



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

NEUROFIBROMATOSIS: MANIFESTACIONES OROFACIALES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

GUSTAVO ADOLFO CAMARGO HERNÁNDEZ

TUTOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

ASESOR: C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO, D. F.

AÑO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dedicada a Pamela Hernández y Sergio Camargo; por el amor, cariño, confianza y apoyo que me han brindado a lo largo de mí vida y en especial en esta etapa de mí vida, en la cual he concluido mi carrera profesional, gracias a ustedes.

A Patricia Guzmán; porque fuiste pilar importante en esta etapa de mí vida, te agradezco el apoyo por este trabajo, y la confianza que haz depositado a lo largo de este tiempo.

A Alejandro Sánchez, Juan Guzmán y Patricia Martínez; por su confianza, además de interesarse y apoyarme.

A la Dra. Laura Baires; por la confianza y los conocimientos transmitidos, dentro y fuera de la facultad.

Gracias a la Dra. Luz del Carmen, Dr. Octavio Godínez, y en especial al C.D.E.P Fernando Tenorio; por su tiempo, ayuda para la realización de este trabajo de suma importancia para mí.

En especial a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Odontología, esa gran casa de estudios a la que formo parte y me siento parte y de la cual me siento orgulloso.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
I ASPECTOS ANATÓMICOS.....	6
1.1 Anatomía del sistema Nervioso.....	6
1.2 El sistema Nervioso central.....	6
1.3 Sistema Nervioso Vegetativo o Autónomo.....	9
1.4 Sistema nervioso simpático.....	10
1.5 Sistema Nervioso Parasimpático.....	11
1.6 Funciones.....	12
II LA PIEL.....	14
2.1 Histología.....	15
2.2 Epidermis.....	16
2.3 Dermis.....	17
2.4 Tejido Subcutáneo.....	17
2.5 Funciones.....	18
2.6 Anexos Cutáneos.....	19
2.6.1 Pelo.....	19
2.6.2 Glándulas.....	19
2.6.3 Uñas.....	20
III LA NEUROFIBROMATOSIS.....	21
3.1 Características de las neoplasias en los tejidos blandos.....	21
3.2 Neurofibromas.....	23
3.2.1 Cutáneo.....	26
3.2.2 Subcutáneo.....	26
3.2.3 Plexiforme nodular.....	27
3.2.4 Plexiforme difuso.....	28
3.3 Nombre y Sinonimia.....	31
3.4 Concepto.....	31
3.5 Definición.....	31
3.6 Generalidades.....	31
3.7 Antecedentes Históricos.....	32

3.8 Signos y Síntomas.....	34
3.9 Clasificación.....	35
3.10 Neurofibromatosis Tipo 1.....	36
3.11 Neurofibromatosis Tipo 2.....	39
3.12 Datos esqueléticos.....	42
3.13 datos neurológicos.....	43
3.14 Epidemiología.....	44
3.15Otras formas de neurofibromatosis.....	44
3.16 Alteración Genéticos.....	45
3.16.1 mutaciones del gen de la neurofibromina.....	47
3.16.2 dominancia del gen e la neurofibromina.....	48
3.16.3 defecto genético de la neurofibromatosis tipo II.....	50
3.17 Fisiopatogenia.....	51
3.18 Características Clínicas.....	51
3.19 Manchas Café con Leche.....	52
3.20 Efélides Axilares e Inguinales.....	53
3.21 Nódulos de Lisch.....	53
3.22 Gliomas Ópticos.....	54
3.23 Displasia Esfenoidal.....	55
IV MANIFESTACIONES OROFACIALES.....	56
4.1 Características Radiográficas.....	61
V DIAGNÓSTICO.....	64
5.1 Diagnóstico Diferencial.....	65
VI PRONÓSTICO COMPLICACIONES.....	68
VII REPERCUSIONES PSICOLÓGICAS.....	69
VIII TRATAMIENTO.....	74
8.1 Tratamiento Dental.....	75
CONCLUSIONES.....	76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE IMÁGENES.....	82

INTRODUCCIÓN.

El principal motivo de este trabajo es mostrar la información recopilada sobre la neurofibromatosis, genodermatosis autosómica dominante, caracterizada por manchas “café con leche” y neurofibromas, enfermedad poco conocida en México por ser considerada como rara, pero que tiene un impacto considerable tanto en el paciente, la familia y la sociedad en general.

En este trabajo se hace referencia a la etiología, prevalencia, manifestaciones clínicas tanto corporales como orofaciales; clasificación en la cual se van a caracterizar cada una de ellas en genética, patogenia y manifestaciones clínicas; repercusiones psicológicas, tratamiento, complicaciones, entre otras. Se habla de una prevalencia de 1:3000 habitantes; Se muestra un contexto general para su difusión, y alternativas de manejo de estos pacientes para que tengan una mejor calidad de vida.

El desempeño del cirujano dentista es de gran importancia, ampliando nuestro conocimiento y teniendo en cuenta que podemos brindar atención a estos pacientes, a pesar de la apariencia de las manifestaciones de la enfermedad.

Las manifestaciones de la neurofibromatosis son diversas, en cavidad bucal son poco frecuentes, de ahí la importancia de establecer oportunamente los diagnósticos diferenciales, que incluyen neoplasias, alteraciones metabólicas, las enfermedades del desarrollo y las lesiones asociadas a otros síndromes.

I. ASPECTOS ANATÓMICOS.

ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO.

Sistema nervioso central:

Está formado por el encéfalo en el cráneo y la médula espinal en el raquis. En él encéfalo residen todas las funciones superiores del ser humano, tanto las cognitivas como las efectivas. Está protegido en su parte superior por el cráneo y en la parte caudal por el canal o conducto vertebral. ^{1,2,3}

Consta de las siguientes partes:

- El encéfalo
 - El Cerebro
 - El Tronco del encéfalo
 - El Cerebelo
- La Médula espinal

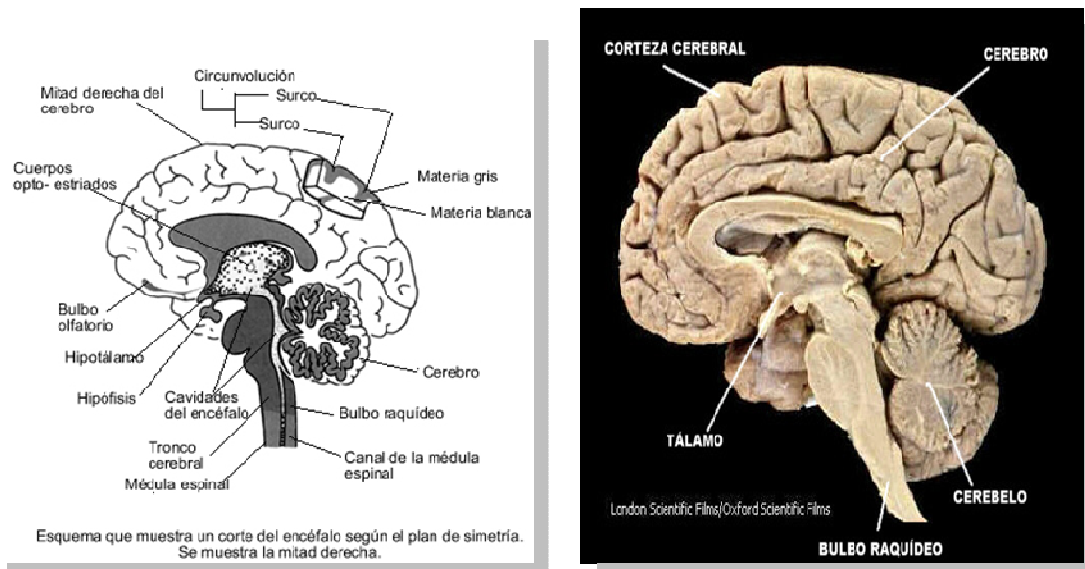
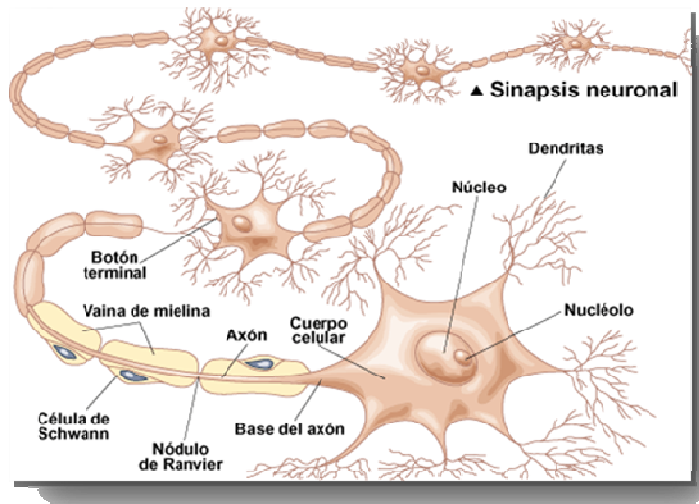


Fig. 1. Esquema y de los componentes del encéfalo.¹ **Fig. 2. Imagen de las partes del encéfalo.**²

Las neuronas son las unidades anatómicas elementales del sistema nervioso. Altamente especializadas en generar, transmitir y recibir señales, pues todas las células, están formadas por una membrana, que tienen unas prolongaciones que salen del cuerpo de la célula formando, en un punto las dendritas y en el otro el axón. ^{1,2,3}

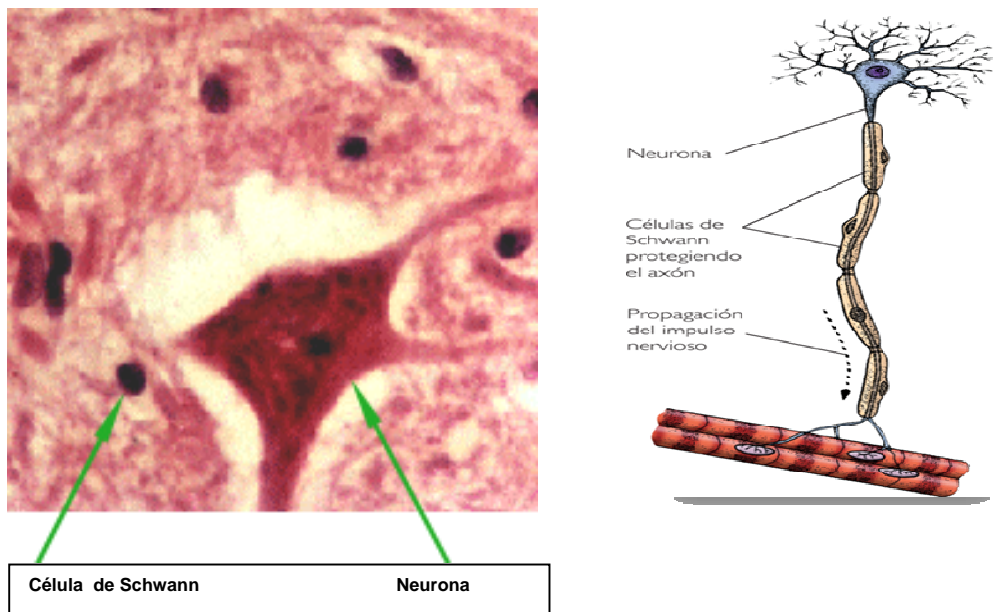


*Fig. 3. Imagen de la neurona, componente; la célula de shwann, e ilustración de la sinapsis neuronal.*³

Las dendritas son ramificaciones que se encuentran cerca del cuerpo de la célula y que reciben contactos sinápticos de otras neuronas. Como cada una de las extremidades de cada una de las ramas de cada dendrita puede recibir impulsos de muchas neuronas, una célula nerviosa es capaz de recibir información de varios cientos de células próximas o distales. ^{2,3,5}

El axón es una larga prolongación del cuerpo de la célula (puede llegar a tener hasta medio metro de longitud) que termina igualmente en unas ramificaciones a través de las cuales la neurona se puede comunicar con otras células (que no tienen porqué ser necesariamente neuronas, sino que pueden ser, por ejemplo, las células de un músculo). Como las señales que se transmiten por los axones son señales eléctricas y dado que la longitud del axón es enorme (en comparación con la milésima de milímetro que puede tener el cuerpo de una neurona),

contienen una envoltura aislante que las rodea completamente. Este aislante está formado por una serie de células llamadas **células de Schwann** que se enrollan alrededor del axón como una cinta aislante alrededor de un cable, formando varias capas. Las **células de Schwann** en los nervios periféricos contienen la mielina, que impide que las señales eléctricas pierdan fuerza a medida que se alejan del cuerpo de la neurona. ^{2,3,5}



Figs. 4, 5. Imágenes de una neurona y una célula de Schwann. ^{4,5}

Una fibra nerviosa miélica es aquella que está rodeada por una vaina de mielina. La vaina de mielina no forma parte de la neurona sino que está constituida por el tejido de sostén. En el sistema nervioso central, la célula de sostén es el oligodendrocito; en el sistema nervioso periférico se denomina célula de Schwann. ^{2,3,5}

Además de las células de Schwann, los oligodendrocitos o células de la glía también recubren con mielina las neuronas, estas células están localizadas dentro del sistema nervioso central. Sin embargo, a diferencia de las primeras, los oligodendrocitos pueden recubrir con mielina los axones de más de una neurona, formando un entramado de sostén para las neuronas. ^{1,2,3}

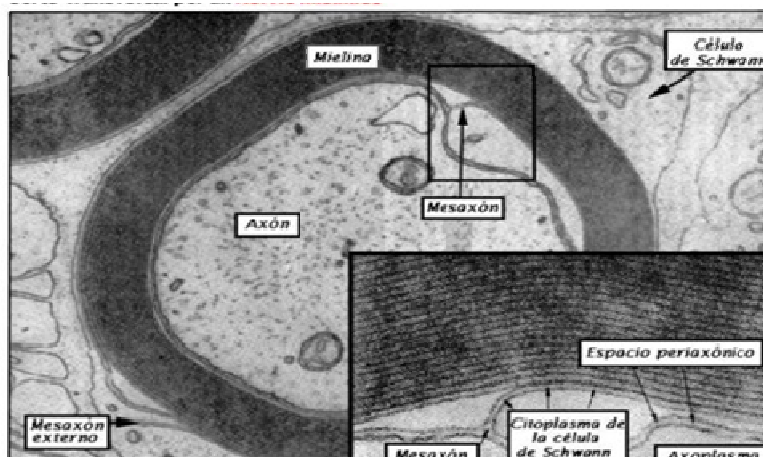


Fig. 6 . Imagen de corte transversal de un nervio mielinico, además de componentes neurologicos.⁶

Los axones y las fibras nerviosas se agrupan en fascículos dentro del sistema nervioso central, y los nervios fuera del sistema nervioso central. Las fibras nerviosas forman los nervios sensitivos que desde la periferia envían información hasta el cerebro y la médula espinal.^{2,3,5,6}

Sistema nervioso vegetativo o autónomo:

El sistema nervioso autónomo regula la actividad de los músculos lisos, del corazón y de algunas glándulas. Casi todos los tejidos del cuerpo están inervados por fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo, distinguiéndose dos tipos de fibras: las viscerosensitivas (aférentes) y las visceromotoras y secretoras (eferentes). Las neuronas de las fibras sensitivas se reúnen en los ganglios espinales, mientras que las fibras eferentes forman grupos esparcidos por todo el cuerpo, en los llamados ganglios autonómicos. Estos ganglios dividen las vías nerviosas en dos secciones denominadas pre-gangliónicas y post-gangliónicas, siendo diferentes las fibras que constituyen dichas vías. Las fibras pregangliónicas son fibras mielinizadas, mientras que las fibras postgangliónicas son amielínicas. La función del sistema nervioso autónomo es la de regular la actividad de los órganos, según cambian las condiciones internas y del medio ambiente. Para ello,

dispone de dos mecanismos antagónicos, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático.^{2,3,5,6}

Sistema nervioso simpático:

El sistema nervioso simpático es estimulado por el ejercicio físico ocasionando un aumento de la tensión arterial, de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria dilatación de las pupilas, piloerección en todo el cuerpo. Al mismo tiempo, se reduce la actividad peristáltica y la secreción de las glándulas intestinales. El sistema nervioso simpático es el responsable del aumento de la actividad en general del organismo en condiciones de emergencia. Sus ganglios están próximos a la medula espinal y lejos de los efectores.^{2,3,5,6}



Fig. 7. Sistema Simpático: Se encarga de activar al organismo, por lo que incrementa el gasto de energía y suele funcionar durante el día.⁷

En resumen, el sistema nervioso autónomo consiste en un complejo entramado de fibras nerviosas y ganglios que llegan a todos los órganos que funcionan de forma

independiente de la voluntad. El sistema nervioso simpático favorece el estado de alerta y la respuesta para la acción.^{2,3,5,6}

Sistema nervioso parasimpático:

Está formado por algunos pares craneales incluyendo el III, VII, IX, X y las fibras originadas en niveles sacros de la médula espinal. Por lo tanto, este sistema frecuentemente se denomina la división craneosacra del sistema nervioso central. En la división parasimpática las fibras pregangliónicas son largas y las posganglionares son cortas ya que los ganglios están en la proximidad o dentro de los órganos efectores.^{2,3,5}

NERVIOS CRANEALES.

