boca. Cabe aclarar que

la edad no es un motivo o justificación para el número de órganos dentarios perdidos o cariados, pero se sabe que estadísticamente el estado edéntulo o próximo a éste, se alcanza a una edad más avanzada. En cuanto a F4, se sabe que en su dieta están presentes los carbohidratos, y que prefiere los azúcares refinados de las golosinas, también es evidente que el cepillado es ineficiente por la presencia de placa, sin embargo tiene un elevado número de dientes cariados en comparación con su hermana mayor quien sigue una dieta e higiene similares. Se tiene recuerdo que su hermana mayor no presentó ningún dienteariado en la primera dentición. Otro aspecto de observarse en F4, es que el proceso carioso avanza rápidamente en ella, lo que puede ser una probable consecuencia de una alteración en la formación y desarrollo del diente.

Se encontró también en los pacientes adultos periodontitis crónica, sin evidencia de que el síndrome esté relacionado con dicha enfermedad. Aunque la enfermedad está presente, en ninguno de los casos los dientes perdidos han sido por motivos periodontales.

Al tomar las fotografías intraorales, especialmente con M2 se presentó dificultad pues las dimensiones son muy pequeñas. A tomar los modelos de estudio, dificultades similares se encontraron con F2 y M2, debido a que las dimensiones de sus maxilares son igualmente de tamaño reducido, tan reducido, que se tuvieron que tomar con portaimpresiones infantiles. Para M2 en el que la mandíbula está edéntula, se tuvo que recortar y ajustar al tamaño un portaimpresiones de aluminio para desdentados.

Es probable que se piense que el acortamiento en el tamaño de las arcas se debe al prematuro estado edéntulo, y aunque no se cuentan con datos exactos de cuando y como fueron perdiendo su dentición permanente, se cuentan con fotografías del archivo personal de la familia, en la que se percata el pobre desarrollo de la estructura ósea maxilar y mandibular. Lo que si se ha reportado es que la enfermedad también afecta al crecimiento craneofacial⁷.

