



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**NEUROFIBROMATOSIS. PRESENTACIÓN DE UN CASO
CLÍNICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARIO EDUARDO LLANITO CAUDILLO

TUTOR: ESP. GABRIEL LORANCA FRAGOSO

ASESORA: MTRA. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mi padre, Mario Llanito Franco, porque eres y serás mi héroe, por todo lo que has hecho para que nuestra familia pueda salir adelante y darme la oportunidad de terminar una carrera.

A mi madre, Teresa Caudillo González, por todo tu amor, cariño, afecto que me demuestras cada día y por tu apoyo en momentos difíciles.

A mis hermanas Jessica y Mara, por desvelarse conmigo durante estos años, por su apoyo y confianza para poder practicar con ustedes, las adoro hermosas.

Ery, mi amor muchas gracias tu apoyo, cariño y confianza que me has demostrado durante la carrera, te amo bambola.

A mis abuelos, Arturo, Consuelo y Adelaida, ya que gracias a ellos fue que pase prostodoncia, agradezco su apoyo y su paciencia, ya que no fue fácil.

A mis tíos y primos que siempre confiaron en mí y me dieron ánimos para poder seguir haciendo las cosas bien y salir adelante.

A mi gran amigo Lancelot, por acompañarme en todas esas desveladas de trabajos interminables y nunca abandonarme.

A mis amigos de la prepa, más que amigos saben que se los considero de mi familia por todo el tiempo que llevamos de conocernos y las experiencias que tenemos juntos, “banda borracha”, Adriana Guerrero, Alejandro Gallardo, Alejandro Sánchez, Armando Ojeda, Evelyn Becerril, Giovanni Montes, Héctor Andrade, Luis Barriga, Mauricio Sánchez, Tania Valdez, muchas gracias por confiar en mí y dejarme ser su dentista durante algunas ocasiones que lo necesitaron, si se me olvido alguien lo siento pero si no, esto sería interminable.

A mi amiga Patricia Ramírez, que sin su apoyo no hubiera hecho posible terminar mi tesina.

A todos mis amigos de la facultad, gracias por brindarme su amistad, agradezco su aprecio, así como haberlos conocido, Jesús, Vicky, Sofia, Renato, Dalia, Alin, Christian, los aprecio mucho.

A los doctores que tuve a lo largo de mi formación profesional ya que compartieron sus enseñanzas, en algunos casos gane su amistad, les agradezco la ayuda y apoyo cuando lo requería.

Le agradezco a mi tutor Esp. Gabriel Loranca Fragoso y a mi asesora la Mtra, Beatriz Catalina Aldape Barrios por su apoyo, ya que fueron de gran ayuda para poder concluir.



Índice

1. Introducción	6
2. Antecedentes	11
3. Neurofibromatosis	16
3.1 Clasificación de la neurofibromatosis	20
4. Criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis	27
5. Diagnóstico diferencial	38
5.1 Síndrome de Klippel-Trenaunay	38
5.2 Síndrome de Leopard	40
5.3 Síndrome de McCune-Albright	42
5.4 Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	44
5.5 Síndrome de Proteus	46
5.6 Síndrome de Noonan	49
5.7 Síndrome de Watson	52
6 Caso clínico	53
7 Tratamiento	61
8 Discusión	64
9 Conclusiones	66



10	Glosario	68
11	Fuentes de información	70
11.1	Fuentes bibliográficas	70
11.2	Índice de figuras	76



1. Introducción

La neurofibromatosis es un síndrome que afecta al sistema nervioso, principalmente al desarrollo y crecimiento de las células nerviosas. A final de la década de los 90, estas se dividieron en dos, desde un punto de vista genético y patológico. ¹

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o de Von Recklinghausen que es una enfermedad hereditaria, afectando al gen 17q11.2.

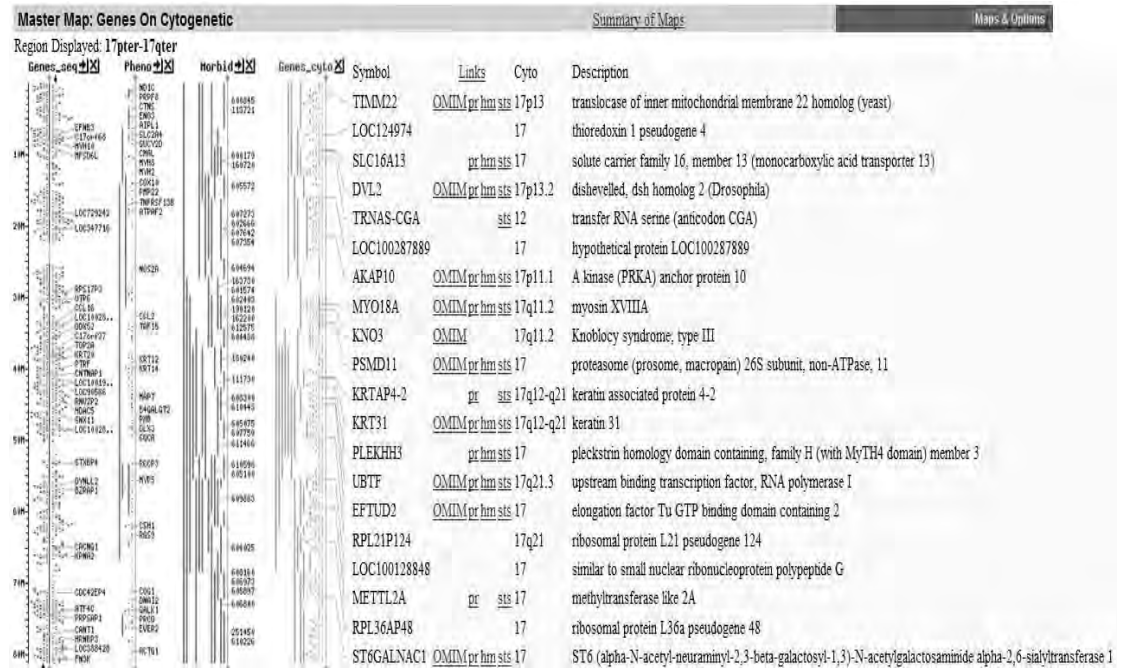


Figura 1.- Cromosoma 17 vista general



NEUROFIBROMATOSIS. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

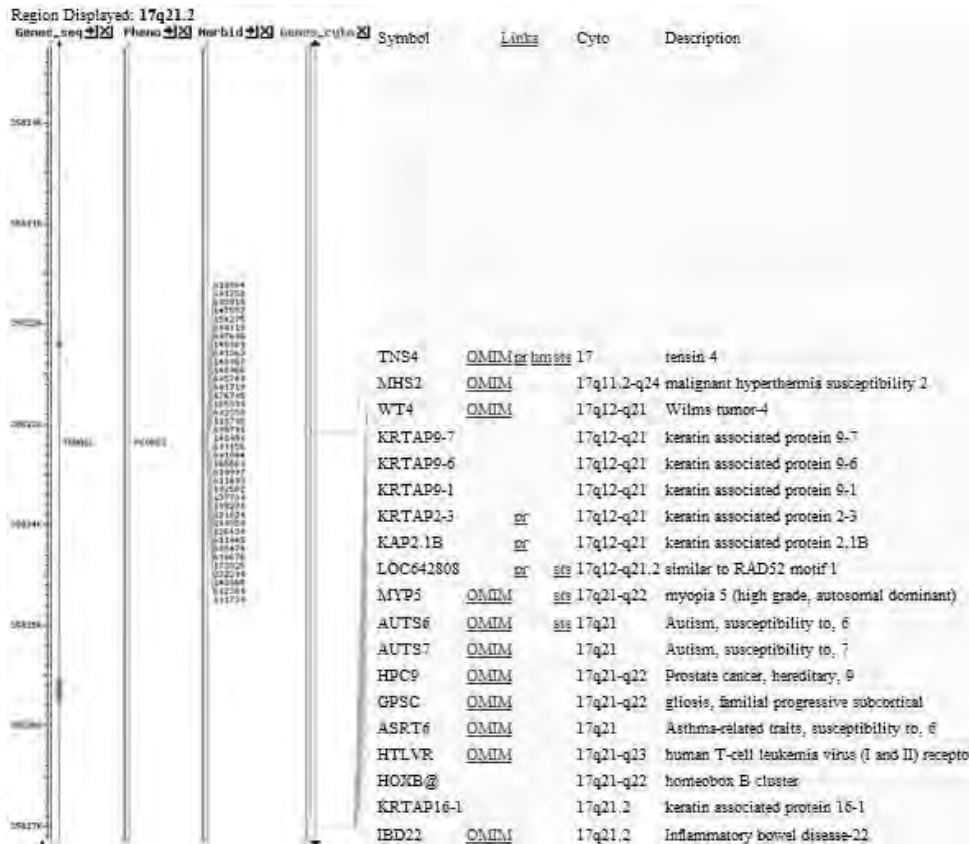


Figura 2.- Cromosoma 17 acercamiento al gen 17q11.2

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o central también es de carácter hereditario y es por la afectación del cromosoma 22. ²

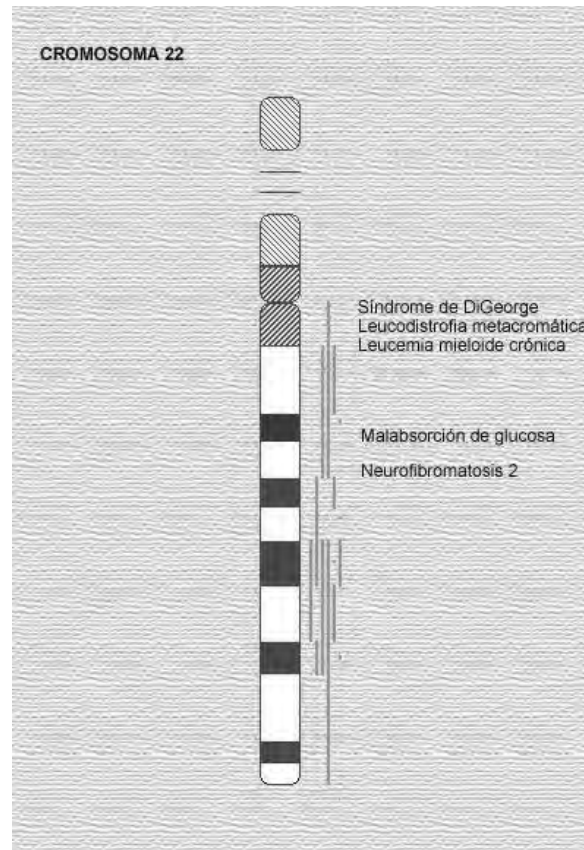


Figura 3.- Cromosoma 22

En cada una de estas neurofibromatosis una persona afectada tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a cada uno de sus hijos. La otra mitad de los casos aparecen por mutación espontánea.

Existen diferentes clasificaciones para la neurofibromatosis, ya que distintos autores la han clasificado dependiendo de características que ellos consideran relevantes.

La razón por la que la 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, es un síndrome que afecta a muchos órganos, siendo que afecta a la mayoría del cuerpo.



La NF2 recibe el nombre de neurofibromatosis central, patológicamente afecta a los nervios acústicos, los espacios intracraneales y espinales.

La frecuencia de ambos síndromes es muy distinta ya que, la NF1 se observa con una prevalencia de 1:3000 a 4000 sujetos nacidos, la NF2 se presenta en 1:40,000 nacidos.³

La NF1, aún siendo un síndrome con patología predominantemente neurológica, puede observarse en ocasiones por médicos de cualquier especialidad, preferentemente cirujanos, mientras que la NF2 es un trastorno que raras veces es visto por especialistas que no sean neurólogos o neurocirujanos.

Los avances en los últimos años en el estudio de estos síndromes son en el campo de la genética molecular.