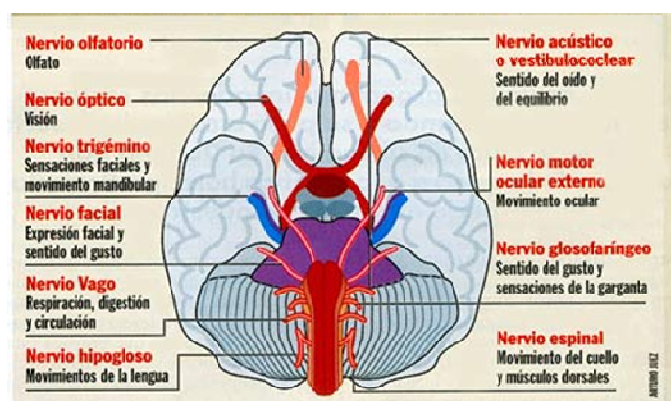
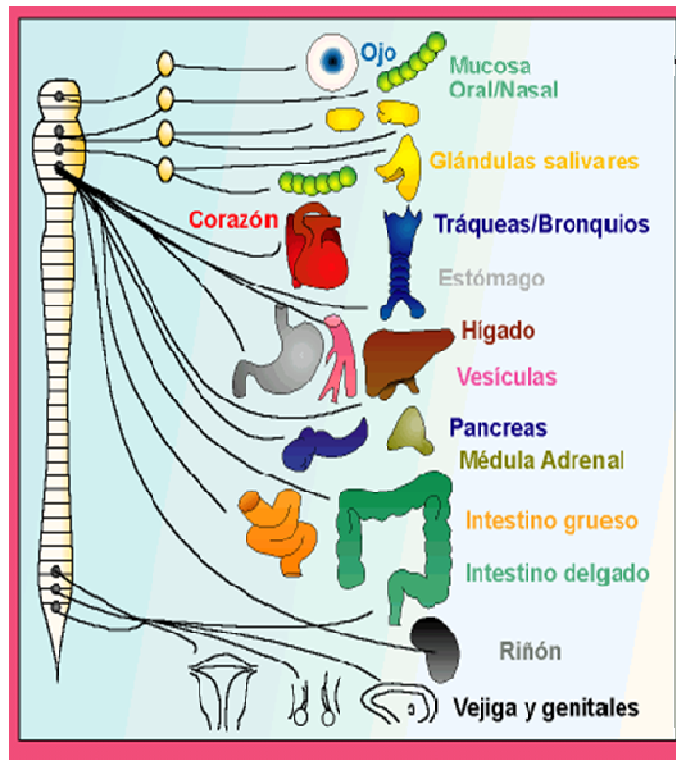


Fig. 8. Imagen del origen de los pares craneales.⁸

El sistema parasimpático está relacionado con todas las respuestas internas asociadas con un estado trofotrófico de relajación, por ejemplo, provoca la contracción de pupilas, facilita la digestión de los alimentos, disminuye la frecuencia cardíaca, favorece el estado de sueño.^{2,3,5}



*Fig. 9. Sistema Parasimpático: Produce los efectos contrarios al simpático, es decir, relaja el organismo, disminuye el consumo de energía y suele funcionar por la noche.*⁹

Funciones:

La función del sistema nervioso es la regular la función de los órganos, según cambian las condiciones medioambientales. Regula las funciones internas del organismo con objeto de mantener el equilibrio fisiológico. Controla la mayor parte de la actividad involuntaria de los órganos y las glándulas, tales como el ritmo cardíaco, la digestión o la secreción de hormonas etc.^{2,3,5}

Las principales funciones que regula son:

Funciones integrativas: debido a que en la médula se encuentran los centros donde se integran los reflejos.^{2,3,5}

Funciones sensitivas: transmite información desde la periferia hasta el cerebro (sensibilidad del tacto, dolor, temperatura, posición de nuestro cuerpo en el espacio).^{2,3,5}

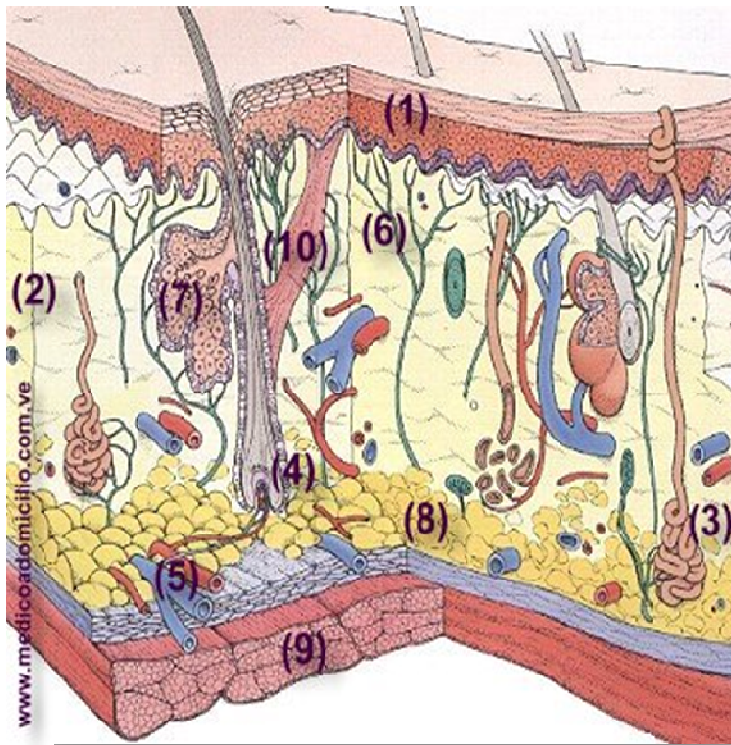
Funciones motoras: conduce desde el cerebro hacia los músculos impulsos que controlan los movimientos (extremidades superiores e inferiores, músculos respiratorios abdominales).^{2,3,5}

Funciones vegetativas: regula el funcionamiento de órganos como la vejiga, el intestino y los órganos sexuales.

II. LA PIEL.

La piel es el órgano más grande del cuerpo. Si se distendiera, abarcaría un área aproximada de 1.6 m². Es un órgano que forma una cubierta protectora y flexible sobre el exterior del cuerpo, en forma de una membrana gruesa, resistente y flexible, que recubre todo el cuerpo y que a nivel de los orificios naturales, se continúa insensiblemente con las mucosas. La piel es continua, lisa, suave, resistente, flexible, elástica, extensible tersa y húmeda, éstas son algunas de sus características que varían de una persona a otra. Así como el color varia según la región, también puede haber variaciones en cuanto al grosor, la textura y el aspecto de la piel, según cada individuo y las actividades que este desempeñe.^{6,7,8}

LAS CAPAS Y ESTRUCTURAS DE LA PIEL.



1 *Epidermis.*

2 *Dermis.*

3 *Glándula sudorípara.*

4 *Folículo piloso.*

5 *Vasos sanguíneos: Venas y arterias.*

6 *Nervios y terminaciones nerviosas.*

7 *Glándula sebácea.*

8 *Tejido celular subcutáneo.*

9 *Capa muscular (no pertenece a la piel).*

10 *Músculo piloerector.*

Fig. 10. Capas y estructuras de la piel.¹⁰

Está compuesta por dos capas superpuestas, *epidermis* y *dermis*, separadas entre sí por una membrana basal y de la fascia o tejidos más profundos, por el tejido celular subcutáneo. En la dermis se encuentran los vasos sanguíneos, los nervios y las terminaciones nerviosas, las glándulas sudoríparas y sebáceas, así como los folículos pilosos. La piel es un órgano vital, que refleja la edad y el estado de salud, muestra afecciones generales a través de signos como la inflamación la ictericia, la cianosis, y la fiebre entre otras.^{6,7,8}

La piel se divide en tres estratos: ^{6,7,8}

- La Epidermis
- La Dermis
- La Hipodermis

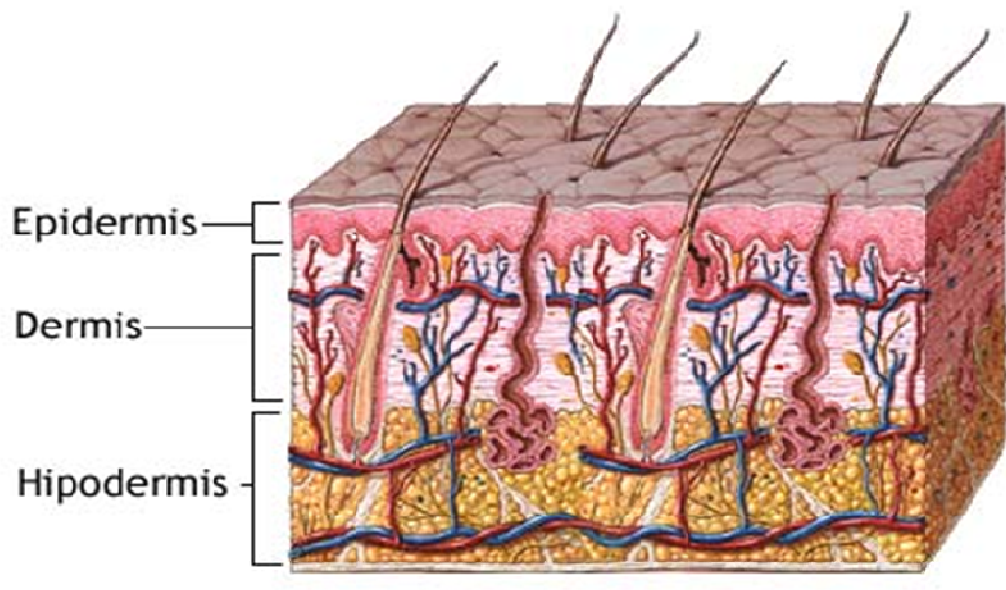


Fig. 11. Imagen de las tres capas de la piel.¹¹

La Epidermis:

En la epidermis se localizan queratinocitos, que se encuentran, formando varias capas; a lado de estas células se encuentran:

- los melanocitos, que dan la pigmentación a la piel y a las mucosas, y están presentes en el estrato basal. ^{6,7,8}

-las células de Langerhans, que modulan la queratinización y actualmente se les relaciona con la inmunidad y tienen capacidades fagocitarias. Además se encuentran los mecanorreceptores o células de Merckel. ^{6,7,8}

Las capas de la epidermis son, de la profundidad a la superficie:

- El Estrato basal se compone de células cubicas, ubicadas sobre la membrana basal, su citoplasma demuestra la presencia de tonofibrillas, además que las células de dicho estrato se relaciona por la unión desmosómica, además de anclarse a la membrana basal por uniones hemidesmosómicas. ^{6,7,8}
- El Estrato Espinoso conformado por células poliédricas con núcleos redondos y el citosol es de características basofílicas. Tiene un mayor contenido de tonofibrillas que las del estrato basal; y presentan actividad mitótica. ^{6,7,8}
- El Estrato Granuloso se compone de 4 a 5 capas de células aplanadas, el citosol contiene gránulos basófilos denominados gránulos de queratohialina. ^{6,7,8}
- El Estrato Lúcido se distingue por tener una zona celular muy delgada de características eosinófilas. Sus células contienen eleidina. Los núcleos comienzan a degenerar en las células externas del estrato granuloso y desaparecen en el estrato lúcido. ^{6,7,8}

- El Estrato Córneo de células planas queratinizadas anucleadas, compuestas por escamas llenas de queratina también llamadas células córneas. Esta capa se distingue como la más gruesa, y depende de la zona anatómica comparada, además es eosinófila.^{5,6,7,8}

La Dermis:

Es una capa de tejido conectivo irregular denso, en la cual se encuentra una gran abundancia de fibras de colágeno y fibras elásticas que se disponen de forma paralela y que le dan a la piel y mucosas la consistencia y elasticidad característica del órgano.^{5,6,7,8}

Histológicamente se divide en dos capas:

- Estrato Papilar: Compuesto por tejido conectivo laxo, fibras de colágeno tipo III, y asas capilares.^{6,7,8} Estrato Reticular: Compuesto por tejido conectivo denso, fibras de colágeno tipo I, fibras elásticas, en donde se encuentran microscópicamente mastocitos, reticulocitos y macrófagos. En su porción inferior se observa una capa de músculo liso que conforma al músculo piloerector. En la piel facial existe musculatura de tipo estriado en donde hay fijación de los músculos de la mímica en la dermis.^{5,6,7,8}

En la dermis se hallan los siguientes componentes:^{6,7,8}

- El folículo piloso.
- El músculo piloerector.
- Las Terminaciones nerviosas aferentes que llevan información sensorial.
- Las Glándulas sebáceas.
- Los Vasos sanguíneos y linfáticos.

La Hipodermis o tejido subcutáneo:

Es un estrato de la piel que está compuesto de tejido conjuntivo laxo y adiposo, lo cual le da funciones a la piel de regulación térmica y de movimiento a través del

cuerpo como el que se ve cuando estiramos la piel de nuestro antebrazo hacia arriba, si no tuviera este tipo de tejido sería imposible movernos.^{5,6,7,8}

Los componentes propios que integran al tejido subcutáneo son:^{7,8}

-Los ligamentos cutáneos. Formados principalmente por fibras de colágeno y sustancia fundamental que dan resistencia, cohesión y elasticidad a la piel.⁸

-Los nervios cutáneos: la inervación está dada por nervios sensitivos que nacen a partir del encéfalo y de la médula espinal formando terminaciones libres en la hipodermis, dermis y epidermis.⁸

-La grasa. Es producto de las glándulas sebáceas, que interviene en la lubricación de la piel.⁸

-Los vasos sanguíneos y linfáticos: Estos forman plexos cutáneos, la mayor parte de estos vasos son capilares, formados por una simple capa endotelial, rodeados por histiocitos. Del plexo subpapilar parten los capilares arteriales que llegan al fondo de las papilas donde se convierten en capilares de retorno. A partir de estos capilares se realiza la nutrición de la epidermis. Los linfáticos no se comunican con los vasos dérmicos, están constituidos por la fusión de numerosos lagos situados en las células espinosas y los fascículos conjuntivos y forman también plexos y subdérmicos.⁸

Funciones:

Sus funciones son múltiples y de gran importancia:

- Es la principal barrera de defensa contra gérmenes y otros factores externos.⁷
- Interviene en el control de la temperatura corporal.⁷
- En ella es donde comienza el tacto y sensibilidad, somática vital y gnóstica.

Anexos cutáneos:

El Pelo. Es una excrecencia epidérmica incluida en la dermis o hipodermis, tiene un tallo libre rodeado por varias capas de vainas cilíndricas de células; el extremo terminal del folículo piloso forma el bulbo piloso compuesto por una papila de tejido conectivo y la raíz del pelo; las capas concéntricas del folículo piloso son: ⁷

- A) La Vaina de tejido conectivo.
- B) La Membrana vítrea.
- C) La Vaina radicular externa.
- D) La Vaina radicular interna.
- E) La Cutícula del pelo.
- F) La Corteza.
- G) La Médula.

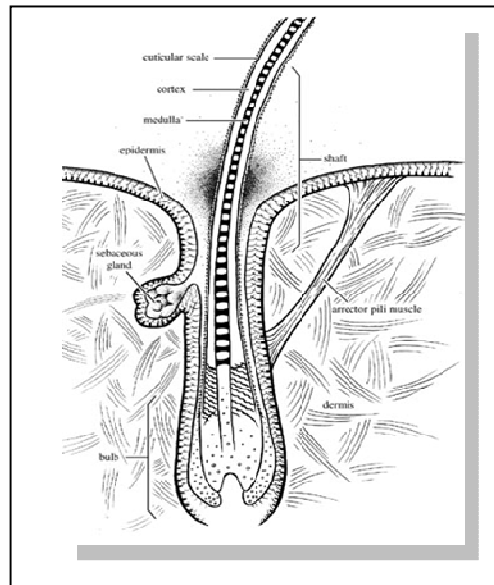


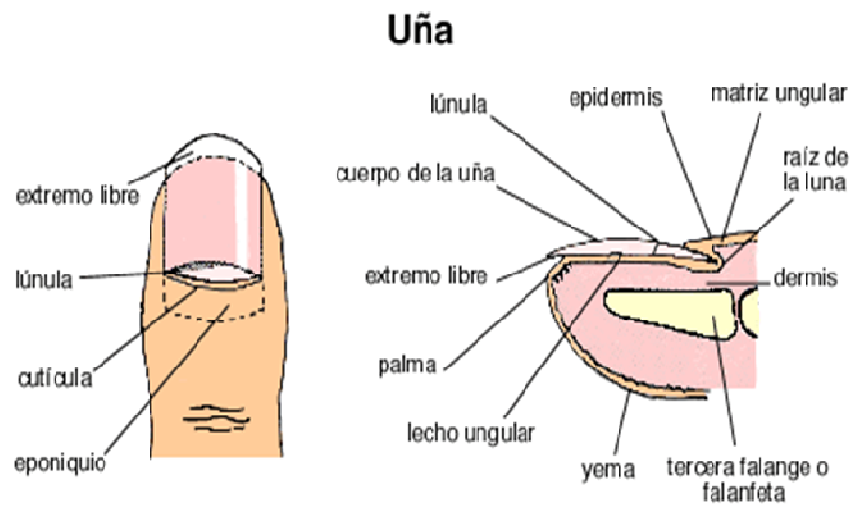
Fig. 12. Imagen del folículo piloso. ¹²

Las Glándulas sebáceas. Forman sáculos asociados con los folículos pilosos; son glándulas holocrinas alveolares ramificadas productoras de sebo, las secreciones son vertidas en el cuello del folículo piloso a través de conductos cortos y gruesos. Las células basales son regeneradoras de las glándulas sebáceas ^{6,7,8}

Músculo erector del pelo. Son haces de células musculares lisas que se extienden desde el folículo piloso hasta la capa capilar de la dermis, sostienen la glándula sebácea. ^{6,7,8}

Glándulas sudoríparas. Son glándulas tubulares simples arrolladas, contiene células oscuras y células claras con canalículos intercelulares. ^{6,7,8}

La Uña. La placa ungueal córnea se ubica en el lecho ungueal, está limitada lateralmente por la pared ungueal cuya base forma el surco lateral de la uña; el eponiquio (cutícula) se ubica por encima de la placa ungueal mientras que el hiponiquio está por debajo del extremo libre de la placa ungueal.^{6,7,8}



*Fig. 13. Imagen de la uña y sus partes.*¹³

III. NEUROFIBROMATOSIS.

Características de las neoplasias de los tejidos blandos.

Embriogénesis y anatomía normal del sistema nervioso periférico puede definirse de manera simplista como un tejido nervioso fuera del cerebro y de la medula espinal, es un sistema extenso que incluye nervios somáticos y autónomos, receptores terminales y estructuras de sostén. Se desarrolla cuando los axones que se encuentran cercanos entre sí, crecen fuera del tubo neural y son revestidos gradualmente por células de Schwann. Algunos afirman que se origina directamente del tubo neural, mientras que otros insisten en que se originan en la cresta neural, es un grupo de células que se ubican en los bordes del primitivo canal neural y por debajo del ectodermo del embrión en desarrollo. Todas las evidencias hasta la fecha avalan su derivación de la cresta neural.⁹

Los troncos nerviosos periféricos mayores se forman por fusión y luego ramificación de los nervios espinales segmentarios (raquídeos) y por ende, a menudo contienen mezcla de elementos sensitivos, motores, somáticos y autónomos.⁹

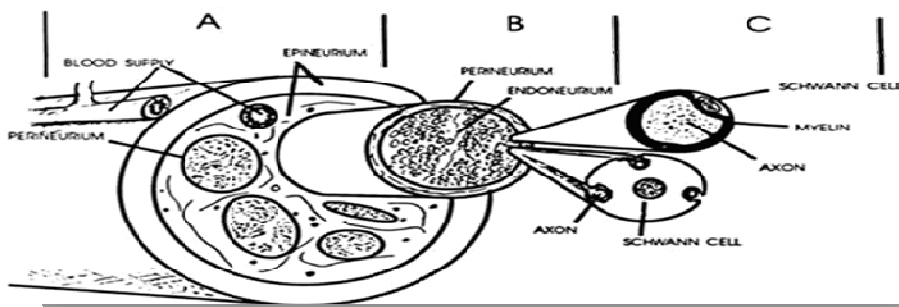
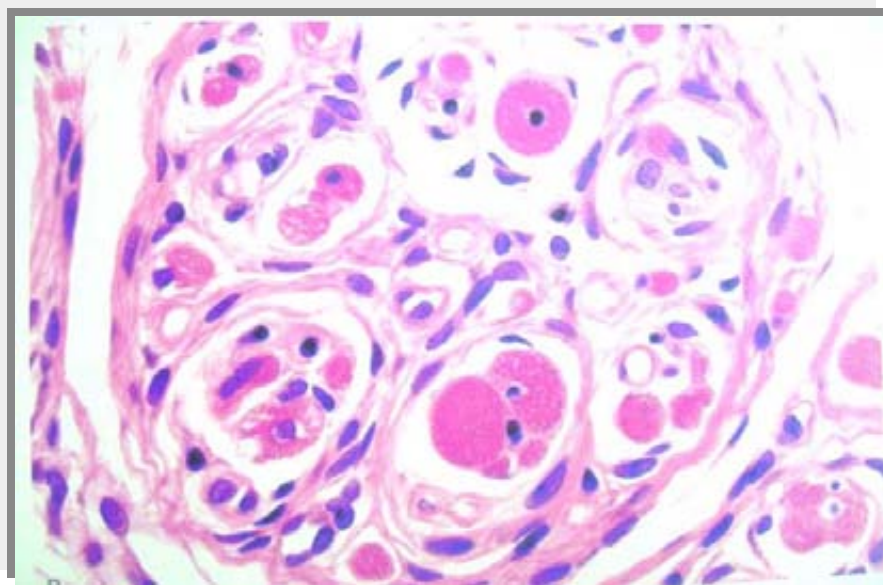


Fig. 14. Imagen de los componentes de una fibra nerviosa.¹⁴

En el nervio totalmente desarrollado, una capa de tejido conectivo o epineuro rodea todo el tronco nervioso, la unidad de tejido conectivo mas pequeña del

nervio es el endoneurio, una intrincada red de colágeno, vasos sanguíneos y fibroblastos que rodea a cada fibra nerviosa.⁹

La porción externa del nervio llamado perineuro, consiste en capas de tejido conectivo, mientras que la porción interna está representada por una vaina de varias capas de células aplanadas dispuestas concéntricamente. Estas células se denominan fibroblastos perineurales y epitelio perineural.⁹

