



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

NEUROFIBROMATOSIS. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

RAQUEL MONSERRAT LÓPEZ LEYVA

TUTORA: Mtra. SANTA RITA ARROYO CRUZ

ASESOR: Mtro. JOSÉ GUILLERMO VILLAGÓMEZ OLEA

MÉXICO, D.F.

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por ser mi fuerza y mi refugio en todo tiempo. Gracias por todas las bendiciones que has derramado en mi vida y por permitirme llegar hasta donde estoy el día de hoy.

A mis padres José G. y Guadalupe, por su paciencia, comprensión y amor que me demuestran día a día. Por ser esos seres tan maravillosos a los que nunca tendré como agradecerles y por haberme brindado todo lo que estuvo en sus manos, para ser de mí un mejor ser humano. Los amo profundamente.

A mis hermanos Irving y Jesús, por su apoyo incondicional en cada momento de mi vida y durante la carrera.

A mi novio Alejandro por ser parte de este proyecto de vida, por sus consejos, y por su apoyo. Por darme palabras de aliento en los momentos difíciles. Gracias amor.

Gracias a mi tutora Dra. Rita Arroyo, Dra. Lila Domínguez y Dr. José Guillermo Villagómez, por su tiempo y ayuda para la realización de este trabajo de suma importancia para mí.

A todos esos amigos y compañeros que me motivaron a seguir adelante, a cada uno de mis pacientes por su apoyo, porque sin ellos no se hubiera culminado con éxito este maravilloso camino.

A todos mis profesores, que a lo largo de mi carrera me fueron formando profesionalmente, compartiendo conmigo sus conocimientos.

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 de la cual me siento muy orgullosa.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>1. OBJETIVOS</b>	7
1.1 Objetivo general	7
1.2 Objetivos específicos	7
<b>2. NEUROFIBROMATOSIS</b>	8
2.1 Antecedentes históricos	8
2.2 Definición	11
2.3 Etiología	12
2.3.1 Herencia Mendeliana	12
2.3.2 Aspectos Genómicos	13
2.4 Clasificación	14
2.5 Patogenia	19
2.5.1 Genética	19
2.5.2 Molecular	22
2.6 Epidemiología	26
2.7 Manifestaciones clínicas de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)	26
2.7.1 Cutáneas	28
2.7.2 Oculares	31
2.7.3 Tumorales	32
2.7.4 Esqueléticas	33
2.7.5 Neurológicas y cognitivos	34
2.7.6 Cardiovasculares	34
2.7.7 Endocrinológicas	35

2.7.8 Manifestaciones orofaciales	35
2.7.8.1 Características radiográficas	38
2.8 Manifestaciones clínicas de Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2)	40
2.8.1 Neurinoma del acústico	40
2.8.2 Meningiomas	41
2.8.3 Ependimomas intraparenquimatosos e Intramedulares	41
2.8.4 Opacidades subcapsulares posteriores juveniles del cristalino (cataratas)	41
2.8.5 Máculas “café con leche”	42
2.9 Diagnóstico, manejo clínico y pronóstico	43
2.9.1 Diagnóstico diferencial	49
2.9.2 Manejo clínico	54
2.9.2.1 Médico	54
2.9.2.2 Odontológico	57
2.9.2.3 Complicaciones	58
2.9.3 Pronóstico	58
<b>3. CASOS CLÍNICOS REPORTADOS</b>	<b>59</b>
3.1 Casos clínicos reportados durante el año 2015	59
3.2 Casos clínicos reportados en México	72
<b>4. CONCLUSIONES</b>	<b>73</b>
<b>5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>75</b>
<b>6. GLOSARIO</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO 1. Índice de imágenes</b>	<b>88</b>



## INTRODUCCIÓN

Neurofibromatosis (NF) es el término con el que se conoce al trastorno neurocutáneo, más frecuente de afectación melánica de la piel.

A finales de la década de los 90's, la Neurofibromatosis se dividió en dos entidades diferentes desde los puntos de vista genético y patológico.

•**Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1).** También llamada de Von Recklinghausen o Neurofibromatosis periférica, se transmite por vía autosómica dominante a través del cromosoma 17.

•**Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2).** También llamada central, tiene carácter hereditario con transmisión autosómica dominante a través del cromosoma 22.

La razón por la que la Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen recibe el nombre de Neurofibromatosis periférica es por el gran predominio de su patología en el sistema nervioso periférico, bajo diversos tipos de afectación, aunque esta entidad puede ser considerada como una de las enfermedades sistémicas cuya patología alcanza más órganos, siendo muy pocas estructuras corporales las que escapan a su localización en un porcentaje mayor o menor de casos.

La Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) recibe el nombre de Neurofibromatosis central porque su patología fundamental se encuentra en los nervios estatoacústicos (schwannoma del VIII nervio craneal) y en los espacios intracraneales y espinales, con predominio de meningiomas y astrocitomas.

La Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) aún siendo un trastorno con patología predominantemente neurológica, puede observarse en ocasiones por médicos de cualquier especialidad, preferentemente cirujanos, mientras que



la Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) es un trastorno que raras veces es visto por especialistas que no sean neurólogos o neurocirujanos.

Los avances experimentados en los últimos años en el estudio de estas enfermedades en el campo de la genética molecular, hace que los nuevos conocimientos sobre estos dos trastornos vengan predominantemente por esta vía y, aunque de momento su repercusión positiva se deja sentir primordialmente en las facetas diagnóstica y de asesoramiento preventivo, es de esperar que en un futuro no muy lejano se recojan también las repercusiones de los hallazgos genéticos en el campo terapéutico.<sup>1</sup>



## **1.OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo general**

Realizar una revisión bibliográfica de las características de Neurofibromatosis.

### **1.2 Objetivos específicos**

- 1.- Describir la patogenia molecular y clínica, así como los elementos auxiliares de diagnóstico y manejo clínico para Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2).
- 2.- Describir el manejo odontológico para pacientes con Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2).
- 3.- Describir los casos clínicos reportados para Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) durante el año 2015.



## 2. NEUROFIBROMATOSIS

### 2.1 Antecedentes históricos

La **Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)** recibe el nombre de enfermedad de Von Recklinghausen, debido a que este autor publicó una monografía en el año 1882 en la que hacía una excelente descripción de las lesiones cutáneas y del sistema nervioso periférico, relacionando ambas y refiriendo que el trastorno era familiar y no adquirido.<sup>2</sup>

Como ocurre con la mayor parte de la patología humana, el cuadro clínico de este padecimiento, ya había sido mencionado anteriormente en diversos escritos desde los primeros siglos de esta era, especialmente desde comienzos del siglo XIII.<sup>2</sup>

El primer caso que aparece ilustrado en la literatura el de Wilhelm Gottlieb Von Tilesius (1793), que dibujó en color un sujeto con múltiples neurofibromas cutáneos en cara, cabeza y tronco, al que el profesor Ludwig Johnson, denominaba “el hombre verruga”, haciendo la descripción del caso en latín y en alemán.<sup>3</sup>

Virchow publicaba una serie de trabajos a mediados del siglo XIX, unos 30 a 40 años antes de la descripción de Von Recklinghausen, en los que describía la Neurofibromatosis (NF) en varios miembros de la misma familia y la patología de los nervios periféricos, diferenciando los tumores del nervio y los de su envoltura.<sup>4</sup>

A continuación se describen algunas aportaciones históricas relacionadas con la Neurofibromatosis:



Adrián C. (1901), observaba la elevada frecuencia con que aparecían cambios esqueléticos, en los que incluía aumento o disminución de tamaño de algunos huesos así como escoliosis.<sup>5</sup>

Verocay (1910), encontró la proliferación celular en la envoltura de los nervios y consideró que esta alteración constituía los neurofibromas.<sup>6</sup>

Hosoi (1931), relacionaba la asociación de tumores malignos de las envolturas nerviosas con la Neurofibromatosis (NF).<sup>7</sup>

Lisch (1937), relacionaba los nódulos hamartomatosos del iris con la Neurofibromatosis (NF), aunque dichos nódulos ya se conocían previamente desde el punto de vista histológico.<sup>8</sup>

Davis (1954,) relacionó el glioma de vías ópticas con la Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1), considerándola como una parte más de ella.<sup>9</sup>

Crowe y colaboradores (1956), publicaban la primera monografía importante sobre la Neurofibromatosis (NF), enfatizaban sobre la importancia de las máculas “café con leche” y daban una visión bastante completa sobre la enfermedad, que sirvió como tratado de obligatoria consulta durante muchos años para el conocimiento de este trastorno.<sup>10</sup>

Barker y colaboradores (1987), por un lado, con la identificación del locus transmisor de la Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) en el cromosoma 17.<sup>11</sup>

Seizinger y Rouleau (1987) y colaboradores, con la localización del gen transmisor de la **Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2)** en el cromosoma 22, dejaban totalmente clara la diferente naturaleza e identidad de la Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2).<sup>12</sup>



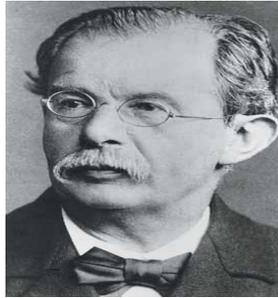
Seizinger (1987), demostró utilizando la genética molecular, que los neurinomas del acústico se asocian específicamente con la pérdida de los genes del cromosoma 22. Se ha descrito también, la pérdida de los genes del cromosoma 22 en los meningiomas.<sup>12</sup>

Roleau (1987), menciona que la Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) es un trastorno genético causado por la mutación en el gen que codifica la proteína merlina en el cromosoma 22 (22q12.2). Este tipo de Neurofibromatosis es conocida como central, caracterizándose por el neurinoma acústico bilateral y meningiomas, pero con muy pocas lesiones en la piel o neurofibromas.<sup>13</sup>

Como parte de una mención anecdótica, en la revisión histórica sobre la Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1), cabe mencionar el caso del citado “hombre elefante”, cuyo nombre era Joseph Merrick, quien vivió en la Inglaterra durante la época Victoriana y fue exhibido en una barraca de feria como una atracción de la deformidad humana, muriendo a finales del siglo XIX tras años internado en un hospital de Inglaterra y quedando su cuerpo para estudios anatómicos.

El primero en referirse a él como un sujeto que padecía la enfermedad de Von Recklinghausen fue el Cirujano Frederick Treves.<sup>14</sup>

El hecho de que “el hombre elefante” no tuviera máculas “café con leche” y que las deformidades sectoriales externas y las alteraciones óseas subyacentes, muy bien visibles en las ilustraciones del libro de Riccardi, fueran muy parecidas al Síndrome de Proteus, que acababa de ser descrito, sugirió a los genetistas Tibles y Cohen (1986), que “el hombre elefante” presentaba Síndrome de Proteus y no Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1).<sup>15</sup>



**Figura 1.** Friedrich Daniel Von Recklinghausen, Médico alemán que en 1882, identificó el componente neurológico de este trastorno genético.

## 2.2 Definición

Los Síndromes neurocutáneos comprenden un amplio espectro de anomalías congénitas o hereditarias que afectan a la piel y al sistema nervioso, denominadas facomatosis, (del griego pkakos, peca), término que fue introducido por Van der Hoeve en 1933. <sup>16</sup>

La Neurofibromatosis es un Síndrome neurocutáneo que incluye trastornos autosómicos dominantes distintos caracterizado por el desarrollo de neurofibromas múltiples, que corresponden a tumores benignos de células de Schwann en los nervios periféricos. Estos trastornos afectan a todas las células que derivan de la cresta neural, lo que incluye a los melanocitos, a las células de Schwann y a los fibroblastos del endoneuro. <sup>16</sup>

La denominación de Neurofibromatosis engloba dos enfermedades genética y fenotípicamente diferentes, de herencia autosómica dominante y expresión clínica variable. La forma más común es la Neurofibromatosis de Von Recklinghausen o Tipo 1 (NF1), cuyo rasgo fenotípico predominante son las máculas “café con leche” y los neurofibromas múltiples de la piel. La Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) se caracteriza por el desarrollo de schwannomas vestibulares bilaterales con escasos o nulos estigmas cutáneos. <sup>16</sup>



## 2.3 Etiología

### 2.3.1 Herencia Mendeliana

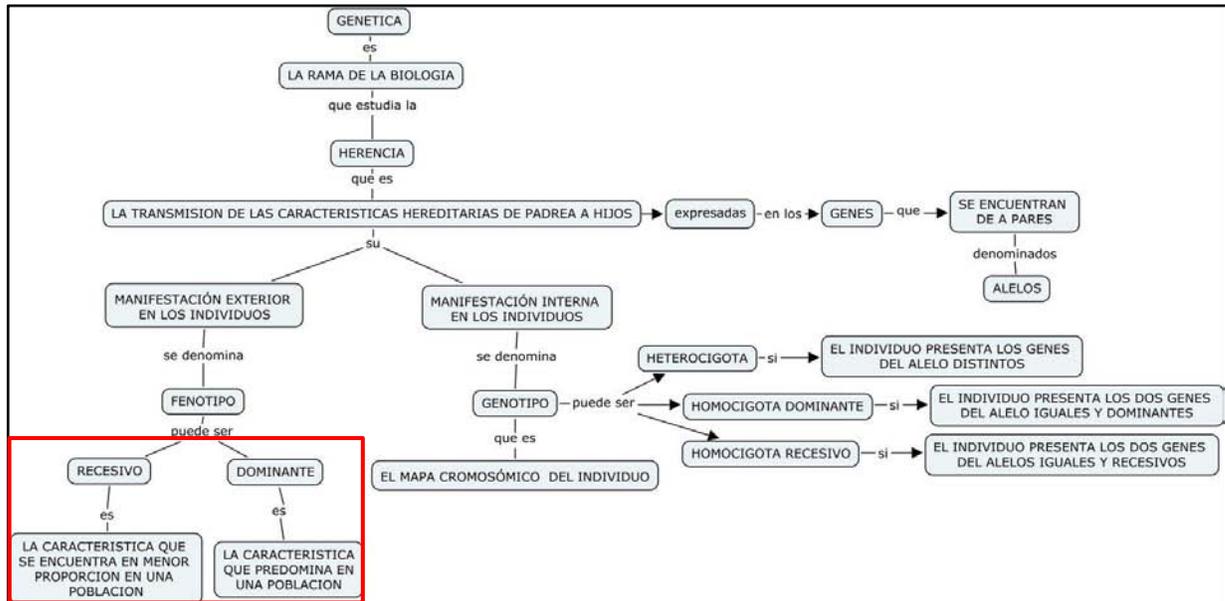
A lo largo de los siglos, la aplicación de la genética al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades es un hecho relativamente reciente. Gregor Mendel, “Padre de la Genética”, mediante sus experimentos con guisantes formuló, en 1895, una serie de principios fundamentales que establecieron las bases de la herencia, pero que cayeron en el olvido y no fueron redescubiertos hasta principios del siglo XX por tres científicos con las aportaciones que a continuación se enlistan: <sup>17</sup>

- Landsteiner, descubrió el sistema ABO de los grupos sanguíneos.
- Garrod, describió la alcaptonuria como error heredado del metabolismo.
- Johanssen, en 1909 acuñó el término gen para describir la unidad básica de herencia.

Las características genéticas más simples son aquellas cuya presencia o ausencia depende únicamente de un solo gen. Estas características se llaman Mendelianas. <sup>17</sup>

Las enfermedades monogénicas son aquellas causadas por alteración en un único gen. Pueden ser autosómicas (el gen que las determina está localizado en un autosoma) o ligadas al sexo (el gen que las determina se encuentra en uno de los cromosomas sexuales).

A su vez, las autosómicas y las ligadas al cromosoma X pueden ser dominantes o recesivas. <sup>17</sup>



Descripción del análisis de estudio de la Genética Humana.

### 2.3.2 Aspectos Genómicos

Uno de los mayores logros durante los años 50's que estableció las bases de lo que hoy se conoce como Genética Molecular, fue la descripción por James Watson y Francis Crick (1953) de la estructura física del DNA. Hasta 1956 se determinó que el número exacto de cromosomas que portaba la especie humana era de 46. Este hecho permitió determinar en 1959 que el Síndrome de Down estaba causado por una copia extra del cromosoma 21.<sup>18</sup>

Durante los años 60's y 70's hubo un gran desarrollo de tecnologías y metodologías de genética molecular, que permitieron reconocer el papel de los determinantes genéticos en las enfermedades humanas.<sup>18</sup>

Las mutaciones de las líneas germinales del gen NF1, se ubica en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2), incluyen:<sup>19</sup>

- Deleciones. Pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma.
- Mutaciones de sustitución. Intercambio de una base nitrogenada por otra.



- Mutaciones sin sentido. Causantes del cambio de un aminoácido por un codón de terminación.