Una de las inquietudes que surge en las familias cuando diagnostican a uno de sus miembros de una enfermedad hereditaria es saber si hay más miembros que la padecen. La localización y caracterización de los genes de la NF1 y la NF2 ha posibilitado la realización de estudios genéticos moleculares que permiten el diagnóstico de individuos asintomáticos que pueden haber heredado la enfermedad de su progenitor, o de individuos con sospecha de padecer la enfermedad, sin antecedentes familiares.

Hay dos tipos de diagnóstico molecular:

1.- Diagnóstico indirecto: Estudia la transmisión de los cromosomas de padres a hijos y determina qué cromosoma de cada progenitor ha heredado el/los hijo/s. Está basado en el análisis de una batería de marcadores polimórficos tanto intragénicos como próximos al gen y en la determinación



del haplotipo asociado a la enfermedad. Este tipo de estudio está limitado a los casos familiares, es decir al 50% de los casos, porque es necesario la existencia de al menos dos familiares afectados.

2.- Diagnóstico directo: Estudia el gen responsable de la enfermedad, implica la búsqueda y detección de la mutación responsable de la enfermedad en un individuo particular, por ello este tipo de estudio se puede aplicar en el análisis de todos los casos, familiares y esporádicos.

Una de las principales novedades es la detección de la mutación mediante Cromatografía de Alta Presión Desnaturalizante (DHPLC). Las características del gen de la NF1 (gran tamaño, las mutaciones se distribuyen por toda su secuencia, etc.) dificultan su análisis directo y hacen que se requiera mucho tiempo y que sea costoso. La aplicación únicamente de DHPLC, permite abordar el análisis directo del gen NF1 con tasas de detección próximas al 80%; con un consiguiente ahorro de tiempo y dinero.

En este trabajo presenta un caso clínico de una paciente que acudió a la facultad de odontología UNAM, clínica de cirugía bucal para la toma de biopsia de lesión encontrada en la cavidad bucal, este trabajo sirve al odontólogo de practica general para poder identificar a un paciente con este síndrome y saber sobre la conducta terapéutica, en la zona bucal la cual por lo general no necesita tratamiento especial a menos de que tenga alguna enfermedad sistémica, ya que se puede realizar la remoción de los neurofibromas para la rehabilitación protésica.



2. Antecedentes

El primer caso descrito en la literatura es el de Von Tilesius en 1793 dibujó en color un sujeto con múltiples neurofibromas cutáneos en cara, cabeza y tronco, al que el profesor Ludwig, denominó “el hombre verruga”, haciendo la descripción del caso en latín y en alemán.⁴

Virchow R. publicó una serie de trabajos a mediados del siglo XIX, unos 30 a 40 años antes de la descripción de Von Recklinghausen, en los que describió la 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.⁵

La NF1 recibe el nombre de enfermedad de Von Recklinghausen ya que se publica una monografía en 1882 en la que se hace una excelente descripción de las lesiones cutáneas y del sistema nervioso periférico, relacionando ambas y refiriendo que el síndrome era familiar y no adquirido. Naturalmente, como ocurre con la mayor parte de la patología humana, el cuadro ya había sido mencionado anteriormente en diversos escritos desde los primeros siglos de esta era y especialmente desde comienzos del siglo XIII.^{6,7}



Figura 4.- Ilustración original de Von Recklinghausen en 1882

A partir de la completa descripción clínica y hereditaria de la NF, hecha por Von Recklinghausen, se hicieron aportaciones que enriquecen el conocimiento del síndrome y contribuyen a descubrir la amplia gama de órganos afectados hasta llegar al concepto actual de que se trata de un síndrome con la mayor porción de órganos afectados, como demostraba Powell PP, en su esquema humano patológico, se aprecia que muy pocas estructuras quedan libres del ataque del síndrome de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) ya que, desde pocos años antes, se estaba haciendo el correcto desglose de la NF en dos tipos de patología diferente, la NF1 y la neurofibromatosis tipo 2 ó NF2. ^{6, 8}



Adrian C. Über en 1901 observó la elevada frecuencia con que aparecían cambios esqueléticos, en los que incluyo el aumento o disminución de tamaño de algunos huesos así como escoliosis. ⁹

Verocay J. Zur Kenntnis en 1910 encontró la proliferación celular en la envoltura de los nervios y consideró que esta alteración constituía los neurofibromas. ¹⁰

Hosoi K. en 1931 relacionó la asociación de tumores malignos de las envolturas nerviosas con la NF. ¹¹

Lisch K. Über en 1937 relacionó los nódulos hamartomatosos del iris con la NF, aunque dichos nódulos ya se conocían desde un punto de vista histológico. ¹²

Davis FA. en 1954 relacionó el glioma de vías ópticas con la NF1, considerándola como una parte más de ella. ¹³

Crowe FW en 1956 publicó la primera monografía importante sobre la NF, enfatizo la importancia de las manchas café con leche y da una visión bastante completa sobre la enfermedad, que sirvió como tratado de consulta durante muchos años para el conocimiento de este síndrome. ¹⁴

Riccardi VM, Mulvihill JJ. en 1981 editaron un libro moderno sobre neurofibromatosis en el que dieron una visión del tema bastante completa. ¹⁵

Barker D, en 1987 identificó el locus del gen de la NF1 que está en el cromosoma 17. Seizinger BR y Rouleau GA. en 1987, localizaron el gen transmisor de la NF2 en el cromosoma 22, dejando totalmente clara la diferente naturaleza e identidad de NF1 y NF2. ^{16, 17, 18}



En 1988 se publicaban los criterios de inclusión para la NF1 tras una reunión de expertos sobre el tema, aunque se considera que en ellos no están incorporados todos los criterios existentes, pero siempre se toman en cuenta ante un posible candidato a tener NF1.¹⁹

Joseph Merrick, el “hombre elefante”, vivió en la Inglaterra de 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 pasar tres años internado en un hospital de Inglaterra y quedando su cuerpo para estudios anatómicos. Este fue confundido con la neurofibromatosis, este no presento manchas café con leche pero manifestó hemihipertrofia, tumores subcutáneos y macrodactilia así como pleomorfismo cronológico después esto fue diagnosticado con el síndrome de Proteus que afecta al gen 10q23.3.



Figura 5.- Joseph Merrick o “el hombre elefante”



NEUROFIBROMATOSIS. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

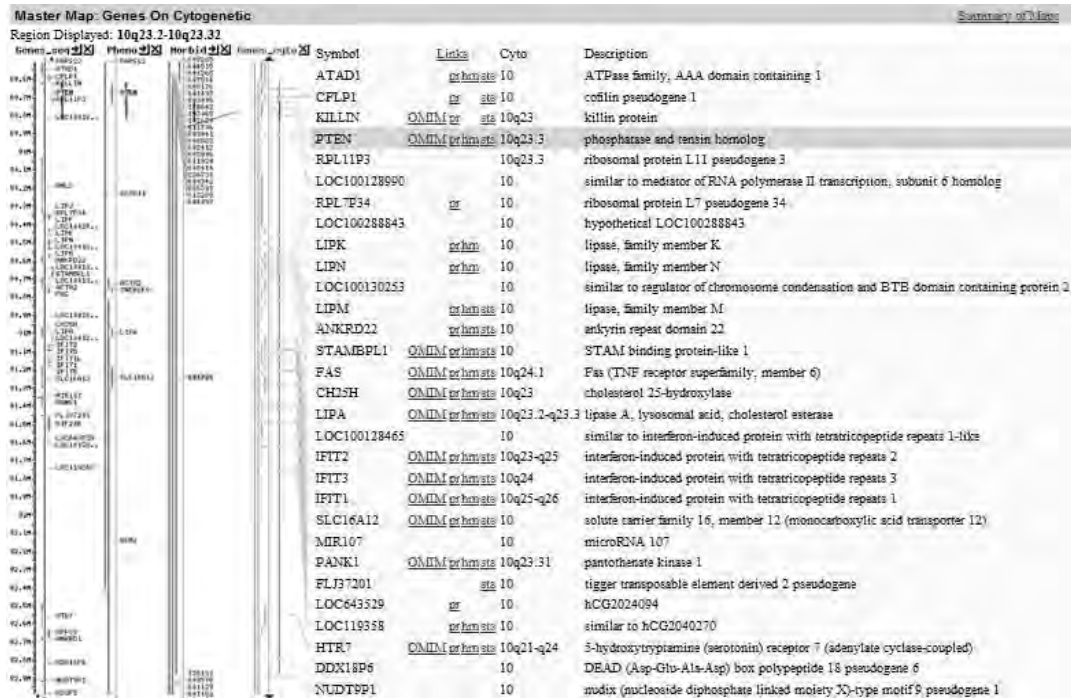


Figura 6.- Cromosoma 10 vista total marcando la afectación del síndrome de Proteus



3. Neurofibromatosis

Las neurofibromatosis son síndromes genéticos que afectan principalmente al desarrollo y crecimiento de los tejidos de las células nerviosas.

Los neurofibromas, tanto solitarios o múltiples, aparecen como lesiones pediculadas, de consistencia blanda y cubiertas por piel normal o ligeramente hiperpigmentada. Su tamaño varía desde lesiones de pequeño tamaño y sólo unos milímetros de diámetro a grandes lesiones plexiformes que deforman de manera grotesca el área afectada.



Figura 7.- Neurofibromas

El neurilemoma o schwannoma cutáneo es un tumor benigno de las vainas de nervios periféricos derivado de la proliferación de las células de schwann. Casi siempre se observa conexión con el nervio periférico del que se origina, por lo que con frecuencia lo comprime originando trastornos sensitivos o motores. Es más frecuente en la cabeza y en el cuello, aunque puede



aparecer en cualquier área corporal. En general se trata de lesiones solitarias y no se asocia con neurofibromatosis, excepto cuando se trata de neurilemomas bilaterales del nervio acústico, que constituye la manifestación clínica más característica de la neurofibromatosis tipo II. Desde el punto de vista clínico, el neurilemoma aparece como un nódulo dérmico o subcutáneo, bien delimitado y de consistencia firme, sin que la piel que lo recubre muestre ninguna anomalía.



Figura 8.- Schwannoma

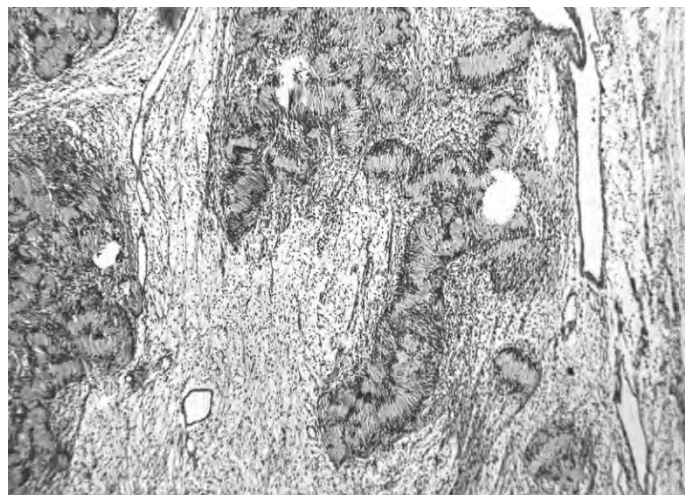


Figura 9.- Schwannoma.



El neuroma es el tumor benigno derivado de la proliferación de fibras nerviosas maduras. Existen varios tipos de neuromas, aunque el más frecuente es el denominado neuroma traumático, que se desarrolla sobre todo en los dedos de las manos como consecuencia de traumatismos en los nervios interdigitales.