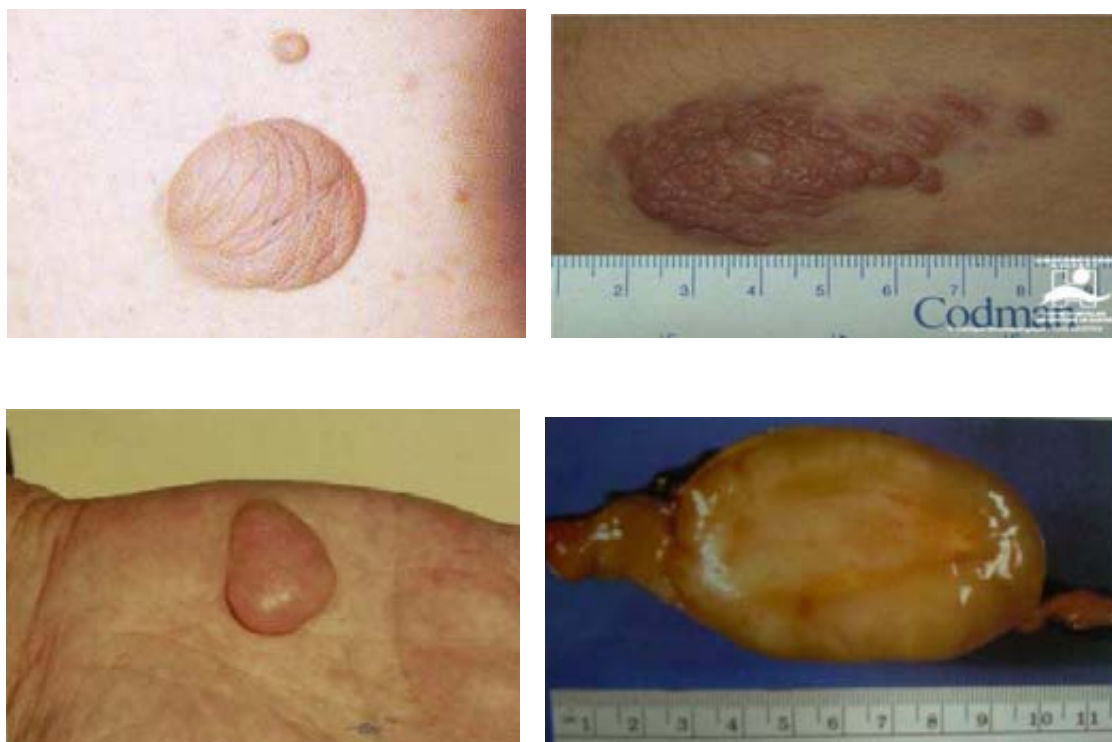


*Fig. 15. Corte histológico de un fibra nerviosa, en donde se aprecian los componentes de al fibra nerviosa.*¹⁵

Los síndromes neurocutáneos constituyen un grupo de enfermedades que afectan al sistema nervioso y a la piel. Otros órganos, en especial los ojos, aunque también órganos viscerales internos, se ven afectados. Se ha realizado un considerable progreso sobre la base genética de estas enfermedades más frecuentes, y es de esperar que la investigación en curso genere más conocimientos sobre estas enfermedades. En algunos síndromes se tiene mayor interés debido a su herencia autosómica dominante como ocurre en la neurofibromatosis, su elevada tasa de mutaciones espontaneas y sus diferentes manifestaciones clínicas.^{1,4}

Los Neurofibromas:

Dado que la mayoría son lesiones superficiales de la dermis o del tejido celular subcutáneo, se encuentran distribuidos regularmente en la superficie corporal. Crecen lentamente como nódulos asintomáticos o que producen pocos síntomas. Algunos de estos síntomas son más molestos que las propias lesiones. Se han descrito casos de prurito generalizado o localizado en el área de neurofibromas de aparición reciente. ^{1,4,5,9,10,11}



Figs. 16, 17, 18,19. Imágenes de neurofibromas. ^{16,17,18,19}

El neurofibroma, contienen células mas estrechamente relacionadas con la célula de Schwann normal. Esta célula no solo sirve para producir y mantener la mielina, sino que también puede producir colágeno en ciertas circunstancias. Así, en un sentido, la potencialidad de la célula de Schwann normal es equiparada con la de las células de los tumores de la vaina nerviosa. ^{1,4,9,10,11}

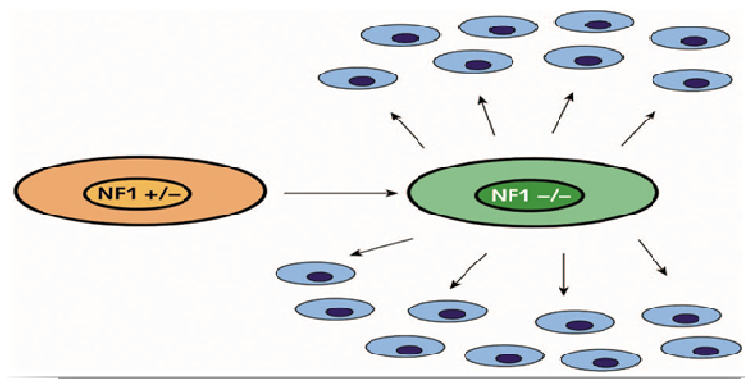


Fig. 20. Formación de neurofibroma.²⁰

Las células de Schwann a causa de una mutación de la neurofibromatosis tipo uno, estas células proliferan y además atacan a otras células incluyendo fibroblastos células pediculares y atrás células más ocasionando una gran proliferación y crecimiento de la lesión. 20

El reciente énfasis en las células perineurales (epitelio perineural) sugiere que esta célula especializada también puede contribuir a la formación del neurofibroma.⁹

Los neurofibromas casi siempre afectan a la piel y pueden manifestarse como nódulos cutáneos o subcutáneos o lesiones localizadas en los tejidos más profundos. Los neurofibromas varían según su contenido de células, de mucina y colágeno. En su forma mas característica, el neurofibroma contiene haces entrelazados de células fusiformes con un núcleo oscuro ondulado. Las células están íntimamente ligadas con haces filamentosos de colágena y cantidades de pequeñas a moderadas, de material mucoide, que separa las células y la colágena. El estroma del tumor está infiltrado por algunos mastocitos, linfocitos y rara vez células xantomatosas. Menos frecuente, el neurofibroma es muy celular y consiste en células de Schwann dispuestas en una matriz de colágena mas uniforme, carente de sustancias mucinosas, son neoplasias benignas derivadas de las vainas nerviosas y están compuestas por, fibras nerviosas, fibroblastos, elementos vasculares, mastocitos y una matriz mixoide.^{9,10,11}

Como regla, los neurofibromas congénitos tienden a ser muy vascularizados e invasores y son en particular prominentes en las regiones orbitaria, periorbitaria y cervical. Se acompañan a menudo de hipertrofia de un segmento corporal.²

En estos tumores, las células pueden estar dispuestas en fascículos, espirales o incluso con un patrón verticilado. Habitualmente pueden mostrar pequeños cilindroejes (neuritas). Menos común, estos tumores pueden ser mixoides, además de que éstos pueden confundirse fácilmente con mixomas, esta forma de tumores se presenta más comúnmente en las extremidades.^{1,4,9,10,11,12}

Si bien durante la niñez los tumores son escasos, la cantidad de neurofibromas tiende a aumentar alrededor de la pubertad, en los pacientes, de uno y de otro género y durante el embarazo.¹⁰

Los neurofibromas derivan de las células neuroides de sostén de la cresta neural, dentro del sistema nervioso central, periférico, o autónomo. Los crecimientos celulares anormales pueden ser de varios tipos.^{2,4,7,9,10,11,}

Los neurofibromas múltiples representan un rasgo característico de los pacientes con neurofibromatosis, la cantidad y el tamaño a veces sorprendentes de estas lesiones condujeron a la denominación inicial de neurofibromatosis.¹⁰



Fig. 21. Imagen de un paciente con neurofibromas múltiples neurofibromatosis tipo uno.²¹

Existen cuatro tipos distintos de neurofibromas:

-Neurofibromas cutáneos: afectan la piel y se mueven con ella. Estas lesiones son crecimientos celulares anormales, son blandos de color similar al de la piel, además de ser asintomáticos. ^{2,4,7,10,11,12,}



Fig. 2. Lesiones cutáneas. Neurofibromas.

Figs. 22,23. Neurofibromas cutáneos. ^{22,23}

Estas lesiones representan el riesgo de las neoplasias más frecuentes, pero histológicamente es el menos característico, porque son lesiones, esencialmente idénticas que ocurren en forma solitaria sin que se presente neurofibromatosis NF1 y pueden aparecer entre los 4 y 5 años de edad. Típicamente estas neoplasias se ubican en la dermis y en el tejido celular subcutáneo, pero pueden localizarse en tejidos blandos profundos. En contraste pueden invaginarse en el interior del defecto dérmico subyacente cuando se aplica una presión leve con el dedo (ojal de botón); este signo permite diferenciar los neurofibromas cutáneos de otros crecimientos celulares anormales superficiales como los lipomas múltiples. Las consecuencias clínicas de los neurofibromas consisten en alterar la estética biológica y en aproximadamente un 10% se presenta prurito de grado variable. ^{1,5,10}

-Neurofibromas subcutáneos: que son también múltiples, adoptan dos formas:
a) nódulos definidos, firmes y unidos a un nervio. ²

b) proliferación de tejido subcutáneo, que alcanza algunas veces un tamaño enorme.²



Figs. 24,25. Neurofibromas subcutáneos.^{24,25}

Son crecimientos celulares anormales frecuentemente dolorosos localizados en la profundidad de la dermis.^{12,13,14,15,16}

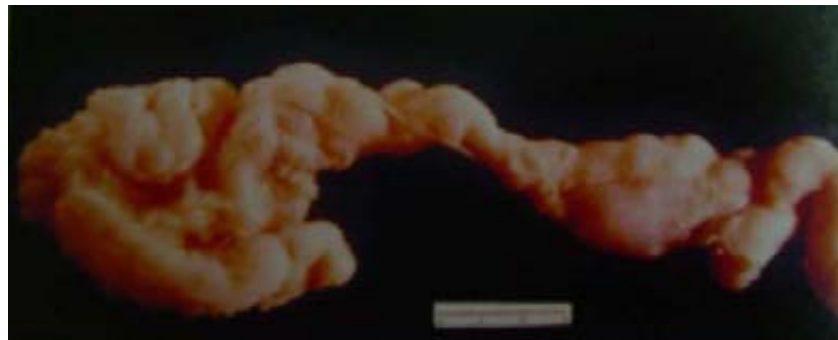
Histológicamente estos crecimientos celulares anormales no difieren de los neurofibromas solitarios y abarcan un espectro que va del crecimiento celular anormal altamente celular altamente mixoide. Puede haber transformación maligna, pero es más común en las lesiones profundas. Es necesario que haya actividad mitótica para que se produzca un cambio maligno, porque puede observarse pleomorfismo nuclear en lesiones benignas.⁹

Estas lesiones pueden variar de tamaño desde 3 a 8 milímetros de diámetro. Aproximadamente un 20% de los pacientes con NF1 presentan como mínimo un neurofibroma subcutáneo y alrededor de una cuarta parte de este porcentaje los pacientes tienen graves problemas como consecuencia de la lesión.¹⁰

-Neurofibromas plexiformes nodulares: consisten en una red de neurofibromas subcutáneos grandes, estos tumores aparecen simplemente como nódulos mal definidos y estas lesiones pueden palparse como nódulos firmes, por lo general

son dolorosos a lo largo de los plexos nerviosos o de las raíces nerviosas dorsales.^{10,12,13,14}

Algunos consideran al neurofibroma plexiforme como virtualmente exclusivo de esta enfermedad. Esto se explica cuando el neurofibroma plexiforme involucra un nervio mayor y lo distorsiona y la convierte en una masa retorcida que se compara con una “bolsa de gusanos”.⁹



*Fig. 26. Pieza quirúrgica de neurofibroma plexiforme nodular.*²⁶

Los neurofibromas que se extienden a través de los agujeros vertebrales pueden provocar deformaciones vertebrales, escoliosis, colapsos vertebrales y compresión radicular y medular con severas secuelas neurológicas resultantes; el compromiso de las raíces nerviosas dorsales y los nervios mayores puede estar asociado con dolor intenso y grave compromiso neurológico.^{10,12}



Figs. 27, 28. Neurofibromas plexiformes nodulares.^{27,28}

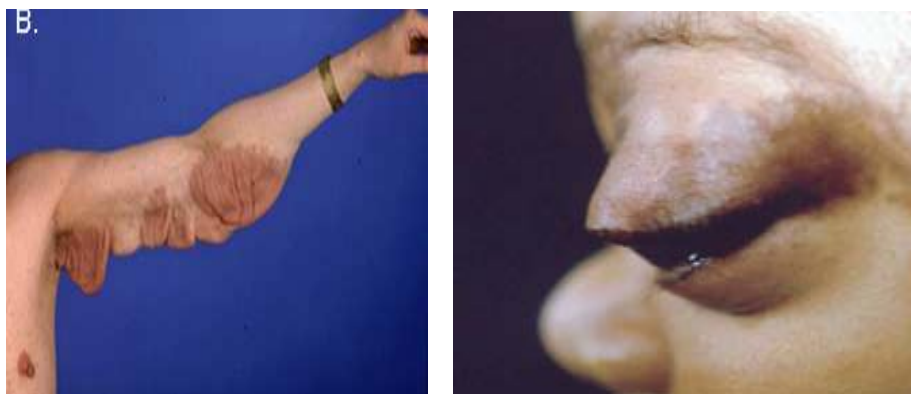
Neurofibromas plexiformes difusos o también conocidos como paquidermatocele, elefantiasis neuromatosa, tumor real.²

Estas lesiones casi siempre son de origen congénito (aunque no siempre inmediatamente visibles).es una forma poco común pero diferente de neurofibroma que se presenta principalmente en niños en la segunda infancia y adultos jóvenes. Los neurofibromas plexiformes difusos están muy vascularizados y pueden abarcar a todas las capas de la piel, la fascia inmediatamente vecina y los tejidos más profundos; en ocasiones estos neurofibromas reemplazan un segmento completo de tejido muscular, erosionan estructuras óseas e infiltran órganos viscerales, surgen más a menudo en la cara, la piel cabelluda, el cuello y el tórax, pudiendo ocasionar deformidades que afectan la estética del cuerpo.

10,12,13,14,15



Figs. 29, 30. Neurofibromas plexiformes difusos.^{29,30}



Figs. 31, 32. Neurofibromas plexiformes difusos.^{31,32}

Clínicamente este tumor es más común en la cabeza y el cuello y se presenta como una placa exofítica en piel. En el corte histológico, todo el tejido celular subcutáneo entre la fascia superficial y la dermis está engrosado por tejido grisáceo firme.^{9,17}

Una manifestación generalmente asociada con los neurofibromas plexiformes, es la hipertrofia localizada o segmentaria de los tejidos conectivos vecinos, lo que incluye un aumento en el tamaño del hueso subyacente. A menudo se acompaña de hiperpigmentación e hipertricosis de la piel; el compromiso de los órganos viscerales, asociados con los neurofibromas plexiformes difusos, puede conducir a complicaciones diversas como constipación, hemorragia y obstrucción intestinal.^{9,10,17}



Figs. 33, 34. Neurofibromas plexiformes ocasionan la hipertrofia de órganos adyacentes.^{33,34}

Nombre y Sinonimia:

Neurofibromatosis Múltiple, Enfermedad de von Recklinghausen, Neurofibromatosis clásica Neurofibromatosis Periférica Típica, y Genodermatosis mesoectodérmica autosómica dominante.^{1,10,13}

Concepto:

Este padecimiento también se incluye entre las facomatosis; el termino lo utilizo por primera vez Van der Hoeve. Facoma deriva del termino griego *phakos*, lente u ojo, aunque también significa peca o mancha.¹

Esta entidad incluye una serie de malformaciones que se manifiestan tanto en el sistema nervioso como en otras partes del organismo, particularmente en la piel.
1,4,5,12,18,19

Definición:

Es una genodermatosis autosómica dominante del ectomesenquima, caracterizada por máculas hipercrómicas, neurofibromas, y eventuales trastornos neurológicos, viscerales, endocrinos, óseos y psicologicos.^{5,9,10,12,18}

Generalidades:

Las neurofibromatosis abarcan un grupo heterogéneo de trastornos genéticos asociados con manifestaciones clínicas cutáneas, y del sistema nervioso. Desde una perspectiva clínica se han identificado como mínimo dos trastornos dominantes autosómicos diferentes, con rasgos que en alguna medida se superponen. El tipo de neurofibromatosis (NF) más frecuente es el tipo 1 (NF1) (85% de los casos), el cual debe ser diferenciado del tipo 2 (NF2) (10% de los casos). En los estudios de biología molecular se ha confirmado que estas dos condiciones difieren en su componente genético: la NF1 es la manifestación de un defecto del gene NF1 localizado en el cromosoma 17, y la NF2 es una consecuencia de un defecto del gene NF2 localizado en el cromosoma 22.
18,19,20,21,22

En la actualidad el diagnóstico de ambas neurofibromatosis se basa en los criterios clínicos establecidos en el Instituto Nacional del consenso de salud y desarrollo de neurofibromatosis (*National Institutes of Health Consensus Development conference on neurofibromatosis*), estos criterios fueron establecidos en 1987. ^{1,10,18}

La neurofibromatosis es un proceso patológico dinámico con manifestaciones físicas que a menudo aparecen en el momento del nacimiento y se tornan más evidentes con el transcurso del tiempo. ^{18,19,20,21,22}

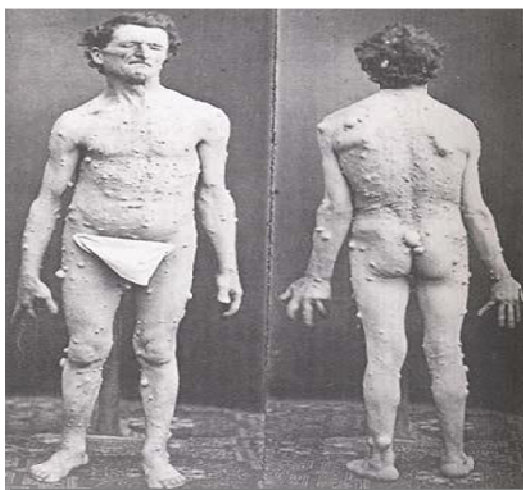


Fig. 35. Imagen de un paciente con neurofibromas múltiples característicos de la neurofibromatosis tipo uno. ³⁵

Antecedentes Históricos:

La primera constancia histórica de la neurofibromatosis quedó reflejada en una estatua, que data de la época helénica. Se conocen también grabados medievales en madera, ilustraciones renacentistas y descripciones en la literatura decimonónica que presuntamente retratan a personas que padecieron neurofibromatosis. Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Tilesius en 1793, a la que denominó *molluscum fibrosum*,¹ posteriormente Daniel Von Recklinghausen, realizó la primera descripción sistemática de este síndrome en 1882. ^{1,10}



*Fig. 36. Daniel Von Recklinghausen.*³⁶

Lamentablemente y debido a errores en el diagnóstico, la neurofibromatosis fue considerada idéntica a la “enfermedad del hombre elefante”, lo que provocó una angustia desmedida en las personas afectadas por la neurofibromatosis. El diagnóstico post mortem de John Merrick, el “hombre elefante”, reveló que en realidad padecía un trastorno llamado síndrome de Proteo.¹⁰

El Síndrome De Proteo

(Enfermedad del Hombre Elefante)

Es un Síndrome de malformación hamartoneoplásica de etiología incierta caracterizado por gigantismo parcial de las manos y/o los pies, asimetría de las extremidades, hiperplasia plantar, hemangiomas, lipomas, linfagiomas, nevos epidérmicos, macrocefalia, hiperostosis craneal, y crecimiento exagerado de los huesos largos. John Merrick, el paciente que en vida recibió el sobre nombre de el hombre elefante padecía el síndrome Proteo enfermedad, con características similares a la neurofibromatosis.¹⁰

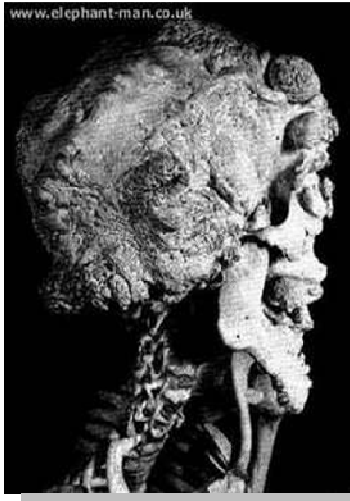
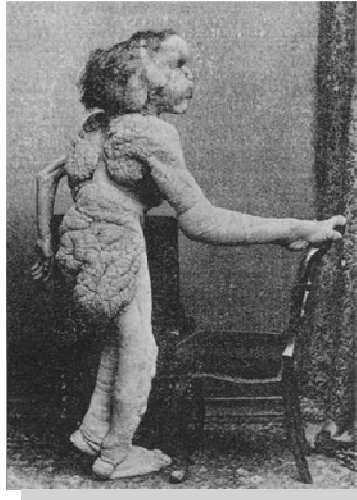


Fig. 37. Fotografía del esqueleto de John Merrick.³⁷



figs. 38,39. Fotografías de John Merrick.³⁸

Signos y síntomas:

Se conocen al menos cuatro formas de neurofibromatosis: la periférica (NF1) descrita por Von Recklinghausen, que es la más común. La neurofibromatosis central (NF2) que se expresa con neurinomas bilaterales del acústico hacia los 20 años de edad. Las alteraciones cutáneas son leves y tan sólo se ven algunas manchas de “color café con leche” neurofibromas en la piel. En estos enfermos la actividad antigénica del factor de crecimiento nervioso aumenta, la neurofibromatosis segmentaria se debe, probablemente a la mutación de células somáticas, se caracteriza por manchas “café con leche” y neurofibromas, limitados generalmente, al segmento superior del cuerpo, las lesiones se extienden hacia la línea media e incluyen el brazo ipsolateral pero respetan la cabeza y cuello. La neurofibromatosis cutánea que es otra forma clínica, se limita a alteraciones pigmentarias que se presenta con muchas manchas “café con leche”, pero ninguna otra manifestación clínica.⁵

Los dos signos clínicos cutáneos, más característicos de la neurofibromatosis es la presencia de tumores cutáneos múltiples (neurofibromas), y de placas pigmentadas múltiples de color pardo claro caracterizadas, como manchas “café con leche”.^{1,4,5,19,20,21,22}

Clasificación:

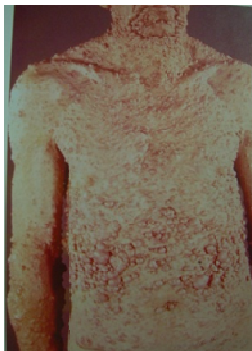
Desde el punto de vista clínico esta enfermedad puede subdividirse en dos formas, una periférica y una central. La superposición de ambas formas, en un individuo dado y en una determinada familia suele ser esporádica y por ende, se describe por separado.⁹

Existe una gran variedad en la expresión de la enfermedad, ya que mientras unos pacientes tienen unos pocos neurofibromas, otros pacientes presentan varios cientos y las manchas difieren en tamaño y número.⁹

La heterogeneidad clínica que presenta esta enfermedad ha llevado a clasificarla en varios tipos.