El gen que determina la NF2, se sitúa a la mitad del cromosoma 22 (22q12.2). Los tumores de la NF2 muestran con frecuencia: <sup>19</sup>

- Deleciones.
- Pérdida de marcadores heterocigóticos. Pérdida de un alelo en un lugar específico, causada por una mutación por deleción, o pérdida de un cromosoma o de un par de cromosomas, del ADN en el cromosoma afectado. <sup>19</sup>

## 2.4 Clasificación

En 1892, Riccardi clasificó a la Neurofibromatosis en ocho variantes clínicas, siendo la NF1 (de Von Recklinghausen) y la NF2 (Acústica) las de mayor incidencia, como se presenta en la siguiente Tabla 1. : <sup>20</sup>



Tabla 1. Clasificación de Riccardi, 1982

Categoría	Descripción	Características
NF (Neurofibromatosis)		
▪ NF-I	Clásica o de Von Recklinghausen	Autosómica dominante. Presencia de máculas “café con leche” (cualquier parte del cuerpo corporal). Presencia de Nódulos de Lisch (lesiones pigmentadas en el iris). Múltiples neurofibromas.
▪ NF-II	Acústica	Autosómica dominante. Pocas máculas “café con leche”. Ausencia de nódulos de Lisch. 90% de neurinomas del acústico, bilaterales (ubicado en el conducto auditivo interno).
▪ NF-III	Mixta	Tumores del Sistema nervioso central y periférico. Presencia de máculas “café con leche” y neurofibromas.
▪ NF-IV	Variante	Neurofibromas difusos sin presencia de máculas “café con leche”. Deformidades en órganos afectados.
▪ NF-V	Segmentaria	Limitación de máculas “café con leche” y/o neurofibromas en un segmento unilateral. No familiar.
▪ NF-VI	Máculas “café con leche”	Las máculas “café con leche” se consideran como único signo clínico y componente macular del Síndrome.
▪ NF-VII	Inicio tardío	Inicio después de los 20 años de edad.
▪ NF-VIII	No especificado	Neurofibromatosis definida, más no característica de ninguna otra categoría.

Cohen en 1998 propone la siguiente clasificación para Neurofibromatosis:<sup>21</sup>

- Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)

Es la forma clásica de NF, ocurre en el 90% de los casos. La mutación se presenta en un promedio de 1:3000 o 4000 sujetos nacidos. Clementi<sup>22</sup> en sus estudios realizados encontró un índice de la mutación importante para incluir seis o más máculas “café con leche”, neurofibromas cutáneos y nódulos de Lisch. La aparición de efélides en la zona axilar se presenta en el 66% de todos los pacientes. La herencia es autosómica dominante, en el 50% de casos que representan nuevas mutaciones.



**Figura 2.** Múltiples neurofibromas en la pared anterior del tórax de un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen.

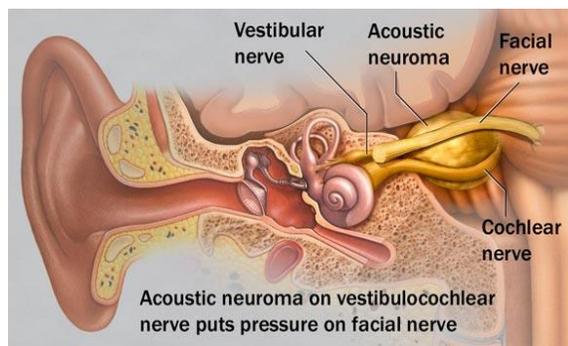
- Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2)

Los síntomas son causados generalmente por la presión del complejo vestíbulo coclear y facial, el primer síntoma generalmente es la pérdida de oído que comienza a menudo durante los años de adolescencia o los 20

años, pero pueden ocurrir desde el primer año o hasta la séptima década de vida. Las máculas “café con leche” y los neurofibromas cutáneos están también presentes, pero ocurren menos comúnmente que en la NF1.<sup>23</sup>

Los neurofibromas tienen menos de 2 cm de diámetro, una superficie áspera, que tiene mayor cantidad de pelo que la piel circundante. Las efélides en zona axilar son poco frecuentes.<sup>23</sup>

Los tumores del sistema nervioso central son comunes, especialmente los tumores de las células de Schwann. Otros tumores de las células de Schwann pueden aparecer a lo largo de los nervios craneales o de la zona de médula espinal. Algunos pacientes con NF2 tienen schwannomas múltiples en ausencia de tumores acústicos, meningiomas, o patología ocular. Los nódulos de Lisch son raros. La NF2 es autosómica dominante en el 95% de los casos.<sup>23</sup>



**Figura 3.** Neurinoma acústico también llamado neuroma acústico.

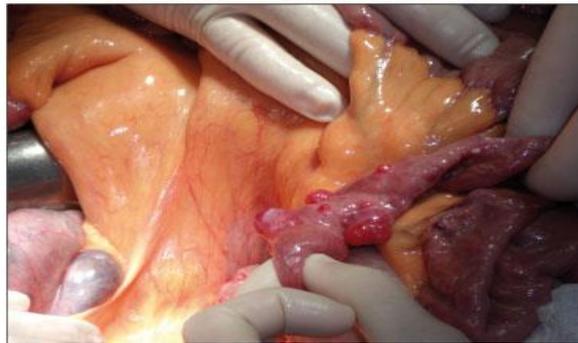
▪ Neurofibromatosis Tipo 3 (NF3), Tipo Riccardi

Riccardi en el año de 1982 describió este tipo de Neurofibromatosis, teniendo características de la NF1 y NF2. Las máculas “café con leche” son generalmente pálidas, poco numerosas y grandes. Una multiplicidad de

tumores cerebrales ocurre, incluyendo los neurinomas acústicos, meningiomas, y neurofibromas espinales. Los gliomas ópticos y nódulos de Lisch no se manifiestan. Los tumores cerebrales están generalmente desde el principio con una evolución rápida que imposibilita la procreación. Hasta la fecha, todos los casos han sido esporádicos. <sup>24</sup>

▪ Neurofibromatosis Tipo 3 (NF3), Tipo intestinal

En este tipo se limita al aparato gastrointestinal, el inicio de los síntomas se manifiestan en la edad adulta, y algunos portadores son asintomáticos hasta los últimos años de la etapa adulta. El riesgo de problemas intestinales incluye hemorragias y obstrucciones. Es autosómica dominante y la transmisión no se produce del padre al hijo. <sup>25</sup>



**Figura 4.** Neurofibromas de varios tamaños localizados en la pared duodenal.

▪ Neurofibromatosis Tipo 4 (NF4), mixta

Es una categoría residual de fenotipos variables, de los pacientes que no cumplen con las generalidades de las Neurofibromatosis antes mencionadas (Correspondería a NF-I, NF-II, o NF-III descritas por Riccardi en 1982). <sup>26</sup>



- Neurofibromatosis Tipo 5 (NF5), segmentaria

Los neurofibromas y las máculas “café con leche” solo aparecen en un área del cuerpo. La evidencia es constante con el mosaicismo somático para las mutaciones de la NF. <sup>27</sup>

- Neurofibromatosis familiar espinal

Familias con neurofibromas espinales pero sin manifestaciones cutáneas u otras carencias para cumplir los criterios diagnósticos, es decir, con un espectro muy limitado de síntomas de NF1. Estos neurofibromas son sintomáticos, es decir, presentan dolor, afección sensitiva y debilidad, en menos de 2% de los pacientes. <sup>28</sup>

En el presente estudio nos enfocaremos exclusivamente al comportamiento y revisión de casos de NF1 y NF2 debido a su frecuencia.

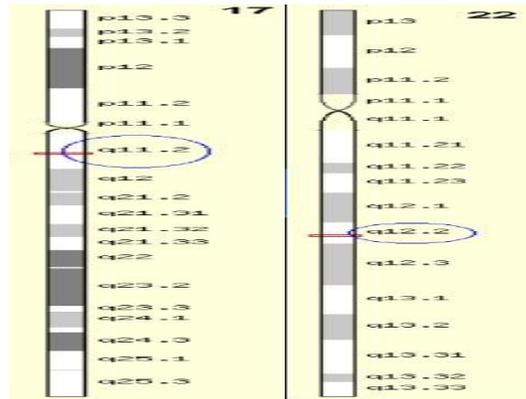
## 2.5 Patogenia

### 2.5.1 Genética

La Neurofibromatosis tanto (NF1) como (NF2) son enfermedades genéticas con herencia autosómica dominante. Los genes NF1 y NF2 se localizan en cromosomas autosomas, el 17 y 22, respectivamente (Figura 5). Por ello, se dice que su herencia es autosómica. <sup>29</sup>

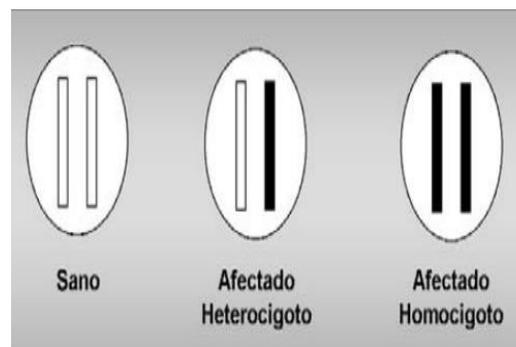
La mutación causante de la enfermedad se encuentra sólo en una de las copias del gen. Dado que los autosomas son iguales en hombres y mujeres, el gen defectuoso puede estar presente tanto en hombres como en mujeres

(afecta por igual a ambos sexos) y puede ser transmitido por ambos sexos al hijo o a la hija.<sup>29</sup>



**Figura 5. Cromosomas afectados en Neurofibromatosis.** NF1 correspondiente al cromosoma 17 locus q11.2 y para NF2 el cromosoma 22 locus q12.2.

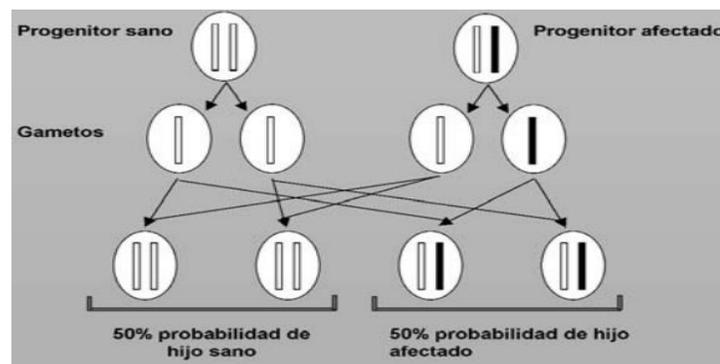
Fenotípicamente, el **rasgo NF** (se refiere al rasgo de padecer la enfermedad, ya sea NF1 o NF2) es dominante; basta con que uno de los dos genes que toda persona tiene sea defectuoso para padecer la enfermedad. La herencia autosómica dominante es de transmisión vertical de padres a hijos, no hay salto generacional.<sup>29</sup>



**Figura 6. Herencia Dominante.** Representación de las formas alternativas de un gen, la barra blanca representa el gen normal y la negra representa la forma mutante. En la herencia dominante tanto el heterocigoto (alelos distintos) como el homocigoto (alelos iguales) están afectados.

Aproximadamente, la mitad de los casos de Neurofibromatosis son heredados de un padre o una madre afectado de NF. La otra mitad de los casos aparecen por mutación espontánea en el espermatozoide o en el óvulo o en el cigoto: los padres no padecen NF. <sup>29</sup>

Una persona es afectada de NF, porque la ha heredado o porque es el resultado de mutación espontánea, tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos. <sup>29</sup>



**Figura 7. Comportamiento hereditario en Neurofibromatosis.** Si uno de los progenitores afectados de NF1 y NF2 hay un riesgo del 50 % de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos.

Ambos tipos de Neurofibromatosis tienen penetrancia completa (es decir, presentan la misma alteración genética y se expresan con las mismas manifestaciones patológicas y clínicas), si se tiene el genotipo de la enfermedad se manifiesta fenotipo. Los síntomas, generalmente aparecen en la infancia o en la adolescencia. La Neurofibromatosis, especialmente la NF1, tiene una expresión muy variable. La expresión puede variar incluso dentro de una misma familia: un progenitor afectado levemente puede tener



una descendencia gravemente afectada y, por el contrario, un progenitor severamente afectado puede tener una descendencia afectada levemente.<sup>29</sup>

En ambas Neurofibromatosis se han descrito casos de mosaicismo. Un individuo mosaico es aquél que tiene dos o más tipos de células genéticamente distintas. Este hecho puede alterar el patrón de herencia y modificar la expresión de la enfermedad.<sup>29</sup>

### 2.5.2 Molecular

Como se describió anteriormente, el gen de la NF1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17(17q11.2), mismo que fue caracterizado en 1987 realizando un mapeo del mismo y en 1990 su clonación.<sup>30</sup>

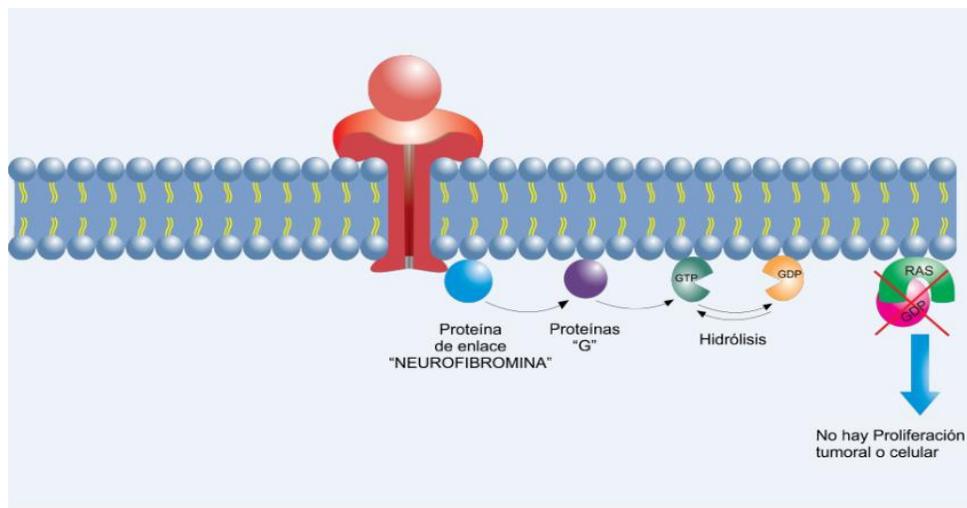
El producto del gen de la NF1, es la proteína denominada **neurofibromina**, que contiene 2,818 aminoácidos y abarca 350 kilobases de DNA genómico y contiene 59 exones que codifican para el ARNm (ácido ribonucleico mensajero).<sup>31</sup>

La neurofibromina se encuentra en la cara citoplasmática de la membrana celular, actúa en la transducción reguladora de señales y funciona como un supresor de tumores o un regulador negativo de crecimiento; en éste, la proteína normalmente limita el crecimiento celular, y su ausencia o la reducción de su expresión aumenta el crecimiento celular.<sup>31</sup>

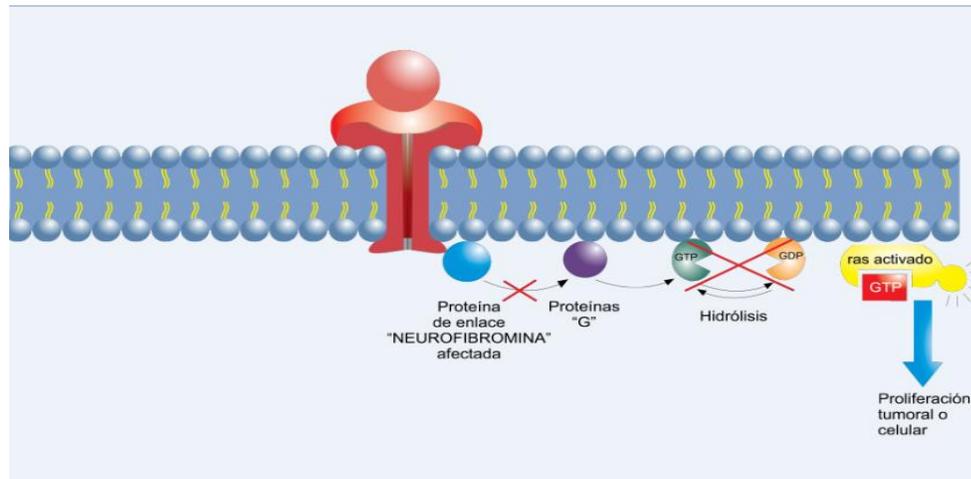
El análisis de las secuencias de neurofibromina reveló que, en condiciones normales, la actividad bioquímica establecida de esta proteína es estimular la actividad intrínseca de la guanosina de trifosfato (GTPasa). Un daño en este nivel produce una alteración en esta enzima y, como consecuencia, trae una activación continua del p21 (perteneciente a la

familia de proteínas RAS). Estas proteínas desempeñan un papel muy importante en muchas células regulando, transmitiendo o interrumpiendo las señales que controlan su crecimiento desde su superficie hasta su núcleo y su división.<sup>32</sup>

La neurofibromina se encuentra en distintos tipos celulares, como las neuronas, los oligodendrocitos y las células de Schwann amielínicas.<sup>31</sup>



**Figura 8. Mecanismo de transducción para neurofibromina en un individuo sano.** El gen de la NF1 codifica para una proteína denominada neurofibromina, la cual se encuentra pegada a la membrana en la cara citosólica. Al lado de esta proteína se encuentran las proteínas G, que en un individuo sano permiten que se realice la cadena de hidrólisis de GTP (guanosina trifosfato) a GDP (guanosina difosfato) y viceversa, de esta manera las proteínas Ras se bloquean uniéndose el GDP a ellas, y por lo tanto no hay proliferación tumoral o celular.