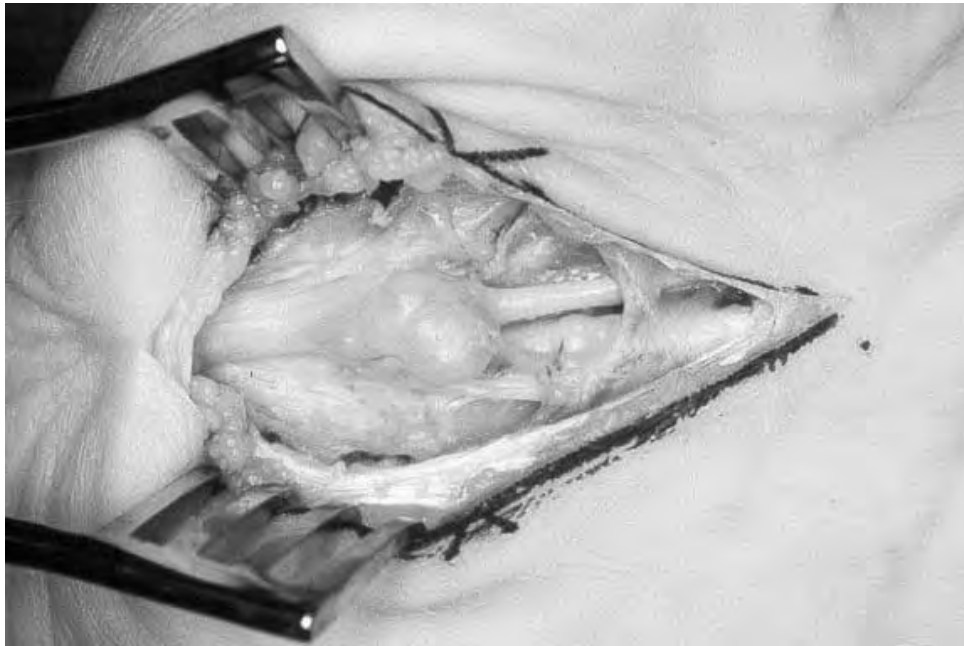


Figura 10.- Neuroma en palma de mano

Estos síndromes ocasionan neoplasias que crecen en los nervios y producen otras anomalías tales como cambios en la piel y deformidades en los huesos. Las neurofibromatosis ocurren en ambos sexos y en todas las razas y grupos étnicos y se transmiten a la descendencia de forma autosómica dominante.



Figura 11.- Crecimiento de los neurofibromas plexiformes de las extremidades.



3.1 Clasificación de neurofibromatosis

Esta se clasifica de diferentes formas según el autor pero en este caso se utilizara la clasificación dada a las neurofibromatosis en el libro “Síndromes de cabeza y cuello” de Gorlin:²⁰

1. Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Esta forma clásica de neurofibromatosis es el 90% de los casos. La mutación se presenta en un promedio de 1:3000 a 4000 sujetos nacidos. Clementi encontró un índice de la mutación importante para incluir seis o más manchas café con leche, los neurofibromas cutáneos, y los nódulos de Lisch. La aparición de pecas 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 12.- Múltiples neurofibromas en la pared anterior del tórax de un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen.

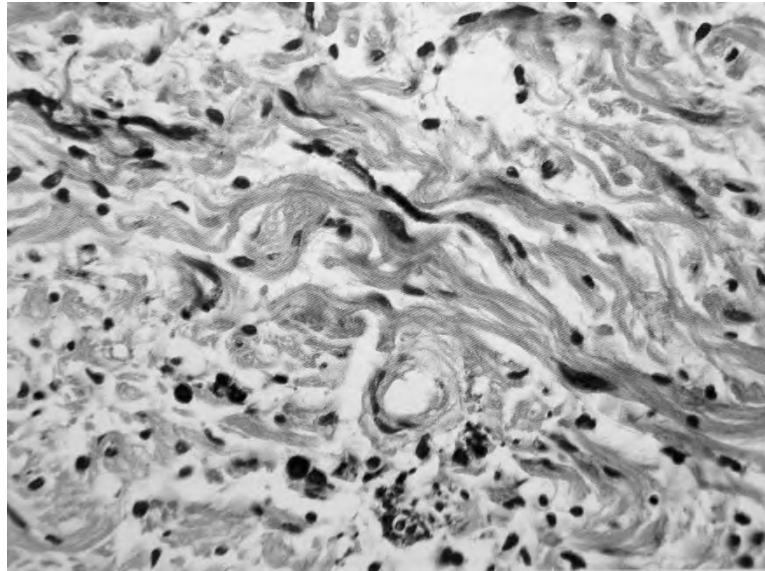


Figura 13.- Neurofibroma pigmentado. El pigmento de la melanina está presente en las células de Schwann de forma irregular.

2. Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

Los síntomas son causados generalmente por la presión sobre el complejo del nervio vestibulococlear 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 manchas café con leche y los neurofibromas cutáneos están también presentes, pero ocurren menos comúnmente que en la NF1.

Los neurofibromas son fáciles de pasar por alto; tienen menos de 2 cm de diámetro, a menudo una superficie áspera, que tiene mayor cantidad de pelo que la piel circundante. Las pecas en zona axilar es poco frecuente.

En ocasiones, los neurofibromas plexiformes profundos pueden dar lugar a masas palpables.

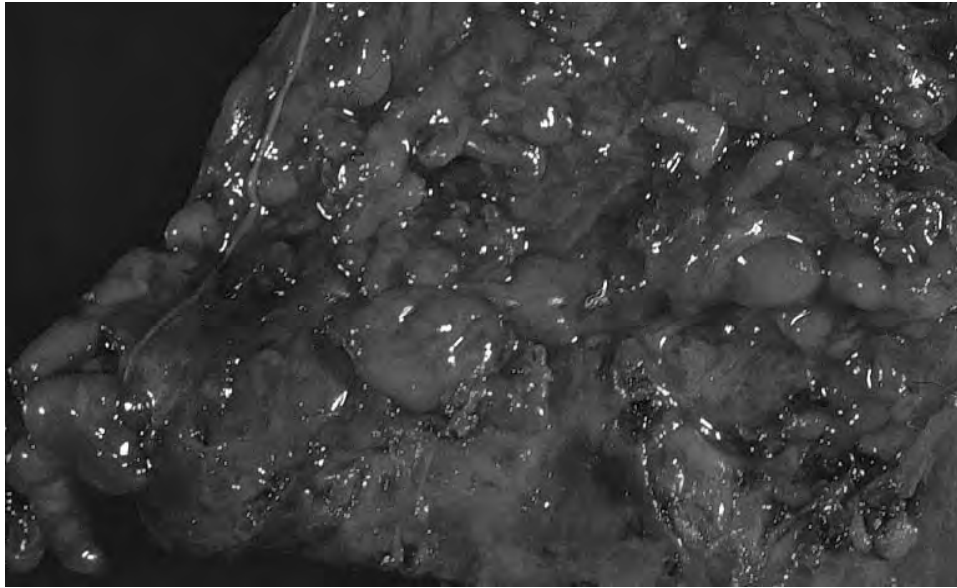


Figura 14.- Neurofibroma plexiforme

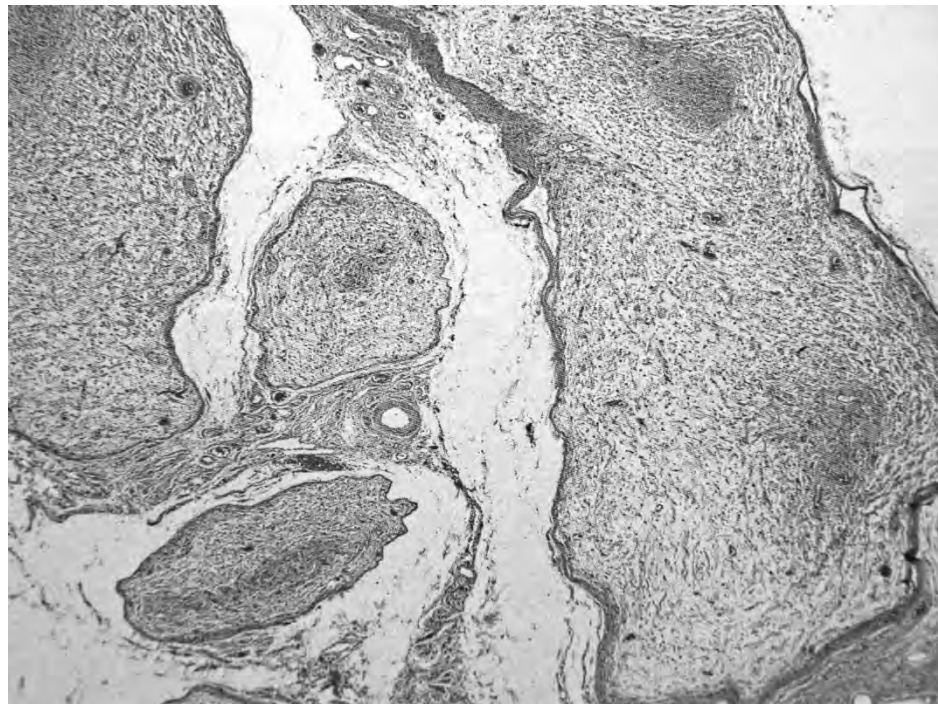


Figura 15.- Neurofibroma plexiforme



Los tumores del sistema nervioso central son comunes, especialmente los tumores de las células de schwann. Sin embargo, los tumores múltiples de origen meníngeo o glial pueden también ocurrir. Otros tumores de las células de schwann pueden aparecer a lo largo de los nervios craneales o de la zona de medula 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.

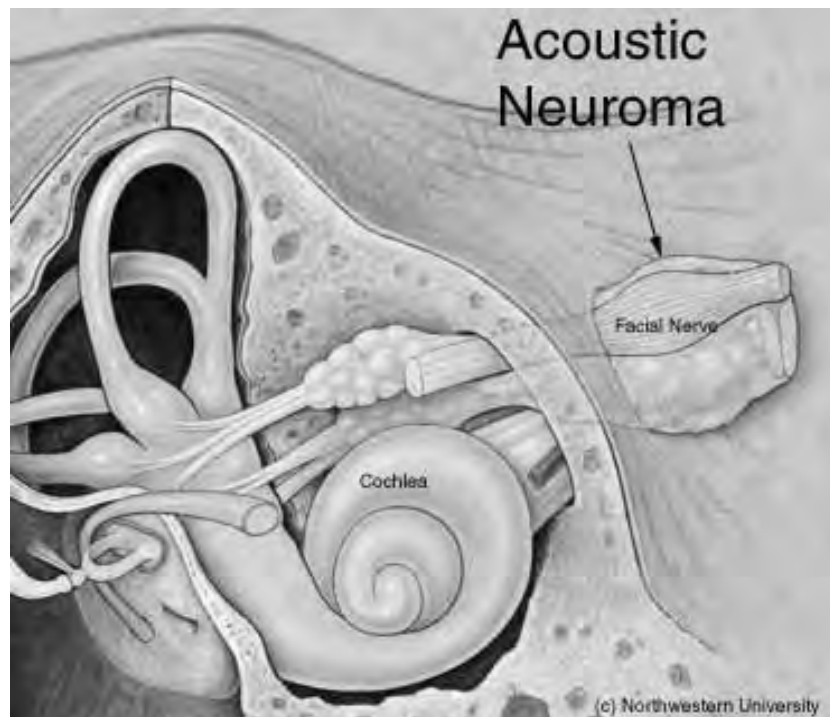


Figura 16.- Tumor acustico

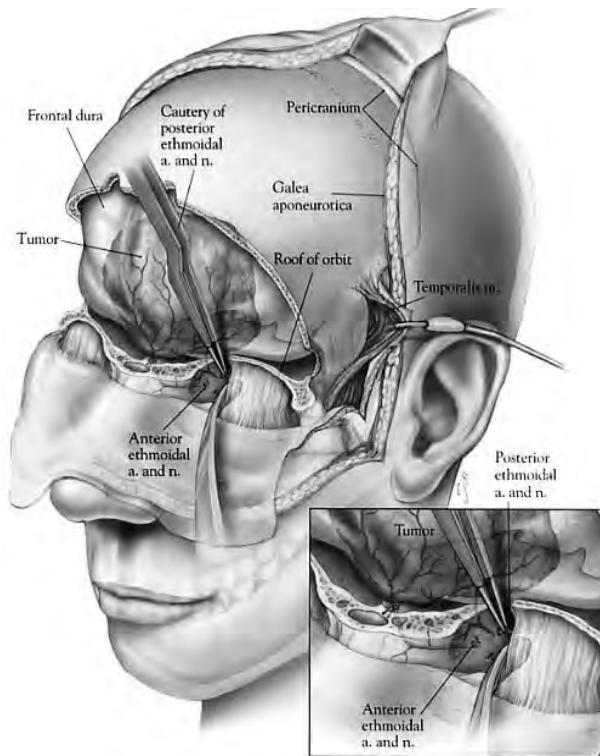


Figura 17.- Meningioma

3. Neurofibromatosis tipo 3, tipo Riccardi

Este tipo de neurofibromatosis tiene características de la NF1 y NF2. Los puntos café con leche son generalmente pálidos, poco numerosos y grandes. Los neurofibromas cutáneos son especialmente comunes en las palmas. Una multiplicidad de tumores cerebrales ocurre, incluyendo los neuromas acústicos, meningiomas, y neurofibromas espinales. Los gliomas ópticos no se presentan. Los 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.