Riccardi postula que pueden separarse ocho tipos:²³

- NF I. Clásica o periférica
- NF II. Central o acústica
- NF III. Mixta
- NF IV. Variantes
- NF V. Segmentaria
- NF VI. Solo con manchas “café con leche”
- NF VII. De aparición tardía
- NF VIII. No especificada.



Figs. 40, 41, 42. Existe una gran variedad de la expresión de la enfermedad, ya que mientras unos pacientes tienen unos pocos neurofibromas, otros pacientes presentan varios cientos.^{40,41,42}

En reconocimiento a la heterogeneidad de esta enfermedad, Riccardi en 1982 sugirió la división de la neurofibromatosis en 8 tipos. En esta clasificación, se designó la NF-V a la que presentaba neurofibromas limitados a un segmento del cuerpo y/o “manchas café con leche”, (Tabla 1).²²

Tabla 1. Clasificación de Riccardi11		
Categoría	Descripción	Características
• NF-I	La clásica de von Recklinghausen	Autosómica dominante Manchas “café con leche”. Nódulos de Lisch. Múltiples neurofibromas
• NF-II	Con neurofibromas del Acústico	Autosómica dominante Pocas manchas “café con leche”. Ausencia de nódulos de Lisch. 90% de neuromas del acústico, bilaterales
• NF-III	La forma Mixta	Tumores del Sistema nervioso central y periférico Manchas “café con leche”. y neurofibromas
• NF-IV	Variante	Neurofibromas difusos, sin “manchas café con leche”. Deformidades en órganos afectados.
• NF-V	Segmentaria	Limitación de manchas “café con leche”. y/o neurofibromas en un segmento unilateral y no familiar.
• NF-VI	De “Manchas café con leche”	Como único signo clínico, componente macular del síndrome.
• NF-VII	De inicio tardío	Inicio después de los 20 años de edad.
• NF-VIII	No específico	Neurofibromatosis definida, que no encaja en ninguna otra categoría

La Neurofibromatosis Tipo 1:

La Neurofibromatosis periférica: En esta forma de la enfermedad, las manifestaciones pueden ser tan variables como para desafiar toda descripción de

un caso típico de la enfermedad. Habitualmente la enfermedad es evidente en los primeros años de vida, cuando aparecen las “manchas café con leche”. Esta lesión pigmentada anatomopatológicamente se caracteriza por un aumento de la melanina en la capa basal de la epidermis.^{1,5,9}

Los neurofibromas, constituyen la característica principal de la enfermedad, y aparecen durante la segunda infancia o adolescencia, luego de las “manchas café con leche”. Sin embargo, el curso del padecimiento varía mucho; algunos tumores aparecen al nacer y otros durante la vida adulta tardía. Pueden localizarse casi en cualquier sitio y en casos poco frecuentes pueden limitarse a un área del cuerpo (neurofibromatosis segmentaria).⁹

Los pacientes con neurofibromatosis tipo uno presentan una piel aterciopelada incluso durante la adultez, la laxitud de la piel a menudo conduce a un envejecimiento prematuro de la piel de la cara. Los con neurofibromatosis a menudo presentan pliegues secundarios en los pulpejos de los dedos y las palmas de las manos.¹⁰



Fig. 43, 44. Imagen de un paciente de 5 años de edad con neurofibromatosis tipo uno.^{43,44}

Habitualmente, las neoplasias son de crecimiento lento. Sin embargo se ha observado aceleración de su crecimiento durante el embarazo y la pubertad. Pero, el aumento súbito en el tamaño de una lesión, siempre debe hacer pensar en una malignización.^{9,55,56}

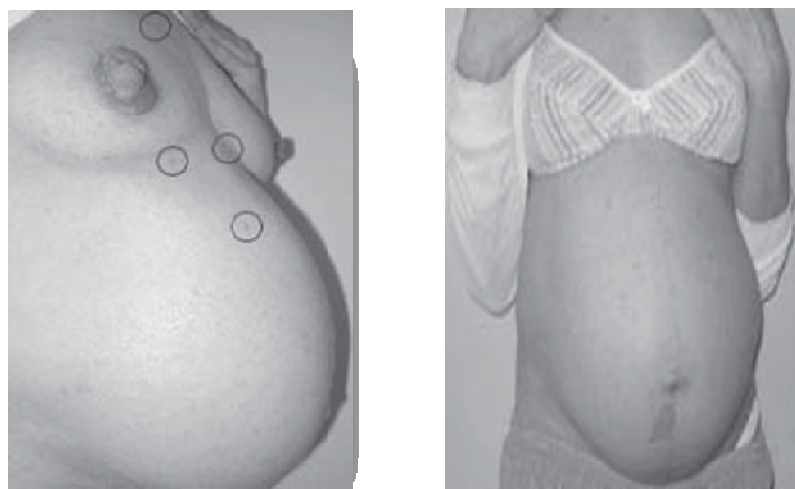


Fig. 45, 46. Paciente de 39 años embarazada que presenta, manchas “café con leche” y nódulos cutáneos generalizados.^{45,46}

Se presentan anomalías asociadas en casi el 40% de los pacientes, con esta enfermedad, que incluyen defectos erosivos, secundarios a la compresión de los tumores de tejidos blandos. Así como defectos primarios, y estos se presentan bajo la forma de escoliosis angular, meningocele intratorácico, festonamiento de las vértebras, mejor conocido como escoliosis, inclinación congénita de los huesos largos con presencia de pseudoartrosis, estenosis arterial renal, gliomas ópticos, alteraciones sensoriales y motoras en los nervios craneales como el óptico, el trigémino, el facial, el vago, malformaciones orbitarias unilaterales y lesiones osteolíticas quísticas.^{1,4,5,9,10,}

Además de estos signos y síntomas bien reconocidos, la enfermedad también puede asociarse con diversos síntomas, no claramente referibles a la presencia de neoplasias, que incluyen trastornos del crecimiento, anomalías en la

maduración sexual y neoplasias en los pulmones. Además trastornos del aprendizaje.^{9,10,24}



Figs. 47, 48. Paciente de tres años de edad diagnosticado con neurofibromatosis tipo 1; fotografía comparativa con un niño de su edad, donde se demuestra la talla elevada. Nótese la pubertad precoz y la deformidad de miembros inferiores.^{47,48}

Más aún se han referido casos de tumores como neurilenoma, feocromocitoma, ganglioneuroma, nefroblastoma, y leucemia.^{9,10}

La Neurofibromatosis Tipo 2:

La Neurofibromatosis tipo central: previamente conocida como asociada neuroma bilateral del acústico, se caracteriza por el desarrollo de múltiples tumores del sistema nervioso, sobre todo de schwannomas y meningiomas de crecimiento lento. El rasgo distintivo de este tipo, es el desarrollo de schwannomas bilaterales de la rama vestibulares. La neurofibromatosis tipo dos es mucho menos frecuente que la neurofibromatosis tipo uno y se observa con una frecuencia estimada de 1 por 50.000 personas que nacen. Es una enfermedad autosómica dominante con una penetrancia superior al 95% de manera que para cualquier

descendiente de un paciente afectado, el riesgo de que padezca estos tumores es de aproximadamente un 50%.^{1,5,10}

La neurofibromatosis tipo dos se manifiesta clínicamente hacia los 20 años de edad, por síntomas como hipoacusia, acúfenos, trastornos del equilibrio y cefalalgia. Solo se ven algunas “manchas café con leche” y neurofibromas. Las neoplasias intracraneales e intramedulares comprenden meningiomas, schwannomas y gliomas.⁵

Las manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo dos son menos pronunciadas, las “manchas café con leche” son escasas y se asocian con una hiperpigmentación menos distintiva, están ausentes las efélides intertriginosas; están presentes los schwannomas cutáneos y subcutáneos, cuya característica más frecuente de estos tumores es la presencia de una pápula superficial, aislada y ligeramente sobreelevada. La superficie de esta lesión pápular es rugosa y a menudo hiperpigmentada y está recubierta por una cantidad excesiva de pelo. Los schwannomas subcutáneos con frecuencia se manifiestan como crecimientos esféricos de los nervios periféricos. El nervio engrosado a menudo puede ser palpado por ambos lados del tumor.¹⁰

Se encuentran menos frecuentes los neurofibromas, pero pueden afectar las palmas de las manos y la parte lateral de las alas de la nariz. Los schwannomas paraespinales de las raíces nerviosas dorsales representan un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con neurofibromatosis tipo dos estos tumores se asocian con una alta tasa de morbilidad como consecuencia del compromiso de los nervios raquídeos y el crecimiento centrípeto, comprometiendo la médula espinal.¹⁰

Los schwannomas pueden afectar todos los nervios craneales excepto el nervio olfatorio. Los síntomas relacionados con los schwannomas vestibulares por lo general son secundarios a la compresión de los nervios vestibular, coclear y facial. Estos síntomas comienzan durante la segunda o tercera década de vida, en general el síntoma inicial es la hipoacusia la que puede acompañarse de acúfenos

intermitentes, alteraciones en el equilibrio, “flacidez” y asimetría facial, otros tumores asociados con la neurofibromatosis tipo dos consisten en meningiomas intracraneanos, gliomas y ependinomas. Los meningiomas generalmente son bilaterales y se manifiestan a una edad más temprana. ^{1,5,9,10,12}



Figs. 49, 50. Imagen manifestaciones faciales en un paciente con neurofibromatosis. ^{49,50}

Los schwannomas se originan a partir de las células de Schwann que rodean los pares craneales. En la neurofibromatosis tipo dos los más frecuentes son los que afectan al octavo par craneal y la mayoría se originan en la rama vestibular. Al octavo par craneal le siguen, en frecuencia, el quinto, el noveno y el décimo. ¹

La neurofibromatosis del tipo dos puede estar asociada con muchas otras manifestaciones oftálmicas como hamartomas retinianos, gliomas del disco óptico, meningiomas del nervio óptico por lesión de III par craneal y ptosis palpebral. ^{9,10,12,13}

El defecto genético subyacente a la neurofibromatosis del tipo dos (NF2) se localiza en el brazo largo del cromosoma 22. El gene responsable ha sido clonado y caracterizado y codifica una proteína denominada merlina o schwannomina perteneciente a una superfamilia de proteínas organizadoras de la membrana.

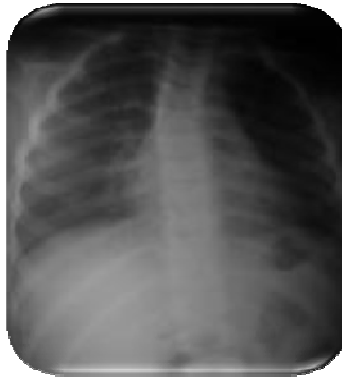
Mediante el análisis del ADN tumoral de los meningiomas y los schwannomas asociados con la neurofibromatosis del tipo dos y esporádicos se ha demostrado la existencia de deleciones del cromosoma 22 y la inactivación de la proteína merlina. Estos hallazgos sustentan la hipótesis que postula que el gene de la neurofibromatosis del tipo dos actuaría como un gen supresor tumoral. ^{9,12,13,15,22}

La aparición de tumores cutáneos y subcutáneos múltiples durante la parte tardía de la infancia o al principio de la adolescencia es el otro aspecto principal del padecimiento. ^{9,13,15,22}

Los tumores cutáneos están situados en la dermis y forman pápulas definidas, blandas o firmes, que varían de tamaño, desde unos cuantos milímetros hasta un centímetro o más; y asumen muchas formas: aplanada, sésil, pediculada, cónicas, lobuladas, etc. Son de color carnososo o violáceo y con frecuencia rematan en un comedón. Cuando se comprimen los tumores blandos tienden a invaginarse a través de una pequeña abertura en la piel y producen la impresión de una “pasita sin semilla” o un escroto sin testículo; este fenómeno, que se denomina “abotonamiento”, es útil para distinguir las lesiones de esta enfermedad de otros tumores. ^{5,9,15,18,22}

Los Defectos esqueléticos: En el pasado se creía que las lesiones quísticas intraóseas eran neurofibromas esqueléticos. Sin embargo, la mayoría de estas lesiones tiene un aspecto histológico similar a un fibroma no osificante o a un defecto cortical fibroso. Se caracteriza por fascículos de fibroblastos dispuestos en haces entrelazados cortos, (algunas veces con un patrón verticilado) y veteados con algunas células gigantes. ^{9,10}

El déficit en el crecimiento somático, la macrocefalia, la escoliosis, la hipertrofia localizada y con menos frecuencia, la fusión de las costillas y la ausencia de la rótula. ³⁷



*Fig. 51. Escoliosis "no distrófica" semejante a la idiopática.*⁵¹

Defectos neurológicos: que cursan retraso mental leve, hiperactividad, convulsiones, problemas del aprendizaje, alteraciones en el electroencefalograma, estenosis del acueducto de Silvio, neurofibroma de una raíz espinal y espina bífida.^{9,10,12,13,}

El riesgo de neoplasias malignas, que puede ser hasta del 8% como: neurofibrosarcoma, astrocitosarcoma¹, schwanosarcoma¹, Meningioma,ependinoma, feocromocitoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, adenocarcinoma del páncreas, liposarcoma, leucemia, neoplasias endocrinas, etc.^{1,4,5,10,12,13}

También hay alteraciones oculares, articulares, endocrinas, gastrointestinales afección bucal en el 20 al 25% y de vías respiratorias, así como estenosis de la arteria renal, aneurismas en vasos de gran calibre y otras malformaciones congénitas.^{4,5,10,12,}

La evolución es benigna y progresiva; las lesiones aumentan de número con la edad y crecen con el embarazo, la menopausia, los traumatismos y las infecciones.^{1,13}

Algunos de los síntomas asociados con la neurofibromatosis son más molestos que las propias lesiones.^{1,13} Se describen casos de prurito generalizado o localizado en el área de neurofibromas de aparición reciente. Los neurofibromas se asocian con un aumento significativo de los mastocitos.^{1,13}

Los mastocitos afectan el crecimiento de los neurofibromas dado que algunos de los mediadores liberados por estas células también actúan como factores de crecimiento.^{1,13}

Es interesante destacar que los traumatismos aparentemente en estudios resientes, desencadenan o aceleran el crecimiento de los neurofibromas.¹⁰

Otras formas de neurofibromatosis:

Se han propuesto muchos tipos de neurofibromatosis, sin embargo, en la actualidad sólo los tipos uno y dos aquí expuestos están claramente definidos desde el punto de vista genético. Se ha descrito una forma segmentaria o en mosaico de la neurofibromatosis tipo uno y la dos, en la que las manifestaciones neurales y cutáneas de la enfermedad están limitadas a una sola región del cuerpo; en algunos casos la superposición de síndromes ha provocado confusión, ya que los schwannomas cutáneos pueden confundirse con los neurofibromas.^{1,25,26}

En los pacientes con una neurofibromatosis limitada a una región particular del cuerpo se debe considerar la posibilidad de una neurofibromatosis segmentaria; se piensa que este tipo de neurofibromatosis deriva de una mutación somática del gen neurofibromatosis en una fase temprana del desarrollo embrionario. Es menos frecuente y puede pasar inadvertida y los pacientes adultos, que la llegan a presentar pueden tener descendencia con una neurofibromatosis tipo uno debido a un mosaico germinativo.¹⁰

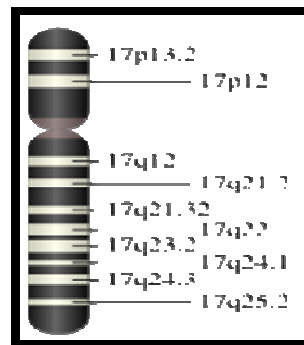
Epidemiología:

La neurofibromatosis tipo 1 se estima que se presenta un caso por cada 3000 a 4000 personas que nacen, y del tipo 2 uno por cada 40 000 personas que nacen; afecta a cualquier raza y a ambos géneros; la mayoría de las lesiones aparecen alrededor de los 20 a 30 años de edad.^{1,4,9,10,18}

Más del 25% de los enfermos con neurofibromatosis presentan manifestaciones bucales; entre el 10 Y 15% de los pacientes presentan degeneración maligna de los neurofibromas. Mas del 50% de los pacientes muestran alteraciones óseas que pueden incluir erosiones corticales por tumores de los tejidos blandos adyacentes o resorción de la medula ósea por de lesiones intraóseas. ^{1,4,9,12,13}

ALTERACION GENÉTICA:

La neurofibromatosis es una de las enfermedades mendelianas más comunes en la especie humana. Tanto la neurofibromatosis tipo uno y la dos son trastornos autosómicos dominantes. La penetrancia de la neurofibromatosis tipo uno es casi completa pero su expresividad varía. Se cree que las mutaciones justifican la mitad de los casos nuevos. Los dos géneros se afectan por igual y el trastorno tiene una incidencia mundial en todos los grupos étnicos y raciales. ^{27,28}



Figs. 52, 53. Figura de los diferentes genes en el cromosoma 17. ^{52,53}

Genodermatosis mesoectodérmica autosómica dominante por mutación de un gen; el gen de la neurofibromatosis tipo uno se localiza en la banda q11.2 del cromosoma 17. El producto final del gene (NF1.GAP), se denomina **neurofibromina** esta proteína forma parte de un grupo de proteínas activadoras de la enzima guanosina-trifosfatasa (GTPasa); estas proteínas en general se conocen como proteínas activadoras de la GTPasa o PAG; la cual exhibe un

parecido estructural y funcional a la familia de proteínas activadoras de GTPasas que regulan la actividad del oncogén p21 (ras)-GTP, implicada en el control del crecimiento y la diferenciación celular. La falta de neurofibromina favorece el crecimiento sin control de las células y la formación de tumores, ya que muestran mutaciones somáticas en el gene de la neurofibromatosis tipo uno (NF1) con ausencia de neurofibromina y aumento en la activación de el oncogén p21 (ras) en una variedad de tumores.^{27,28,29,30}

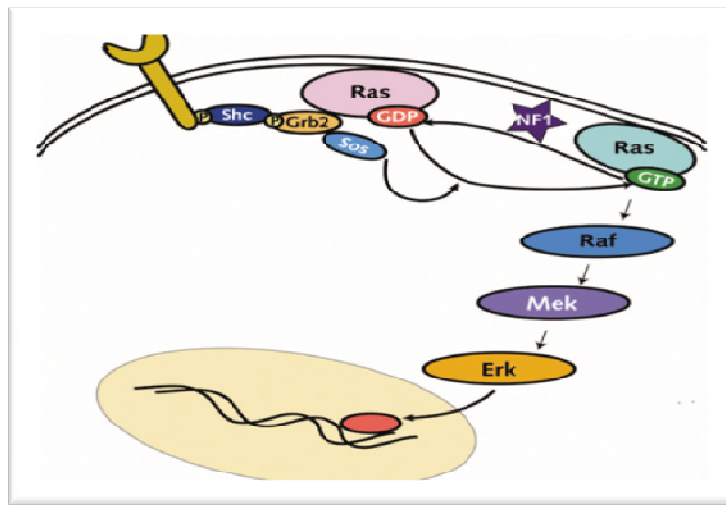


Fig. 54. El camino del gene RAS.⁵⁴

Ligando la membrana ribosomal del receptor quinasa, resulta una conversión del gene RAS guanasina difosfato (GDP) a RAS guanasina trifosfato (GTP). Esta conduce a la activación de la cascada de atrás porciones con eventuales resultados en activación de la transcripción de genes específicos.