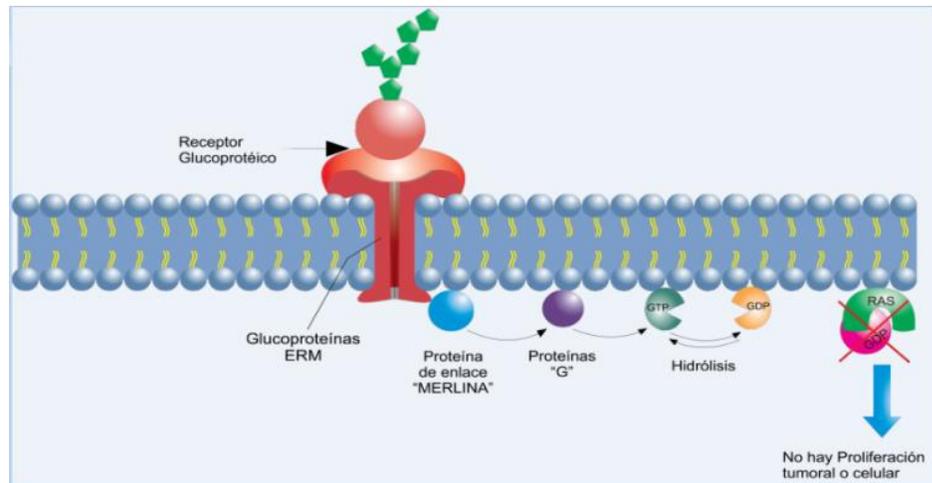
**Figura 9. Mecanismo de transducción para neurofibromina en un individuo enfermo.** En un individuo enfermo si existe una alteración en el gen NF1 que codifica para la proteína de enlace neurofibromina, entonces ésta se verá alterada en su función y no se realizará la cadena de hidrólisis de GTP a GDP y viceversa, conduciendo a la activación de las proteínas Ras por unión del GTP (no hidrolizado) y por lo tanto habrá proliferación tumoral o celular.

El gen que determina la NF2, se sitúa a la mitad del brazo del cromosoma 22 (22q12.2), y fue clonado en 1993. Este gen codifica una proteína supresora tumoral que se denomina **merlina o schwannomina** y se extiende por 110 kb, con 17 exones.<sup>33</sup>

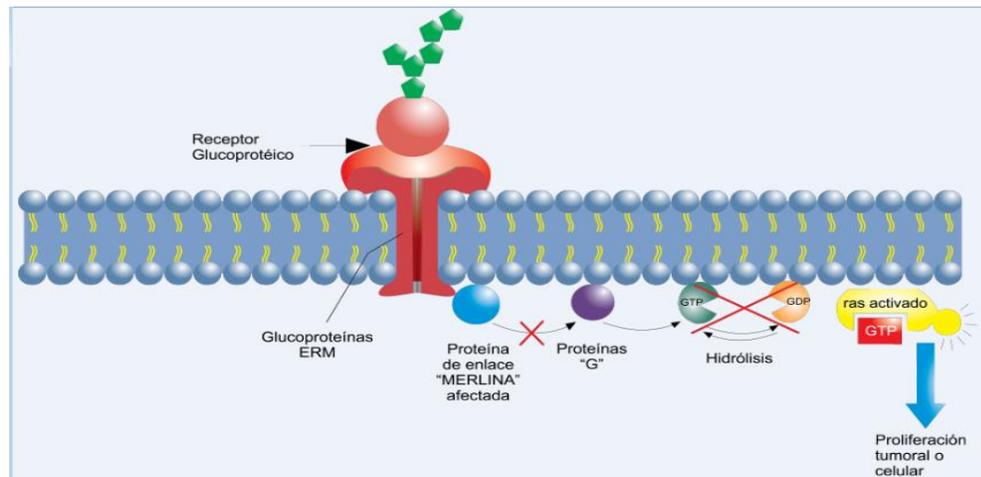
La merlina está relacionada estructuralmente con la familia de proteínas ERM (Ezrina-Radixina Moesina), encargadas de acoplar las señales provenientes de las glucoproteínas de la membrana plasmática con el citoesqueleto. Una de sus funciones es intervenir en la regulación del crecimiento y la proliferación celular, así como en la regulación negativa de la transcripción de genes específicos mediante la inhibición de la vía de señalización Ras.<sup>34</sup>

La pérdida de la expresión de merlina podría contribuir de manera significativa en el desarrollo tumoral.<sup>34</sup>

Esta proteína se expresa en células del sistema nervioso central como neuronas, células gliales, células de Schwann, astrocitos, aunque también se expresa en fibroblastos y linfoblastos.<sup>34</sup>



**Figura 10. Mecanismo de transducción para merlina en un individuo sano.** El gen NF2 codifica para una proteína denominada merlina o schwanomina, la cual se encuentra unida a un receptor de naturaleza glucoproteica, la merlina servirá como enlace entre el receptor y las proteínas G conduciendo con ello a la cadena de hidrólisis de GTP a GDP y viceversa, de esta manera las proteínas Ras se bloquean por unión del GDP y por lo tanto no hay proliferación tumoral o celular. Una de sus funciones es inhibir el crecimiento de tumores (regulación negativa). Se encuentra relacionada estructuralmente con la familia de proteínas ERM (Ezrina-Radixina Moesina), encargadas de acoplar las señales provenientes de las glucoproteínas de la membrana plasmática con el citoesqueleto.



**Figura 11. Mecanismo de transducción para merlina en un individuo enfermo.** En un individuo enfermo si existe una alteración en el gen NF2 que codifica para la proteína de enlace merlina, entonces ésta se verá alterada en su función y no se realizará la cadena de hidrólisis de GTP a GDP y viceversa, conduciendo a la activación de las proteínas Ras por unión del GTP (no hidrolizado) y por lo tanto habrá proliferación tumoral o celular.

## 2.6 Epidemiología

La NF1 afecta a 1 de cada 2500-3000 recién nacidos, con una prevalencia mínima de 1 por cada 4000- 5000 individuos. La NF2 es mucho menos frecuente, con una prevalencia en torno a 1 caso por cada 50 000 habitantes.<sup>16</sup>

## 2.7 Manifestaciones clínicas de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)

A continuación se presenta en la siguiente Tabla 2, las manifestaciones clínicas de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1).



**Tabla 2. Manifestaciones clínicas de NF1**

1. Cutáneas:
  1. Máculas “café con leche”.
  2. Efélides axilares y/o inguinales.
  3. Neurofibromas: cutáneo, subcutáneo y plexiforme.
2. Oculares:
  1. Nódulos de Lisch.
  2. Hipertelorismo.
  3. Glaucoma.
3. Tumorales:
  1. Glioma óptico.
  2. Feocromocitoma.
4. Esqueléticas:
  1. Escoliosis.
  2. Displasia del ala mayor del esfenoides.
  3. Macrocefalia.
  4. Displasia de la tibia.
5. Neurológicas y cognitivos:
  1. Trastornos cognitivos.
  2. Convulsiones.
  3. Cefaleas.
6. Cardiovasculares:
  1. Hipertensión.
  2. Estenosis pulmonar.
  3. Estenosis aórtica.
7. Endocrinológicas:
  1. Talla corta.
  2. Pubertad precoz.

### 2.7.1 Cutáneas

▪ Máculas “café con leche”. Son el primer signo clínico de la NF1 en los niños afectados. Están presentes al nacer o aparecen en los primeros meses de vida. Se observan en el 95% de los afectados. Se localizan en cualquier parte del cuerpo corporal. Presentan una morfología ovalada, de bordes bien definidos con un diámetro entre 10 y 30 mm, intensidad de color variable, pero con tendencia a oscurecerse a medida que pasa el tiempo. La lámpara de Woods, basada en luz ultravioleta sirve para detectar las máculas “café con leche” demasiado pálidas.<sup>35</sup>



**Figura 12.** Pigmentaciones cutáneas mejor conocidas como máculas “café con leche”.

▪ Efélides axilares y/o inguinales. Se observan aproximadamente en el 70% de los pacientes con NF1. Generalmente agrupadas, son del mismo color que las máculas “café con leche”, pero de menor tamaño. No están presentes al nacer y aparecen en la infancia tardía.<sup>35</sup>



**Figura 13.** Efélide axilar.

- Neurofibromas. Se trata de tumores benignos de la vaina de los nervios. Se compone de una mezcla heterogénea celular que incluye células de Schwann, fibroblastos y células perineurales. Hay diferentes tipos: cutáneos, subcutáneos, plexiforme (nodular y difuso). <sup>(16)</sup>
- Neurofibromas cutáneos. Son generalmente de color rosado, sésiles y elásticos y pueden estar en cualquier localización. Aparecen sobre todo en la adolescencia y en un 95% de los adultos con NF1. Pueden llegar a tener una repercusión estética significativa ya sea por el tamaño o número, además de causar dolor o prurito. Tienen bajo riesgo de malignización. <sup>16</sup>



**Figura 14.** Neurofibromas cutáneos.

- Neurofibromas subcutáneos. Están presentes en un 20% de los pacientes. Son nódulos subcutáneos de consistencia firme, a menudo dolorosos, que recorren los nervios periféricos y aparecen durante la adolescencia o inicio de la edad adulta. También se denominan neurofibromas nodulares periféricos.

16



**Figura 15.** Neurofibromas subcutáneos.

- Neurofibromas plexiformes nodulares. Tienen aspecto de múltiples neurofibromas subcutáneos agrupados en racimos o cordones a lo largo de un tronco nervioso. Afectan a las raíces nerviosas a nivel proximal produciendo erosiones vertebrales, compresiones medulares o escoliosis, son poco frecuentes.<sup>16</sup>



**Figura 16.** Neurofibroma plexiforme nodular.

- Neurofibromas plexiformes difusos. Son visibles antes de los 5 años y con tendencia a aparecer en la adolescencia. No suelen estar presentes al nacimiento, a veces son congénitos y dan síntomas con la edad. Afectan a varias fibras nerviosas y con frecuencia se encuentran altamente vascularizados. Suelen aumentar con la edad llegando a ser muy desfigurantes. Cierta riesgo de malignización entre un 8 y un 12%.<sup>16</sup>



**Figura 17.** Neurofibroma plexiforme difuso.

### 2.7.2 Oculares

▪ **Nódulos de Lisch.** Son lesiones primarias del globo ocular más frecuentes. Asientan en el iris, y su presencia constituye uno de los signos fundamentales para el diagnóstico de la NF1. Son hamartomas pigmentados, sin repercusión alguna sobre la visión y sobre la motilidad del iris. Generalmente se requiere el examen con lámpara de hendidura para poder ser visualizarlos.<sup>35</sup>



**Figura 18.** Nódulos de Lisch.

▪ **Hipertelorismo.** Malformación craneofacial congénita caracterizada por un ensanchamiento del ala menor del esfenoides y, por consiguiente, del espacio interorbitario y por una separación excesiva de los ojos.<sup>36</sup>

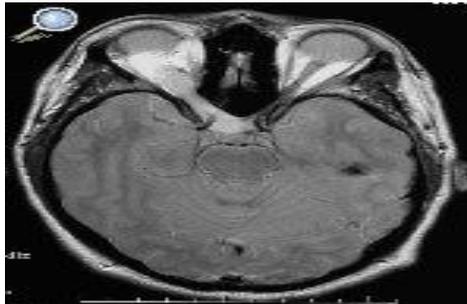


**Figura 19.** Hipertelorismo.  
Nótese la separación del espacio interorbitario.

- Glaucoma. Es un grupo de trastornos oculares que dañan el nervio óptico, esto se debe al aumento de la presión en el ojo, también conocida como presión intraocular. Puede ser una manifestación de la NF1, y se presenta cuando el neurofibroma afecta el párpado.<sup>37</sup>

### 2.7.3 Tumoraes

- Glioma óptico. Son astrocitomas pilocíticos que se expanden difusamente en el nervio óptico o infiltran el espacio subaracnoideo sin compromiso del nervio. El 70% ocurren en niños con NF1. Aparecen en los primeros 4 años de vida y comprometen la porción infraorbitaria del nervio, frecuentemente en forma bilateral. Los síntomas de estos tumores son disminución de la agudeza visual, estrabismo, proptosis (protrusión mecánica del globo ocular) y pubertad precoz. El 50% de estos tumores son asintomáticos y todos los tumores sintomáticos producen síntomas antes de los 6 años.<sup>38</sup>

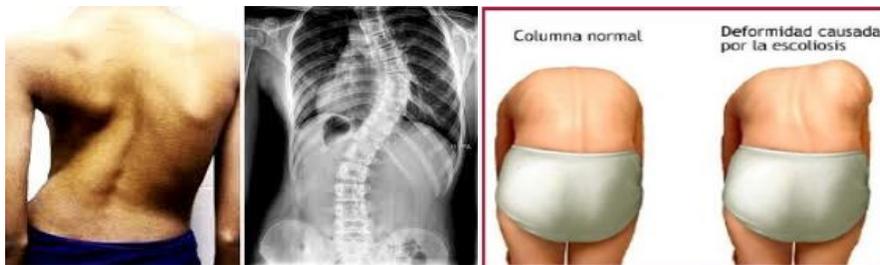


**Figura 20.** Resonancia magnética cerebral que pone de manifiesto una tumoración del nervio óptico derecho.

- Feocromocitoma. Es un tumor glandular adrenal secretor de hormonas epinefrina y norepinefrina, responsables de regular la frecuencia cardíaca y la presión arterial, Se presenta en niños, afectando el 1% en adultos.<sup>39</sup>

### 2.7.4 Esqueléticas

▪ Escoliosis. Es la desviación lateral de la columna vertebral, asociada a rotación de los cuerpos vertebrales y alteración estructural de ellos. Compromete hasta el 20% de los pacientes con NF1. La escoliosis displásica con colapso vertebral es la más seria y la más característica de la NF1 y puede producir compresión medular.<sup>35</sup>



**Figura 21.** Escoliosis. Nótese la desviación de la columna.

▪ Displasia del ala mayor del esfenoides. Generalmente es unilateral, y suele ser un hallazgo incidental en una tomografía de cerebro. A veces puede progresar y así comprometer el hueso de la órbita.<sup>35</sup>

▪ Macrocefalia. Se observa en el 38% de los niños con NF1. En la mayoría de los casos no se asocian síntomas neurológicos. La causa es un aumento del volumen cerebral y no la presencia de hidrocefalia o alteraciones óseas.<sup>35</sup>



**Figura 22.** Macrocefalia.

- Displasia de la tibia. Se presenta en el 3% de los niños con NF1, se manifiesta en la infancia como una curvatura de una de las piernas. Esta lesión suele fracturarse y resultar en pseudoartrosis.<sup>35</sup>



**Figura 23.** Displasia de la tibia.  
Nótese la curvatura del pie derecho.

### 2.7.5 Neurológicas y cognitivos

- Trastornos cognitivos. Afectan entre el 30 y 60% de los niños con NF1. Se observan trastornos en el aprendizaje no verbal y verbal, falta de atención y alto grado de distracción. La presencia de retraso mental es levemente mayor al de la población general (4-8%).<sup>35</sup>
- Convulsiones. Se desarrollan en el 5 a 7% de los niños con NF1 y tiene las mismas etiologías y respuestas al tratamiento que en los niños sin NF1.<sup>35</sup>
- Cefaleas. Alrededor del 25% de los niños con NF1 presentan cefalea, en ausencia de alteraciones estructurales o aumento de la presión intracraneana. La mayoría de las cefaleas son de tipo migrañoso.<sup>35</sup>

### 2.7.6 Cardiovasculares

- Hipertensión. Se presenta en el 6% de los pacientes con NF1. Es más común en adultos que en niños. Hay un cierto riesgo de hipertensión entre



los afectados de NF1, debido a su tendencia a que se produzca un estrechamiento de las arterias de los riñones o a desarrollar tumores en la porción medular de la glándula suprarrenal u otras partes del sistema nervioso simpático.<sup>35</sup>

- Estenosis pulmonar. Disminución del orificio de la válvula pulmonar, esto interfiere en el vaciamiento del ventrículo derecho, el cual sufre hipertrofia. Los casos leves son asintomáticos y se muestran tardíamente con disnea, angina y síncope.<sup>40</sup>
- Estenosis aortica. Es la reducción del orificio valvular. Se manifiesta por alteraciones en el pulso carotídeo, soplos sistólicos, y episodios de síncope.<sup>41</sup>

### **2.7.7 Endocrinológicas**

- Talla corta. Se observa en el 13% de los niños con NF1. Los niños no son solamente cortos de estatura sino también delgados, especialmente los que presentan tumoración en vías ópticas, aunque ésta sea benigna como ocurre casi siempre y no tenga tendencia a aumentar de tamaño ni cause alteraciones en la producción hormonal hipotálamo-hipofisaria.<sup>42</sup>
- Pubertad precoz. Se refiere entre el 2.5% y el 6% de los niños NF. Los tumores de vías ópticas y/o hipotálamo, son los que se ven acompañando a la pubertad precoz con mayor frecuencia.<sup>42</sup>

### **2.7.8 Orofaciales**

Las manifestaciones orofaciales de la NF1, se presentan entre el 4 y el 7% de los casos. Los sitios más comunes de los neurofibromas incluyen la lengua (26%), la mucosa bucal (8%), mucosa labial (8%), paladar (8%), cresta alveolar (2%), encía (2%).<sup>43,44</sup>



**Figura 24.** Neurofibroma ubicado en el dorso de la lengua.



**Figura 25.** Neurofibroma ubicado en mucosa bucal.



**Figura 26.** Neurofibroma ubicado en mucosa labial.



**Figura 27.** Neurofibroma ubicado en paladar.



**Figura 28.** Lesión neurofibromatosa ubicada en la región alveolar inferior.



**Figura 29.** Lesión neurofibromatosa ubicada en encía.

El hallazgo más frecuente, es la hipertrofia de las papilas fungiformes en la lengua, lo que podría denominarse neurofibromas, aunque estos solo aparecen dentro de la boca en el 26% de los pacientes.<sup>45</sup>

En piso de boca pueden observarse unos nódulos de base sésil o pediculada, de consistencia firme, recubiertos con mucosa de aspecto y consistencia normal, mientras que en el reborde alveolar suelen apreciarse agrandamientos de consistencia firme que pueden producir desplazamiento de los órganos dentarios. En paladar y mucosa yugal, podemos encontrar manifestaciones clínicas con las mismas características que los del piso de boca y reborde alveolar.<sup>45</sup>



**Figura 30.** Neurofibroma en piso de boca.

La hiposalivación puede ser una consecuencia de la NF1 como ocurre con otras enfermedades genéticas, los individuos alcanzan una alta prevalencia de esta misma hasta de un 50%.<sup>46</sup>

Las alteraciones en las glándulas salivales son causadas por mutaciones en el gen NF1, lo cual puede ser una posible explicación para la alta prevalencia de hiposalivación en individuos con este Síndrome. Siendo, la neurofibromina un regulador negativo de las vías Ras en donde hay un complejo de señalización entre la neurofibromina y otros miembros de la superfamilia de

GTPasas pequeñas, incluyendo el dominio de unión a Rho, actualmente se ha descrito que Rho cumple un papel crucial en la morfogénesis del lumen de las glándulas salivales, así como en la formación de acinos de dicha línea celular, lo que podría dilucidar el mecanismo asociado a la hiposalivación.<sup>47,48</sup>

Lo anterior se demuestra con el trabajo de Kimura y cols.<sup>49</sup> donde describen que la neurofibromina se expresa fuertemente en células ductales de las parótidas.