4. Neurofibromatosis tipo 3, 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. Los cromosomas donde están los genes afectados son 12q13 y 14q13.



Figura 18.- Neurofibromatosis tipo 3 intestinal

5. Neurofibromatosis tipo 4

Es una categoría residual de fenotipos variables, de los pacientes que no cumplen con las generalidades de las neurofibromatosis antes mencionadas. (NF1, NF2, o NF3, tipo Riccardi).



6. Neurofibromatosis tipo 5, neurofibromatosis segmentaria

Los neurofibromas y las manchas café con leche, solo aparecen en una área del cuerpo. La evidencia es constante con el mosaicismo somático para las mutaciones del NF1.



4. Criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis

Los criterios diagnósticos de la NF1 se publicaron en 1988 y se basan en las manifestaciones que puede presentar un individuo, ya sean dos o más de las siguientes alteraciones.²¹

Criterios diagnósticos para la neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

El paciente deberá tener 2 ó más de los siguientes criterios para poder diagnosticarlo con neurofibromatosis:

1. Seis o más manchas café con leche
 - de al menos 0.5 cm de longitud en los niños pre pubertad.
 - de al menos 1.5 cm de longitud en los pacientes que ya tuvieron la pubertad

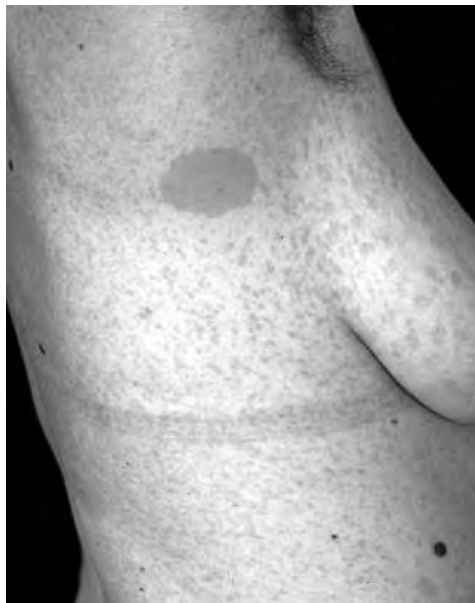


Figura 19.- Manchas café con leche



2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo ó 1 ó más neurofibromas plexiformes.



Figura 20.- Neurofibroma plexiforme

3. Pecas en las axilas y/o ingles.



Figura 21.-Pecas en axila

4. Glioma de vías ópticas.



Figura 22.-Glioma de nervio óptico

5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris).

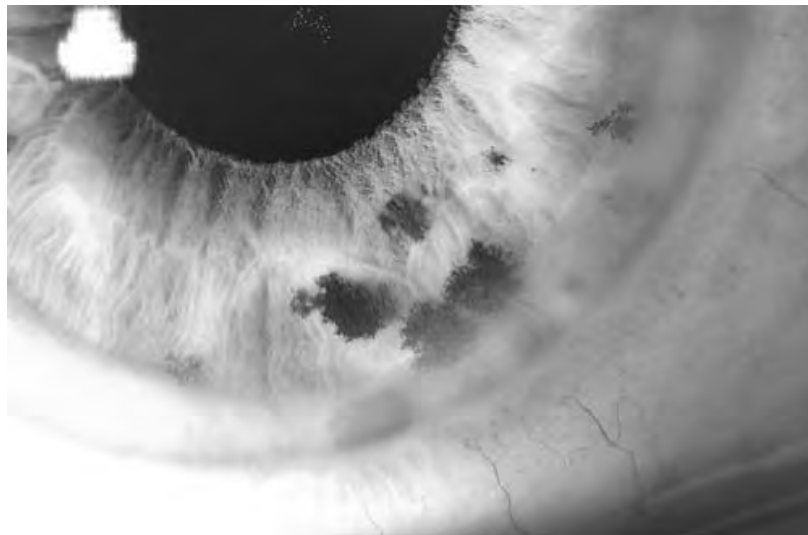


Figura 23.- Nódulos de Lisch

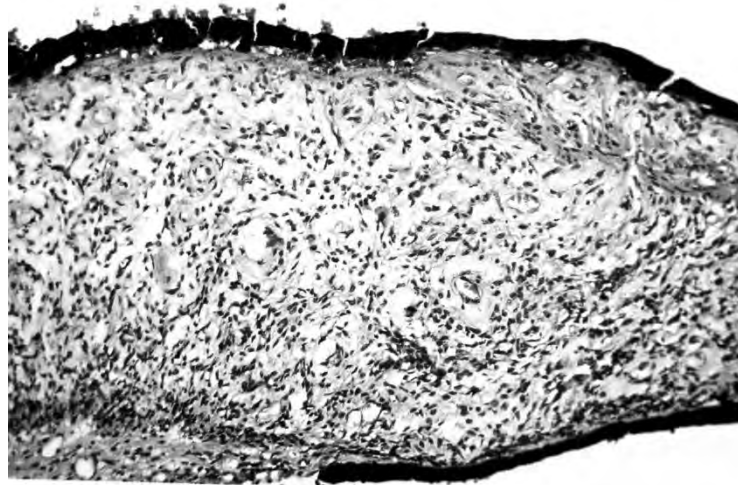


Figura 24.- Nódulo de Lisch que muestra pigmento en el iris.

6. Una lesión ósea distintiva.

- displasia del esfenoides
- displasia o adelgazamiento de la cortical de hueso largo



Figura 25- Curvado de los huesos de la pierna



7. Un familiar en primer grado con NF1.

Para realizar el diagnóstico de la neurofibromatosis también se usa inmunohistoquímica de un miofibroblasto y es necesario hacerlo con músculo liso.

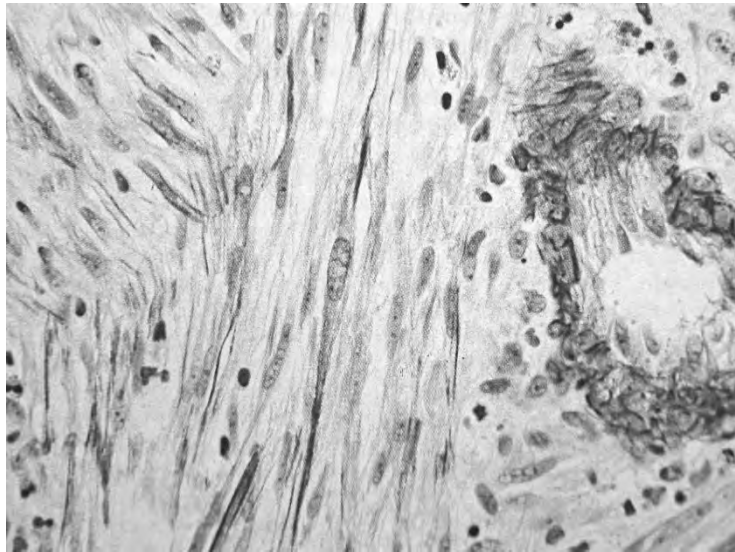


Figura 26.- Colocación de S-100 para observar a detalle los schwannomas.

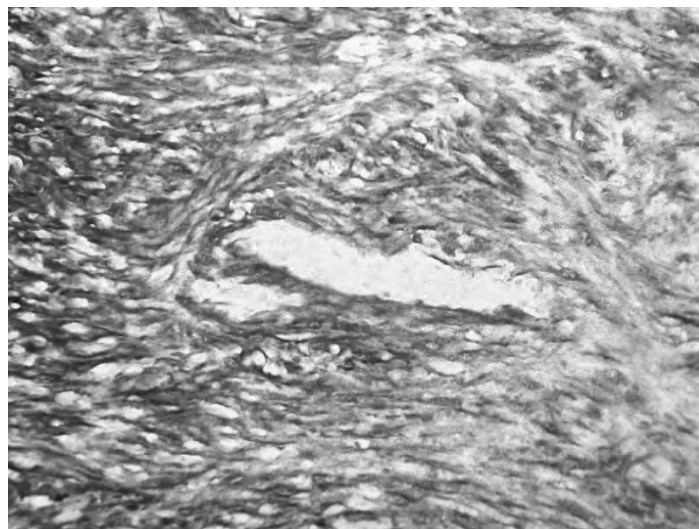


Figura 27.- Schwannoma del epitelio con proteína S-100



Aunque no tiene mucho que se plantearon estos criterios, se han propuesto otros criterios para el diagnóstico de la NF1.

El primero para ser considerado como el octavo criterio es la presencia de zonas cerebrales con hiperseñal en T2 cuando se realiza un estudio por resonancia magnética (RM). Se observó, que un porcentaje de entre 50% y el 70% de los casos, presentó zonas de hiperseñal en T2 en diversas partes cerebrales, especialmente en tálamos y ganglios de la base, tronco cerebral y cerebelo. ^{22 - 26}

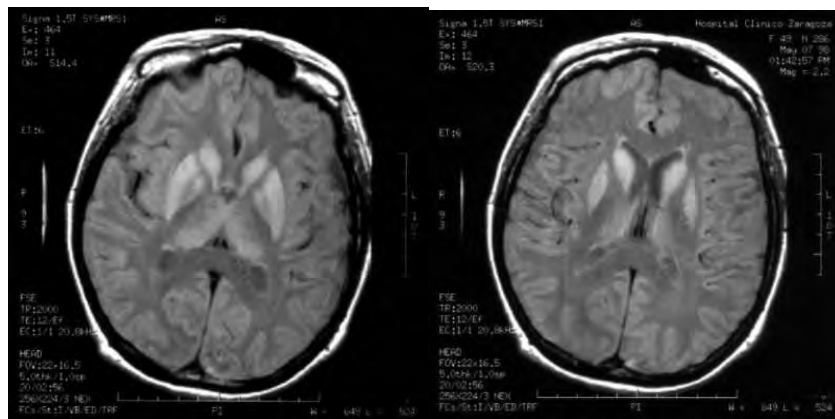


Figura 28.- Resonancia magnética mostrando hiperseñal en T2

Se hallaron zonas de hiperseñal en pacientes, que manifestaron gliomas de nervios ópticos, pero carecían de manchas café con leche así como de otros criterios de NF1, por lo que no reunían los dos criterios necesarios para ser diagnosticados con este síndrome, a menos de que utilice este criterio como uno más para poder diagnosticarlos será de mayor ayuda al momento de diagnosticarlos. ²⁷

Hay alteraciones de la NF1 como los nódulos de Lisch, que no se desarrollan al momento del nacimiento si no hasta la pre adolescencia, pero en algunos casos ocurre hasta los 20 años. ^{28, 29}



El otro medio diagnóstico que se propone es el estudio coriorretinario por angiografía con verde-indocianina. Esta combinada con luz infrarroja y utilizando un oftalmoscopio láser con escaner, permite observar anomalías coroideas en todos los casos de NF1.³⁰

Estos estudios requieren tecnología sofisticada, que no se encuentra al alcance de todos los centros de salud y el costo elevado, hace que no esté al alcance de todo el público.