El gene de la neurofibromatosis tipo uno se considera un gene supresor de tumores o antioncogen. El gen de la neurofibromina (NF1) es muy grande (abarca 350 kb) y su tasa de mutación es la más elevada entre las de los genes responsables de enfermedades mendelianas humanas (casi 1×10^{-4}). Contiene 60 exones y a pesar de que se lo ha clonado aún no ha sido estudiado por completo. La longitud de sus intrones varía mucho, desde 60 pares de bases hasta el intron gigante numero 27; este intrón muy especial contiene tres genes pequeños que se transcriben en sentido contrario al del gen contenedor, uno de

estos tres genes codifica una glucoproteína componente de la mielina y presente en los oligodendrocitos.^{27,28,29,30}

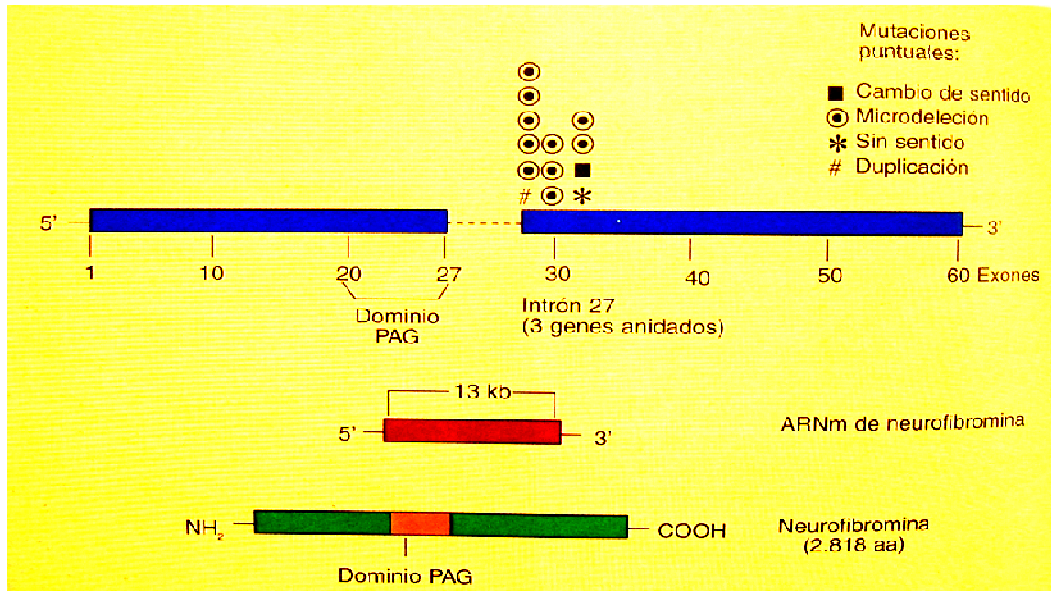


Fig. 55. En este esquema se identifica al gen de la neurofibromina, su ARNm y la proteína (neurofibromina), con su dominio activador de GTPasa.⁵⁵

Se han descrito cinco tipos diferentes de mutaciones del gene de la neurofibromatosis tipo uno (NF1): traslocaciones, grandes deleciones de megabases, grandes deleciones internas, pequeñas reordenaciones y mutaciones simples o puntuales.⁵

Mutaciones del gene de la neurofibromina: se han detectado mas de 50 mutaciones del gene de la neurofibromina, alrededor de la mitad de las cuales son cambios pequeños micromutaciones, y también un considerable numero de deleciones grandes; la mayor parte de las mutaciones implica el truncamiento de la proteína luego del dominio PAG. Estas mutaciones son diferentes y no permiten mas que el diagnostico molecular, del 10-15% de los pacientes. Muchas mutaciones son nuevas, es decir que en los pacientes no consanguíneos, el 50% de las mutaciones son nuevas. Este hecho contrasta con la falta de observación

de un centro mutacional o “punto caliente” en el gene, es decir que hasta el presente no se ha observado una región del gen que tenga características de hipermutabilidad.²⁷

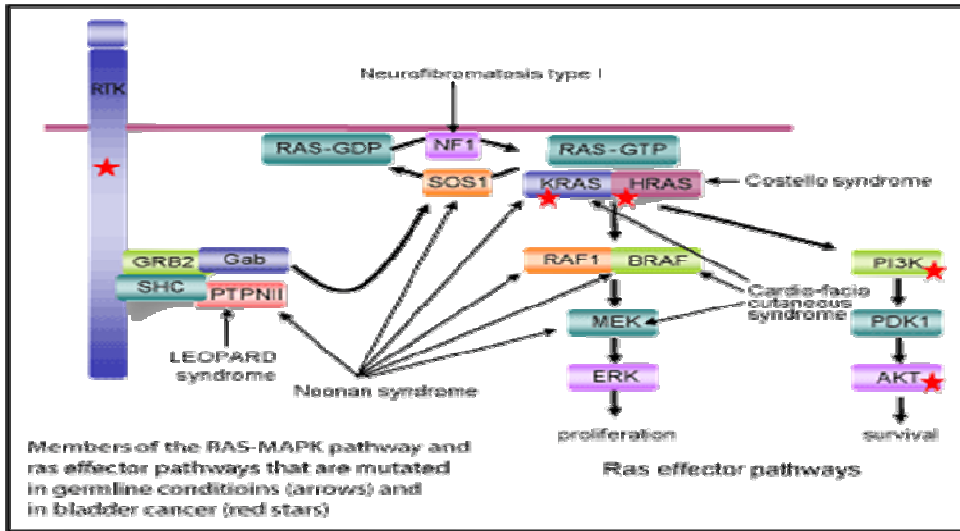


Fig. 56. Asociación del oncogén RAS con otras enfermedades aparte de la neurofibromatosis.⁵⁶

Explicación de la dominancia en la neurofibromatosis: aunque es muy probable que la neurofibromina ejerza funciones adicionales, su única función comprobada consiste en suprimir el crecimiento celular anormal. Esta función supresora del crecimiento tumoral se ha observado en cultivos de tejidos; en los tumores malignos (los neurofibrosarcomas) que a veces desarrollan los pacientes con neurofibromatosis, en ellos se ha comprobado una disminución del nivel de la proteína neurofibroma o la ausencia de ésta, acompañada de un alto nivel del producto (oncogénico) p21ras en su forma activa con GTP en lugar de su forma inactiva con GDP. Se cree que la neurofibromina regula las proteínas Ras, y convierte su forma activa con GTP en la inactiva GDP. Dada su localización citoplasmática la neurofibromina no interviene en los fenómenos de regulación intranucleares.²⁷

Las neurofibrominas mutantes en casi todos los casos tienen abolida o disminuida en 200 a 400 veces su capacidad de activación de la GTPasa (función PAG), por lo tanto, el mecanismo responsable de la dominancia en esta enfermedad es la insuficiencia funcional del producto haploide, es decir, el alelo normal es insuficiente para controlar los factores de crecimiento relacionados con las proteínas de membrana de tipo G (proteínas ligadoras de nucleótidos de guanina). La mayor parte de las mutaciones son deleciones (grandes o pequeñas), codones de terminación o mutaciones que cambian el marco de lectura y convierten a la proteína mutante en una proteína que es producida o que puede ligarse a otras macromoléculas pero no es funcional, como supresora de crecimiento anormal. El alelo normal no es suficiente para regular este crecimiento que como casi todos los síntomas, se incrementa con la edad. Se están investigando otros aspectos muy interesantes de la neurofibromina, entre ellos su capacidad de unirse a los microtúbulos.²⁷

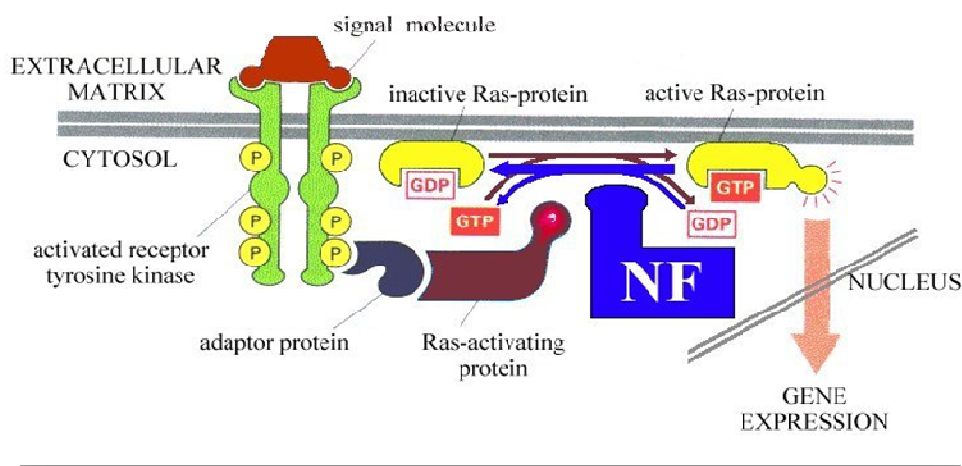
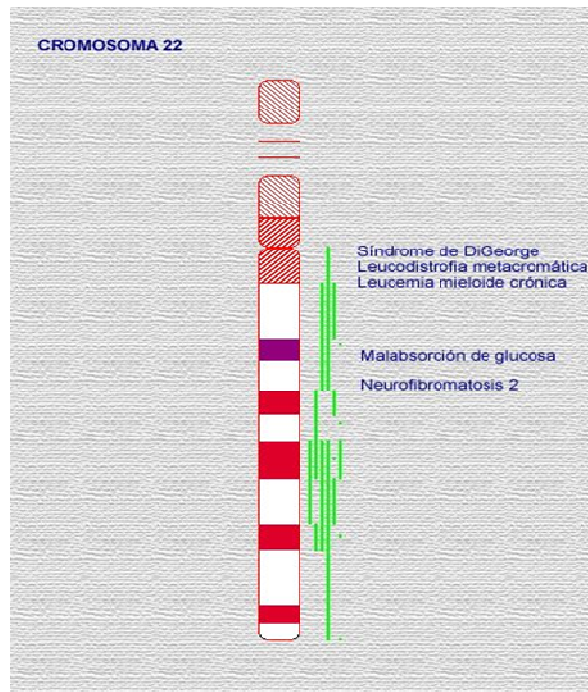


Fig. 57. Explicación de la dominancia en la neurofibromatosis.⁵⁷

La mutación inactiva, el gene y por analogía, con otros oncogenes, la pérdida del gene alélo en etapas posteriores de la vida puede determinar la aparición de tumores. Sin embargo, se ignora cómo surgen las demás manifestaciones de la

enfermedad. La neurofibromina es expresada por las neuronas y se desconoce por qué algunas personas sufren trastornos neurológicos y otras no. Es posible que los genes modificadores de otros lugares contribuyan al proceso. Pese a la variabilidad de genotipos, los fenotipos son idénticos. La variabilidad clínica tan notable dentro de las familias con una misma mutación del gen de la neurofibromatosis tipo uno (NF1) es igual a la variabilidad entré las familias con diferentes mutaciones del gene. La única excepción es el síndrome de las grandes deleciones de megabases, porque las personas afectadas suelen tener retraso mental.^{5,27}



*Figura. 58. del cromosoma 22, en donde se encuentra el gen responsable de la neurofibromatosis tipo dos.*⁵⁸

El defecto genético de la neurofibromatosis tipo II: El defecto genético subyacente a la neurofibromatosis tipo dos se localiza en el brazo largo del cromosoma 22. El gene responsable de la neurofibromatosis tipo dos ha sido clonado y caracterizado, este codifica a una proteína denominada MERLINA o SCHWANNOMINA, perteneciente a una superfamilia de proteínas organizadoras

de la membrana. Mediante el análisis del ADN tumoral en meningiomas y schwannomas asociados con la neurofibromatosis tipo dos y esporádicos se ha demostrado la existencia de deleciones del cromosoma 22 y la inactivación de la proteína MERLINA.³¹ El producto génico se parece al del gen de la moesina, la ezrina y la radixina; por esta razón, se le denomina merlina. Estos hallazgos sustentan la hipótesis que postula que el gen de la neurofibromatosis tipo dos, actuaría como gen supresor tumoral. Sin embargo, el papel desempeñado por la merlina en la supresión tumoral no se conoce con certeza. Algunas evidencias indican que en ciertas mutaciones “NF” existe una correlación entre el genotipo y el fenotipo.^{13,27,31}

Fisiopatogenia:

Las alteraciones neuropatológicas se deben al trastorno del tejido de soporte neural, con displasia, hiperplasia y neoplasia. Estas lesiones anatomopatológicas afectan al sistema nervioso central, al periférico y al autónomo. Las manifestaciones viscerales son consecuencia de la hiperplasia intraorgánica de los ganglios y los nervios autónomos. Aparte de las lesiones nerviosas, se observan displasias y neoplasias de la piel, los huesos, las glándulas endocrinas y los vasos sanguíneos.⁵

Muchas de las manifestaciones clínicas, los neurofibromas y las lesiones del sistema nervioso central, afectan las estructuras originadas en la cresta neural. Otros trastornos consisten en una alteración en la síntesis y la secreción de melanina, alteraciones de la organización celular con agrupaciones hamartomatosas y de producción y distribución anómalas de los factores de crecimiento nervioso. Los productos génicos parecen actuar como oncogenes en ambos síndromes.⁵

Características clínicas:

Los rasgos más significativos de la neurofibromatosis consisten en la presencia de neurofibromas múltiples, “manchas café con leche”, efélides axilares e inguinales, nódulos de Lisch, gliomas ópticos y displasia esfenoidal^{1,7,10,12, ,23}

Manchas Café con Leche:

Las manchas café con leche se presentan en el 90% de los pacientes con neurofibromatosis tipo uno (NF1), se distribuyen en forma aleatoria en todo el cuerpo, por lo general afectan la región de la piel, las cejas, la piel cabelluda, las palmas de las manos y las plantas de los pies.^{1,2,4,7,9,10,}

Estas lesiones han sido reconocidas desde hace mucho tiempo como parte integral del síndrome de la neurofibromatosis tipo uno (NF1); en realidad estas manchas pueden representar la primera manifestación de la enfermedad.^{4,5,9,10,12,13,18,19}



Fig. 60, 61, 62. Pigmentaciones cutáneas; mejor conocidas como manchas "café con leche".^{60,61,62}

Se caracterizan por ser lenticulares o efélides y melanodérmicas, que se observan en el transcurso de los primeros tres años de vida; son de tamaño, coloración y configuración variables, pero siempre son más oscuras que la piel normal circundante. Las lesiones miden de 10 a 30 mm de diámetro, son ovaladas y presentan una pigmentación de intensidad uniforme (directamente proporcional al color de la piel del fondo), con bordes bien delimitados y generalmente regulares.^{1,4,5,10,11}

La piel de una “mancha café con leche” muestra mayor número de melanocitos en la capa basal y aumento del pigmento en los melanocitos. Como consecuencia, hay mayor número de melanosomas dentro de los melanocitos. ^{1,2,4,10,13,14}

Efélides Axilares e Inguinales:

En la neurofibromatosis tipo uno, esta es la otra forma de pigmentación cutánea característica, esta presentada por las efélides axilares. La aparición de efélides o pecas en la región inguinal y en otras áreas de contacto intertegumentario también parecería ser una característica de la neurofibromatosis 1. Las efélides, o pecas aparecen en una fase ulterior de la niñez o en la edad adulta. Esta manifestación se observa en un 81% de todos los niños con neurofibromatosis antes de que cumplan los seis años de edad. En algunos pacientes es posible observar innumerables pecas en toda la superficie del cuerpo. La aparición cronológica y la localización de las efélides sugieren que el mecanismo subyacente difiere del de las “manchas café con leche”. ^{2,4,10,12,13}



Figs. 63, 64. Efélides Axilares e Inguinales. ^{63,64}

Nódulos de Lisch:

Son denominados hemartomas melanocíticos múltiples del iris; se presentan como lesiones pequeñas de color amarillo parduzco en la superficie del iris, son las manifestaciones más frecuentes de la neurofibromatosis tipo uno y son esenciales para el diagnóstico correcto. Además los nódulos de Lisch representan la única alteración ocular que no afecta la función visual y están presentes en un 94% de todos los pacientes de seis años en adelante. Para observar los nódulos de utiliza

la lámpara de hendidura con una luz llamada Luz de Wood para facilitar la visualización de manchas oscuras. ^{2,4,5,9,10}



Figs. 65, 66. Nódulos de Lisch. ^{65,66}

Gliomas Ópticos:

Representan una forma de astrocitoma y la complicación nerviosa central más frecuente de la NF1 durante la infancia temprana, con una incidencia del 10 al 15%; estos tumores pueden aparecer en cualquier punto de la vía óptica. ^{10,15,32,33}

En dos tercios de los casos estas lesiones son asintomáticas, su actividad mitótica es escasa y no experimentan una transformación maligna; sin embargo un pequeño subgrupo de pacientes con gliomas ópticos presentaron un cuadro de pérdida progresiva de la visión, una proptosis asociada con el aumento de tamaño tumoral o ambas cosas. Las lesiones localizadas en el nervio y el tracto óptico no deben ser estudiadas por biopsia ni tratadas, salvo que se detecte una progresión clínica del tumor. ^{10,15,32,33}



Fig. 67. Glioma Óptico. ⁶⁷

Displasia Esfenoidal:

Se acompaña de un efecto óseo congénito característico por lo general unilateral, de la pared orbitaria posterior y a menudo genera una exoftalmia pulsátil; esta condición puede ser confundida con un tumor orbitario.

El compromiso esquelético en la neurofibromatosis tipo uno está ejemplificado por la frecuencia relativamente alta de macrocefalia y baja estatura. La pseudoartrosis de los huesos largos (tibia y fíbula) es una alteración esquelética congénita poco frecuente pero característica de la neurofibromatosis tipo uno. ^{1,10,15,32,33}



Figs. 68, 69. Estudio radiográfico donde se evidencia el adelgazamiento de la cortical del hueso peroné derecho. ^{68,69}

El espectro de esta anomalía ósea puede variar entre un arqueamiento leve de la tibia y un adelgazamiento de la corteza tibial que con el curso del tiempo predispone al desarrollo de fracturas patológicas y a la formación de una articulación falsa. ^{1,10,15,32,33}

IV MANIFESTACIONES OROFACIALES.