### 2.7.8.1 Características radiográficas

Radiográficamente, el neurofibroma aparece bien delimitado, radiolúcido y puede ser unilocular o multilocular, y al expandirse la lesión puede producir divergencia de las raíces dentales.<sup>45</sup>



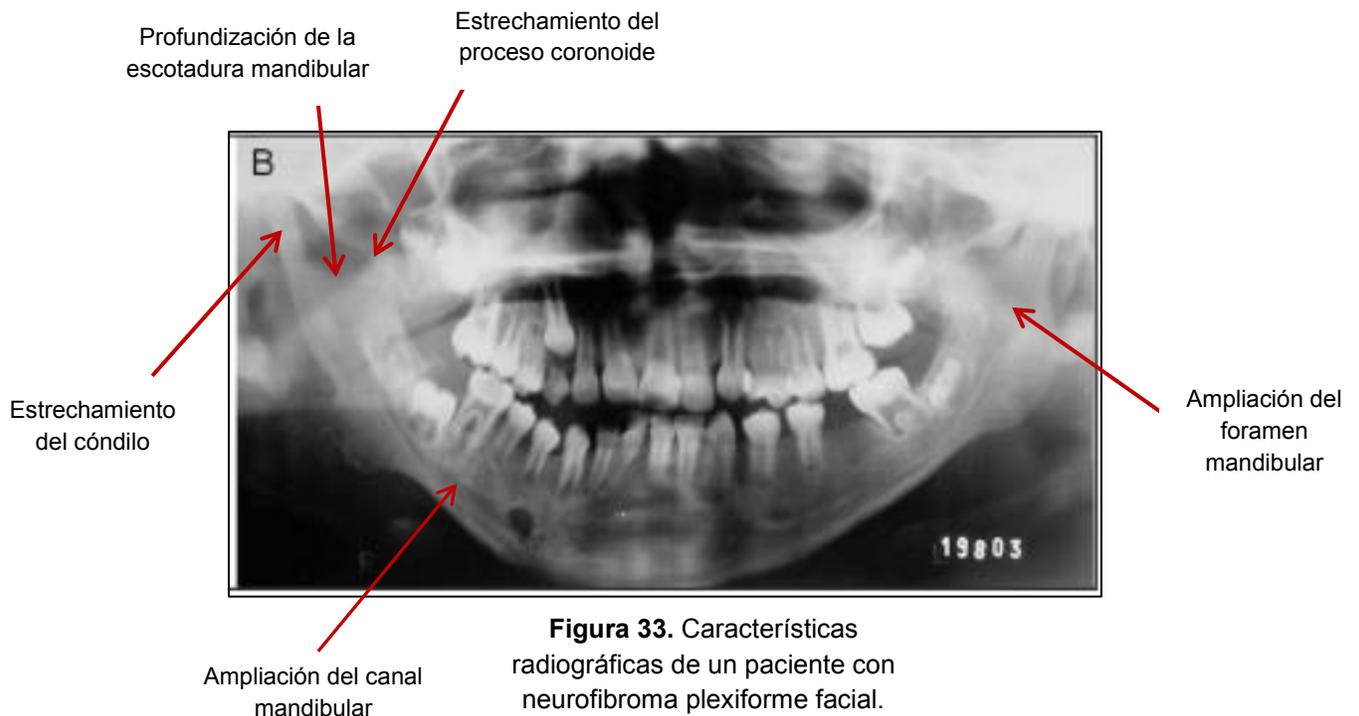
**Figura 31.** Lesión radiolúcida de un neurofibroma presente en la rama mandibular.



**Figura 32.** Lesión radiolúcida indefinida, además de reabsorciones periapicales.

Linda Lee y col.<sup>50</sup>, exponen en un estudio retrospectivo las principales características radiográficas presentes en NF1 como se muestra en la siguiente Tabla 3.

<b>Tabla 3. Principales características radiográficas presentes en NF1</b>
Aumento de la densidad ósea.
Concavidad de la rama ascendente.
Aumento del foramen mandibular.
Agrandamiento de la apófisis coronoides.
Ubicación baja del foramen mandibular.
Disminución del ángulo mandibular.
Deformidad del cóndilo.
Adelgazamiento de la rama ascendente.
Disminución de la dimensión vertical del cuerpo mandibular.
Agrandamiento del canal mandibular.
Diente retenido.
Lesiones tipo quiste.
Cortical inferior irregular.
Aumento de tamaño del agujero mentoniano.





## 2.8 Manifestaciones clínicas de Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2)

Clásicamente se describen dos formas clínicas en función de la evolución y de la agresividad de la enfermedad.

- Forma Wishart o grave. De inicio precoz, más frecuente. Los pacientes presentan neurinoma bilateral del acústico y otros múltiples tumores. Es la forma más agresiva. Suele corresponder a los casos de mutaciones de novo (mutación que aparece por primera vez en una familia).<sup>51</sup>
- Forma Gardner o leve. De inicio más tardío. Evoluciona con un número menor de tumores y comportamiento más benigno de NF2. Suele corresponder a los casos familiares.<sup>51</sup>

A continuación se presentan en la Tabla 3 las principales manifestaciones clínicas de NF2.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de NF2
▪ Neurinoma del acústico.
▪ Meningiomas.
▪ Ependimomas intraparenquimatosos e intramedulares.
▪ Opacidades subcapsulares posteriores juveniles del cristalino (cataratas).
▪ Máculas “café con leche”.

### 2.8.1 Neurinoma del acústico

Presente en el 90% de los pacientes afectados. Crece en la porción vestibular del VIII par craneal y conduce a la pérdida progresiva de audición. Puede ser bilateral y asimétrica o unilateral. Plantea problemas por crecimiento y compresión (hipertensión endocraneana). Los síntomas más



frecuentes son hipoacusia neurosensorial progresiva y tinnitus. Si se afectan otros nervios y estructuras vecinas pueden aparecer otros síntomas, como pérdida del reflejo corneal, parálisis facial, diplopía (visión doble) y disfagia.<sup>51</sup>

### **2.8.2 Meningiomas**

Aparecen en el 50% de los pacientes con NF2, con más frecuencia intracraneales que espinales. Los meningiomas son tumores que se desarrollan en las delgadas membranas o meninges, que cubren al cerebro y a la médula espinal. En la mayor parte de los casos, se trata de tumores histológicamente benignos, aunque la posibilidad de situarse en áreas anatómicas de difícil acceso quirúrgico obliga en muchas ocasiones a que su tratamiento deba complementarse con terapias oncológicas.<sup>51</sup>

### **2.8.3 Ependimomas intraparenquimatosos e intramedulares**

Son lesiones bien diferenciadas de crecimiento lento y tienen tendencia a ser encapsulados, a menudo quísticos con hemorragias frecuentes y su capacidad infiltrante es considerablemente menor que la de los astrocitomas. Los ependimomas son el tumor intramedular de mayor frecuencia en el adulto y tiene predilección por el sexo masculino.<sup>51</sup>

### **2.8.4 Opacidades subcapulares posteriores juveniles del cristalino (cataratas)**

Los tipos de cataratas congénitas o juveniles de la NF2 son la:<sup>35</sup>



- Subcapsular. Ocupa la parte posterior central de la cápsula del cristalino y enseguida interfiere la visión por estar en el eje óptico y visual del globo ocular.
- Capsular. Opacidades que afectan a la capsula anterior y sobre todo a la posterior, sino afectan al tejido lenticular produce una escasa afectación visual.
- Sublenticular. Puede llegar a la ceguera y a la pérdida del oído.
- Lenticular. No afecta la cápsula del cristalino, la falta de vista es mayor cuanto más blanco está el cristalino y es menor cuando éste es color gris verdoso o amarillo negruzco.

Por lo general las cataratas se desarrollan antes de los 30 años. Se observan en el 80% de los casos. También se describen, con menos frecuencia, otras anomalías oculares, como hamartomas retinianos (tumor benigno derivado de la proliferación de astrocitos bien diferenciados), ambliopía (disminución de la agudeza visual en uno o ambos ojos), estrabismo (pérdida de paralelismo de los ojos).<sup>51</sup>

### **2.8.5 Máculas “café con leche”**

Se describen en el 60-70% de los casos, pero en menor número y menor tamaño que en la NF1.<sup>51</sup>

Los pacientes afectados de NF2 no presentan déficit cognitivo. Es rara la presencia de crisis epilépticas, que en generalmente suelen ser parciales.<sup>51</sup>



## 2.9 Diagnóstico, manejo clínico y pronóstico

Los criterios diagnósticos de la NF1 fueron publicados en 1988 y se basaban en la reunión en un mismo sujeto de dos o más de las siguientes alteraciones:<sup>52,53</sup>

- Seis o más máculas “café con leche” (>0,5 cm en niños o >1,5 cm en adultos).
- Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme.
- Efélides axilares o inguinales.
- Gliomas ópticos.
- Dos o más nódulos de Lisch.
- Una lesión ósea distintiva (displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de hueso largo).
- Un familiar en primer grado con NF1.

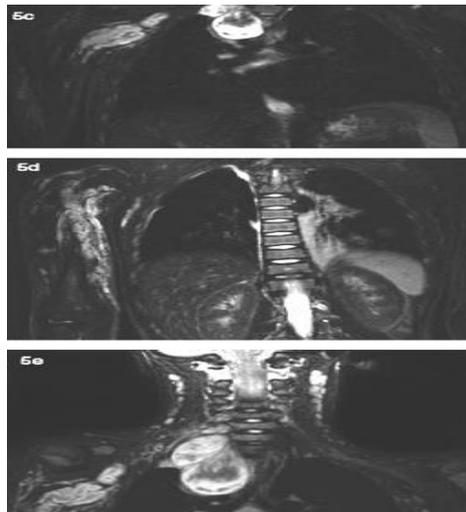
Existen diferentes métodos para llevar a cabo el diagnóstico de la NF1, dentro de los cuales destacan:

### Estudios de imágenes

- Tomografía computarizada (TC). Prueba diagnóstica que, a través del uso de rayos X, permite obtener imágenes radiográficas del interior del organismo en forma de cortes transversales o, si es necesario, en forma de imágenes tridimensionales.<sup>54</sup>

La tomografía computarizada muestra los neurofibromas bien definidos e hipodensos con respecto al músculo. La baja densidad puede ser causada por el alto contenido lipídico de las células de Schwann. <sup>55</sup>

▪ Resonancia magnética (IRM). Técnica muy sensible para tomar imágenes usando campos magnéticos y ondas de radio. Este tipo de imágenes determina la localización, márgenes y relación de los tumores a las estructuras adyacentes. <sup>56</sup>



**Figura 34.** Neurofibroma plexiforme con compromiso braquial. Imágenes en corte axial y sagital, donde se observa una masa tumoral, la cual sigue una distribución de un tracto nervioso desde la región cervical hasta el brazo derecho, ocupando parte del opérculo torácico derecho extendiéndose hacia el canal raquídeo.

▪ Biopsia.- Procedimiento quirúrgico encaminado a obtener tejido de un organismo vivo, para su estudio microscópico, básicamente con una finalidad diagnóstica. Para la obtención de una biopsia de un neurofibroma en cavidad bucal, se tendrá presente la necesidad de adaptar estos principios al tamaño de la lesión, las propiedades físicas del tejido y al potencial de malignidad de la lesión.<sup>57</sup>

A la hora de anestesiar se hace en técnica de bloqueo.

En el diseño de la incisión se preferirán incisiones elípticas (que consisten en un trazado de dos incisiones curvas que se unen en sus extremos). En las lesiones orales pequeñas (menos de 1 cm) se preferirá la biopsia excisional, es decir, se extirpa la lesión completa en un solo tiempo.



**Figura 35.** Biopsia excisional de un neurofibroma como una lesión encapsulada, de consistencia firme y color rosa pálido.

En tanto que las lesiones mayores deben biopsiarse mediante una técnica incisional, es decir, se extirpa parte de la lesión. En este último caso se debe tener la precaución de elegir las áreas más representativas de la lesión incluyendo bordes sanos. Debe obtenerse al menos una porción de tejido superior a 0.5 cm de diámetro, pues tamaños inferiores raramente aportan información diagnóstica.<sup>57</sup>



### Diagnóstico genético

- Indirecto. Estudia la transmisión de los cromosomas de padres a hijos y determina que cromosoma de cada progenitor ha heredado el hijo. Este tipo de estudios está limitado a los casos familiares (el 50% de los casos de NF) porque es necesaria la existencia de al menos dos familiares afectados.<sup>58</sup>
- Directo. Estudia el gen responsable de la enfermedad; búsqueda y detección de la mutación responsable de la enfermedad en un individuo en particular, por lo que se puede aplicar en todos los casos, familiares (con 2 o más miembros afectados de NF) y esporádicos (familias con un solo afectado).<sup>58</sup>

Cuando alguna de estas enfermedades son detectadas en una familia y uno de sus miembros manifieste deseos de paternidad o maternidad, existen actualmente dos posibilidades:

- Diagnóstico genético preimplantacional (DGP). Es un método que se realiza en el embrión antes de su implantación en el útero. En las parejas con riesgo de transmitir NF1, el DGP informa sobre el estado de cada uno de los embriones concebidos, y permite que únicamente los sanos sean transferidos al útero materno. La técnica del DGP es el resultado de la combinación de una fecundación in vitro.<sup>59</sup>
- Diagnóstico prenatal. Se hace a través de muestras de vellosidad coriónica de 10-12 semanas de gestación, amniocentesis (extracción de una pequeña muestra de líquido amniótico que envuelve al feto dentro del útero) o en última instancia funiculocentesis (obtención de sangre dentro del útero) estando el embrión en el interior de la madre. El diagnóstico solamente es posible si previamente se ha realizado un estudio directo o indirecto de los padres y en el que se haya detectado la mutación del gen NF1.<sup>60</sup>



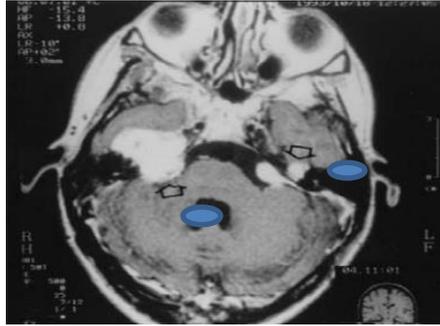
Los primeros criterios diagnósticos para la NF2 fueron establecidos en 1991 por el Instituto Nacional de Declaración de la Conferencia de Desarrollo de Consenso de la Salud sobre Acústica Neurinoma. Dicho diagnóstico debe cumplir con uno de estos dos criterios: <sup>52,53</sup>

- 1.- Neurinoma bilateral del acústico (VIII par craneal).
- 2.- Familiar de primer grado con NF2 y presencia de neurinoma unilateral del VIII par craneal. O bien dos de los siguientes:
  - A. Neurofibroma
  - B. Meningioma
  - C. Glioma
  - D. Schwannoma
  - E. Opacidades subscapulares posteriores juveniles del cristalino (cataratas)

El diagnóstico de la NF2 continúa siendo clínico. Todos los autores están de acuerdo, sin embargo, en que el estudio óptimo para valorar la presencia de tumores en la enfermedad es la resonancia magnética con gadolinio (metal que tiene propiedades paramagnéticas y, por lo tanto, altera el magnetismo de los protones de agua y así aumenta la intensidad de la señal de lesiones que tienen vascularidad alterada), puede detectar tumores de hasta 1-2 mm de tamaño. <sup>51</sup>

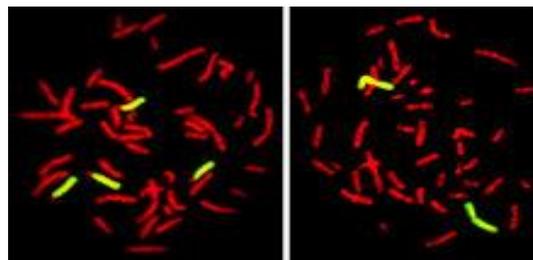
Cuando la resonancia magnética es enriquecida con gadolinio muestra con mucha claridad la presencia de los schwannomas en los ángulos pontocerebelosos, así como sus tamaños, formas, crecimiento y afectación

de las zonas vecinas, especialmente tronco cerebral y peñascos, así como los restos tumorales cuando se ha realizado previamente una extirpación incompleta.<sup>51</sup>



**Figura 36.** Resonancia Magnética enriquecida con Gadolinio en un adulto joven. La proyección axial muestra schwannoma vestibular bilateral (círculos) parcialmente extirpados y de mayor volumen del lado derecho.