Aunque el descubrimiento de la mutación genética en el cromosoma 17q11.2 y la identificación de la proteína involucrada en la producción de la enfermedad, la neurofibromina, fue un paso decisivo para la identificación de la enfermedad y su diferenciación de la NF2, el sustrato fundamental del diagnóstico sigue estando todavía en las alteraciones clínicas.³¹⁻³³

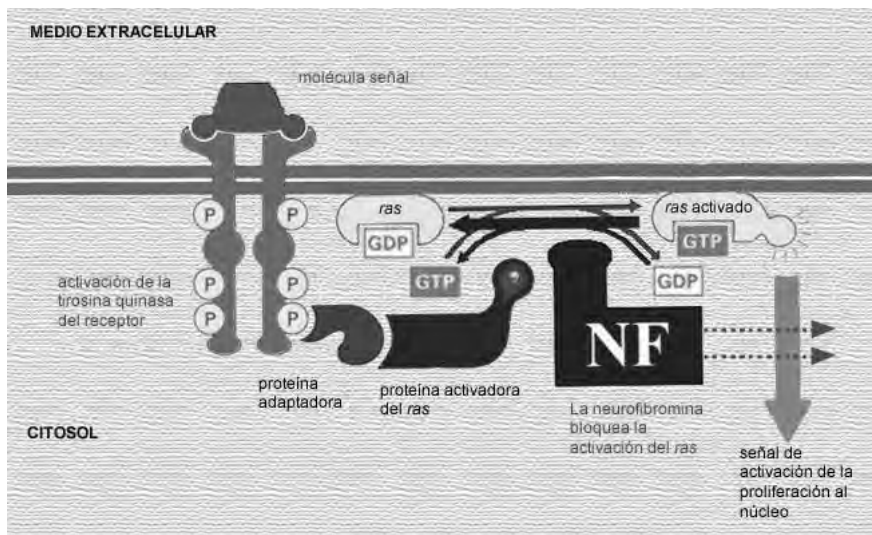


Figura 29.- Neurofibromina

No todos los autores creen, que sea necesario el introducir estos dos nuevos métodos diagnósticos.³⁴



Las manifestaciones clínicas no son fáciles de observar, por ejemplo los nódulos de Lisch. Requiriendo un estudio de lámpara de hendidura realizado por un oftalmólogo especializado en este tipo de anormalidades, siendo que en casos es difícil de hacer este estudio, ya que los niños con NF1 presentan síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA), colaborando muy poco durante la etapa de infancia y pre adolescencia.³⁵

Hay ocasiones en que no es fácil de diagnosticar a los pacientes ya que presentan algunos de los signos pero de manera mini sintomática y estos son transmisores del síndrome. Este fue observado por Riccardi y Lewis con dos hermanos que presentaban NF1 y su madre que fue la transmisora, solo presento nódulos de Lisch.³⁶

Manifestaciones cutáneas

Estas constituyen los signos más importantes para el diagnóstico de este síndrome. Las alteraciones cutáneas que aparecen primero son las manchas café con leche, cuyo número y extensión entran entre los criterios fundamentales para el diagnóstico de la NF1.

Por lo general, se observan desde el nacimiento, pero lo más común es que se observen durante las primeras semanas o meses de vida. Al principio no son tan oscuras, conforme pasa el tiempo se pigmentan mas, al igual que aumentan en número. El tamaño es variable, desde un moteado fino hasta manchas de mayor superficie tamaño y forma. Se localizan en cualquier parte del cuerpo a excepción de palmas de manos y plantas de pies.

Después, se manifiestan el mismo tipo de manchas, con mayor densidad en toda la zona torácica, espalda, cuello, cara y a veces por todo el cuerpo. Hay



casos en los que el aspecto moteado se hace tan denso con el paso del tiempo que puede llegar a mostrar una pigmentación cutánea del color café con leche uniforme que da la sensación de piel sucia.

Las manchas café con leche se describen como ovalada, de bordes bien definidos y superficie entre 1 y 6 cm², con intensidad de color variable, pero con tendencia a oscurecerse a medida que pasa el tiempo.

Las manchas de tamaños mayores suelen tener bordes difusos. La presencia de otros tipos de lesiones cutáneas, tales como manchas hipomelánicas, mancha mongólica y angiomas, es muy frecuente que se mezclen con las de color café con leche en sujetos con NF1.

Histológicamente están constituidas por melanosomas gigantes, que son macro depósitos de melanina, localizados en los meloncitos.^{37,38}

Los neurofibromas cutáneos, se manifiestan años después que las manchas café con leche. Suelen comenzar a manifestarse a mediados de la segunda década de vida, incrementando su número y tamaño a medida que pasan los años, estabilizándose su crecimiento a partir de la cuarta década. La pubertad y los partos incrementan el número y tamaño en las mujeres.



Figura 30.- Neurofibroma cutáneo

El deseo de eliminar las manchas café con leche es de todos los pacientes que presentan la NF1, volviéndose los adolescentes los más deseosos de esto, ya que muchos casos son centro de miradas y les limita hacer ciertas actividades como toda la gente. En la actualidad se han publicado resultados, sobre la decoloración de las manchas y el desarrollo de neurofibromas.

Nakayama J. ha referido que la vitamina D3 suprime la síntesis de DNA por involucramiento de las células de la capa basal en la epidermis que contiene las manchas café con leche. Este hecho ha sido observado tanto experimentalmente como en aplicación clínica humana en sujetos con NF1.

39-41

Alteraciones oculares

Los ojos están entre las estructuras más determinantes para el diagnóstico de la NF1. Los procesos que alteran al ojo desde fuera del globo ocular son principalmente los neurofibromas de párpado y/o de órbita, las displasias



craneofaciales y los tumores del nervio óptico. La patología intrínseca del ojo la constituyen los nódulos de Lisch y las anormalidades coroides. Naturalmente, la patología visual más importante en la NF1 la constituyen los tumores de vías ópticas.

Nódulos de Lisch

Se presentan en el iris, su presencia constituye uno de los signos para determinar la NF. Son hamartomas pigmentados sin afectar la visión y la motilidad del iris. Por lo general se presentan de forma bilateral.⁴²

Los nódulos de Lisch están constituidos por células que contienen melanina. Si bien son desconocidas las causas que inician la formación de los nódulos de Lisch, estos se forman en tejidos que provienen de la cresta neural.^{43, 44}

Los nódulos de Lisch también se pueden presentar unilateralmente en casos de neurofibromatosis segmentaria.⁴⁵

Anormalidades coroides

Las anormalidades consisten en manchas brillantes de muy diferentes tamaños y densidad. Se piensa que los neurofibromas coroides, o nódulos coroides, tienen naturaleza refractaria ya que los cuerpos ovoides corresponden a células de schwann con proliferación neoplásica organizadas en anillos concéntricos rodeando un axón.⁴⁶⁻⁴⁹



5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial consiste en tomar en cuenta, signos similares que se presentan en otros síndromes relacionados con la neurofibromatosis. ²⁴

5.1 Síndrome Klippel–Trenaunay

El síndrome Klippel–Trenaunay consiste en la combinación de malformaciones vasculares de tipo capilar, venosos y linfáticos, distribución inusual de varices, particularmente la anomalía venosa lateral, observada durante la infancia o niñez y ampliación del miembro. Hombres y mujeres son igualmente afectados. Los miembros inferiores están implicados en casi el 95% de pacientes, los miembros superiores en el 5%. Aproximadamente el 15% de los pacientes ha combinado la implicación del miembro superior e inferior. Raramente, los pacientes pueden tener únicamente el tronco implicado.



Figura 31.- Síndrome de Klippel-Trenaunay



Figura 32.- Síndrome de Klippel-Trenaunay



Figura 33.- Síndrome de Klippel-Trenaunay

La mayoría de los casos de este síndrome ocurre sin una razón aparente, aunque se cree que unos cuantos casos se transmiten de padres a hijos, posiblemente como un rasgo autosómico dominante, provocado por el gen VG5Q.



Figura 34.- Síndrome de Klippel-Trenaunay



Figura 35.- Síndrome de Klippel-Trenaunay



5.2 Síndrome de Leopard

Este síndrome presenta anomalías electrocardiográficas de conducción, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, órganos genitales anormales, crecimiento tardío y sordera sensorineural.

Es de herencia autosómica dominante, manifestándose por la afectación del gen 12q24.1.

Su forma de cara es triangular con una dirección biparietal, presentando hipertelorismo, dobleces epicantales y oídos con inserción baja. Presentan estrabismos, así como prognatismo.



Figura 36.-Paciente con síndrome de Leopard, presenta prognatismo.



Piel

Se pueden observar maculas negro marrón en cualquier parte de la piel, incluyendo cuero cabelludo, cara, cuello, tronco superior, axilas, palmas, planta del pie y órganos genitales. Estas maculas pueden ser millares ya que tienen milímetros de diámetro. Aparecen al momento del nacimiento y aumentando en número hasta la pubertad.



Figra 37.- Paciente con Leopard, presencia de maculas

Haciendo una exanimación microscópica, se observan gránulos gigantes intracelulares del mismo pigmento que el observado en la neurofibromatosis. Estos puntos de color café con leche se han observado en un 20% de los casos

.

Sistema nervioso central.

La pérdida del oído se da al año, pero también se han podido documentar pacientes en la adolescencia con audición normal y que tal vez con la edad se vaya perdiendo.



5.3 Síndrome McCune-Albright

Se caracteriza por ser una displasia fibrosa poliostótica, afecta áreas múltiples en la piel con coloración café claro o café con leche y con hiperfunciones autónomas de uno o más glándulas endocrinas, especialmente de gónadas y tiroides. En las cuales teniendo las características antes mencionadas es considerado con este síndrome al paciente.

Etiología

La alteración genética se localiza en el brazo largo del cromosoma 20 en el gen 20q13.2, en el gen llamado GNAS1, implicado en la codificación de las llamadas proteínas G, involucradas en el desarrollo de las estructuras músculo-esqueléticas y hormonales.

La mutación es en mosaicismo, es decir, que la mutación se encuentra al azar en todas o sólo en algunas células. No es hereditaria, la mutación se produce al azar en la formación del embrión. Los niños que sufren de esta enfermedad, presentan un cuadro de displasia fibrosa, lo que causa malformaciones en los huesos, cráneo, provoca sordera y ceguera, además de problemas de estética (malformaciones en la cara).

Manifestaciones cutáneas

La pigmentación es tipo café con leche. Bien definidas, generalmente unilateral, puntos aislados maculares se encuentran aislados en la frente, parte de la nuca y en los glúteos. Raramente se encuentran en cara, labios o



en la mucosa afectada. La hiperpigmentación va seguida por líneas de Blaschko.



Figura 38.- Niña con síndrome McCune-Albright



Figura 39.- Paciente con McCune-Albright



5.4 Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Es un síndrome hereditario raro, caracterizado por un crecimiento excesivo previo y posterior al nacimiento, con macrocefalia, escafocefalia, inteligencia normal o retraso mental leve y crecimientos tumorales benignos preferentemente subcutáneos, similares a un hamartoma.

Los niños con esta enfermedad tienen peso y talla anormalmente elevada al nacer, conforme van creciendo la enfermedad se retrasa y terminan siendo adultos de estatura normal.

Características craneofaciales

La examinación de los ojos debajo de la lámpara de hendidura ha demostrado líneas de Schwalbe prominentes y los nervios córneos claramente visibles en aproximadamente el 35% de los pacientes.

Piel

Se encuentran maculas pigmentadas en el glande y tronco del pene en el 25% de los varones afectados. En esta ubicación la pigmentación es a menudo sutil y tal vez si no se está buscando específicamente es casi imperceptible. Las maculas pueden no aparecer hasta mediados de la niñez o más adelante.

Los angioliomas cutáneos con componentes vasculares varían en número, tamaño y localización esto se ha observado en más de la mitad de los pacientes. Algunos presentaron manchas café con leche, en el tronco y en las extremidades inferiores.



Sistema gastrointestinal

Se presentan pólipos hamartomatosos múltiples, ilimitados al íleo distal y colon. Tal vez asociados con la invaginación y/o sangrado rectal. Los pólipos se encuentran en el 45% de los pacientes.