Las manifestaciones orofaciales de la neurofibromatosis tipo 1, se presentan entre el 10 a 15 % de los casos. Afectando los tejidos blandos como la lengua, el piso de la boca, el reborde alveolar, el paladar, la mucosa bucal y los labios. La mayoría de los neurofibromas de la cavidad oral y el cuello son solitarios. ^{14,15,18}

El predominio pertenece al género femenino aunque sin mucha diferencia. En la mucosa bucal pueden ser blandos localizados y móviles o difusos. Dentro de la boca se manifiestan a menudo como múltiples elevaciones difusas de las partes blandas. ^{14,15}

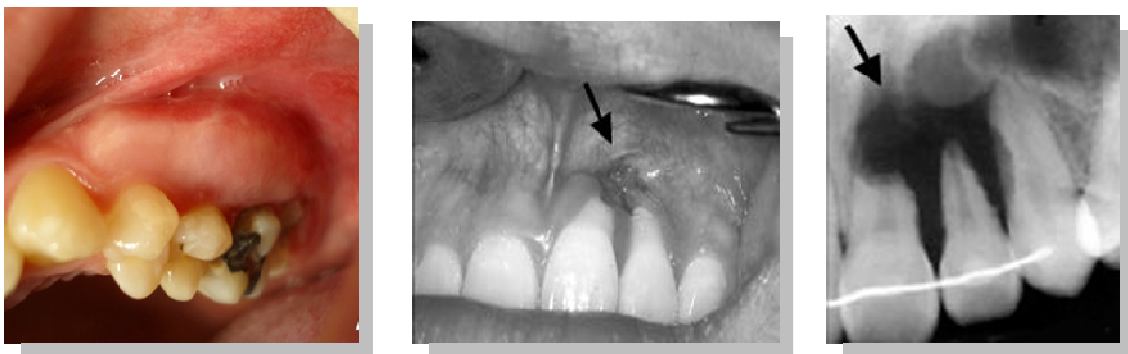
El hallazgo más frecuente, se presenta en la lengua, como una hipertrofia de las papilas fungiformes y lo que presuntamente podría denominarse neurofibroma, aunque estos solo aparecen dentro de la boca en el 25% de los pacientes. Schuermann menciona la frecuencia de tumores solitarios en la lengua que se manifiestan en determinadas circunstancias bajo la forma de una macroglosia o de una hemimacroglosia; pero que pueden ser múltiples, duros y sobresalir de la superficie mucosa; y la lengua puede mostrar hiperplasia papilar. ^{14,15,18}



Figs. 70, 71. Neurofibromas solitarios en la lengua. ^{70,71}



Figs. 72, 73. Neurofibromas múltiples en la lengua.^{72,73}



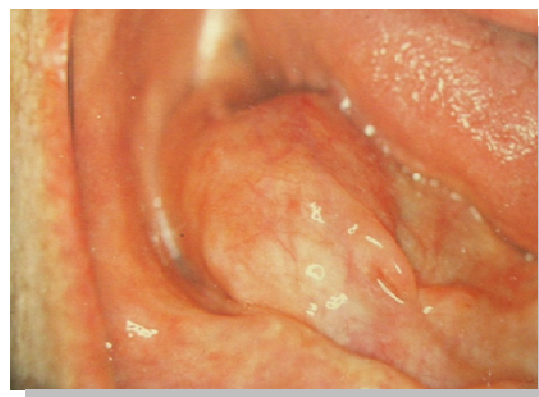
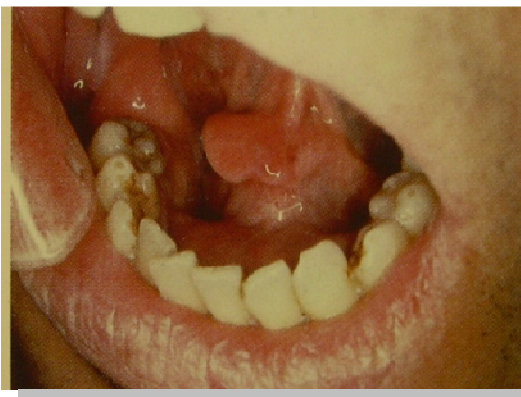
*Fig. 74. Neurofibroma gingival.*⁷⁴

figs. 75, 76. fotografía y radiografía de neurofibroma en zona de central y lateral superiore.^{75,76}

El crecimiento anormal celular puede aparecer en el piso de la boca, en la mucosa yugal y en el paladar; en los labios son poco frecuentes. Estas neoplasias solitarias son generalmente blandas. En las encías, a nivel de los incisivos superiores e inferiores se observan tumefacciones unilaterales y proliferaciones semejantes a racimos de uvas. Las neoplasias más pequeñas y múltiples son más raras. Pueden seguir el trayecto del nervio lingual rama del trigémino.^{15,19}

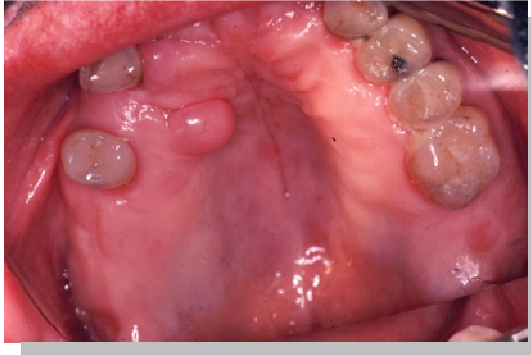


Figs. 77, 78. En las encías, los neurofibromas se aprecian a nivel de los incisivos superiores e inferiores se observan tumefacciones unilaterales y proliferaciones semejantes a racimos de uvas.^{77,78}



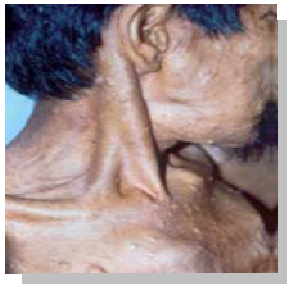
Figs. 79, 80. Neurofibromas en el piso de la boca.^{79,80}

En el piso de la boca pueden observarse unos nódulos de base sésil o pediculada de consistencia firme, con mucosa de aspecto y consistencia normal, mientras que en los bordes alveolares suelen apreciarse unos agrandamientos de consistencia firme que pueden producir desplazamiento de los órganos dentarios. En cuanto al paladar y la mucosa bucal se manifiestan con las mismas características que los del piso de boca y del borde alveolar.^{14,18,34}



Figs. 81, 82. Neurofibromas en el paladar.^{81,82}

En las regiones de la cabeza y del cuello, este tipo de neoplasias producen enormes masas que nacen del cuello o afectan a los tejidos subcutáneos de la cara y la piel cabelluda.^{14,18}

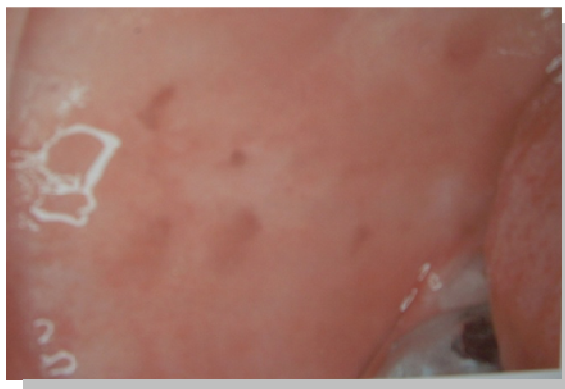


Figs. 83, 84. Presencia de nódulos en la región facial, cuello y tronco.^{83,84}



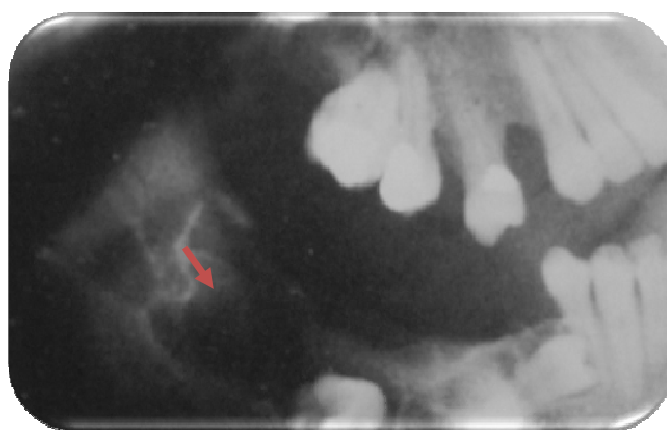
Figs. 85, 86. Neurofibromas en la region facial.^{85,86}

Pocas veces se observan “manchas café con leche” en la mucosa bucal, pero pueden presentarse como pigmentaciones en la mucosa de las mejillas.^{14,39}



*Fig. 87. “manchas café con leche” en la mucosa bucal.*⁸⁷

La mandíbula es la localización más frecuente de los tumores intraóseos de la envoltura neural, que se denominan neurofibromas centrales. Aunque los huesos internamente no contienen nervios mielinizados o nervios envueltos en un espacio intramedular, se reportan neurofibromas intraóseos.^{14,35,39}



*Fig. 88. Radiografía en donde se aprecia un neurofibroma en el hueso mandíbula.*⁸⁸

Se estima que en la región orofacial el hueso, en el que se manifiestan los neurofibromas, es la mandíbula. El neurofibroma que se presenta en el hueso

mandibular se caracteriza por ser único, y rara vez se observan múltiples lesiones. Se manifiesta con deformación y expansión de los canales nerviosos, provocando así presión de las corticales óseas de la mandíbula lo que favorece su crecimiento. Estas neoplasias suelen ponerse de manifiesto por un aumento de volumen en la mandíbula, algunas neoplasias se descubren durante la realización rutinaria de radiografías dentales observando alguna radiolucidez en alguna zona. ^{14,18,35,39}

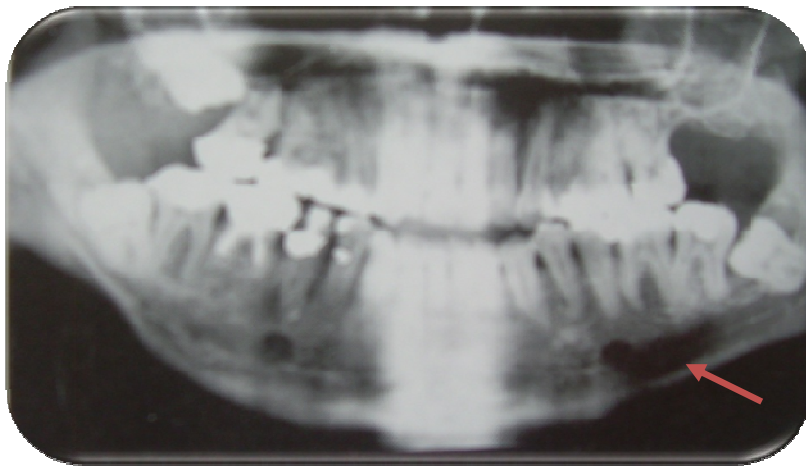


Fig. 89. Deformación y expansión del orificio mentoniano. ⁸⁹

Características Radiográficas:

Radiológicamente, el neurofibroma central aparece relativamente bien delimitado, radiolúcido y puede ser unilocular o multilocular, y al expandirse la lesión puede producir divergencia de las raíces dentales. ^{14,18}

Cuando afectan a los tejidos óseos los hallazgos radiológicos son básicamente de tres tipos: ¹⁸

1. Como una lesión central que es considerada poco frecuente. ¹⁸

2. Como resultado de una compresión extraósea, dando lugar a lesiones tipo atrofia o erosión con desplazamiento de los dientes.¹⁸
3. También es típico que se observe radiológicamente un aumento de tamaño del foramen mentoniano, así como del conducto del nervio dentario inferior.¹⁸



Fig. 90. Imagen radiográfica en la que se aprecia una lesión radiolúcida Neurofibroma presente en la rama mandibular.⁹⁰

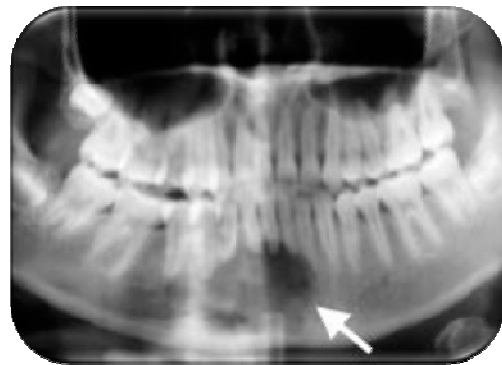


Fig. 91, imagen radiográfica en la que se aprecia una lesión radiolúcida en la zona de centrales inferiores⁹¹



Fig. 92, 93. Imágenes que corresponden a tomografías observa computarizadas en donde se muestran lesiones radiolúcidas intraóseas expansivas en la mandíbula.^{92,93}



fig. 94. Radiografía periapical en donde se una lesión radiolúcida, indefinida, además de Reabsorciones periapicales.⁹⁴

Linda Lee presenta un estudio retrospectivo de las principales características radiológicas presentes en las neurofibromatosis.¹⁸

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS RADIOLOGICAS PRESENTES EN LA NEUROFIBROMATOSIS
<i>- Aumento de la densidad ósea.</i>
<i>Concavidad de la rama ascendente.</i>
<i>Aumento del foramen mandibular.</i>
<i>Agrandamiento de la apófisis coronoides.</i>
<i>Ubicación baja del foramen mandibular.</i>
<i>Disminución del ángulo mandibular.</i>
<i>Deformidad del cóndilo.</i>
<i>Adelgazamiento de la rama ascendente.</i>
<i>Disminución de la dimensión vertical del cuerpo mandibular.</i>
<i>Agrandamiento del canal mandibular.</i>
<i>Diente retenido.</i>
<i>Lesiones tipo quiste</i>
<i>Cortical inferior irregular.</i>

Las lesiones esqueléticas craneofaciales en la neurofibromatosis son múltiples; algunas de las manifestaciones típicas son la ausencia del ala mayor del hueso esfenoides, la depresión de la fosa temporal y la depresión o abombamiento del hueso frontal.¹⁸

V. DIAGNÓSTICO.

Criterios diagnósticos para la neurofibromatosis de tipo 1 y 2.

Neurofibromatosis de tipo 1:

1. Seis o más “manchas café con leche” con un diámetro máximo mayor de 5 mm., en pacientes prepúberes y mayor de 15 mm, en pacientes postpúberes.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o un neurofibroma plexiforme.
3. Efélides en las regiones axilares o inguinales.
4. un glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
6. Una lesión ósea distintiva; por ejemplo, una displasia esfenoidal o el adelgazamiento de la corteza de los huesos largos, con pseudoartrosis o sin ella.
7. Un pariente de primer grado (progenitor, hermano o hijo) con una NF1 según los criterios mencionados con anterioridad.

Nota: se consideran diagnósticas dos o más de las manifestaciones enunciadas anteriormente. ¹⁰

Neurofibromatosis de tipo 2:

1. la presencia de síntomas de irritación, déficit o supresión de alguna función del nervio estato-acústico.
2. Las lesiones de masas tumorales bilaterales localizadas en el octavo par craneano, demostradas mediante un estudio diagnóstico por imágenes de diagnóstico.¹
3. Un pariente de primer grado con neurofibromatosis tipo dos y que cumpla con los siguientes criterios: ¹⁰

- a) Una lesión de masa tumoral unilateral del octavo par craneano o
- b) Dos de las siguientes manifestaciones:

Neurofibroma, Meningioma. Glioma, Schwannoma, Opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil. ¹⁰

En ambas formas clínicas de la enfermedad las nuevas técnicas moleculares, por ejemplo el ensayo de truncamiento proteico “protein truncation”, son sumamente promisorias para el diagnóstico directo para la evaluación presintomática de la neurofibromatosis. En la actualidad este procedimiento es especialmente útil como auxiliar del diagnóstico prenatal. La única desventaja es que este estudio es sumamente costoso.¹⁰

En virtud de los múltiples trastornos que acompañan a la neurofibromatosis, y dado que son peligrosos en potencia, la valoración clínica inicial debe complementarse con diversos exámenes habituales: la medición del coeficiente intelectual (IQ), el electroencefalograma (EEG), la exploración del iris con lámpara de hendidura, la radiografía de los meatos auditivos internos, el estudio de las funciones visuales y auditivas, además del estudio de tomografía axial computarizada (TAC).^{1,2}

Diagnostico Diferencial:

El neurofibroma debe considerarse como probable en el diagnóstico diferencial de tumores originados en el tejido conectivo como el neuroma traumático, el tumor de células granulares, la lepra, el nevó lipomatoso, la cisticercosis cutánea, y el lipoma, además de algunos síndromes como:^{11,13,35,37}

- ***El Síndrome de Watson:*** que es una variante la neurofibromatosis tipo uno asociada con “manchas café con leche” múltiples, escasa cantidad de neurofibromas, baja talla, estenosis valvular pulmonar y deficiencia intelectual.^{10,37}
- ***El síndrome de McCune-Albright:*** es una rara enfermedad de origen genético que afecta a los huesos y a la piel, pudiendo además, producir cambios hormonales y adelantar la pubertad. Se presentan manchas de color “café con leche” irregulares y en forma de parche, especialmente en la espalda. La menarca a muy temprana edad. Pubertad prematura,

desarrollo prematuro de las mamas, desarrollo prematuro del vello púbico y axilar, además fragilidad ósea con fracturas. En raras ocasiones, se presenta una forma de gigantismo que es un crecimiento exagerado del cuerpo causado por el exceso de hormonas.^{10,37}

- **El Síndrome de Noonan:** Los signos mas característicos son, las cardiopatías estenosis pulmonar, las anomalías faciales (ptosispalpebral), cuello corto, con pliegues. El tórax hendido/excavado (pectus excavatum), retraso mental en un 25% de los casos, estatura baja, retardo de la pubertad, el pene pequeño y los testículos ectópicos o no descendidos.³⁷
- **El Síndrome de Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 2B:** es un síndrome poco frecuente caracterizado por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, hábito marfanoide, neuromas mucosos y otras manifestaciones menos frecuentes. Habitualmente se presenta asociado a grupos familiares y tiene mal pronóstico.³⁷
- **El Síndrome Klippel-Trenaunay-Weber:** Es una formación anatómica vascular distorsionada de un miembro. Presenta angiomas planos, várices, y algunas veces mayor crecimiento óseo. Afecta a una o varias extremidades corporales y puede extenderse a la pelvis si involucra un muslo, la pared de el tórax si afecta al hombro. Múltiples hemangiomas planos y otras malformaciones vasculares, incluyendo manchas oscuras en la piel. Crecimiento excesivo de los huesos y del tejido blando. Esto ocurre con mayor frecuencia en las piernas, pero puede afectar los brazos, la cara, la cabeza y en los órganos internos. Presencia de venas varicosas que se manifiestan al comienzo de la lactancia. Sin embargo, se observan con mayor probabilidad posteriormente, en la infancia o la adolescencia. Asimismo, puede haber sangrado del recto y presencia de sangre en la orina.³⁷
- **El Síndrome Leopard:** descrito por Gorlin en 1969, es un complejo de malformaciones genéticas transmitido de forma autosómica dominante, determinado por un único gene, en este caso se presentan defectos electrocardiográficos de la conducción, hipertelorismo ocular, estenosis de

la válvula pulmonar, anomalías en los genitales, retraso del crecimiento, y síntomas neurosensoriales. Además, es frecuente el retraso mental asociado. La frecuencia del gene causante del síndrome de Leopard en la población es muy baja, y su expresión clínica muy variable. Se desconoce la proporción entre los casos transmitidos genéticamente y las mutaciones espontáneas. ³⁷

VI. PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES.

Pronóstico:

Se establece a partir del diagnóstico. A revés del consejo genético y diagnóstico prenatal en neurofibromatosis, mediante el empleo de médicos que tengan experiencia con la enfermedad, dado que en la actualidad no se cuenta con un tratamiento definitivo para este trastorno; sin embargo se utilizan el auxilio de métodos paliativos. ^{10,11,13}

El objetivo principal consiste en la detección temprana de las diversas complicaciones, está indicado el seguimiento sistemático de estos pacientes y la regularidad de estas visitas depende de los problemas médicos presentes. La evolución de la enfermedad es crónica, pero por lo general los pacientes llevan una vida normal. ^{1,4,5,10,11,13}

Complicaciones:

Las principales complicaciones son la malignización de los neurofibromas en neoplasias malignas, la afectación en la forma y el aspecto, el número de manchas pigmentadas y neurofibromas aumentan con la edad. Algunos neurofibromas se tornan neurofibrosarcomas que pueden dar metástasis, otros son mortales porque se desarrollan dentro de la bóveda craneana y también ocurren anomalías endócrinas. Las discapacidades especiales, del lenguaje, de aprendizaje o el trastorno por déficit de atención, con o sin alteración del habla, es la complicación neurológica más frecuente. ^{1,4,11,13, 60,61}

VII REPERCUSIONES PSICOLÓGICAS.