El diagnóstico genético ya es posible en la mayoría de las familias con dos o más individuos afectados de NF2, mediante técnicas de biología molecular como la Hibridación Fluorescente *in situ* con sondas de hibridación (FISH-por sus siglas en inglés) utiliza moléculas fluorescentes para localizar genes o fragmentos de DNA, esta técnica es especialmente útil para mapear genes o localizar anomalías cromosómicas. A mayor gravedad de la enfermedad en esa familia, mayor es la probabilidad de encontrar la mutación.<sup>51</sup>



**Figura 37.** FISH metafásico en humanos. En amarillo, el cromosoma 2 donde se encuentra el gen NF2.

### 2.9.1 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial consiste en tomar en cuenta, signos similares que se presentan en otros Síndromes relacionados con la Neurofibromatosis.<sup>61</sup>

#### ▪ Síndrome Klippel- Trenaunay- Weber

Es un padecimiento congénito, raro, descrito en 1900 por Klippel y Trenaunay, que se manifiesta en la infancia o adolescencia y está caracterizado por angiomas cutáneos (hiperplasia, desarrollo excesivo de los tejidos y/o del tejido vascular sanguíneo) de color vino oporto, que pueden afectar a casi todas las partes del cuerpo, inicio temprano de varicocidades e hipertrofia de los tejidos blandos y óseos de un miembro.<sup>62</sup>

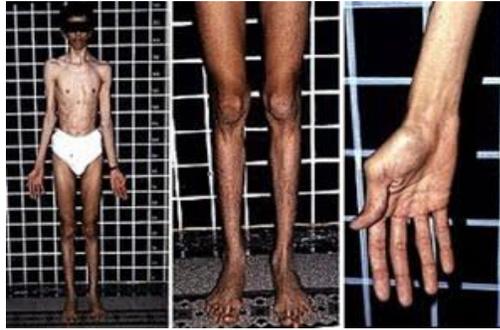


**Figura 38.** Síndrome Klippel-Trenaunay- Weber.

#### ▪ Neoplasias endocrinas múltiples Tipo 2B

Es un Síndrome poco frecuente caracterizado por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma (tumor de la médula suprarrenal), hábito marfanoide (estatura muy alta, extremidades largas y delgadas, manos aracniformes con

dedos muy largos, cara alargada), neurinomas y otras manifestaciones menos comunes. Habitualmente se presenta a grupos familiares y tiene mal pronóstico.<sup>63</sup>



**Figura 39.** Paciente masculino con Síndrome de Neoplasias endocrinas múltiples Tipo 2B.

#### ▪ Síndrome de Leopard

Descrito por Gorlin en 1969, es una enfermedad hereditaria extremadamente rara caracterizada por lentiginosis (presencia de léntigos o máculas pigmentadas de menos de 5 mm, en la piel), hipertelorismo, sordera, anomalías genitales, estenosis pulmonar (estrechez patológica de un conducto, en este caso en pulmón) y retraso del crecimiento.<sup>64</sup>



**Figura 40.** Paciente con Síndrome de Leopard, presencia de máculas "café con leche".

### ▪ Síndrome de Mc Cune Albright

Descrita por primera vez en 1937 por Albright y cols. Se define clínicamente por la siguiente tríada: displasia fibrosa polioestótica, máculas pigmentadas de la piel (manchas “café con leche”), y pubertad precoz. Es una enfermedad rara, de la que se desconoce su prevalencia. Además de la pubertad precoz, otras endocrinopatías hiperfuncionales pueden estar involucradas como es el caso de hipertiroidismo y exceso de la hormona de crecimiento.<sup>65</sup>



**Figura 41.** Pacientes con Síndrome de Mc Cune-Albright.

### ▪ Síndrome de Bannayan- Riley- Ruvalcaba

Es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por un crecimiento excesivo previo y posterior al nacimiento, macrocefalia, escafocefalia (cierre precoz y exclusivo de la sutura sagital que separa a los huesos parietales), máculas pigmentadas, retraso mental leve, y crecimientos tumorales benignos preferentemente subcutáneos, similares al hamartoma (tumor constituido por una mezcla anormal de los elementos constitutivos de un tejido).<sup>66</sup>



**Figura 42.** Paciente con Síndrome de Bannayan- Riley- Ruvalcaba.

▪ Síndrome de Proteus

Descrita en 1979 por Cohen y Hayden. Es una enfermedad congénita que causa un crecimiento excesivo de la piel y un desarrollo anormal de los huesos, músculos, tejido adiposo, vasos sanguíneos y linfáticos. Normalmente acompañados de tumores en más de la mitad del cuerpo. Afecta ambos sexos por igual.<sup>67</sup>



**Figura 43.** Pacientes con Síndrome de Proteus.

### ▪ Síndrome de Nonnan

Los signos clínicos más característicos del Síndrome son retraso mental moderado, hipertelorismo, criptorquidia (testículo no descendido), ptosis palpebral (descenso permanente del párpado superior), cuello corto, orejas de implantación baja, estatura corta, malformaciones cardíacas entre las que son las más frecuentes la estenosis pulmonar y, en menor grado la anomalía de Ebstein (defecto cardíaco, en el cual partes de la válvula tricúspide son anormales) y conducto arterioso.<sup>68</sup>



**Figura 44.** Niño con Síndrome de Nonnan.

### ▪ Síndrome de Watson

Descrito por Watson en 1967; presenta parecidas características, tales como talla y cuello cortos, cardiopatía congénita (estenosis de la arteria pulmonar, además de las máculas “café con leche” y una inteligencia baja).

Los sujetos afectados de Síndrome de Watson pueden presentar también nódulos de Lisch y neurofibromas.<sup>69</sup>



## 2.9.2 Manejo clínico

### 2.9.2.1 Médico

#### Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)

El tratamiento de esta anomalía consiste en la concientización del paciente y su familia de las características de la enfermedad, de su transmisión genética y de las limitaciones de su tratamiento. Los neurofibromas, en cualquiera de sus tipos, solo pueden ser tratados de manera quirúrgica, buscando mejoría en el aspecto cosmético y para evitar un déficit funcional. Actualmente no existe manejo farmacológico disponible, pero se están adelantando estudios con diferentes tipos de fármacos que tratan de controlar el crecimiento de los tumores, mejorar el aspecto de las manifestaciones cutáneas o disminuir la afección cognitiva que con frecuencia se da en compañía de esta patología.<sup>70</sup> El tratamiento debe enfocarse en muchos sistemas distintos del organismo.

Autores como Riccardi y Rouse mencionan que para tratar algunos de los síntomas asociados a la Neurofibromatosis, se propuso como tratamiento el ketotifeno (bloqueador de mastocitos que produce su despigmentación). Riccardi demostró en un estudio a doble ciego que el ketotifeno a dosis de 2 a 4 miligramos diarios tiene una acción beneficiosa en los síntomas relacionados a los neurofibromas (prurito, dolor y debilidad muscular).<sup>71,72</sup>

Nakayama y cols.<sup>73</sup> proponen el uso de interferón gamma en aquellos pacientes con enfermedad de Von Recklinghausen, casos en los que los neurofibromas son intratables o inoperables.

El examen durante la niñez debe concentrarse en detectar signos de desarrollo anormal. A los adultos se les hacen exámenes periódicos para detectar cáncer causado por tumores. Por eso, es necesario realizar un



chequeo general todos los años, ya que el tratamiento precoz de las posibles complicaciones mejora el pronóstico.<sup>74</sup>

Seguimiento del paciente con NF1:

### Estudio Familiar

- Valoración Clínica de hermanos y padres.
- Asesoramiento genético.

### Paciente

Dependiendo de la edad y del grado de afectación, se puede realizar:

- Valoración del crecimiento: estatura, perímetro cefálico, estadio puberal, velocidad de crecimiento.
- Exploración neurológica, con Resonancia Nuclear Magnética cerebral, anual.
- Estudio de rayos X dependiendo de los síntomas y hallazgos en la exploración (asimetrías, incurvaciones).
- Eco cardiograma en el momento del diagnóstico, repetir todos los años.
- Estudio molecular (diagnóstico genético directo e indirecto) para la identificación de la mutación.
- Análisis de sangre.
- Valoración oftalmológica, auditiva y psicológica, anual.
- Control de la tensión arterial, cada 3 meses.

## Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2)

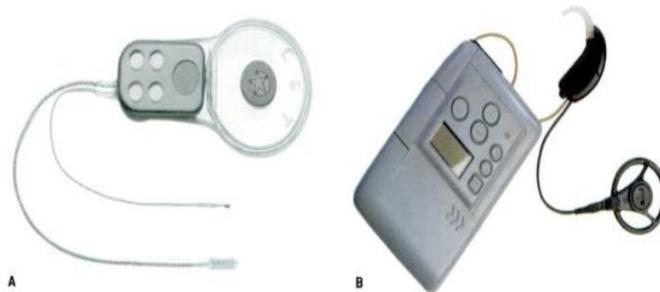
En el caso de la NF2, si se extirpan de manera precoz los neurinomas acústicos se puede preservar la audición. Los neurocirujanos y/o neurólogos deben aconsejar a cada persona sobre el tratamiento más adecuado: extirpación quirúrgica, extirpación parcial, rayos x, tratamiento con láser. <sup>51</sup>

### Implantes auditivos troncoencefálicos

Estos Implantes comenzaron a usarse en 1979 en el House Ear Institute por el Dr. William House y el Dr. William Hitselberger. Los primeros pacientes presentaban tumores en ambos nervios auditivos. La FDA (US Food and Drug Administration) de los Estados Unidos aprobó el Implante de Tronco Cerebral para su uso clínico en octubre del año 2000. <sup>75</sup>

La operación consiste en implantar unos electrodos sobre los núcleos auditivos, en el tronco del encéfalo, de forma que se restablezca la continuidad de la vía auditiva y se consiga que el impulso eléctrico llegue hasta el cerebro para interpretar el estímulo. <sup>75</sup>

El 95% de los pacientes manifestaron que se habían beneficiado con el implante, aunque en la inmensa mayoría de las ocasiones no se consigue alcanzar una comprensión conversacional adecuada y es necesario la lectura labial. <sup>75</sup>



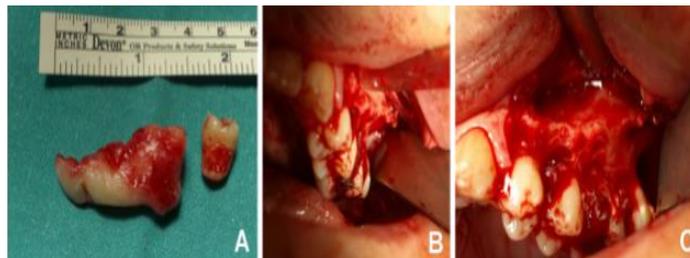
**Figura 45.** A) El implante auditivo del tronco cerebral consiste en un radio receptor- estimulador que se implanta en el hueso temporal. B) El sonido se recoge en el pabellón auricular por un micrófono que envía la señal a un digitalizador procesador del habla transmisora.

### 2.9.2.2 Odontológico

Generalmente las lesiones en cavidad bucal 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 de la cavidad bucal.<sup>76</sup>

Aunque no está contraindicado ningún tratamiento dental, el cirujano dentista debe estar capacitado para el eventual tratamiento del o los tumores que requieren ser removidos quirúrgicamente en la cavidad bucal. Además el manejo de estos pacientes debe ser cuidadoso con el propósito de que estos no se sientan rechazados, además de brindarles los elementos de conocimiento para una buena salud bucodental.<sup>77</sup>

En caso de necesidad, se hacen resecciones en bloque muy amplias, teniendo a veces que resecar en bloque los dientes y alveolos, considerando que aún con ello, no siempre se consigue la eliminación total del neurofibroma, y en casos de recidiva suelen quedar secuelas dolorosas con la posibilidad de una posible transformación sarcomatosa. Es preciso ser cauteloso antes de indicar la extirpación de un neurofibroma en boca o en otra localización.<sup>78</sup>



**Figura 46.** Tratamiento quirúrgico para retirar un neurofibroma gingival.



### 2.9.2.3 Complicaciones

En la NF1, la malignidad de los tumores se puede presentar a cualquier edad, pero los tipos de tumores difieren de niños a adultos. En los niños, los tumores graves que normalmente se pueden desarrollar son los gliomas de nervio óptico y un tipo de tumores.

En los adultos, los neurofibrosarcomas son los más comunes. Además una serie de asociaciones tales como retraso mental, estatura corta y cambios neurológicos.<sup>79</sup>

En la NF2 el tumor del nervio auditivo (neurinoma acústico), según su tamaño y situación, también puede afectar al nervio facial y al sistema vestibular, causando parálisis de alguna parte de la cara y problemas de equilibrio. La pérdida de audición es progresiva, y puede acabar en sordera completa.<sup>79</sup>

### 2.9.3 Pronóstico

Si no hay complicaciones, la expectativa de vida de las personas que padecen Neurofibromatosis puede llegar a ser muy parecida a la de un individuo sano.<sup>16</sup>

El pronóstico de los pacientes es desagradable, tanto por la progresión constante como por la tendencia a la malignización. Los datos sobre una malignización oscilan entre el 2 y el 30%.<sup>16</sup>

Un factor adicional que influye en el pronóstico del paciente es el aumento del riesgo a desarrollar un tumor maligno de otro origen como es el neurofibrosarcoma, siendo una neoplasia maligna que nace en el tejido



conjuntivo de la vaina de los nervios periférico y simpático. Generalmente se presentan con dolor y crecimiento rápido sobre un nódulo ya existente o un neurofibroma.<sup>80</sup>

### 3. CASOS CLÍNICOS REPORTADOS

#### 3.1 Casos clínicos reportados durante el año 2015

Para la obtención de estos artículos, se hizo la búsqueda en la base de datos **Pubmed**, anotando como título Neurofibromatosis oral, desplegando una serie de artículos, los cuales se presentan a continuación. Posteriormente para la obtención del artículo en PDF se ingresó a la página [www.dgb.unam.mx](http://www.dgb.unam.mx), anotando el título del artículo en la página principal, seleccionando el ícono de tema y dando click en el ícono buscar.

Con base en la búsqueda realizada, se encontraron 42 casos reportados, para NF1 y NF2 durante el año 2015, cabe mencionar que en la mayoría de ellos se describen aspectos ya conocidos del diagnóstico y manejo clínico del padecimiento que fueron plasmados en este trabajo, sólo en algunos se describen algunas variantes de diagnóstico y manejo clínico, con el propósito de aportar información adicional en el entendimiento de la Neurofibromatosis.

A continuación se presenta en la siguiente Tabla 4, 20 artículos indexados representativos para NF1 y NF2 con las aportaciones más relevantes de cada una de ellos.



**Tabla 4. Casos reportados de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) durante 2015**

[\[A case of ganglioglioma extended to the lateral ventricle and associated with neurofibromatosis type 1\].](#)

Enomoto T, Fukushima Y, Yoshino S, Hirakawa K, Fukushima T, Aoki M, Nabeshima K, Tsugu H, Inoue T.

No Shinkei Geka. 2015 Feb;43(2):147-52. doi.

**Aportación.** Se presenta un caso raro del ganglioglioma intraventricular asociado a NF1. Una mujer de 42 años presentaba una sensación de pesadez de cabeza y mareos. Le diagnosticaron NF1, porque tenía múltiples neurofibromas subcutáneos y máculas “café con leche”. Con el estudio de imagen (tomografía computarizada se demostró que tenía una hidrocefalia obstruida con una lesión total larga y circular, dicho tumor fue extirpado en su totalidad.

[\[Neurofibromatosis type 1. Splicing mutation detected by MLPA and DNA sequencing in Argentina\].](#)

Laurito S, Di Pierri J, Roqué M.

Medicina (B Aires). 2015;75(2):91-4. Spanish.

**Aportación.** Un caso con NF1 fue analizado por sonda de amplificación de ligadura dependientes múltiplex (MLPA), la cual detecta una alteración en el exón 13 del gen NF1. El paciente presentó osteoma maxilar, lordosis lumbar, neurofibromas cutáneos y máculas “café con leche”.

[\[A Rare Case Report of Neurofibromatosis I in HIV Positive Individual\].](#)

Warhekar AM, Wanjari PV, Chaudhary A, Hada DS, Gupta R.

J Clin Diagn Res. 2015 Apr;9(4):ZD20-2. doi: 10.7860/JCDR/2015/12111.5838. Epub 2015 Apr 1.

**Aportación.** Este artículo presenta un caso raro de NF1 en un individuo con VIH positivo, que implica la maxila, mandíbula, y arco cigomático.

[\[An Unusual Case of Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome With Anaplastic Ganglioglioma, Colonic Adenocarcinoma, Osteosarcoma, Acute Myeloid Leukemia, and Signs of Neurofibromatosis Type 1: Case Report\].](#)

Daou B, Zanello M, Varlet P, Brugieres L, Jabbour P, Caron O, Lavoine N, Dhermain F, Willekens C, Beuvon F, Malka D, Lechapt-Zalcman E, Abi Lahoud G.

Neurosurgery. 2015 Jul;77(1):E145-52; discussion E152. doi.