5.5 Síndrome de Proteus

El síndrome de Proteus es complejo y presenta un desorden variable, consiste en el crecimiento excesivo de manos y/o de pies, asimetría de miembros, nevos del tejido conectivo, nevos epidérmicos, malformaciones vasculares y linfáticas e hiperostosis craneales.

Este síndrome fue confundido antes de su descubrimiento con el de la neurofibromatosis tipo I y se le había descrito con neurofibromatosis al “hombre elefante” pero después se descubrió que este no padecía NF1 si no el síndrome de Proteus.



Figura 40.- Mano de paciente con síndrome de Proteus

Historia natural

Aunque el peso del recién nacido puede aumentar por el síndrome del Proteus, algunos recién nacidos pesando 4 kg o más. En el nacimiento, los pacientes con síndrome del Proteus son generalmente normales o



demuestran leves alteraciones como, hiperplasias o hamartomas moderados. Las malformaciones vasculares pueden estar presentes.

Los pacientes con crecimiento hiperplásico excesivo en miembros al momento del nacimiento, es poco común que presenten síndrome de Proteus. El crecimiento más notable de este síndrome ocurre en los primeros años de vida. Pero algunos pacientes pueden ser más pequeños durante su niñez. Éste se caracteriza por el crecimiento excesivo de hueso y tejido blando.



Figura 41.- Paciente femenina que presenta síndrome de Proteus



Algunos pacientes han muerto por asfixia, abscesos cerebelosos secundarios por alguna otitis, por embolia pulmonar después de realizarles una cirugía bajo anestésico general y el adenocarcinoma del testículo.

Fenotipo facial con presencia de deficiencia mental.

Cohen describió fenotipo facial, con deficiencia mental y en algunos casos presentando malformaciones del cerebro. Estas manifestaciones incluyen dolicocefalia, cara larga, puente nasal bajo y tienden a dejar abierta la boca en posición de descanso. Estas manifestaciones eliminan la distorsión craneofacial severa que se produce por el crecimiento excesivo del hueso.



5.6 Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan es caracterizado por estatura corta, varios defectos congénitos del corazón, cuello amplio o reticulado, deformidad del pecho, hipertelorismo con aspecto facial característico y, en algunos casos, deficiencia mental leve. Descrito por Noonan y Ehmke en 1963, el síndrome fue divulgado primero por Kobylinski en 1883. Se han registrado 400 casos. El predominio del nacimiento se estima para estar entre 1/1000 y 1/2500.

Etiología y patogénesis.

Aunque la mayor parte de los casos parecen ser esporádicos, los exámenes indican la transmisión del padre al niño en 30%-75%. La herencia es de carácter autosómico dominante. El gen afectado es el 12q24.

Se han propuesto varias hipótesis patogénicas. Sánchez-Cascos observó que las anomalías de la cabeza, cuello, y corazón que ocurren en el síndrome de Noonan se producen por las estructuras embrionarias alteradas del arco branquial. Clark propuso que la obstrucción linfática pudiera reducir el flujo de sangre cardíaco a un lado y causar estenosis pulmonar.

Características craneofaciales

Los cambios faciales se van observando conforme avanza la edad. En el recién nacido, las características incluyen la frente alta, hipertelorismo (el 75%), inclinación baja de las grietas palpebrales (40%-95%), el cuerpo de la nariz reducido y la parte final apuntando hacia arriba, el filtrum profundo, bordes altos en el bermellón. Hipertelorismo, los ojos prominentes, y los párpados



gruesos son característicos. El puente nasal es bajo y la nariz tiene una base ancha.

Durante la niñez, la cara puede parecer gruesa. El contorno facial llega a ser más triangular con la edad.



Figura 42.- Niño con síndrome de Noonan

Durante adolescencia y edad adulta joven, los ojos llegan a ser menos prominentes, y la nariz tiene un puente fino, alto y una base ancha.



Figura 43.- Adolescente con síndrome de Noonan



En los viejos, los dobleces nasolabiales son prominentes, la piel aparece arrugada y transparente.

Las características presentes sin importar edad incluyen iris de color azul-verde, un halo en el iris, cejas arqueadas. El pelo puede ser liso durante infancia y rizado o lanoso en la niñez y adolescencia.

Piel

Se han manifestado puntos café con leche en un 10% de los pacientes, nevos pigmentados en el 25%.



Figura 44.- Tórax de paciente con síndrome de Noonan que presenta manchas café con leche.



5.7 Síndrome de Watson

En muchos puntos se confunde con el síndrome de Noonan ya que presenta parecidas características, tales como talla y cuello cortos, cardiopatía congénita (estenosis de la arteria pulmonar, además de las manchas café con leche y una inteligencia baja).

El cuadro fue descrito por Watson en 1967, y tiene carácter hereditario con transmisión autosómica dominante.

Los sujetos afectados de síndrome de Watson pueden presentar también nódulos de Lisch, neurofibromas cutáneos y zonas de hiperseñal intracraneal en el estudio de RM en T2.⁵⁰⁻⁵³



6. Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 53 años de edad, que acudió a la Facultad de Odontología UNAM, a la clínica de admisión para la revisión rutinaria y fue referida a la clínica de cirugía bucal, donde se le atendió realizándole su historia clínica y biopsia el pasado 25 de Agosto del 2009.



Figura 45.- Paciente que presenta neurofibromas en cara. (Fuente propia)



Figura 46.- Manos del paciente con neurofibromas (Fuente propia)

Al realizar la exploración de cavidad bucal se encontró un aumento de volumen en la zona retromolar, del lado inferior derecho, la consistencia y el color eran de similar al de la encía.



Figura 47.- Aumento de volumen en zona retromolar (Fuente propia)

Se procedió a anestésiar al paciente colocando solo puntos locales alrededor de la zona en la que se iba a tomar la biopsia, infiltrando lidocaína al 2% con vasoconstrictor, después se atravesó por debajo de la lesión un hilo de sutura para poder manipular la lesión y tomarla con seguridad al momento de retirarla pero como no se pudo quitar de primera intención toda se tuvo que cortar un fragmento más de la lesión.



Figura 48.- Material que se requiere para la biopsia (Fuente propia)



Figura 49.- Anestesia de la zona (Fuente propia)



Figura 50.- Incisión de la biopsia (Fuente propia)

Ya enucleada la lesión se suturo con seda 3-0 colocando puntos separados.



Figura 51.- Sutura (Fuente propia)



Las biopsias de encía se mandaron para su estudio histopatológico con la Mtra. Beatriz Catalina Aldape Barrios.

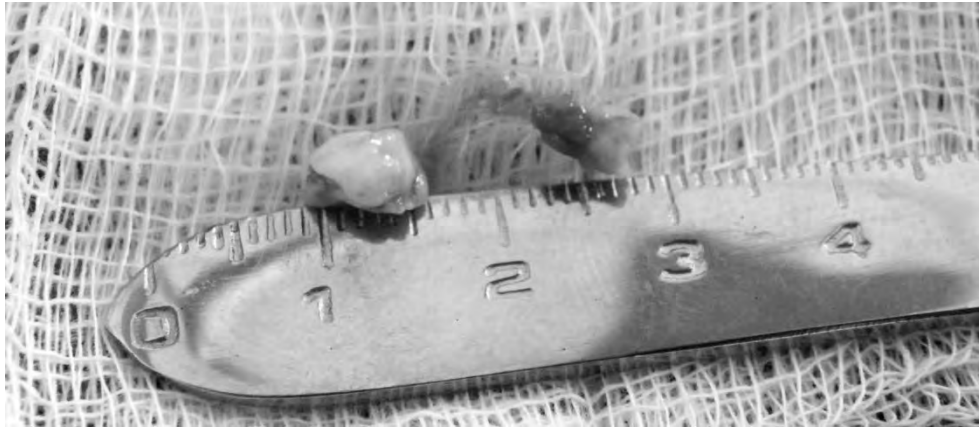


Figura 52.- Pieza quirúrgica (Fuente propia)

Reporte histopatológico

Características Clínicas y Rx:

Biopsia excisional 0.5mm. A nivel de la encía retromolar en el ángulo inferior derecho de la mandíbula, asintomática, crónica, delimitada, exofítica, nodular del mismo color de la encía, circular, con base sésil.

Descripción macroscópica

Se reciben dos fragmentos de tejido blando fijados en formalina de consistencia firme, color blanco, de forma oval, de superficie lisa, que mide 1.5x 0.8 x 0.4 cm se incluyen en su totalidad en cápsula.

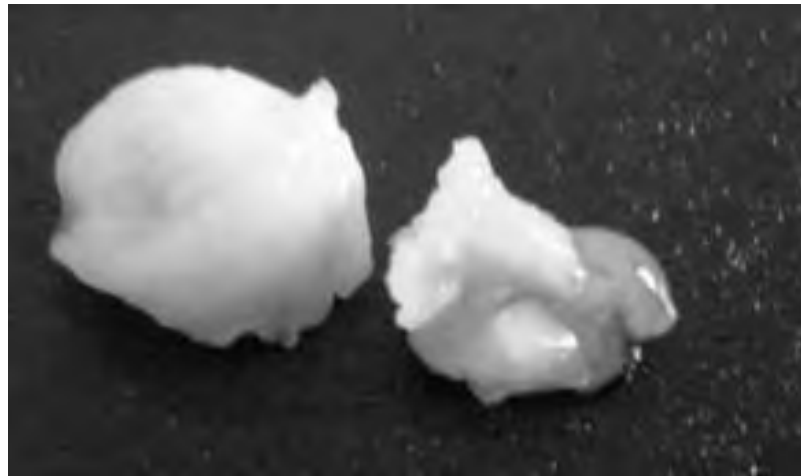
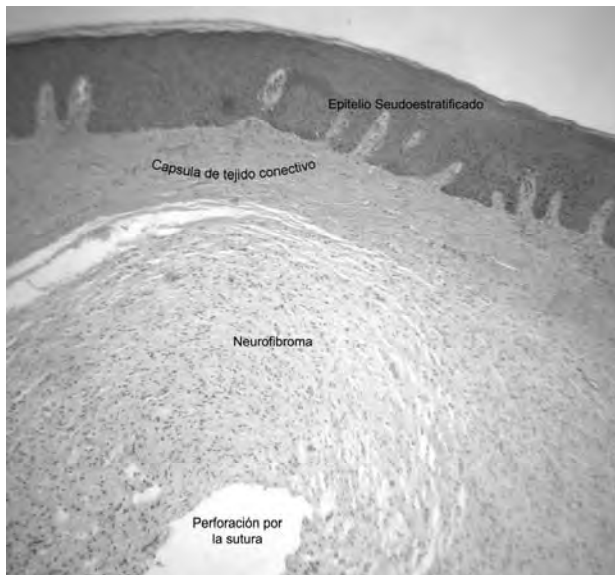


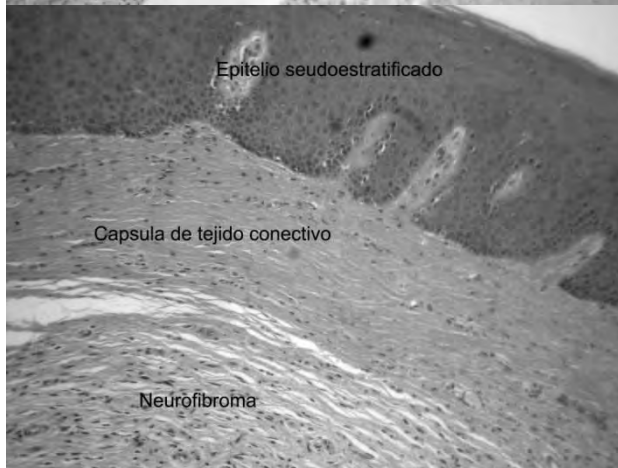
Figura 53.- Vista macroscópica (Cortesía Mtra. Aldape)

Descripción microscópica

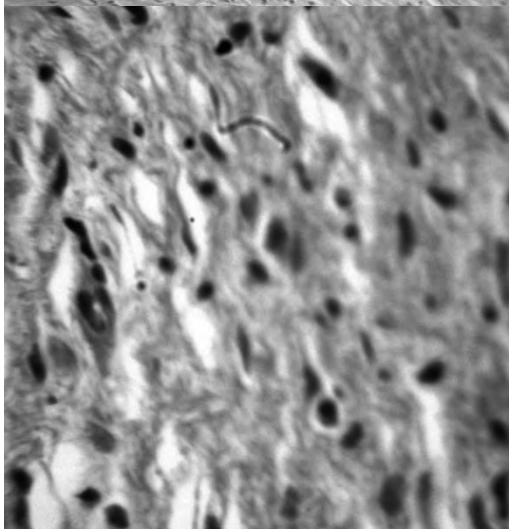
El espécimen examinado se encuentra formado por una zona central de tejido conectivo celular laxo, rodeado por una capa de tejido conectivo poco celular bien vascularizado con islas de epitelio odontogénico inactivo, en la base glándulas salivales mucosas, tejido adiposo e infiltrado inflamatorio crónico difuso leve. Revestido por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado.