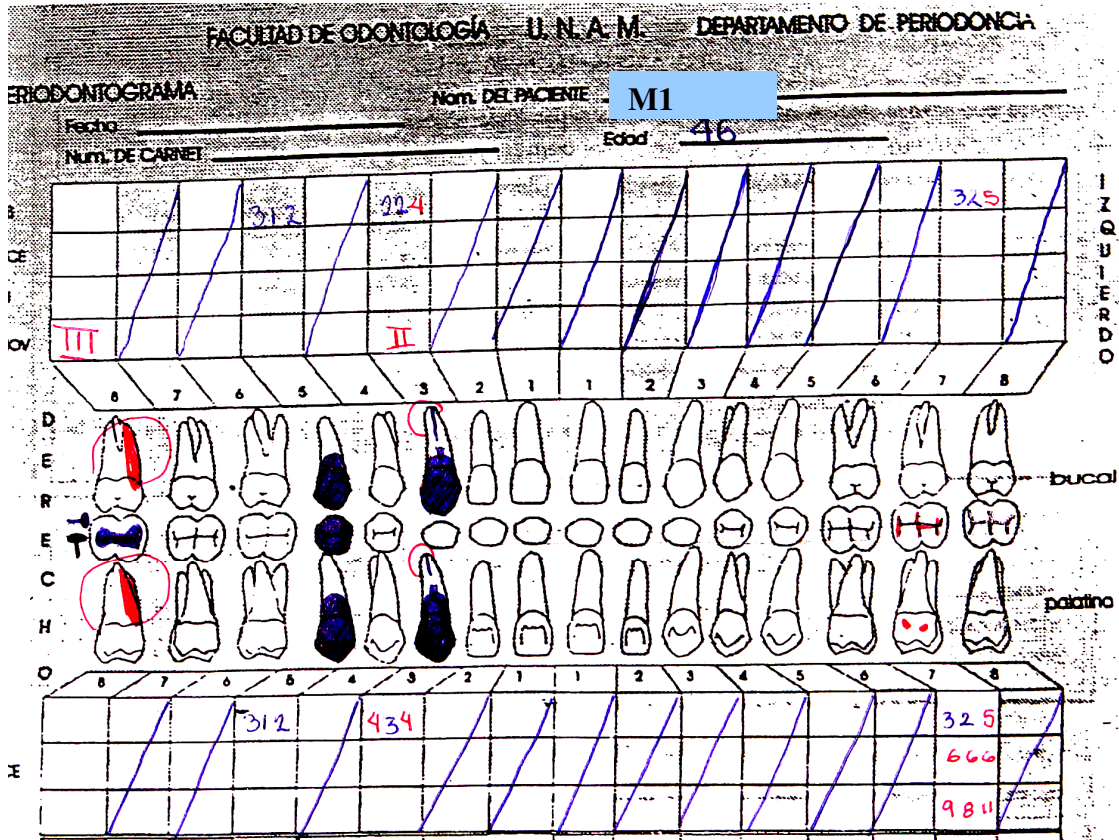
V. Conclusiones

- Las manifestaciones bucales en la NF1 están presentes en el 100% de los pacientes estudiados.
- Las manchas café con leche están presentes en el 100% de ellos.
- Es importante hacerle saber al paciente que la aparición de los neurofibromas y su ubicación no es algo que el odontólogo sea capaz de controlar, sin embargo un monitoreo de la secuencia de eventos en la cavidad bucal, como son la erupción dentaria, si puede controlar, reducir e incluso prevenir daño futuro a las estructuras adyacentes.
- Elaborar una historia clínica completa, detallada basada en aportaciones del paciente, como en las manifestaciones clínicas.
- Los datos que pueda aportar el paciente provenientes de su médico general, son de gran valor, pero en esta familia, la enfermedad se ha vuelto algo cotidiano, que el paciente tiende a no prestar atención y a realizar un autodiagnóstico. Ellos mismos se percataron en los casos más notorios del padecimiento de la enfermedad y por ello nunca han visto la necesidad de acudir a un médico a tratar y monitorear la aparición y ubicación de los neurofibromas.
- Esta misma naturalidad con la que los pacientes toman su afección, condujo a la ausencia de diagnóstico oportuno en una paciente, por lo tanto, no debemos asumir cuando el paciente acuda a la consulta dental que el paciente no es portador del síndrome sin antes realizar la historia clínica, preguntar sus antecedentes y cuando estos sean positivos, corroborar dicho diagnóstico con su médico general.