Las manifestaciones de la Neurofibromatosis son muy diversas, como también lo es la estructura de personalidad de cada paciente y de su entorno, el conocimiento que tenga acerca de su enfermedad y sus estrategias de resolución de conflictos. Sin embargo, y a pesar de que no se puede generalizar, se puede decir que la persona que sufre una enfermedad crónica pasa por los estados de dispersión, desconocimiento y aislamiento que se deriva de un cambio de identidad social de la persona afectada. Porque antes del diagnóstico, el paciente pertenecía al conjunto de las personas sanas y ahora pertenece al grupo de los enfermos, en el que nadie quiere ser incluido.^{24,25}

El desconocimiento u omisión de la repercusión psicológica de la enfermedad hizo pensar durante mucho tiempo que el niño con neurofibromatosis tipo uno era un alumno tonto, vago, desinteresado, con mal comportamiento. Muchos han sido los afectados que se han visto obligados a aprender bajo los señalamientos de la neurofibromatosis. Realmente las dificultades de aprendizaje que manifiestan, en mayor o menor grado, los afectados de esta enfermedad no distan demasiado de las que presentan otros niños no afectados. Cuando estas dificultades se hacen patentes, es un derecho y a su vez un deber establecer desde la escuela un programa educativo concreto con el objetivo de acomodar un aprendizaje adecuado al desarrollo y crecimiento del niño que padece la enfermedad.^{24,25}

Los pacientes y familiares se sienten rechazados socialmente por los efectos de la enfermedad, frustrados por su impotencia, y preocupados ante un futuro incierto, ya que en este padecimiento las manifestaciones son incurables, imprevisibles, progresivas y variables, la emisión de un diagnóstico incomprensible puede provocar importantes complicaciones, tales como tensión, angustia, estrés y disminución de la autoestima. No únicamente del enfermo, sino también de las personas más próximas, muy especialmente si estas son los padres de un niño afectado.^{24,25}

Una de las razones para el estudio de los aspectos psicológicos en los pacientes con neurofibromatosis está relacionado con las capacidades cognitivas que frecuentemente son heredadas por desordenes genéticos.^{24,25}

Esta enfermedad es considerada, uno de los desordenes que tiene un fuerte impacto en el desarrollo intelectual del paciente que la sufre, generando así deficiencias específicas. De acuerdo a los estudios realizados, se tienen resultados para valorar sistémicamente las complicaciones psicológicas que se pueden derivar del padecimiento; así como adoptar medidas preventivas para evitar un daño y discapacidad intelectual y desordenes psiquiátricos.²⁴

Recientemente, se ha empezado a reconocer la importancia del ambiente social en el bienestar de los individuos. En este sentido, un fenómeno que parece tener una importancia fundamental para el bienestar de las personas es la forma en la que los lazos afectivos se estructuran, como un sistema de apoyo y los recursos que se intercambian entre los miembros de ese núcleo familiar y social. No podemos olvidar que los lazos sociales se consideran necesarios para que las personas mantengan un grado razonable de apoyo afectivo y sobre todo, para afrontar con efectividad a la enfermedad.^{24,58}

A continuación, se hace una breve descripción por áreas psicológicas de las características propias de la neurofibromatosis tipo uno y se aportan sugerencias generales de intervención para aplicar en el trabajo educativo diario. Por supuesto, como se expuso anteriormente, estas características no se dan siempre ni en todos. La variabilidad de las características psicológicas entre los niños con neurofibromatosis tipo uno, es amplia por lo que debemos evitar las generalizaciones.²⁴

Los individuos con un alto nivel de apoyo social son o están más sanos física o emocionalmente que los que tienen menos apoyo social; distinguiéndose, según la clasificación de Chacón, tres tipos de apoyo: ²⁴

1. Apoyo emocional: que procuran los sentimientos de ser amado y de pertenencia, de intimidad para poder confiar en alguien y la disponibilidad de alguien, con quien hablar. Es el más importante para fomentar y mantener la salud y el bienestar. Al verbalizar sus problemas a otras personas, los enfermos se darían cuenta que sus dificultades son compartidas. ²⁴

2. Apoyo tangible o instrumental: Alude a como prestar ayuda directa o de servicio. Puede que se relacione con el bienestar, porque disminuye la sobrecarga de tarea e incrementa el tiempo libre para actividades de recreo. ²⁴

3. Apoyo informacional: Proceso a través del cual las personas buscan información, consejo o guía, que les ayuden a resolver sus problemas. ²⁴

Feder en 2002, resume todas estas características en tres: etapas de dispersión, de desconocimiento y de aislamiento. Ante esta situación los objetivos que él propone son: ²⁴

- Agrupar a los afectados, estableciendo criterios de proximidad geográfica y problemática compatible.
- Ayudarles a identificar su problemática.
- Darles a conocer sus limitaciones pero también sus recursos.
- Favorecer su reintegración, su autoestima y fortalecer su identidad social como personas y como grupo. ²⁴

Características psicológicas que pueden afectar a su proceso de aprendizaje en los pacientes con neurofibromatosis: ^{24,58}

En la motricidad: Es la dificultad de coordinación motora fina y gruesa. Su aprendizaje, en condiciones normales, depende de la madurez del niño. Un elevado porcentaje encuentra dificultad en coger un libro, un bolígrafo, las tijeras, en atarse los cordones de los zapatos. Dificultades para conducir la bicicleta, nadar, correr, jugar al fútbol, etc. Esta dificultad les hace sentir miedo en áreas escolares como la Educación Física. Tienen dificultades en la adquisición de la escritura (debido a sus problemas de coordinación fina), que se manifiestan en una mala grafía, escritura lenta, torpe y de aspecto sucio.^{24,58}

En la atención: Generalmente presentan una atención dispersa de donde que se derivan los problemas para concentrarse en la tarea. Se distraen con facilidad. En algunos casos presentan el síndrome de déficit de atención con hiperactividad.^{24,58}

En la percepción: Hay deficiencias de orientación en el tiempo, en el espacio y en la diferenciación de figura – fondo. Pueden tener problemas en el cálculo de distancias o profundidades y la posición de algo en el espacio. Les cuesta mucho trabajo organizar la posición y el tamaño de lo que observan. El niño puede invertir las letras, las cifras, las palabras y las oraciones completas cuando lee, copia o escribe. Los niños con dificultad perceptiva también pueden percibir mal las señales sociales y el lenguaje corporal. (Dificultad en la percepción social).^{24,58}

En la inteligencia: El nivel intelectual está ligeramente disminuido respecto a la media de sujetos que no presenta el trastorno. El cociente intelectual (C.I.), se suele situar entre cociente intelectual 68 y 100. Sólo un pequeño porcentaje (1/200 afectados) presentan retraso mental grave. Las dificultades en el aprendizaje no son progresivas. Es decir, si proporcionamos los apoyos necesarios no aumentan con la edad.^{24,58}

En los aspectos cognitivos: Hay dificultad organizacional. Son lentos a la hora de estructurar y comenzar alguna actividad manual. Presentan una deficiente planificación y control del tiempo. Les cuesta mucho salir de la rutina. Suelen tener

problemas para dotar de sentido a la información, comprensión y uso del tiempo.^{24,58}

En la memoria: Hay déficit de la memoria espacial. Dificultades en la memoria a corto plazo. Por ejemplo, en el ámbito escolar olvidan las tareas y encuentran dificultad para recordar algo que acaba de ser explicado.^{24,58}

En la conducta: Pueden ser impulsivos, con conductas disruptivas y aparentemente no cooperadores. Responden sin previa reflexión, no repasan sus tareas por lo que suelen tener muchos errores, interrumpen las conversaciones de los demás.^{24,58}

Hay inflexibilidad. Se acostumbran a las rutinas y es difícil conseguir que se produzcan modificaciones en sus tareas planeadas. Un elevado porcentaje presenta hiperactividad.^{24,58}

En la personalidad: Ante la aparición de dificultades del aprendizaje, de la relación social o apariencia. Es probable que se manifieste un bajo nivel de autoestima y de su aspecto que se incrementa cuando su entorno exterioriza una percepción negativa acerca de sus capacidades y habilidades académicas. En los casos en que aparecen problemas dismórficos externos y de carácter progresivo, suelen llevar a la aparición de frustraciones en la adolescencia. Tienden a ser tímidos e introvertidos. Presentan una baja destreza social.^{24,58}

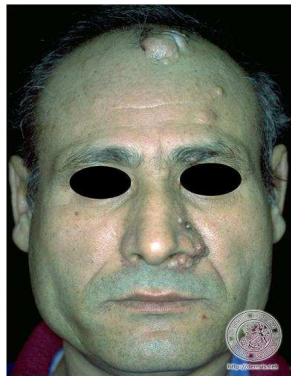
Conocer la enfermedad es el primer paso para convivir con ella y poder tratarla. Para ello, es necesario mantener una vía de comunicación abierta entre los profesionales, la familia y el afectado. En un primer momento es fundamental tratar de aplacar los sentimientos de culpa y ansiedad de los padres. Una vía de acción es el fomento de interacción familiar de grupos de apoyo y de ayuda mutua. Y no menos importante es la creación de equipos multidisciplinares que atiendan tanto los aspectos médicos, como psicológicos y pedagógicos de la persona.^{24,58}

VIII. TRATAMIENTO.

No hay tratamiento médico específico. Únicamente cuando un tumor cutáneo crece y comprime las fibras nerviosas y generan dolor; en el caso de los tumores viscerales que originan síntomas serios de compresión o si se trata de tumores bucales localizados en la encía y el maxilar. Es discutible si debe extirparse un neurofibroma con fines estéticos o para estudio histopatológico, por la posibilidad de su transformación maligna o la aparición de otros neurofibromas en el organismo. Pueden efectuarse intervenciones quirúrgicas con fines estéticos o por síntomas compresivos de las tumoraciones. Se requiere manejo ortopédico cuando se presentan deformaciones asociadas a los tumores de gran tamaño.^{13,15,35,37}



fig. 95. Manchas café con leche. Cicatriz Operatoria. Escoliosis.⁹⁵



Figs. 96, 97. Tratamiento quirúrgico en un Paciente con manifestaciones faciales.^{96,97}



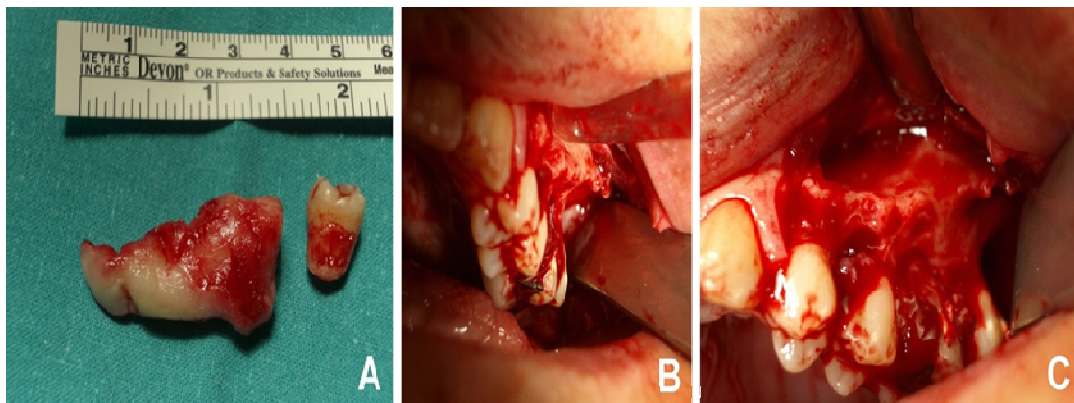
Figs. 98, 99. Tratamiento quirúrgico en un paciente con manifestaciones faciales.^{98, 99.}

El Tratamiento Dental:

Generalmente, las lesiones son asintomáticas y pocas veces se requiere de tratamiento, pero se han registrado casos de dolor y alteraciones en la función de las estructuras adyacentes. ^{14,35}

Aunque no esta contraindicado ningún tratamiento dental, el cirujano dentista debe estar capacitado para el eventual tratamiento del o los tumores que requieren removidos quirúrgicamente. Además se debe tratar, a estos pacientes de tal manera que no se sientan rechazados, además de brindarles los elementos de conocimiento para una buena salud bucodental. ¹⁴

En caso de necesidad se hacen resecciones amplias teniendo a veces que reseca en bloque los dientes y alvéolos, pero se debe tener presente que no siempre se consigue la eliminación total, y en esos casos recidivan y suelen quedar secuelas dolorosas y existe el peligro de una posible transformación sarcomatosa. Es preciso ser cauteloso antes de indicar la extirpación de un neurofibroma en la boca o en otra localización. ³⁴



*Figs. 100. Tratamiento quirúrgico para retirar un neurofibromina gingival.*¹⁰⁰

CONCLUSIONES.

La neurofibromatosis se define como una enfermedad genética autosómica dominante, que afecta principalmente la piel, y los troncos nerviosos, con sintomatología variable desde casi asintomática hasta grave. Para la cual no hay tratamiento específico.

La atención médica que requieren estos pacientes es solo paliativa, pero que si se imparte con oportunidad mejora la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

La mayoría de los neurofibromas de la cavidad oral y el cuello son solitarios.

En las regiones de la cabeza y del cuello, este tipo de neoplasias producen enormes masas que nacen del cuello o afectan a los tejidos subcutáneos de la cara y la piel cabelluda.

También existen lesiones óseas que afectan a la mandíbula.

En la atención odontológica de estos pacientes el cirujano dentista ha de tomar en cuenta que son personas que expresan inseguridad y temor por el rechazo a causa de su apariencia.

El soporte psicológico se hace necesario para mantener una comunicación abierta entre los profesionales, médicos, la familia y el enfermo. En estos casos es recomendable formar grupos de apoyo y ayuda mutua.

También es importante, la creación de equipos multidisciplinarios y de apoyo mutuo que atiendan tanto los aspectos médicos como psicológicos y pedagógicos de la persona que padece esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- William W. Orrison; **Neuroradiología**; Harcourt; Vol. 2; Madrid 2001; págs. 1717-1732.
- 2- Victor Maurice, Roper H. Allan; **Principios de Neurología**; Mc Graw-Hill Interamericana; Séptima edición; México 2004; págs.1004-1007.
- 3- John Carls Fustinoni, Federico Pégola; **Neurología en Esquema**; Editorial Médica Panamericana; 2ª Edición; Buenos Aires 1998; págs. 157-158.D:F: 1994.
- 4- Luis Iglesias Diez; **Tratado de Dermatología**; Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 2ª edición; España 2007; págs. 315-320, 721.
- 5- Lewis P. Rowland; Lewis; **Neurología de Merrit**; Editorial Macgraw-Hill; Decima Edicion, 2002; pags, 611-615.
- 6 - Gartner P. Leslie; **Atlas color de Histología**; Editorial Panamericana; Tercera edición; México 2003; págs.220-221.
- 7- Magaña García M, Marío; Magaña L; **Dermatología**; Editorial Médica Panamericana; 2003; págs... 3-17.
- 8- Amado Saul; **Lecciones de Dermatología**; Fco. Mendez Cervantes Editor; México D.F; Edición 10; 1983.págs. 513-523.
- 9- Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; **Enzinger and Weissis soft tissue tumors**; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168. 16.
- 10- Fitzpatrick B, Thomas; **Dermatología en Medicina General**; Editorial Panamericana; México D.F, 2001; págs. 2279-2285.
- 11- Milton Okin; **Dermatología**; Editorial Manual Moderno; México D.F. 1994; págs. 342- 343.
- 12- Amy Theos, MD and Bruce R. Korf; **Physiology in Medicine; Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1**; 2006; 44;842-849.
- 13- Arenas R; **Dermatología, Atlas, Diagnóstico Y Tratamiento**; Mc Graw Hill-Interamericana; 2ª Edición; México, 1996; págs.1-17; 415-417.
- 14- Sapp; **Patología Oral Y Maxilofacial Contemporánea**; Editorial: Elsevier; 2ª Edición; España; 2005; págs. 295-297.

- 15- David Grinsparm; **Enfermedades de la Boca, semiología, Patología Clínica y Terapéutica de la Mucosa Bucal**; Tomo III; Editorial Mundi; Argentina, sin fecha, págs. 2083-2090.
- 16- - Alberto Folch, Jorge Orizaga; **Manual Práctico de Medicina Bucal**; Tomo II, Editorial Interamericana; México 1990; págs. 215, 345-346.
- 17- Lord Brain; **Enfermedades del Sistema Nervioso**; Editorial El Ateneo; México D.F. 1985; págs. 425-428.
- 18- Orozco Ariza JJ.: Besson A: **Avances en Odontoestomatología; Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) revisión y presentación de un caso clínico con manifestaciones bucofaciales**; vol. 21 núm. 5, set. –oct. 2005 pp. 111-122.17.
- 19- Neville D. Allen C; **Oral and Maxilofacial Pathology**; W.B. Saunders Company; Segunda edición; 2002; págs.687-688.
- 20- Pérez Hernández, Marrero Riverón; **Rev. Cubana Ortop. Traumatol. Diagnóstico clínico imagenológico de la neurofibromatosis tipo 1**; 2005; 19(1):47-50.
- 21- Ibsen A.C. Olga; Anderson Joan; **Oral Patology for the Dental Higyenist**; Edit Sounders; Fourth edition; Estados Unidos 2004; págs. 280-288.
- 22- Cotuom S. Ramzi; **Patología Estructural y Funcional**; Mc Graw-Hill Interamericana; Sexta edición; México 2000; págs.173-176; 1403
- 23- Ramos A, Miriam Neri; **Rev Cent Dermatol Pascua; Neurofibromatosis segmentaria. Presentación de un caso con localización poca habitual**; vol. 9, núm. 3, sep.- dic. 2000, PP. 634-67.
- 24-- Seven Erik Mouridsen; Sven Asger Sorensen; **Med Genet; Psychological aspects of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1)**; 1995; 32;921-924.
- 25- Arturo Saelttone- León; **Dermatología Perú; Neurofibromatosis segmentaria. Reporte de un caso**; 2006; 16 (1); 249-253.
- 26- José R. Sardi B.; **Dermatología Venezolana Neurofibromatosis Segmentaria (Tipo V) Presentación de tres casos**; 1999, 37: 64-67.
- 27- Solari A; **Genética Humana fundamentos y aplicaciones en medicina**; Editorial Panamericana; Tercera Edición; 2004; págs.183-187.