*Figura 54.- Vista
microscópica 10x
(Cortesía Mtra. Aldape)*



*Figura 55.- Vista
microscópica 20x
(Cortesía Mtra. Aldape)*



*Figura 56.- Vista
microscópica 40x
(Cortesía Mtra. Aldape)*



Especialistas en Medicina y Patología Bucal Reporte Histopatológico

Número de registro: 480

Fecha: 25-08-09

Nombre del paciente: Mariana Estévez Hubert

Edad: 53 Género: F

Nombre del solicitante: Dra. Rocío Fernández Saib A. Gómez García

Teléfono: 55612350



Características Clínicas y Rx:

Biopsia excisional 0.5mm. A nivel de la encía retromolar en el ángulo inferior derecho de la mandíbula, asintomática, crónica, delimitada, exoftica, nodular del mismo color de la encía, circular, con base sésil.



Diagnóstico clínico: Neurofibromatosis bucal

Descripción macroscópica:

Se reciben dos fragmentos de tejido blando fijados en formalina de consistencia firme, color blanco, de forma oval, de superficie lisa, que mide 1.5x 0.8 x 0.4 cm se incluyen en su totalidad en cápsula 480-09.



Descripción microscópica:

El espécimen examinado se encuentra formado por una zona central de tejido conectivo celular laxo, rodeado por una capa de tejido conectivo poco celular bien vascularizado con islas de epitelio odontogénico inactivo, en la base glándulas salivales mucosas, tejido adiposo e infiltrado inflamatorio crónico difuso leve. Revestido por un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado.

Diagnóstico histopatológico: Compatible con Neurofibroma.

Mtra. Beatriz Aldape Barrios



7. Tratamiento

Hasta el momento no hay tratamiento médico ni quirúrgico específico para la neurofibromatosis, ni prevenir sus complicaciones. La actuación médica se limita a la detección temprana de las complicaciones: cirugía para los neurofibromas, actuaciones si hay dificultades de aprendizaje, etc.

No se debe tratar al paciente ni como enfermo, ni como frágil. No existe la necesidad de restringir su actividad. Solamente se debe tener cuidado ante la presencia de un cambio repentino en un fibroma, un dolor súbito o de dolores de cabeza severos y persistentes.

Hay que realizar un chequeo general todos los años, ya que el tratamiento precoz de las posibles complicaciones mejora el pronóstico.

Seguimiento del paciente con neurofibromatosis 1

Estudio familiar

- Valoración clínica de hermanos y padres.
- Asesoramiento genético: prevención preconcepcional.

Paciente:

- Valoración del crecimiento: estatura, perímetro cefálico, estadio puberal, velocidad de crecimiento, simetría, cada 6 meses.
- Exploración neurológica, con resonancia nuclear magnética cerebral, anual.



- Estudio de rayos X dependiendo de los síntomas y hallazgos en la exploración (asimetrías, incurvaciones, etc.).
- Ecografía abdomino-pélvica: anual.
- Eco cardiograma en el momento del diagnóstico y repetir todos los años.
- Estudio molecular para la identificación de la mutación.
- Análisis de sangre con estudio de catecolaminas, etc.
- Valoración oftalmológica, auditiva y psicológica: anual.
- Control de la tensión arterial cada 3 meses.

Neurofibromatosis tipo 2

En el caso de la NF2 si se extirpan de manera precoz los neuromas acústicos se puede preservar la audición. Los neurocirujanos y/o neurólogo deben aconsejar a cada persona sobre el tratamiento más adecuado: extirpación quirúrgica, extirpación parcial, rayos x, tratamiento con láser. Implantes auditivos en el tronco encefálico.

En 1979 se realizó por primera vez una intervención en la que se implantaron unos electrodos en la superficie de los núcleos cocleares (bulbo raquídeo), consiguiendo una sensación auditiva útil. En junio de 1997 fue operado el primer paciente español en la clínica universitaria de navarra y en la actualidad se realiza en varios centros españoles: clínica universitaria de navarra, instituto otológico García Ibáñez de Barcelona, hospital central de Asturias y el hospital materno infantil de las palmas.

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.⁵⁵



8. Discusión

Institutos Nacionales de Salud en el año de 1988 estipularon los criterios para el diagnóstico del paciente que presente dos de los siete criterios utilizados para poder diagnosticar la neurofibromatosis, esto quiere decir que no es indispensable que se tengan que encontrar todos los criterios en un solo paciente.

Los hallazgos de la paciente son los neurofibromas múltiples en la cara y manos (que son las partes que permitió observar aunque ella menciona que presenta en otras partes del cuerpo) y las manchas café con leche referidas en el tronco y axilas.

Según Huson SM y Friedman JM mencionan que los nódulos de Lisch se manifiestan a partir de 20 años de edad, pero en este caso no se confirmaron en el paciente ya que se le sugirió acudir al oftalmólogo, pero se negó, por el motivo de que ella sabía que presenta el síndrome de Von Recklinghausen, tal vez sea necesario considerar agregar alguno de los dos criterios propuestos para poder identificar el síndrome en este caso se utilizaría el propuesto por Yusunari T, Shiraki K, Hattori H y Miki T., que es el estudio coriorretinario por angiografía con verde-indocianina. Consiste en la aplicación del verde-indocianina en el ojo, después se ilumina con luz infrarroja y se observa por medio de un oftalmoscopio laser con scanner para así poder hallar anomalías coroideas y diagnosticar si se trata de una neurofibromatosis.



La desventaja de este tipo de método de diagnóstico es que tiene un costo elevado y por lo mismo no está al alcance de todas las instituciones de salud, siendo limitado el número de pacientes que podrían tener acceso a este método diagnóstico.

El que se agreguen los dos métodos de diagnóstico clínico que se han propuestos que son la resonancia magnética y el de verde-indocianina ayudara a tener un diagnóstico preciso sobre este síndrome, aunque el costo es elevado, es importante que las instituciones públicas contaran con el servicio al mayor número de pacientes.



9. Conclusiones

Al encontrar un paciente con estas características clínicas es necesario realizar una biopsia donde se encuentra el aumento de volumen que en este caso es en la zona inferior derecha retromolar, para confirmar la presencia de neurofibromatosis intra bucal, ya que esta se confirma al realizar el estudio histopatológico y poder descartar alguna patología.

Después de realizar la biopsia, el paciente no acudió a una última cita de revisión para poder observar la evolución de la cicatrización, para realizar su rehabilitación protésica.

Es necesario atender y finalizar el tratamiento con rapidez, porque si es de larga duración estos dejan de acudir por el aspecto clínico que presenta ya que durante su infancia y adolescencia sufren de burlas provocándoles inseguridad y rechazo a su aspecto.

Como odontólogos es necesario conocer que estos pacientes ya que pueden acudir al consultorio dental para atenderse.

También para mencionar las características en cabeza y cuello de un paciente con neurofibromatosis, como son: neurofibromas cutáneos, nódulos de Lisch, manchas café con leche, neuromas acústicos así como gliomas ópticos, que nos ayudaran a diagnosticar al paciente que presente este síndrome.

Este trabajo está enfocado para dar todas las características clínicas, diagnóstico diferencial, estudio radiológico, estudio histopatológico y hacer



NEUROFIBROMATOSIS. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.



conciencia que estos pacientes no requieren un manejo especial y su manejo se puede llevar sin ningún problema.



10. Glosario

Escafocefalia: cierre precoz y exclusivo de la sutura sagital que separa a los huesos parietales

Estenosis: es un término utilizado para denotar la estrechez o el estrechamiento patológico de la luz de un orificio o conducto, tanto de origen adquirido como congénito.

Exofítico: perteneciente o relativo a la tendencia al crecimiento hacia fuera, que crecen en la superficie o en la parte externa de un órgano o estructura.

Hamartoma: tumor constituido por una mezcla anormal (en la proporción o disposición) de los elementos constitutivos de una tejido.

Haplotipo: constitución genética de un cromosoma individual. Un haplotipo es la combinación de alelos ligados a múltiples loci que se transmiten juntos.

Hipertelorismo: movimiento incontrolable del globo ocular e involuntario.

Hiperostosis: cortical subperióstica infantil, con afectación preferente del maxilar inferior, de la clavícula y de la escápula. Afección benigna que suele ir acompañada de edemas dolorosos en la cara y que desaparece espontáneamente.

Líneas de Blaschko: reflejan el patrón migratorio celular que sucede a lo largo del desarrollo embrionario, resultan de la proliferación transversal desde la línea primitiva de células precursoras de la epidermis y su migración durante la embriogénesis temprana de la piel siguiendo patrones específicos.



Las líneas de Blaschko siguen una distribución característica en forma de V en la espina dorsal, una forma de S o remolinos en las zonas laterales y anteriores del tronco y una distribución lineal en las extremidades.

Líneas de Schwalbe: línea visible por gonioscopia que marca el límite de las estructuras del ángulo de la cámara anterior. Es un fino reborde delante de la malla trabecular y suele tener una pequeña cantidad de pigmento en su porción inferior.

Meningioma: tumor originado en las células de la aracnoides, de carácter benigno, encapsulado, bien delimitado y de crecimiento lento. Al crecer desplaza el tejido nervioso sin invadirlo, llegando a veces a alcanzar dimensiones enormes. Los meningiomas alteran con frecuencia el tejido óseo subyacente, produciendo lesiones osteolíticas y osteoblásticas

Mosaicismo: existencia de dos o más líneas celulares con diferentes componentes genéticos o cromosómicos dentro de un mismo tejido o individuo. Se denominan con el número de cromosomas y el cromosoma afectado (p.ej., 45X0/47XXX, significa que coexisten células con 45 cromosomas de los cuales uno es X faltando el Y, con células con 47 cromosomas, de los cuales tres son X).

Neurilemoma: tumor originado en el neurilema; schwannoma. Es un tipo frecuente de tumor neurogénico, usualmente aislado y encapsulado. La mayoría son benignos, pero ocasionalmente pueden volverse malignos

Neuroma: modificación del perfil de un tronco nervioso como consecuencia de un trauma o cualquier otra causa. Pueden ser de varios tipos: fusiforme, esférico, lateral o doble



11. Fuentes de información

11.1 Fuentes bibliográficas

1. Van der Hoeve J. Les phacomatoses de Bourneville, de Recklinghausen et de Von Hippel-Lindau. *J Belg Neurol Psychiatr* 1933; 33: 752.
2. Van de Hoeve J. Augengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose (Bourneville) und verwandten Krankheiten. *Albrecht Graefes Arch Ophthalmol* 1921; 105: 880.
3. Van der Hoeve J. Eye symptoms in phacomatoses. *Trans Ophthal Soc UK* 1933; 52: 380.
4. Von Tilesius WG. *Historia Pathologica Singularis Cutis Turpitudinis J. Godofredi heinhardi Viri 50 Annorum*. Leipzig. SL Crusius 1793.
5. Virchow R. Über einem Fall Von Vielfachen Neuomen (Faserkerngeschwultsen) mit ausgezeichneter localer Recidivfahikeit. *Virchows Arch [A]* 1857; 12:144.
6. Von Recklinghausen FD. Über die Multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu Multiplen Neuomen. *Festschrift für Rudolf Wirchow*. Berlin. August Hirschwald 1882: 1-138.
7. 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.
8. Powell PP. Schematic presentation of Von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1): an aid for patient and family. *Neurofibromatosis* 1988; 1: 164-5.
9. Adrian C. Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen. *Beitr Klin Chir* 1901; 31: 1-98.