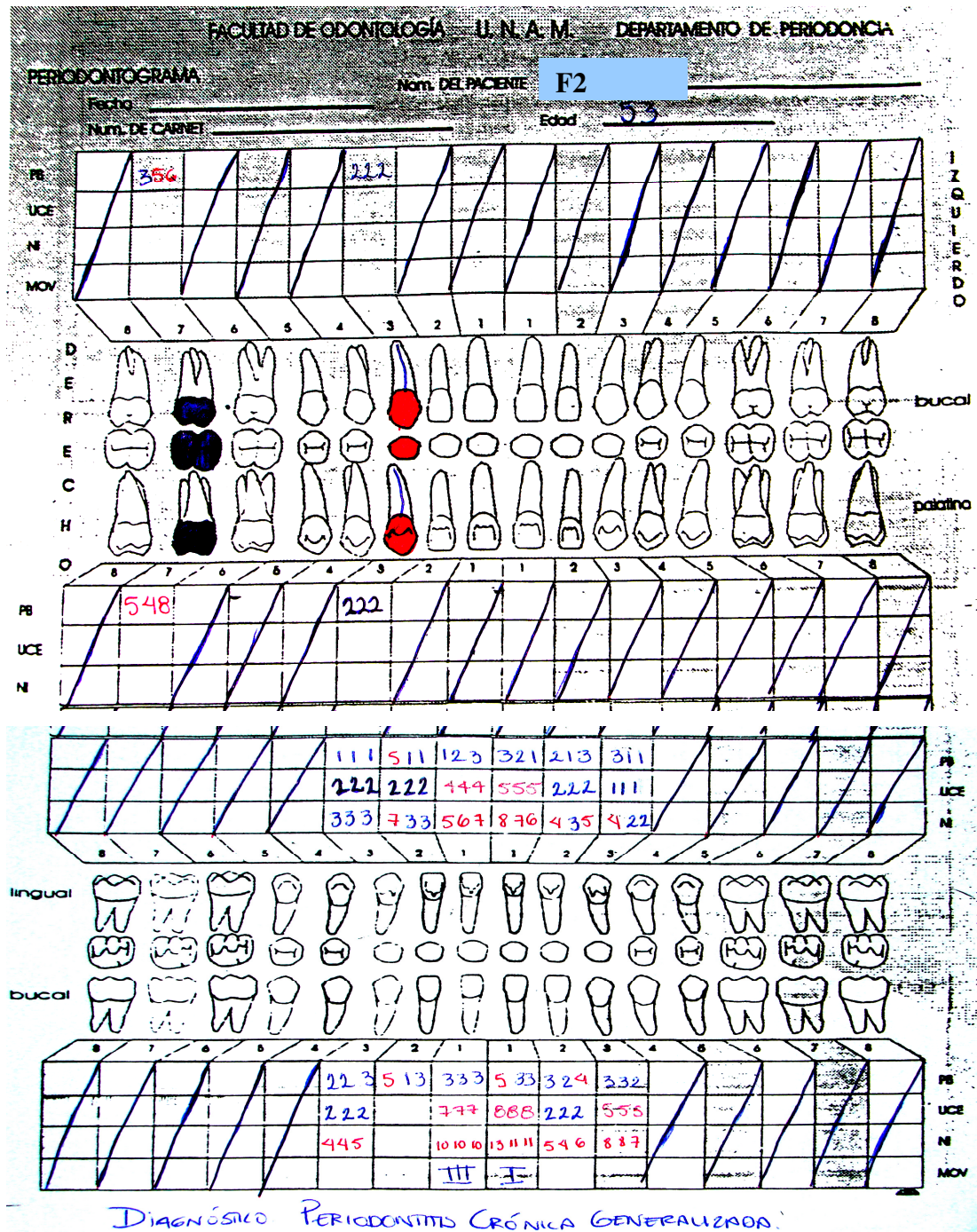
- Una vez que se cuentan con los elementos de diagnóstico apropiados y se ha llegado al diagnóstico del síndrome, es importante no asumir que las manifestaciones bucales estarán de acuerdo a la expresividad que manifiesta el paciente en el resto del cuerpo, ni tratar de correlacionar la expresividad que tiene un paciente con la de los familiares igualmente afectados.
- En esta familia revisada se encontraron diferentes grados de expresividad y en las pacientes femeninas, aunque F3 a su edad y factores a los que ha estado expuesta, es quien aparentemente tiene una menor expresividad del síndrome, no obstante F4 presenta más manifestaciones que F3 a su edad, por lo que podemos suponer que presenta una mayor expresividad y desarrollará en un futuro una mayor severidad en la enfermedad.
- Hay que tener en cuenta que la expresividad de cada paciente tiene diferentes formas de manifestarse y la distribución de los neurofibromas en cavidad oral no corresponde a la del resto del organismo. Por ejemplo, F4 no manifiesta ningún neurofibroma a la exploración física y sí a la exploración bucal. Más aun, es una paciente, que de no haberse presentado el diagnóstico tardío en F3, probablemente hubieran obviado las manchas café con leche y llegado a la conclusión del diagnóstico hasta que fueran evidentes los neurofibromas cutáneos.
- Es importante realizar el diagnóstico de la enfermedad pues no sólo afecta a la innervación de mucosa bucal y a la piel, es decir, el paciente puede tener neurofibromas que no son detectables a la exploración física y que pueden ser de repercusión importante en su salud.

- Es importante que el odontólogo reconozca las machas café con leche y los neurofibromas cutáneos, que serán las lesiones patognomónicas que estarán a simple vista.
- Los hallazgos radiográficos más comunes pueden ser ensanchamiento del canal del alveolar inferior y lesiones radiolúcidas no asociadas a las raíces dentarias.
- Los neurofibromas en mucosa pueden ser visibles o palpables.
- Acudir al médico general para que monitoree el progreso de la enfermedad es también una necesidad tanto para el odontólogo, como para el paciente, aunque el paciente este acostumbrado a la enfermedad, y nunca se haya presentado alguna complicación que ponga en peligro la vida de sus familiares o de él mismo, es importante hacerle saber o recordarle al paciente que la expresividad es variable en cada persona, incluso en la misma familia, incluso en el paciente mismo la distribución de los neurofibromas no es regular.
- La expresividad en uno o más integrantes de la misma familia no deberá ser parámetro para predecir las repercusiones de la enfermedad tanto en cavidad oral como sistémicamente.
- Por último es aconsejable animar a los pacientes a que siempre que remuevan una lesión molesta para ellos, se practique el estudio histopatológico de ésta, sin importar que el resultado siempre sea una lesión benigna.