**Aportación.** Muchos aspectos de esta enfermedad son aún desconocidos. Se identificó un caso de un paciente con un ganglioglioma anaplásico, el cual fue sometido a resección quirúrgica exitosa, quimioterapia y radioterapia y ha tenido uno de los períodos de supervivencia más largos conocidos con esta enfermedad.

[\[An Unusual Case of Multiple Intraoral Manifestations of Neurofibromatosis Type 1: Case Report with Literature Review\]](#)

Sheejith M, Benny Joseph, Sameera G Nath, Bhavya Sheejith

J Clin Diagn Res. 2014 December; 8(12): ZD20–ZD22. Published online 2014 December 5. doi.

**Aportación.** Este artículo se centra en una ocurrencia relativamente rara de múltiples manifestaciones nodulares de la NF1 en un reborde alveolar desdentado, lengua, paladar y labios de un paciente femenino mayor.



**Tabla 4. Casos reportados de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) durante 2015 (continuación)**

[An unusual cause of hemoperitoneum: case report with review of literature.](#)

Kumar S, Khanna S, Roy A, Gupta SK.

Int J Surg **Case Rep.** 2015;12:120-2. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.05.039. Epub 2015 Jun 3

**Aportación.** Este caso representa a la Neurofibromatosis intestinal aislada en un paciente sin manifestaciones sistémicas y pone de manifiesto la necesidad de alto índice de sospecha para excluir la NF1 o neoplasia endocrina múltiple tipo 2B.

[An unusual oral manifestation of type 1 neurofibromatosis: A case report and review of literature.](#)

Shekar V, Rangdhol V, Baliah WJ, Thirunavukarasu S.

J Nat Sci Biol Med. 2015 Jan-Jun;6(1):261-3. doi.

**Aportación.** Se presenta un caso raro de neurofibroma gingival en un paciente con NF1. La mayoría de los neurofibromas solitarios son esporádicos, mientras que algunos están asociados con el Síndrome de NF1. Los tejidos duros y blandos se ven afectados por el tumor; sin embargo, la lengua es el sitio más afectado.

[Cerebellar pleomorphic xanthoastrocytoma in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report and literature review.](#)

Takei H, Rouah E, Bhattacharjee MB.

Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jun 1;8(6):7570-4. eCollection 2015

**Aportación.** La NF1 por un mecanismo desconocido, puede desempeñar un papel en la alteración del curso clínico y el comportamiento biológico del PXA cerebeloso.

[Dystrophic thoracic spine dislocation associated with type-1 neurofibromatosis: Case report and rationale for treatment.](#)

Meneses-Quintero D, Alvarado-Gómez F, Alcalá-Cerra G.

J Craniovertebr Junction **Spine.** 2015 Apr-Jun;6(2):79-82. doi.

**Aportación.** Se presenta un caso raro de distrofia torácica en un niño de 14 años de edad con NF1. Mostrando deformidades tales como cifosis y escoliosis.

[Glomus tumor of the thenar eminence in neurofibromatosis type 1: case report and literature review.](#)

Scaravilli G, Rossi R, Artiaco S, Merolla G.

Transl Med UniSa. 2014 Dec 19;11:63-8. eCollection 2015 Jan-Apr.

**Aportación.** El tumor de glomus (GT) es una neoplasma mesenquimal rara, dolorosa, que surge del cuerpo del glomus. En los últimos años, ha sido resaltado la asociación entre NF1 y GT. Se presenta un caso de un hombre de 65 años, que padecía de NF1, con dolor intenso en la eminencia tenar de la mano derecha, tratada con éxito con la supresión de la masa.

[High prevalence of hyposalivation in individuals with neurofibromatosis 1: a case-control study.](#)

Cunha KS, Rozza-de-Menezes RE, Luna EB, Almeida LM, Pontes RR, Almeida PN, de Aguiar LV, Dias EP.



**Tabla 4. Casos reportados de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) durante 2015 (continuación)**

Orphanet J Rare Dis. 2015 Feb 28;10:24. doi.

**Aportación.** La hiposalivación puede ser una consecuencia de NF1, como ocurre en otras enfermedades genéticas. Más estudios son necesarios para entender cuál es la relación entre la NF1 y la hiposalivación.

**ISCHEMIC RETINOPATHY IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1.**

Dansingani KK, Jung JJ, Belinsky I, Marr BP, Freund KB.

Retin Cases Brief Rep. 2015 Fall;9(4):290-4. doi.

**Aportación.** La NF1 puede presentarse en el fondo de ojo con una variedad de tipos de lesión, incluyendo tumores vasoproliferativos, harmartoma y hemangiomas. Las oclusiones vasculares son relativamente infrecuentes. También se ha descrito un espectro de anomalías microvasculares retinianas, pero se carecen de pruebas específicas de la enfermedad para guiar el tratamiento.

**Legius syndrome: case report and review of literature.**

Benelli E, Bruno I, Belcaro C, Ventura A, Berti I.

Ital J Pediatr. 2015 Feb 8;41:8. doi: 10.1186/s13052-015-0115-9

**Aportación.** El Síndrome de Legius es una enfermedad dominante caracterizada por una leve Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) en cuanto al fenotipo. El diagnóstico fue confirmado por el hallazgo de una mutación en el gen SPRED1, un regulador de señalización RAS / MAPK.

**Metaplastic breast cancer in a patient with neurofibromatosis.**

Chaudhry US, Yang L, Askeland RW, Fajardo LL.

J Clin Imaging Sci. 2015 Mar 27;5:17. doi: 10.4103/2156-7514.154102. eCollection 2015.

**Aportación.** Se presenta un caso de cáncer de mama en un paciente con diabetes tipo 1 con Neurofibromatosis. El paciente refiere una masa palpable en la izquierda del pecho con los hallazgos sospechosos en mamografía y ultrasonido. La biopsia percutánea guiada por ecografía mostró el carcinoma de mama con metástasis en un ganglio linfático axilar.

**Möbius syndrome associated with neurofibromatosis Type 1: A rare co-occurrence.**

Sharma A, Gupta N, Talwar T, Gupta M.

J Pediatr Neurosci. 2015 Apr-Jun;10(2):172-4. doi.

**Aportación.** El Síndrome de Möbius es un trastorno congénito raro que se presenta con diplejía facial y alteración de la mirada horizontal. Los pacientes pueden presentar parálisis y deformidades musculoesqueléticas. En este paciente además del Síndrome de Möbius, también tenía criterios diagnósticos de la NF1, tales como máculas "café con leche", nódulos de Lisch y gliomas ópticos.

**Multidimensional Ultrasound and Computed Tomography Imaging Support in Bleeding Plexiform Neurofibromatosis of the Scalp: A Case Report and Literature Review.**

Wortsman X, Lobos N, De la Parra R, Carreno L.

Indian J Dermatol. 2015 Jul-Aug;60(4):421. doi.



**Tabla 4. Casos reportados de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1) y Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2) durante 2015 (continuación)**

**Aportación.** Se presenta esta complicación hemorrágica súbita de un neurofibroma plexiforme del cuero cabelludo que requiere urgente y coordinada labor del personal clínico, imagen y patología. En este caso se muestran las imágenes características de la hemorragia en esta entidad multidimensional con ultrasonido y CT.

[Multiple Schwannomas of the Spine: Review of the Schwannomatosis or Congenital Neurilemmomatosis: A Case Report](#)

Sang-Hoon Lee, Se-Hoon Kim, Bum-Joon Kim, Dong-Jun Lim

Korean J Spine. 2015 June; 12(2): 91–94. Published online 2015 June 30. doi.

**Aportación.** Presentamos un caso de schwannomas múltiples de la columna vertebral relacionada con schwannomatosis, describiendo los resultados radiológicos e intraoperatorios que aclaran la característica de la enfermedad. El paciente debe someterse a revisión sistémica y proyección de imagen de cerebro para diagnóstico diferencial de NF2. A diferencia de NF2, schwannomatosis muestra resultados favorables, y diagnóstico diferencial con estudio imagenológico apropiado.

[Oral manifestations of neurofibromatosis type 1 in children with facial plexiform neurofibroma: report of three cases.](#)

Cunha KS, Rozza-de-Menezes RE, Andrade RM, Almeida L, Janini M, Geller M.

J Clin Pediatr Dent. 2015 Winter;39(2):168-71.

**Aportación.** Se evaluaron tres casos pediátricos de NF1 con neurofibroma plexiforme facial, presentándose con manifestaciones orales clínica y radiográficamente. El neurofibroma plexiforme facial puede causar asimetría, desfiguración y generalmente se presenta del nervio trigémino.

[Rare Case of Optic Pathway Glioma with Extensive Intra-Ocular Involvement in a Child with Neurofibromatosis Type 1](#)

Vasudha Gupta, Kouros Sabri, Kaitlyn F. Whelan, Virginia Viscardi

Middle East Afr J Ophthalmol. 2015 Jan-Mar; 22(1): 117–118. doi.

**Aportación.** Presentamos un caso raro de glioma del nervio óptico con la extensión en la porción intraocular de dicho nervio.

El paciente perdió toda visión útil en un ojo debido a la NF1. La evaluación oftálmica es de suma importancia para detectar el glioma óptico.

[Treatment decision-making for sporadic small vestibular schwannoma in a pediatric patient: A case report and literature review](#)

JUN WANG, YAJING XU, TING LEI, LIANG ZENG

Oncol Lett. 2015 May; 9(5): 2371–2373. Published online 2015 March 18. doi.

**Aportación.** Se reportó un caso de un varón de 15 años que presentaba pérdida de oído, debido a un pequeño schwannoma vestibular del lado izquierdo no asociado a NF2, que había sido evidente durante seis meses. El paciente no tenía antecedentes familiares de NF2. El tratamiento se llevó a cabo con radiocirugía estereotáctica y el examen de seguimiento postoperatorio de cinco años mostró estabilidad del tumor sin déficits neurológicos.



Finalmente presentamos una breve descripción de los casos (ya incluidos en la tabla de arriba) que desde nuestro punto de vista, contienen información muy valiosa y relevante para el entendimiento de NF1 y NF2.

### Casos clínicos de Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)

#### Artículo 1 (Caso 1)

Cunha et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:24  
DOI 10.1186/s13023-015-0239-4

 ORPHANET JOURNAL  
OF RARE DISEASES

**LETTER TO THE EDITOR** **Open Access**

## High prevalence of hyposalivation in individuals with neurofibromatosis 1: a case-control study

Karin Soares Cunha<sup>1,2\*</sup>, Rafaela Elvira Rozza-de-Menezes<sup>1,2</sup>, Eloá Borges Luna<sup>1,2</sup>, Lillian Machado de Sousa Almeida<sup>1,2</sup>, Raquel Richelieu Lima de Andrade Pontes<sup>1</sup>, Paula Nascimento Almeida<sup>1,2</sup>, Letícia Vidaurre de Aguiar<sup>3</sup> and Eliane Pedra Dias<sup>1,4</sup>

La NF1 es una de las enfermedades genéticas más comunes en los seres humanos y tiene una expresividad muy variable. Sus manifestaciones orales son comunes, pero no hay estudios que investiguen las alteraciones funcionales en las glándulas salivales en dicha enfermedad. Nuestro objetivo fue evaluar la tasa de flujo salival en personas con NF1 e investigar las posibles causas y consecuencias de la alteración de las glándulas salivales.

En el año 2015, Karin Soares Cunha y cols, evaluaron la tasa de flujo salival en 49 individuos con NF1 e investigaron las posibles causas y consecuencias de la alteración de las glándulas salivales, causadas por mutaciones en el gen NF1, siendo la neurofibromina un regulador negativo de las vías Ras, en donde hay un complejo de señalización entre la neurofibromina y otros miembros de la superfamilia de GTPasas pequeñas, incluyendo el dominio de unión a Rho, actualmente se ha descrito que Rho cumple un papel crucial en la morfogénesis del lumen de las glándulas salivales, así como en la formación de acinos de dicha línea celular, lo que podría dilucidar el mecanismo asociado a la hiposalivación.<sup>47,48</sup>



Lo anterior se respalda con el trabajo de Kimura y cols. (49) donde describen que la neurofibromina se sobreexpresa en células ductales de las parótidas.

Ninguna de las causas investigadas de hiposalivación (medicamentos, baja ingesta de líquidos, uso de bebidas con cafeína o estimulantes, alcohol y humo) se asociaron con bajo flujo salival en NF1. Sin embargo, la alteración del sistema nervioso autónomo y el flujo de sangre a las glándulas salivales conllevan hiposalivación en individuos con NF1.

El 8% de individuos con NF1 tenían neurofibromas plexiformes en áreas de glándulas salivales mayores, que podrían causar atrofia de las células acinares por compresión o infiltración por las células del tumor.

El 59% de los individuos presentaron alta prevalencia de hiposalivación.

## Artículo 2 (Caso 2)

Case Reports

### An unusual oral manifestation of type 1 neurofibromatosis: A case report and review of literature

Vandana Shekar,  
Vishwanath Rangdhol,  
John Baliah W.,  
Sivasankari  
Thirunavukarasu

Department of Oral Medicine and Radiology, Indira Gandhi Institute of Dental Sciences,  
Pondicherry, India

Address for correspondence:  
Dr. S. Vandana, Department of Oral Medicine and Radiology, Indira Gandhi Institute of Dental  
Sciences, Pondicherry - 607 402, India. E-mail: drvandanapavit@gmail.com

El neurofibroma es un tumor de vaina nerviosa periférica benigna y es el tumor más frecuente de origen neural. Su presencia es uno de los criterios clínicos para el diagnóstico de la NF1, siendo esta, una enfermedad hereditaria frecuente que ocurre en uno de cada 3000 nacimientos. El diagnóstico a veces se puede hacer en el nacimiento, mientras que en otros se hace tarde en la vida después de la aparición de criterios clínicos adicionales. Sin embargo, la lengua es el sitio más afectado. El neurofibroma gingival es una manifestación oral poco común de NF. Aquí, se presenta un caso raro de neurofibroma gingival en un paciente con NF1. Una de las

En el año 2015, Vandana Shekar y cols, reportaron un caso raro de neurofibroma gingival en un paciente con NF1. Los neurofibromas gingivales pueden causar enfermedad periodontal, ya que el crecimiento del tejido es un obstáculo para llevar a cabo las medidas de higiene bucal. También pueden causar malposiciones e impactaciones dentales. En este caso presentado no se observaron alteraciones radiográficas y se mantuvo en observación al paciente cada 3 meses durante un período de 1 año al cabo del cual no se mostró signos de recurrencia.<sup>81</sup>



**Figura 47.** Neurofibromas cutáneos.



**Figura 48.** Neurofibroma gingival.



### Artículo 3 (Caso 3, 4, 5)

Oral Manifestations of Neurofibromatosis Type 1 in Children with Facial Plexiform Neurofibroma

## Oral Manifestations of Neurofibromatosis Type 1 in Children with Facial Plexiform Neurofibroma: Report of Three Cases

Cunha KS\*/ Rozza-de-Menezes RE\*\*/ Andrade RM\*\*\*/ Almeida LMS\*\*\*\*/ Janini MER\*\*\*\*\*/ Geller M\*\*\*\*\*

La NF1 es un Síndrome complejo caracterizado por muchas anomalías y puede afectar a todos los sistemas de órganos. Las manifestaciones orales de la NF1 se producen con frecuencia, incluso los niños con neurofibromas plexiformes faciales y alteraciones orales son escasos. El neurofibroma plexiforme facial puede causar asimetría, desfiguración y por lo general surge del nervio trigémino.

En el año 2015 Cunha KS y cols., reportan tres casos pediátricos con NF1 con neurofibroma plexiforme facial, presentándose con manifestaciones orales, siendo evaluados clínica y radiográficamente.

Los neurofibromas plexiformes faciales pueden causar asimetría facial, generalmente surgir del nervio trigémino, y pueden implicar cualquier combinación de sus tres ramas como la oftálmica, maxilar y mandibular.<sup>82</sup>

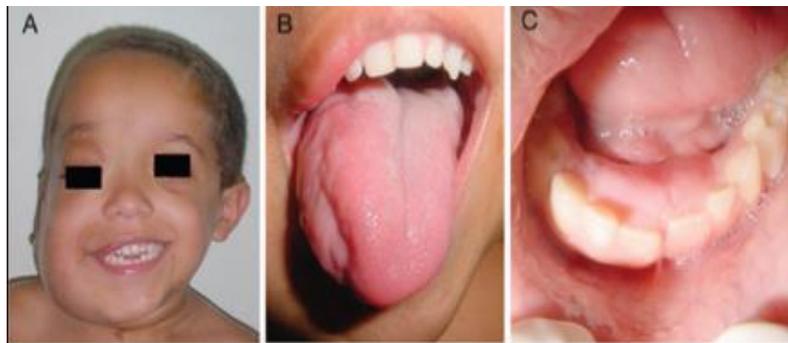
A continuación haremos una breve descripción de los pacientes presentados en el artículo previamente mencionado.

#### Paciente 1

Paciente masculino de 6 años de edad con manifestaciones clínicas tales como nódulos de Lisch, máculas “café con leche”, efélides axilares e inguinales.