- 28- Passarge Eberhord; **Genética texto y atlas**; Editorial Panamericana; 2ª edición; México 2001; págs.325.
- 29- Ophelia Maertens, Sofie De Schepper, Jo Vandesompele; **The American Journal of Human Genetics Molecular Dissection of Isolated Disease Features in Mosaic Neurofibromatosis Type 1**; Vol.81 August 2007, pp.242-251.
- 30-- Batya Barkan, Sigal Starinsky; **Clinical Cancer Research; The RAS inhibitor farnesythiosalicytic acid as a potential therapy for neurofibromatosis type 1**; vol. 12, September 15 2006, 33- 42.
- 31- Mikolaj Laniewski, Monika Gos, Andrzej Kozirski; **Journal Genetic; Identification of mutations in the NF2 gene in Polish Patients with neurofibromatosis type 2**; 49 (3), 2008, pp. 2297-300.
- 32- Mateusz Kolanczyk, Jirko Kühnisch; **BMC Medicine; Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin**; 2008, 6:21 10.1186/1741-7015-6-2.
- 33- Victor A. Levin: **Cancer in the Nervous System**; Editorial Chorchill Llivinstone: New York; 1996; págs, 208-210.
- 34- José Antonio Garcia, Alicia Dean, Francisco Alamillos; **Med Oral Patol Oral Cir Bucal; Gingival neurofibroma in a neurofibromatosis type 1 patient. Case report**; 2007, 12 E287-91.
- 35- Joseph A. Regezi; **Patología Bucal**; Interamericana Mc Graw-Hill Interamericana; 1999; págs.145-149.
- 36- Orkin M., Howard I; **Dermatología El Manual Moderno**; México D.F; 1994.págs. 1-14.
- 37- Jesús Guizar Vázquez Gildardo F. Zafra; **Atlas de Diagnóstico de Síndromes Genéticos**; Editorial Manual Moderno; México D.F. 1999; págs. 58-59.
- 38- Jun Wang, Hernan Vargas; **Malignant hemangiopericytoma arising in neurofibromatosis: a case report with histological, immunohistochemical and ultrastructural studies**; (1999) 3, 135-139.
- 39- Zhongmin Che, Woong Nam; **Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws**: vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

- 40- Mercedes A. Zayas, Isabel Fernández; **Revista de Ciencias Medicas la Habana; Degeneración maligna de neurofibroma mediastínico**; 2004; 10 (1); pp. 54-58.
- 41- Suduhir Kumar, Ravi P. Kumar; **Dermatol venevol Lebrol; Multisegmental neurofibromatosis**; 2004, November- December, vol. 70 pp. 361-363. 61.
- 42- Feyzi Birol, SaricaMelih, Kadir Tufan; **Turkish Neurosurgery; A Rare Case of Massive NF1with Invasion of Entire Spinal Axis by Neurofibromas: Case Report**; 2008, Vol: 18, No: 1, 99-106.
- 43- Raa Macaulay, **Journal Neurology; Neurosurgery, and Psychiatry; neurofibrosarcoma of the radial nerve in von Recklinghausen disease with metastatic angiosarcoma**; 1978, 1 pp. 474-478.
- 44- Coleman C. Gory; Nelson F. John; **Principles of oral Diagnosis**; Mosby; Estados Unidos 1993; págs. 465-466.
- 45- Gilman Sid; Winons Sarah; **Principios de Neuroanatomía y Neurofisiología Clínicos**; Manual Moderno; México 1994; págs.235-238.
- 46- Cawson A. Roderick; **Oral Pathology and Diagnosis color atlas with integrated text**; Saunders Company; London; págs.1013.
- 47- Bárbara M. Esquejerosa, Ricardo Hodelín; **Revista Cubana de Pediatría; Neurofibromatosis tipo 1 con pubertad precoz. Presentación de un caso**; 1998; 70(2); 117-121.
- 48- Zhongmin Che, Woong Nam; **Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws**: vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.
- 49- Victor A. Levin: **Cancer in the Nervous System**; Editorial Chorchill Llivinstone: New York; 1996; págs, 208-210.
- 50- Humbert H. Stones; **Oral and Dental Deseases**; Editorial the Williams and Wilkins company; Baltimore USA, 1996; págs 8227-829.
- 51- Robert J. Gorlin, Henry M. Goldman, Thoma; **Patología Oral**; Editorial Salvat Editors Barcelona 1983; págs 965-966.
- 52- John D. Spillone; **Atlas de Neurología Clínica**; Editorial Labor; Barcelona 1974; págs. 243-247.

- 53- Sid Gimán, Sarah Winons; **Principios de Neurología y Neurofisiología Clínicas**; 2ª Edición; Editorial Manual Moderno; México D:F.; 1999 pp., 232-325.
- 54- Rajendra Sorona; **Neonatal Tumours Prem Paried**; Editorial; Great Britain 1996 pp. 113-115.
- 55- René Rivera Z., Fresia Caba B., Jorge Delgado D.; **rev chil obstet ginecol; Neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada en el embarazo**; 2004; 69(5): 376-380.
- 56- Marge Lammert, Victor Mautner; **BMC Cancer; DO hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibomas: a survey on 59 NF1 patients**; 2005, 5: 16 205- 209.
- 57- Alberto E. Handal; **rev. med. Hondur; Introducción al estudio de las Genodermatosis**; VOL. 35—1967, pp. 239-242.
- 58- I. Morán Sánchez, A. Concepción Salesab, E. Guillén Navarro; **An Pediatr (Barc); Neurofibromatosis tipo I y fobia escolar**; 2008; 68(2):189-202.
- 59- *Hilda Bibas Bonet, María del Carmen Boente; Arch.argent.pediatr; Tumor cerebral gigante en un niño con neurofibromatosis segmentaria*; 2001; 99(3) 244-258.
- 60- Claudia Consoli, Celia Moss; **Journal of Investigative Dermatology; the NF1 Gene in Segmental Neurofibromatosis Type 1**; (2005) 125, 463–466.
- 61- Sharon E. Plon, Maria Blazo; **Last literature review for version; Neurofibromatosis type 1(von Recklinghausen's disease)**; 16.2: mayo 31, 2008.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE IMÁGENES.

FIGURA 1. La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.002.

Imagen 001; consultada por internet: 25.10.08; 11:35 a.m.

FIGURA 2. La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.002.

Imagen, 002; consultada por internet: 25.10.08; 11:35 a.m.

FIGURA 3. La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.003;

Imagen 003: consultada por internet: 25.10.08; 11: 35 a.m.

FIGURA 4. La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.006;

Imegen, 006: consultada por internet: 25.10.08: 11: 35 a.m.

FIGURA 5.La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.007

Imagen 007; consultada por internet: 25.10.08; 11:35 a.m.

FIGURA 6.La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.008

Imagen 009; consultada por internet: 25. 10.08; 11:35 a.m.

FIGURA 7.La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.010

consultada por internet: Imagen010; 11:35 a.m.

FIGURA 8.La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.011;

I consultada por internet: magen011; 11:35 a.m.

FIGURA 9.La enciclopedia ilustrada de salud; A.D.A.M.

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador). V.012;

consultada por internet: Imagen012; 11:35 a.m.

FIGURA 10. Medicina preventiva.com

[Http://medicinapreventiva.com.ve/contacto](http://medicinapreventiva.com.ve/contacto).

consultada por internet: Imagen: 046: 25. 10. 08: 11:39 a.m.

FIGURA 11. Medicina preventiva

[Http://medicinapreventiva.com.ve/contacto](http://medicinapreventiva.com.ve/contacto).

consultada por internet: 25. 10. 08; imagen: 047 11:39 a.m.

FIGURA 12. Medicina preventiva

[Http://medicinapreventiva.com.ve/contacto](http://medicinapreventiva.com.ve/contacto)

consultada por internet: 25. 10. 08; imagen: 048 11:39 a.m.

FIGURA 13.Medicina preventiva

[Http://medicinapreventiva.com.ve/contacto](http://medicinapreventiva.com.ve/contacto).

consultada por internet: 25. 10. 08; imagen: 049, 11:39 a.m.

FIGURA 14. Medicina preventiva

[Http://www.iab.es/visitador](http://www.iab.es/visitador).

consultada por internet: 25. 10. 08; imagen: 050, 11:39 a.m.

FIGURA 15. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; ***Enzinger and Weissis soft tissue tumors***; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168.

FIGURA 16.Dermisdermatology.inormation

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>.

consultada por internet: 25. 10. 08: img, 0001: 11:39a.m.

FIGURA 17. Dermisdermatology. Information

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;

consultada por internet: 25. 10. 08img 0002: 11:39a.m.

FIGURA18.Dermisdermatology; imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;

consultada por internet: 25. 10. 08; img 0003: 11:39a.m.

FIGURA 19. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; ***Enzinger and Weissis soft tissue tumors***; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168. 16.

FIGURA 20. Amy Theos, MD and Bruce R. Korf; ***Physiology in Medicine; Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1***; 2006; 44;842-849.

FIGURA 21. Medicina oral

<http://www.medspain.com/fotodehoy/neurofibromatosis.HTML>:

consultada por internet: 25. 10. 08; img 31; 11:39a.m.

FIGURA 22. Orozco Ariza JJ.: Besson A: **Avances en Odontoestomatología; Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) revisión y presentación de un caso clínico con manifestaciones bucofaciales;** vol. 21 núm. 5, set. –oct. 2005 pp. 111-122.17.

FIGURA 23. Dermisdermatology; imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;
consultada por internet: 25. 10. 08; img, 0004: 11:39a.m.

FIGURA 24. Dermisdermatology; imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;
consultada por internet: 25. 10. 08; img, 0005: 11:39a.m.

FIGURA 25. Dermisdermatology; imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;
consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0006: 11:39a.m.

FIGURA 26. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; ***Enzinger and Weissis soft tissue tumors***; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168. 16.

FIGURA 27. Dermisdermatology; imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;
consultada por internet: 25. 10. 08; img 0007: 11:39a.m.

FIGURA 28. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; ***Enzinger and Weissis soft tissue tumors***; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168., 16.

FIGURA 29. Dermisdermatology.imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;
consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0008: 11:39a.m.

FIGURA 30. Dermisdermatology.imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;
consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0009: 11:39a.m.

FIGURA 31. Dermisdermatology.imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>;
consultada por internet: 25. 10. 08; img,0010: 11:39a.m.

FIGURA 32. Dermisdermatology.imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>,

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0011: 11:39a.m.

FIGURA 33. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; *Enzinger and Weiss soft tissue tumors*; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168., 16.

FIGURA 34. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; *Enzinger and Weiss soft tissue tumors*; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168., 16.

FIGURA 35. David Grinsparm; **Enfermedades de la Boca, semiología, Patología Clínica y Terapéutica de la Mucosa Bucal**; Tomo III; Editorial Mundi; Argentina, sin fecha, págs. 2083-2090. 11:50 a.m.

FIGURA 36. neurofibromatosis.com

http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Friedrich_Daniel_von_Recklinghausen.j

consultada por internet: 25. 10. 08; imagen 26 11:50 a.m.

FIGURA 37. Santiago casares Dermatología Mexicana

<http://tenoch.scimexico.com/2008/05/26/el-sindrome-de-proteus/>

consultada por internet: 25. 10. 08; imag.01: 11:38 a.m.

FIGURA 38. Santiago casares Dermatología Mexicana

[http://tenoch.scimexico.com/2008/05/26/el-sindrome-de-proteus/;](http://tenoch.scimexico.com/2008/05/26/el-sindrome-de-proteus/)

consultada por internet: 25. 10. 08; imagen 045, 11:50 a.m.

FIGURA 39. Santiago casares Dermatología Mexicana

[http://tenoch.scimexico.com/2008/05/26/el-sindrome-de-proteus/;](http://tenoch.scimexico.com/2008/05/26/el-sindrome-de-proteus/)

consultada por internet: 25. 10. 08: imagen 045, 11:50 a.m

FIGURA 40. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; *Enzinger and Weiss soft tissue tumors*; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168., 16.

FIGURA 41. Neville D. Allen; *Oral and Maxilofacial Pathology*; W.B. Saunders Company; Segunda edición; 2002; págs.687-688.

FIGURA 42. Dermisdermatology.imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0012: 11:39a.m.

FIGURA 43. Dermisdermatologyimágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08: img. 0013: 11:39a.m.

FIGURA 44.Dermisdermatologyimágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img,0014: 11:39a.m.

FIGURA 45. René Rivera Z.,Fresia Caba B., Jorge Delgado D.; **rev chil obstet ginecol; Neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada en el embarazo**; 2004; 69(5): 376-380.

FIGURA 46. René Rivera Z.,Fresia Caba B., Jorge Delgado D.; **rev chil obstet ginecol; Neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada en el embarazo**; 2004; 69(5): 376-380.

FIGURA 47. Bárbara M. Esquejerosa, Ricardo Hodelín; **Revista Cubana de Pediatría; Neurofibromatosis tipo 1 con pubertad precoz. Presentación de un caso**; 1998; 70(2); 117-121.

FIGURA 48. Bárbara M. Esquejerosa, Ricardo Hodelín; **Revista Cubana de Pediatría; Neurofibromatosis tipo 1 con pubertad precoz. Presentación de un caso**; 1998; 70(2); 117-121.

FIGURA 49.Dermisdermatology.imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0015: 11:39a.m.

FIGURA50.Dermisdermatologyimágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0016: 11:39a.m.

FIGURA 51. Mateusz Kolanczyk, Jirko Kühnisch; **BMC Medicine; Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin**; 2008, 6:21 10.1186/1741-7015-6-2.

FIGURA 52.Neurofibromatosis.com

<http://www.aeenf.com/laneurofibromatosis.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 010: 11:39a.m.

FIGURA 53.Neurofibromatosis.com

<http://www.aeenf.com/laneurofibromatosis.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 013: 11:39a.m.

FIGURA 54. Amy Theos, MD and Bruce R. Korf; *Physiology in Medicine; Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1*; 2006; 44; 842-849.

FIGURA 55. Solari A; *Genética Humana fundamentos y aplicaciones en medicina*; Editorial Panamericana; Tercera Edición; 2004; págs.183-187.

FIGURA 56. Genetic a molecular

<http://www.clinicadam.com/Geneticamolecular/genetica7.html>

consultada por internet: 25. 10. 08img. 0010: 11:39a.m.

FIGURA 57. Genetic a molecular.

<http://www.clinicadam.com/Geneticamolecular/genetica-7.html>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0010: 11:39a.m.

FIGURA 58. Genetic a molecular.

<http://www.clinicadam.com/Geneticamolecular/genetica-7.html>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0010: 11:39a.m.

FIGURA 59. José R. Sardi B.; *Dermatología Venezolana Neurofibromatosis Segmentaria (Tipo V) Presentación de tres casos*; 1999, 37: 64-67.

FIGURA 60.Dermisdermatology.imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08: img. 0016: 11:39a.m.

FIGURA 61.Dermisdermatology. imágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08: img. 0017: 11:39a.m.

FIGURA 62.Dermisdermatologyimágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0018: 11:39a.m.

FIGURA63.Dermisdermatologymágenes

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0019: 11:39a.m.

FIGURA 64. Hilda Bibas Bonet, María del Carmen Boente; *Arch.argent.pediatr*; **Tumor cerebral gigante en un niño con neurofibromatosis segmentaria**; 2001; 99(3) 244-258.

FIGURA 65. Weiss W, Sharon; Gudblum R, John; ***Enzinger and Weiss soft tissue tumors***; Mosby; Fourth edition; Missouri; 2001; págs. 1111-1168., 16.

FIGURA 66. Neville D. Allen; ***Oral and Maxilofacial Pathology***; W.B. Saunders Company; Segunda edición; 2002; págs.687-688.

FIGURA67. ImagesinNeurology

<http://www.medstudents.com.br/image/neuro/imagenu1.htm>,

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 03

FIGURA 68. Mateusz Kolanczyk, Jirko Kühnisch; ***BMC Medicine; Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin***; 2008, 6:21 10.1186/1741-7015-6-2.

FIGURA 69. Bárbara M. Esquejerosa, Ricardo Hodelín; ***Revista Cubana de Pediatría; Neurofibromatosis tipo 1 con pubertad precoz. Presentación de un caso***; 1998; 70(2); 117-121.

FIGURA 70. Neville D. Allen; ***Oral and Maxilofacial Pathology***; W.B. Saunders Company; Segunda edición; 2002; págs.687-688.

FIGURA 71. Ibsen A.C. Olga; Anderson Joan; ***Oral Patology for the Dental Higyenist***; Edit Saunders; Fourth edition; Estados Unidos 2004; págs. 280-288.

FIGURA 72. Sapp; ***Patología Oral Y Maxilofacial Contemporánea***; Editorial: Elsevier; 2ª Edición; España; 2005; págs. 295-297.

FIGURA 73. Neville D. Allen; ***Oral and Maxilofacial Pathology***; W.B. Saunders Company; Segunda edición; 2002; págs.687-688.

FIGURA 74. Sapp; ***Patología Oral Y Maxilofacial Contemporánea***; Editorial: Elsevier; 2ª Edición; España; 2005; págs. 295-297.

FIGURA 75. Zhongmin Che, Woong Nam; ***Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws***: vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

FIGURA 76. Zhongmin Che, Woong Nam; ***Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws***: vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

FIGURA 77. Cotuom S. Ramzi; ***Patología Estructural y Funcional***; Mc Graw-Hill Interamericana; Sexta edición; México 2000; págs.173-176; 1403

FIGURA 78. Cotuom S. Ramzi; ***Patología Estructural y Funcional***; Mc Graw-Hill Interamericana; Sexta edición; México 2000; págs.173-176; 1403

FIGURA 79. Sapp; **Patología Oral Y Maxilofacial Contemporánea**; Editorial: Elsevier; 2ª Edición; España; 2005; págs. 295-297.

FIGURA 80. Arturo Saelttone- León; **Dermatología Perú; Neurofibromatosis segmentaria. Reporte de un caso**; 2006; 16 (1); 249-253.

FIGURA 81. Arturo Saelttone- León; **Dermatología Perú; Neurofibromatosis segmentaria. Reporte de un caso**; 2006; 16 (1); 249-253.

FIGURA 82. Arturo Saelttone- León; **Dermatología Perú; Neurofibromatosis segmentaria. Reporte de un caso**; 2006; 16 (1); 249-253.

FIGURA 83. Copyright ©1998-2008 The Journal of Young Investigators, Inc.

<http://www.medspain.com/fotodehoy/neurofibromatosis.HTML>:

consultada por internet: 25. 10. 08; id: 81; 11:40a.m.

FIGURA 84. Santiago Cosares. Medicina en español

<http://www.medspain.com/fotodehoy/neurofibromatosis.HTML>;

consultada por internet: 25. 10. 08; Magen.hap: 035

FIGURA 85. Santiago Cosares. Medicina en español

<http://www.medspain.com/fotodehoy/neurofibromatosis.HTML>

consultada por internet: 25. 10. 08; Imagen.hap: 035

FIGURA 86. Santiago Cosares. medicina en español

<http://www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm>

consultada por internet: 25. 10. 08; Imagen.hap: 035

FIGURA 87. Cotuom S. Ramzi; **Patología Estructural y Funcional**; Mc Graw-Hill Interamericana; Sexta edición; México 2000; págs.173-176; 1403

FIGURA 89. Cotuom S. Ramzi; **Patología Estructural y Funcional**; Mc Graw-Hill Interamericana; Sexta edición; México 2000; págs.173-176; 1403

FIGURA 90. Zhongmin Che, Woong Nam; **Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws**: vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

FIGURA 91. Zhongmin Che, Woong Nam; **Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws**: vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

FIGURA 92. Zhongmin Che, Woong Nam; **Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws**: vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

FIGURA 93. Zhongmin Che, Woong Nam; **Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws:** vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

FIGURA 94. Zhongmin Che, Woong Nam; **Yonsei Medical Journal; Intraosseous Nerve Sheath Tumors in the Jaws:** vol. 47, no. 2 pp, 264.270, 2006.

FIGURA 95. René Rivera Z., Fresia Caba B., Jorge Delgado D.; **rev chil obstet ginecol; Neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada en el embarazo;** 2004; 69(5): 376-380.

FIGURA 96. Dermisdermatology. imagenes

www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0021: 11:39a.m.

FIGURA97.Dermisdermatology.imagenes

www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0022: 11:39a.m.

FIGURA 98.Dermisdermatology

www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0023; 11:39a.m.

FIGURA 99.Dermisdermatology

www.dermis.net/dermisroot/es/23420/diagnose.htm

consultada por internet: 25. 10. 08; img. 0024: 11:39a.m.

FIGURA 100. José Antonio García, Alicia Deán, Francisco Alamillos; **Med Oral Patol Oral Cir Bucal; Gingival neurofibroma in a neurofibromatosis type 1 patient. Case report;** 2007, 12 E287-91.