Anexo 1. Periodontograma del Paciente M2



Anexo 2. Periodontograma de la paciente F2



Anexo 3. Periodontograma de la paciente F3

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA U. N. A. M. DEPARTAMENTO DE PERIODONCIA

PERIODONTOGRAMA

Fecha: _____ Num. DE CARNET: _____ Nom. DEL PACIENTE: **F3** Edad: **36**

		IZQUIERDO																DERECHO															
		BUCAL								PALATINO								BUCAL								PALATINO							
		8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
B	112																																
	312																																
	212																																
C	225																																
	523																																
	414																																
D	413																																
	414																																
	214																																
E	112																																
	322																																
F																																	
G																																	
H																																	
I																																	
J																																	
K																																	
L																																	
M																																	
N																																	
O																																	
P																																	
Q																																	
R																																	
S																																	
T																																	
U																																	
V																																	
W																																	
X																																	
Y																																	
Z																																	

DIAGNÓSTICO: PERIODONTITIS CRÓNICA LOCALIZADA

VI. Referencias

1. CUNHA, K S G, et al. *Identification of growth hormone receptor in localized neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1*. J Clin Pathol 2003; 56: 758-763
2. GIULY, Jules A. et al. *Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors*. Am J Surg 185 (2003) 86-87.
3. SUÁREZ D, José M y De la Matta M., Manuel. *Implicaciones anestésicas de la neurofibromatosis de Von Recklinghausen*. Paed Anest 2002; 12: 374-379.
4. REYNOLDS M R, et al. *Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis Type 1*. The Lancet 2003; 361: 1552- 1554
5. RAFIA S. et al. *Gráficos de crecimiento de la población española con neurofibromatosis tipo 1*. REV NEUROL 2004; 38: 1009-12
6. BARTON B. et al. *Social skills of children with neurofibromatosis type1*. Dev Med Child Neurol 2004, 46: 553-563.
7. CUNHA, K. et al. *Neurofibromatosis type 1 with periodontal manifestation. A case report and literature review*. Br Dental J 2004; 196: 457-460
8. SZUDEK J. et al. *Analysis of Intrafamilial Phenotypic Variation in Neurofibromatosis 1 (NF1)*. Gen Epidemiol 2002; 23: 150-164
9. CHIMENTI, S. *A new insight into our understanding of neurofibromatosis type 1?* Euro Acad Dermatol and Vener 2004; 18: 261

10. OBERMOSER, G. et al. *Vasculopathy in Von Recklinghausen's neurofibromatosis-a diagnostic quandary*. J AM Acad Dermatol 2004; 50:S107-9
11. TAMER E. *Multiple nodular plexiform neurofibromas in a neurofibromatosis 1 family: a familial tendency? A case report and review of the literature*. Int J Dermatol 2003; 42: 357-358
12. LANGE, J. *Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 99: 464-70
13. SAPP, J. Philip. *Patología Oral y maxilofacial contemporánea*. España: Mosby; 1998.
14. HARTL, Daniel. Et al. *Essential Genetics*. 2nd Ed. Jones and Bartlett Publishers, USA, 1999.
15. REGEZI, Joseph. *Patología bucal*. México, Ed. MacGraw-Hill, 2000.
16. THOMA, KH. Et al. *Patología oral*. Barcelona: Salvat, 1973
17. BEKISZ O. Et al. *Diffuse but unilateral gingival enlargement associated with von Recklinghausen*. J Clin Periodontol 2000; 27: 361-365
18. REINHARD E. Friedrich. Et al. *Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings*. J Cranio-Maxillofacial Surg (2003) 31, 1-9
19. US National institutes of Health, National Cancer Institute of US: <http://www.cancer.gov>

20. Zhu, Yuan y Parada, Luis. Neurofibromin, a Tumor Suppressor in the Nervous System. *Exp Cell Research* 264, 19-28 (2001)
21. Girgert, R. y Schweizer, P. Regulation of expression of two different transcripts of the NF-1 gene in neuroblastoma. *J Neuro-Oncol* 31: 93-97, 1997.
22. Upadhyaya, M. et.al. Mutational and functional analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Hum Genet* (1997) 99: 88-92
23. Cowley, G. et. al. Genetic Variation in the 3' Untranslated Region of the Neurofibromatosis 1 Gene: Application to Unequal Allelic Expression. *Somatic Cell and Molec Genet*, Vol 24, No. 2, 1998, pp. 107-119