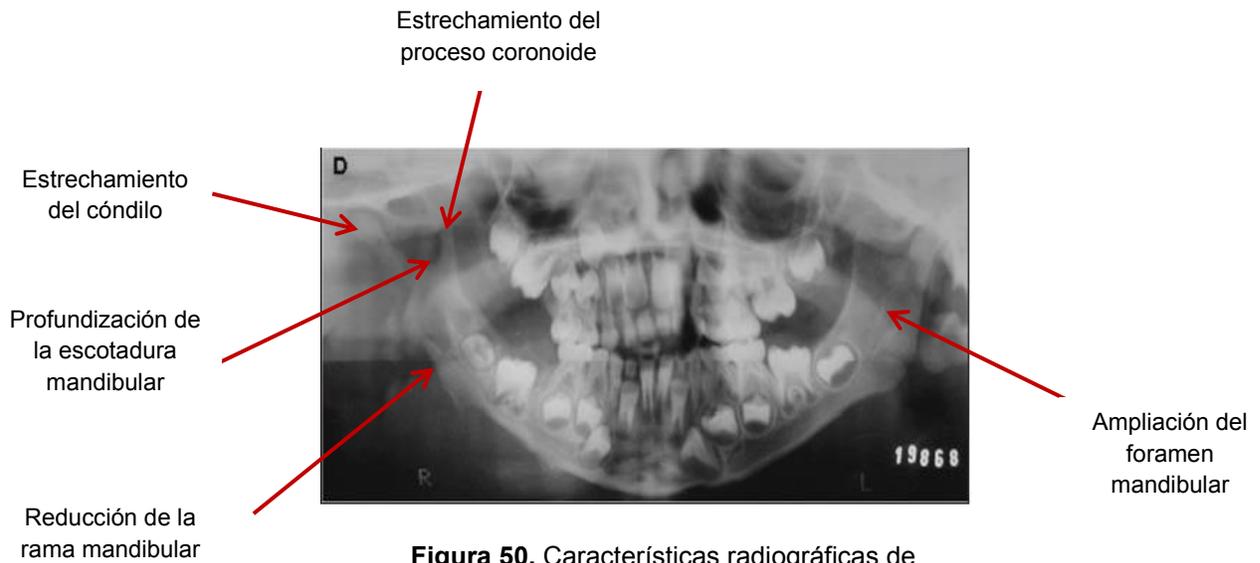
Al examen extraoral se presenta un tumor en la hemicara derecha implicando al párpado superior e inferior, la región temporal y occipital, el labio superior y el mentón.

Al examen intraoral se presenta hemimacroglosia del lado derecho, mordida abierta anterior y un crecimiento excesivo sobre el lado lingual de los dientes anteriores inferiores que se diagnosticó como un neurofibroma.



**Figura 49.** **A)** Tumor en la hemicara derecha implicando al párpado superior e inferior. **B)** Hemimacroglosia del lado derecho. **C)** Mordida abierta anterior y crecimiento excesivo sobre el lado lingual de los dientes anteriores inferiores.

Al examen radiográfico se presenta una reducción de la rama mandibular, alargamiento y estrechamiento de los procesos condilares y coronoides, ampliación del foramen mandibular, así como una profundización de la escotadura mandibular.



## Paciente 2

Paciente masculino de 9 años de edad con presencia de máculas “café con leche” y nódulos de Lisch.

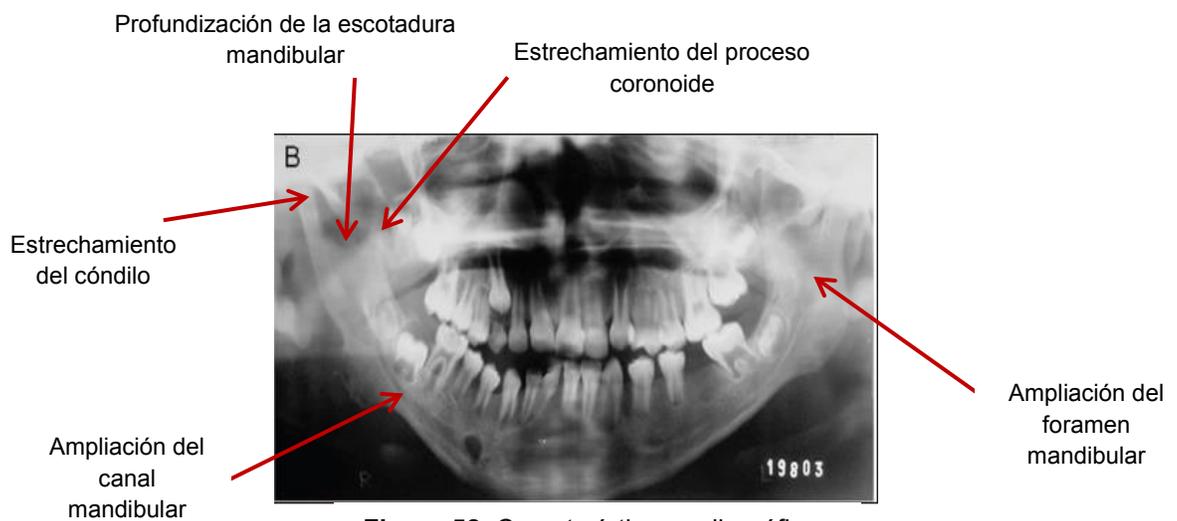
Al examen extraoral se presenta un aumento de volumen del lado derecho debido al neurofibroma plexiforme facial extendiéndose desde la parte inferior de la mejilla a la región submandibular.



**Figura 51.** Paciente masculino que presenta aumento de volumen del lado derecho extendiéndose desde la parte anterior inferior de la mejilla a la región submandibular.

No hubo alteraciones intraorales.

Al examen radiográfico se presenta un alargamiento y estrechamiento de los procesos condilares y coronoides, ampliación del foramen mandibular y del canal mandibular, profundización de la escotadura mandibular.



**Figura 52.** Características radiográficas de un paciente con NF1.

### Paciente 3

Paciente masculino de 11 años de edad, con presencia de maculas café con leche y efélides axilares e inguinales.

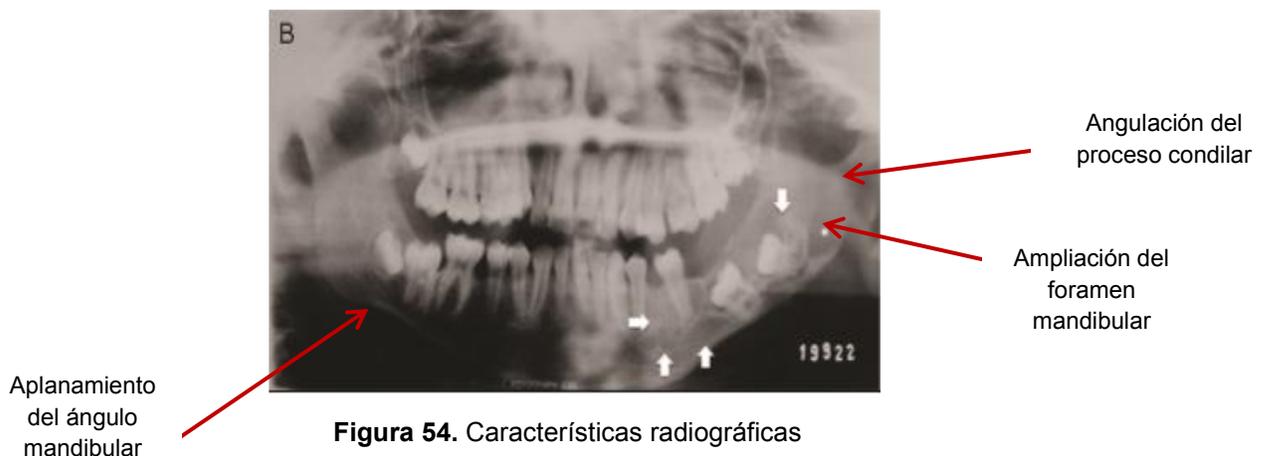
Al examen extraoral el neurofibroma plexiforme facial se ubica en la hemicara izquierda afectando los párpados superior e inferior, la región temporal, el labio superior y mentón. El diagnóstico de neurofibroma plexiforme se confirmó previamente por biopsia.



**Figura 53.** Neurofibroma plexiforme facial ubicado en la hemifacia izquierda afectando los párpados superior e inferior, la región temporal, el labio superior y el mentón.

Al examen intraoral hubo una ampliación alveolar bucolingual de la mandíbula superior e inferior en el lado izquierdo. También se observó un crecimiento excesivo de tejido blando flácido en la región posterior izquierda del hueso alveolar mandibular.

Al examen radiográfico se presenta una zona radiolúcida multilocular con bordes bien definidos en el cuerpo mandibular del lado izquierdo extendiéndose hasta la rama de la mandíbula, causando impactación de los primeros y segundos molares, aplanamiento del ángulo mandibular, angulación del proceso condilar, ampliación del foramen mandibular.



**Figura 54.** Características radiográficas de un paciente con NF1.



### Caso clínico de Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2)

En el año 2015, Jun Wang y cols., reportaron un caso de un varón de 15 años que presentaba pérdida de oído, debido a un pequeño schwannoma vestibular del lado izquierdo no asociado a NF2, que había sido evidente durante seis meses. El paciente no tenía antecedentes familiares de NF2. El tratamiento se llevó a cabo con radiocirugía estereotáctica y el examen de seguimiento postoperatorio de cinco años mostró estabilidad del tumor sin déficits neurológicos.<sup>83</sup>

### **3.2 Casos clínicos reportados en México**

Después de una exhaustiva revisión bibliográfica de casos reportados en un periodo definido (2015), fueron escasos los estudios encontrados en México sobre la búsqueda de Neurofibromatosis. Se acudió al Hospital Centro Médico Siglo XXI, con el Doctor Sánchez Vaca, Coordinador del área de Neurología pediátrica para la búsqueda y obtención de los casos, mismos que no se pudieron obtener debido a un protocolo establecido que implica solicitar la información anticipadamente al Departamento de Enseñanza.

El Doctor Sánchez Vaca comentó que tenía 6 casos clínicos sobre Neurofibromatosis, uno de ellos dándole seguimiento durante 10 años debido a que la paciente presentaba alteraciones neurológicas, los demás casos clínicos fueron dados de alta, debido a que los pacientes solo presentaban máculas “café con leche” y efélides axilares e inguinales. Sin embargo, ninguno de estos casos ha sido publicado a la fecha, por lo que se carece de la evidencia requerida.



#### **4. CONCLUSIONES**

Con el término de este trabajo de investigación se concluye que 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.

En el último año existen escasos reportes de casos de NF1 y sobre todo de NF2 donde se describan nuevas aportaciones clínicas y moleculares para el entendimiento de dicha enfermedad, en Latinoamérica y en México no existen casos reportados durante el último año.

En este tipo de pacientes se debe elaborar una historia clínica completa basada en aportaciones del paciente, así como en las manifestaciones clínicas; llevando a cabo un seguimiento regular clínico e imagenológico para determinar la evolución de la enfermedad y prevenir las posibles complicaciones y malignizaciones de la lesión, a una transformación sarcomatosa.

Es aconsejable sensibilizar a los pacientes sobre la importancia de analizar aquellas lesiones que puedan llegar a presentarse, pues potencialmente pueden estar asociadas a este padecimiento y que es requerido practicar los correspondientes estudios histopatológicos que permitan descartar se trate de una lesión de tipo maligna.

El aspecto psicológico de tales deformidades es un elemento muy importante a tener en cuenta en el difícil manejo de los pacientes con Neurofibromatosis. En ningún momento se debe discriminar entre ellos y los demás pacientes. Uno de nuestros objetivos como cirujanos dentistas será el



crear conciencia en padres de familia sobre la importancia que tiene el mantener el estado de salud bucal en un paciente con Neurofibromatosis.

También, se considera esencial la correlación de los mecanismos moleculares y la gran variabilidad fenotípica, puesto que los resultados de las investigaciones básicos y su traslado a la clínica buscan predecir el curso de la enfermedad y plantear mejores tratamientos. Es un campo de investigación activo donde algunas relaciones entre las alteraciones genéticas, moleculares y fisiopatológicas de la NF con la cavidad oral y la región craneofacial se han elucidado (vías de señalización Ras, Rho; sobreexpresión de Neurofibromina, etc.), aunque aún permanecen varias incógnitas por resolver, mismas que una vez resueltas permitirán realizar mejores pronósticos, diagnósticos y tratamientos que se incorporaran tanto en la práctica médica como odontológica.



## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mulvihill JJ. Introduction and history. En: Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health-care Professionals. New York. Thieme Medical Publishers 1990: 2-12.
2. Von Recklinghausen FD. Über die Multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu Multiplen Neuomen. Festschrift für Rudolf Virchow . Berlin. August Hirschwald 1882: 1-138.
3. Von Tilesius WG. Historia Pathologica Singularis Cutis Turpitudinis J. Godofredi Rheinhardi Viri 50 Annorum. Leipzig. SL Crusius 1793.
4. Virchow R. Über einem Fall von Vielfachen Neuomen (Faserkerngeschwulsten) mit ausgezeichneter localer Recidivfahikeit. Virchows Arch [A] 1857; 12:144.
5. Adrian C. Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Beitr Klin Chir 1901; 31: 1-98.
6. Verocay J. Zur Kenntnis der Neurofibrome. Beitr Pathol Anat 1910; 48: 1-68.
7. Hosoi K. Multiple neurofibromatosis (Von Recklinghusen disease) with special reference to malignant transformation. Arch Surg 1931; 22: 258-81.
8. Lisch K. Über Beteiligung der Augen, insbesondere das Voorkommen Von Irisknötchen bei Neurofibromatose (Recklinghausen). Z Augenheilkd 1937; 93: 137-43.



9. Davis FA. Primary tumors of the optic nerve (a phenomenon of Von Recklinghausen's disease). Arch Ophthalmol 1954; 23: 735-821 y 957-1022.
10. Crowe FW, Schull WJ, Neil JW. A clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield. Charles C Thomas 1956.
11. Barker D, Wright E, Nguyen K et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentric region of chromosome 17. Science 1987; 236: 1100-2.
12. Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ et al. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. Science 1987; 236: 317-9.
13. Rouleau GA, Wartecki W, Haines JL, et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature 1987; 329: 246-8.
14. Treves F. A case of congenital deformity. Trans Pathol Soc London 1885; 36: 494-8.
15. Riccardi VM, Mulvihill JJ. (Edit). Advances in Neurology, Vol 29: Neurofibromatosis (von Recklinghausen Disease). Genetics, Cell Biology, and Biochemistry, New York. Raven Press 1981: 1-282.
16. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 17ª: Elsevier; 2012: p. 1402-1409.



17. Jorde L B, Carey J C, Bamshad M J, White R L. Medical Genetics (second edition). Mosby, Inc 1999.
18. Strachan T, Read A P. Human Molecular Genetics (second edition). WileyLiss, Inc 1999.
19. Rubin R. Strayer D. Patología de Rubin, Fundamentos clinicopatológicos de medicina. Editorial Wolters Kluwer, Lippincott.6a. Edición. 2012.:p.237-239.
20. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981;305:1617-27.
21. Cohen MM Jr: Some neoplasms and some hamartomatous síndromes: Genetic considerations. Int J Oral Maxillofac Surg 27:363-369.1998.
22. Clementi M et al: Neurofibromatosis 1: A maximum likelihood estimation of mutation rate. Hum Genet 84:116-118,1990.
23. Jacoby LB et al: Molecular analysis of NF2 tumor- suppressor gene in schwannomatosis. Am J Hum Genet 61:1293-1302,1997.
24. Riccardi VM Eichner JE:Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis, 2<sup>nd</sup> ed, Johns Hopkins University Press, Baltimore,1992.
25. Heimann R et al:Hereditary intestinal neurofibromatosis. I.A distinctive genetic disease. Neurofibromatosis 1:26-32, 1988.



26. Riccardi VM, Eichner JE: Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis, 2<sup>nd</sup> ed, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1992.
27. Combemale P et al: Segmental neurofibromatosis: Report of two cases and critical review of the literature. *Eur J Dermatol* 4:194-201,1994.
28. Ars E et al: A chemical variant of neurofibromatosis type 1: Familial spinal neurofibromatosis with a frameshift mutation in the NF1 gene. *Am J Hum Genet* 62:834-841,1998.
29. Jorde L B, Carey J C, Bamshad M J, White R L. *Medical Genetics* (second edition). Mosby, Inc 1999.
30. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33:2-17.
31. Trovó-Marqui, A.B.; Tajara, E.H.: Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006; 70: 1-13.
32. Wigler MH. Oncoproteins. GAPs in understanding Ras. *Nature.* 1990;346:6967.
33. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 2 (NF2). *J Med Genet.* 1996;33:2-22.
34. Gronholm, M., M. Sainio, F. Zhao, L. Heiska, A. Vaheri, and O. Carpen. 1999. Homotypic and heterotypic interaction of the neurofibromatosis 2 tumor



suppressor protein merlin and the ERM protein Ezrin. *J. Cell Sci.* 112:895-904.

35. Tongsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1 and type 2. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:2-14.

36. Converse J.M., Ransohoff J., Mathews E.S., Smith., Moleonar A.: Ocular hypertelorism and pseudohypertelorims *Plast. Reconstr. Surg.*1970; 45:1.

37. Miller SJH. Genetic aspects of glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1962; 81: 425-434.

38. Sylvester CL, Drohan LA, Sergott RC. Optic-nerve gliomas, chiasmal gliomas and neurofibromatosis typ e 1. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17:7-11.

39. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999;162:15826.

40. Colli AM, Perry SB, Lock JE, Keane JF. Balloon dilation of critical valvar pulmonary stenosis in the fi rst month of life. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 34: 23-8.

41. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000;101:2497-502.

42. Saxena KM. Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. Review. *Am J Dis Child* 1970; 120: 265-271.



43. Freedus MS, Doyle PK. Multiple Neurofibromatosis With Oral Manifestations. *J Oral Surg* 1975; 33: 360-3.
44. Vicent SD, Willis TP. Mandibular abnormalities in neurofibromatosis. *Oral Pathol* 1983; 55: 253- 8.
45. García García A. Tumores benignos de la cavidad oral. Bascones A (ed). En: *Tratado de Odontología*. Tratado de Odontología. Ed. Smithkline-Beecham. Madrid, 1999: 3962.
46. D Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66:391-6.
47. Crema VO, Hamassaki, DE, Santos MF. Small Rho GTPases are important for acinus formation in a human salivary gland cell line. *Cell Tissue Res*. 2006;325:493-500.
48. Ozawa T, Araki N, Yunoue S, Tokuo H, Feng L, Patrakitkomjorn S, et al. The neurofibromatosis type 1 gene product neurofibromin enhances cell motility by regulating actin filament dynamics via the Rho-LIMK2-cofilin pathway. *J Biol Chem*. 2005;280:39524-33.
49. Kimura N, Watanabe T, Fukase M, Wakita A, Noshiro T, Kimura I. Neurofibromin and NF1 gene analysis in composite pheochromocytoma and tumors associated with Von Recklinghausen disease. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2002;15:183-8.



50. Linda Lee. Radigrafic's features of the mandibule in neurofibromatosis: a report of 10 cases an review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1996; 81: 361-7.
51. *Neurología Pediátrica.* Natalio Fejerman, Emilio Fernández Álvarez; Buenos Aires; México: Médica Panamericana, 2007, p.405-414.
52. Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF, Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45:575-578.
53. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA.* 1997 Jul 2;278(1):51-7.
54. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics* 2003;112(4):951-957.
55. Fortman BJ, Kuszyk BS, Urban BA. Neurofibromatosis type 1: a diagnostic mimicker at CT. *Radiographics.* 2001;21:601-12.
56. Osborn A, Blaser S, Salzman K. *Diagnostic Imaging: Brain.* Salt Lake City: Amirsys; 2004. Part I. p. 78-86.
57. Ferreras J, De Vicente J. La biopsia en cirugía oral. *RCOE* 1998; 3: 6570.
58. Strachan T and Read A P. *Human Molecular Genetics* . Taylor & Francis ed. (2009). ISBN: 0815341490-97.



59. Sermon K. Current concepts in preimplantation genetic diagnosis (PGD): a molecular biologist's view. *Hum Reprod Update* 2002;8:11-20.
60. Sesarini C, Jiménez ML, Redal MA, et al. Diagnóstico genético prenatal a través del análisis de ADN fetal libre en sangre materna. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):405-409.
61. North K. Neurofibromatosis type 1: review on the first 200 patients in a Australian clinic. *J child Neurol* 1993;8:395- 402.
62. Whelan AJ, Watson MS, Porter FD, Steiner RD. Klippel Trenaunay-Weber syndrome associated with a 5:11 balanced translocation. *Am J Med Genetics* 1995; 59: 492-4.
63. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, et al: Multiple endocrine neoplasia type 2B: More than an endocrine disorder. *Surgery*1995;118: 936-42.
64. Torres J. Russo P, Tobias JD, Anaesthetic implications of Leopard syndrome. *Pediatric Anesthesia*. 2004; 14:352-6.
65. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction. *N Engl J Med* 1937; 216: 727-746.
66. Lynch NE, Lynch SA, McMenamin J, Síndrome D. Bannayan- Riley-Ruvalcaba Webb: una causa de macrocefalia externa y el retraso del desarrollo neurológico. *Arco Dis Child*. 2009; 94:553 a 4.
67. Biesecker L. Síndrome de Proteus: diagnóstico y manejo. *Eur J Hum Genet*. 2006 Nov; 14 (11): 1151-7.



68. Carey JC: Neurofibromatosis-Nonnan Syndrome. *Am J Med Genet* 75:26-264,1998.
69. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis?. *J Med Genet* 1991; 28: 752-6.
70. Holtzman L. Radiographic manifestation and treatment considerations in a case of multiple neurofibromatosis. *J Endod* 1998;24:442-3.
71. Riccardi UM. Controlled multiphase trial of Ketotifen to minimize neurofibroma associated. Pain and itching. *Arch Dermatol* 1993; 129: 577-81.
72. Rause VL: Ketotifen and neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1988; 124: 651-2.
73. Nakayama J, Tanaka T, Arakawa F, Terao H, ron gene transfection efficiently inhibits proliferation of neurofibroma cells lines in vitro. *J Dermatol* 2003; 30: 181-8.
74. Huary JH, Zhang J, Zager EL. Diagnosis and treatment options for nerve sheath tumors. *Expert Rev Neurother*.
75. Colletti Vittorio, Florino Francesco G, Carner Marco, Miorelli veronica, Guida Maurizio, Colletti Liliana. Auditory Brainstem Implant as a Salvage Treatment alter Unsuccessful Cochlear Implantation. *Otology and Neurotology* 2004; 25 (4): 485-96.
76. Joseph A. Regezi; *Patologia Bucal;Interamericana; Mc Graw Hill Interamericana;1999;p. 145-149.*



77. Sapp, Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea; Editorial: Elsevier; 2<sup>a</sup> edición; España;2005;p.295-297.
78. José Antonio García, Alicia Deán, Francisco Alamillos; Med Oral Patol Oral Cir Bucal; Gingival neurofibroma in a neurofibromatosis type 1 patient. Case report; 2007,12E287-91.
79. Listernick R, Charrow J. Knowledge without truth: screening for complications of neurofibromatosis type I and type 2 in childhood. Am J Med Genet. 2004;127:221-3.
80. Guccion, J.G, Enzinger, F.M.: Malignant schwannoma associated with von Recklinhausen´s neurofibromatosis. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 383 (1979),43.
81. Cunha KS, Barboza EP, Días EP, Oliveira FM. Neurofibromatosis type 1 with periodontal manifestation. A case report and literatura review. Br Dent 2004;196:457-60.
82. Korf BR. Neurofibromas and malignant tumors of the peripheral nerve sheath. Friedman JM, Gutmann DH, McCollin M. In: Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Ed. The Johns Hopkins University Press, Baltimore;142-161,1999.
83. Walcott BP, Sivarajan G, Bashinskaya B, Anderson DE, Leonetti JP, Origitano TC. Sporadic unilateral vestibular schwannoma in the pediatric population. Clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2009;4:125–129.



## 6. GLOSARIO

**Alcaptonuria.** Error congénito del metabolismo de los aminoácidos fenilalanina y tirosina, causado por la deficiencia de la enzima homogentisato dioxigenasa (HGD), que determina la acumulación de ácido homogentísico en sangre y orina. Se caracteriza por la orina de color oscuro, ocronosis (pigmentación del tejido conjuntivo) y artrosis degenerativa de las articulaciones.

**Ambliopía.** Disminución de la agudeza visual en uno o ambos ojos.

**Amniocentesis.** Prueba prenatal, en la cual se extrae una pequeña muestra del líquido amniótico que rodea al feto.

**Anomalía de Ebstein.** Defecto cardíaco, en el cual partes de la válvula tricúspide son anormales.

**Criptorquidia.** Testículo no descendido.

**Deleciones.** Pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma.

**Escafocefalia.** Cierre precoz y exclusivo de la sutura sagital que separa a los huesos parietales.

**Escoliosis.** Desviación lateral de la columna vertebral, asociada a rotación de los cuerpos vertebrales y alteración estructural de ellos.

**Estenosis aórtica.** Reducción del orificio valvular. Se manifiesta por alteraciones en el pulso carotideo, soplos sistólicos, y episodios de síncope.

**Estenosis pulmonar.** Disminución del orificio de la válvula pulmonar, esto interfiere en el vaciamiento del ventrículo derecho, el cual sufre hipertrofia.

**Estrabismo.** Pérdida de paralelismo de los ojos.



**Funiculocentesis.** Consiste en la obtención de sangre fetal.

**Hamartoma.** Tumor constituido por una mezcla anormal de los elementos constitutivos de un tejido.

**Hamartomas retinianos.** Tumor benigno derivado de la proliferación de astrocitos bien diferenciados.

**Hipertelorismo.** Malformación craneofacial congénita caracterizada por un ensanchamiento del ala menor del esfenoides y, por consiguiente, del espacio interorbitario y por una separación excesiva de los ojos.

**Lentiginosis.** Presencia de léntigos o máculas pigmentadas de menos de 5 mm, en la piel.

**Meningiomas.** Tumores que se desarrollan en las delgadas membranas o meninges, que cubren al cerebro y a la médula espinal.

**Mosaicismo.** Un individuo mosaico es aquél que tiene dos o más tipos de células genéticamente distintas.

**Mutaciones de novo.** Mutación que aparece por primera vez en una familia.

**Mutaciones de sustitución.** Se intercambia una base nitrogenada por otra.

**Mutaciones sin sentido.** Causantes del cambio de un aminoácido por un codón de terminación.

**Nódulos de Lisch.** Lesiones pigmentadas en el iris.

**Penetrancia completa.** Presentan la misma alteración genética y se expresan con las mismas manifestaciones patológicas y clínicas.



**Pérdida de marcadores heterocigóticos.** Pérdida de un alelo en un lugar específico, causada por una mutación por deleción, o pérdida de un cromosoma de un par de cromosomas, del ADN en el cromosoma afectado.

**Proptosis.** Protrusión mecánica del globo ocular.

**Pseudoartrosis.** Se produce cuando tras una fractura, los segmentos óseos no se reparan correctamente, por lo cual existe una falsa unión en el hueso que provoca una movilidad, como si se tratara de una articulación.

**Ptosis palpebral.** Descenso permanente del párpado superior.



## **ANEXO 1. Índice de imágenes**

**FIGURA 1.** Friedrich Daniel Von Recklinghausen.

(<http://www.nfcol.net/introduccion.html>).

**FIGURA 2.** Neurofibromas en la pared anterior del tórax.

(<http://laisureste.com/salud/neurofibromatosis-enfermedad-genetica>).

**FIGURA 3.** Neuroma acústico.

(<http://ec.ofsen.com/el-neuroma-acustico>)

**FIGURA 4.** Neurofibromas en la pared duodenal.

(<http://scielo.isciii.es/scielo.php>)

**FIGURA 5.** Cromosomas afectados en Neurofibromatosis.

(<http://www.nfcol.net/genetica.html>).

**FIGURA 6.** Herencia dominante.

([http://www.pgdcem.com/enf\\_hereditarias.html](http://www.pgdcem.com/enf_hereditarias.html)).

**FIGURA 7.** Comportamiento hereditario en Neurofibromatosis.

(<http://www.nfcol.net/genetica.html>).

**FIGURA 8.** Mecanismo de transducción para neurofibromina en un individuo sano.

Edición propia.



**FIGURA 9.** Mecanismo de transducción para neurofibromina en un individuo enfermo.

Edición propia.

**FIGURA 10.** Mecanismo de transducción para merlina en un individuo sano.

Edición propia.

**FIGURA 11.** Mecanismo de transducción para merlina en un individuo enfermo.

Edición propia.

**FIGURA 12.** Pigmentaciones cutáneas máculas “café con leche”.

([http://www.salud.gob.mx/unidades/pediatrica/asmedica\\_5.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/pediatrica/asmedica_5.html)).

**FIGURA 13.** Efélide axilar.

([http://www.salud.gob.mx/unidades/pediatrica/asmedica\\_5.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/pediatrica/asmedica_5.html)).

**FIGURA 14.** Neurofibromas cutáneos.

(<http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/NeurofibromaID5098.html>)

**FIGURA 15.** Neurofibromas subcutáneos.

(<https://neuroqx.wordpress.com/2012/11/23/neurofibromatosis>).

**FIGURA 16.** Neurofibroma plexiforme nodular.

(<http://www.piel.com.ve/ediciones/116>).



**FIGURA 17.** Neurofibroma plexiforme difuso.

(<http://es.slideshare.net/novustemporis/neurofibromatosis>).

**FIGURA 18.** Nódulos de Lisch.

(<http://www.clinicavalle.com/galería-alteracionesoculares/irispupilaycuerpociliar/nódulos-de-Lisch.html>).

**FIGURA 19.** Hipertelorismo.

(<https://es.wikipedia.org/wiki/Hipertelorismo>).

**FIGURA 20.** Resonancia magnética cerebral.

(<http://album-de-signos-radiologicos.com/category/signos-de-neuro>)

**FIGURA 21.** Escoliosis.

(<http://www.medical-exercise.com/patologias/escoliosis.php>)

**FIGURA 22.** Macrocefalia.

(<http://fatoefarsa.blogspot.mx/2014/01/voce-ja-ouviu-falar-nos-cranios-.html>).

**FIGURA 23.** Displasia de la tibia.

([http://www.traumatologiainfantil.com/es/piernas/patron\\_rotacional](http://www.traumatologiainfantil.com/es/piernas/patron_rotacional)).

**FIGURA 24.** Neurofibroma en dorso de lengua.

(<http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library>).

**FIGURA 25.** Neurofibroma en mucosa bucal.

(<http://patologiaoral-unabvina.blogspot.mx>)



**FIGURA 26.** Neurofibroma en mucosa labial.

(<http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx>)

**FIGURA 27.** Neurofibroma en paladar.

(<http://diplomadoencitologia.com/tumores-benignos-comunes-en-las-mucosas>)

**FIGURA 28.** Lesión neurofibromatosa en región alveolar inferior.

([http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid)).

**FIGURA 29.** Lesión neurofibromatosa en encía.

([http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid))

**FIGURA 30.** Neurofibroma en piso de boca.

([http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol44\\_4\\_07/est17407.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol44_4_07/est17407.html))

**FIGURA 31.** Lesión radiolúcida de un neurofibroma ubicado en rama mandibular.

(<http://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/0069YMJ/ymj-47-264.pdf>).

**FIGURA 32.** Lesión radiolúcida con reabsorciones periapicales.

(<http://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/0069YMJ/ymj-47-264.pdf>).

**FIGURA 33.** Características radiográficas de un paciente con neurofibromatosis.

(<http://eds.b.ebscohost.com.pbidi.unam.mx>)



**FIGURA 34.** Neurofibroma plexiforme con compromiso braquial.

([http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid)).

**FIGURA 35.** Biopsia excisional de un neurofibroma.

([http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol44\\_4\\_07/est17407.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol44_4_07/est17407.html))

**FIGURA 36.** Resonancia magnética enriquecida con gadolinio.

([http://www.fundaciononce.es/sites/default/files/docs/CD\\_Libro\\_Neurofibromatosis2\\_mph\\_2.pdf](http://www.fundaciononce.es/sites/default/files/docs/CD_Libro_Neurofibromatosis2_mph_2.pdf))

**FIGURA 37.** FISH metafásico en humanos.

([https://es.wikipedia.org/wiki/Hibridaci%C3%B3n\\_fluorescente\\_in\\_situ#/media/File:Chr2\\_orang\\_human.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Hibridaci%C3%B3n_fluorescente_in_situ#/media/File:Chr2_orang_human.jpg)).

**FIGURA 38.** Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber.

(<http://www.dermis.net/dermisroot/es/50130/image.html>).

**FIGURA 39.** Síndrome de neoplasias endocrinas múltiples Tipo 2B.

(<http://wwworientar.blogspot.mx/2011/04/sindrome-de-neoplasias-endocrinas-Tipo-2B.html>).

**FIGURA 40.** Síndrome de Leopard.

(<http://www.nutridermovital.com/el-sindrome-de-leopard-tambien-conocido-como-sindrome-de-moynahan/>).

**FIGURA 41.** Síndrome de McCune-Albright.

(<https://thedarkpark.wordpress.com/2011/09/27/mccune-albright-syndrome/>)



**FIGURA 42.** Síndrome de Bannayan- Riley- Ruvalcaba.

([http://www.snipview.com/q/Bannayan%E2%80%93Riley%E2%80%93Ruvalcaba\\_syndrome](http://www.snipview.com/q/Bannayan%E2%80%93Riley%E2%80%93Ruvalcaba_syndrome)).

**FIGURA 43.** Síndrome de Proteus.

([http://www.ecured.cu/index.php/S%C3%ADndrome\\_de\\_Proteus](http://www.ecured.cu/index.php/S%C3%ADndrome_de_Proteus)).

**FIGURA 44.** Síndrome de Noonan.

(<http://www.elcisne.org/noticia/sindrome-noonan/98.html>).

**FIGURA 45.** Implante auditivo de tronco cerebral.

([http://www.neurofibromatosis.es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=44:implante-cerebral-&catid=34:noticias-nf&Itemid=135](http://www.neurofibromatosis.es/index.php?option=com_content&view=article&id=44:implante-cerebral-&catid=34:noticias-nf&Itemid=135))

**FIGURA 46.** Tratamiento quirúrgico para retirar un neurofibroma gingival.

([http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv12\\_i4\\_p287.pdf](http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv12_i4_p287.pdf)).

**FIGURA 47.** Neurofibromas cutáneos.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)

**FIGURA 48.** Neurofibroma gingival.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)

**FIGURA 49.** Características intraorales de un paciente con NF1.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)



**FIGURA 50.** Características radiográficas de un paciente con NF1.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)

**FIGURA 51.** Características extraorales de un paciente con NF1.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)

**FIGURA 52.** Características radiográficas de un paciente con NF1.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)

**FIGURA 53.** Características extraorales de un paciente con NF1.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)

**FIGURA 54.** Características radiográficas de un paciente con NF1.

(<http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer>)