10. Verocay J. Zur Kenntnis der Neurofibrome. Beitr Pathol Anat 1910; 48: 1- 68.
11. Hosoi K. Multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease) with special reference to malignant transformation. Arch Surg 1931; 22: 258-81.
12. Lisch K. Über Beteiligung der Augen, insbesondere das Voorkommen Von Irisknötchen bei Neurofibromatose (Recklinghausen). Z Augenheilkd 1937; 93: 137-43.
13. Davis FA. Primary tumors of the optic nerve (a phenomenon of Von Recklinghausen's disease). Arch Ophthalmol 1954; 23: 735-821 y 957-1022.
14. Crowe FW, Schull WJ, Neil JW. A clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield. Charles C Thomas 1956.
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. 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.
17. Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ et al. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. Science 1987; 236: 317-9.
18. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature 1987; 329: 246-8.
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988. Neurofibromatosis: Conference statement. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.



20. Gorlin Robert J, Cohen M. Michael Jr, Hennekam Raoul C, Syndromes of the head and neck, fourth edition 2001
21. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement. Arch Neurol 1988, 45: 575-8.
22. Goldstein SM, Curless RG, Post JD, Quencer RM. A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. Arch Neurol 1989; 46: 1222-4.
23. Duffner PK, Cohen ME, Seidel G, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. Neurology 1989; 39: 373-8.
24. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. J Child Neurol 1993; 8:395-402.
25. Di Paolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high signal intensity foci in the brain. Radiology 1995; 195: 721-4.
26. Moore BD, Slopis JM, Schomer D et al. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. Neurology 1996; 46: 1660-8.
27. Curless RG, Siatkowski M, Glaser JS, Shatz NJ. MRI diagnosis of NF1 in children without café-au-lait skin lesions. Pediatr Neurol 1998; 18: 269-71.
28. Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of Von Recklinghausen neurofibromatosis in southeast Wales II. Guidelines for genetic counselling. J Med Genet 1989; 26: 712-21.
29. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet (Sem Med Genet) 1999; 89: 1-6.
30. Yusunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. Lancet 2000; 356: 988-92.



31. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcription disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-6.
32. Causton RM, Weiss M, Xu G et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structures and point mutations. *Cell* 1990; 62: 193-201.
33. Viskochil D, Bucberg AM, Xu G et al. Deletions and translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990; 62:187-92.
34. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-6.
35. Pascual-Castroviejo I. Síndrome de déficit de atención con hiperactividad. Guía práctica diagnóstica y terapéutica. 2ª ed. Cesar Viguera Ed. Barcelona 2001.
36. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of Von Recklinghausen neurofibromatosis: A distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 284-9.
37. Benedict PH, Szabo G, Fitzpatrick TB, Sinesi SJ. Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis. *JAMA* 1968; 205: 618-26.
38. Martuza RL, Phillippe I, Fitzpatrick TB, Zwaan J, Seki Y, Lederman J. Melanin macroglobules as a cellular marker of neurofibromatosis: a quantitative study. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 347-50.
39. Nakayama J, Kokuba H, Terao H et al. Inhibitory effects of various vitamin D3 analogues of the growth of cells isolated from neurofibromas in patients with Von Recklinghausen neurofibromatosis 1. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 169-72.



40. Nakayama J, Matsuo S, Rikihisa Y, Hori Y. Inhibitory effect of a new vitamin D3 analogue, 22-oxacalcitriol, on the growth of neurofibroma cells xenografted into nude mouse skin in vivo. *Eur J Dermatol* 1997;7: 475-9.
41. Nakayama J, Kiryu H, Urabe K et al. Vitamin D3 analogues improve café au lait spots in patients with Von Recklinghausen's disease: experimental and clinical studies. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 202-6.
42. Huson SM, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 235-8.
43. Lubs MLE, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med* 1991; 324: 1264-6.
44. Perry HD, Font RL. Iris nodules in Von Recklinghausen's neurofibromatosis: electron microscopic confirmation of their melanocytic origin. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1635-40.
45. Weleber RG, Zonana J. Iris hamartoma (Lisch nodules) in a case of segmental neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 740-3.
46. Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2000; 356: 988-92.
47. Klein RM, Glassman L. Neurofibromatosis of the choroids. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 367-8.
48. Rescaldani C, Nicolini P, Fatigati G, Bottini FG. Clinical application of digital endocyanine green angiography in choroidal neurofibromatosis. *Ophthalmologica* 1998; 212: 99-104.
49. Kurosawa A, Kurosawa H. Ovoid bodies in choroidal neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1939-41.
50. Watson GH. Pulmonary stenosis, café-au-lait spots, and dull intelligence. *Arch Dis Childh* 1967; 42: 303-7.
51. 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.



52. Leao M, Ribeiro da Silva ML. Evidence of central nervous system involvement in Watson syndrome. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 252-4.
53. Upadhyaya M, Shen M, Cherryson A et al. Analysis of mutations at the neurofibromatosis (NF1) locus. *Hum Med Genet* 1992; 1: 735-40.
54. *Soft Tissue Tumors*, Enzinger and Weiss, Fourth Edition, Editorial Mosby, 2001
55. <http://www.cocemfe.es/recursos/GuiaSalud/neurofibromatosis/description.htm>



11.2 Índice de figuras

Figura 1.- Cromosoma 17 vista general

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=17&MAP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=17&MAPS=genes-)

[r,pheno,morbid,genec\[1815.00%3A1819.95\]&QUERY=NF1&ZOOM=0.0100](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=17&MAPS=genes-r,pheno,morbid,genec[1815.00%3A1819.95]&QUERY=NF1&ZOOM=0.0100)

Figura 2.- Cromosoma 17 acercamiento al gen 17q11.2

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=17&MAP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=17&MAPS=genes-)

[r,pheno,morbid,genec\[1815.00%3A1819.95\]&QUERY=NF1&ZOOM=0.0100](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=17&MAPS=genes-r,pheno,morbid,genec[1815.00%3A1819.95]&QUERY=NF1&ZOOM=0.0100)

Figura 3.- Cromosoma 22

<http://www.biotech.bioetica.org/ap48.htm>

Figura 4.- Ilustración original de Von Recklinghausen en 1882

<http://www.snof.org/maladies/recklinghausen.html>

Figura 5.- Joseph Merrick o “el hombre elefante”

<http://img355.imageshack.us/img355/4000/normalelephantmanlf9.jpg>

Figura 6.- Cromosoma 10 vista total marcando la afectación del síndrome de Proteus

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=10&MAP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=10&MAPS=genes-)

[r,pheno,morbid,genec\[5331.00%3A5331.81\]&QUERY=PTEN&ZOOM=1.0000](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=10&MAPS=genes-r,pheno,morbid,genec[5331.00%3A5331.81]&QUERY=PTEN&ZOOM=1.0000)

Figura 7.- Neurofibromas

http://www.iqb.es/neurologia/atlas/neurofibromatosis01/nf1_04.htm

Figura 8.- Schwannoma

http://www.drnathnervetumor.com/surgery_gallery/schwannoma.php

Figura 9. - Schwannoma.

Soft Tissue Tumors, Enzinger and Weiss, Fourth Edition, Editorial Mosby, 2001



Figura 10.- Neuroma en palma de mano

http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/plastic_surgery/1271089-1287077-1067.jpg

Figura 11.- Crecimiento de los neurofibromas plexiformes de las extremidades.

http://www.iqb.es/neurologia/atlas/neurofibromatosis01/nf1_20.htm

Figura 12.- Múltiples neurofibromas en la pared anterior del tórax de un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen.

<http://www.e-dermatosis.com/pdf-zip/Derma098.pdf>

Figura 13.- Neurofibroma pigmentado. El pigmento de la melanina está presente en las células de Schwann de forma irregular.

Soft Tissue Tumors, Enzinger and Weiss, Fourth Edition, Editorial Mosby, 2001

Figura 14.- Neurofibroma plexiforme

<http://www.conganat.org/seap/reuniones/almagro2000/scruz/images/tn/tn13.jpg>

Figura 15.- Neurofibroma plexiforme

Soft Tissue Tumors, Enzinger and Weiss, Fourth Edition, Editorial Mosby, 2001

Figura 16.- Tumor acústico

<http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/tumors/images/Acoustic%20Neuroma1s2w.jpg>

Figura 17.- Meningioma

http://www.neurocirugia.com/diagnostico/meningioma/meningiomaolfatorio/meningiomaolfatorio_archivos/image003.jpg

Figura 18.- Neurofibromatosis tipo 3 intestinal

http://3.bp.blogspot.com/_LGcSpt4kBZE/SQZ4NSJpN-I/AAAAAAAAApc/siHMI7SvaJM/s1600-h/neurofibromatosis+tipo.jpg

Figura 19.- Manchas café con leche

http://www.iqb.es/neurologia/atlas/neurofibromatosis01/nf1_02.htm



Figura 20.- Neurofibroma plexiforme

http://www.iqb.es/neurologia/atlas/neurofibromatosis01/nf1_07.htm

Figura 21.-Pecas en axila

http://www.aocd.org/skin/dermatologic_diseases/neurofibromatosis.html

Figura 22.-Glioma de nervio óptico

<http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/3/0A04E260-707C-8889-0AF4-00006C091353/articulo.pdf>

Figura 23.- Nódulos de Lisch

<http://www.flickr.com/photos/oliverbrock2009/page2/>

Figura 24.- Nódulo de Lisch que muestra pigmento en el iris.

Soft Tissue Tumors, Enzinger and Weiss, Fourth Edition, Editorial Mosby, 2001

Figura 25- Curvado de los huesos de la pierna

http://www.iqb.es/neurologia/atlas/neurofibromatosis01/nf1_17.htm

Figura 26.- Colocación de S-100 para observar a detalle los schwannomas.

Soft Tissue Tumors, Enzinger and Weiss, Fourth Edition, Editorial Mosby, 2001

Figura 27.- Schwannoma del epitelio con protein S-100

Soft Tissue Tumors, Enzinger and Weiss, Fourth Edition, Editorial Mosby, 2001

Figura 28.- Resonancia magnética mostrando hiperseñal en T2

<http://neurologia.rediris.es/congreso-1/posters/p-41.html>

Figura 29.- Neurofibromina

http://www.iqb.es/neurologia/atlas/neurofibromatosis01/nf1_08.htm

Figura 30.- Neurofibroma cutáneo

http://www.iqb.es/neurologia/atlas/neurofibromatosis01/nf1_05.htm

Figura 31.- Síndrome de Klippel-Trenaunay

<http://www3.dermis.net/dermisroot/es/50130/image.htm>

Figura 32.- Síndrome de Klippel-Trenaunay

<http://www3.dermis.net/dermisroot/es/50130/image.htm>



Figura 33.- Síndrome de Klippel-Trenaunay

<http://www.elsevier.es/ficheros/images/103/103v98n03/grande/103v98n03-13101897fig20.jpg>

Figura 34.- Síndrome de Klippel-Trenaunay

<http://www.ilustrados.com/publicaciones/EEkFEyFkZAFdUuubkM.php>

Figura 35.- Síndrome de Klippel-Trenaunay

<http://www.ilustrados.com/publicaciones/EEkFEyFkZAFdUuubkM.php>

Figura 36.-Paciente son síndrome de LEOPARD, presenta prognatismo.

http://dermatology.cdlib.org/143/case_reports/LEOPARD/2.jpg

Figura 37.- Paciente con LEOPARD, presencia de maculas

http://dermatology.cdlib.org/143/case_reports/LEOPARD/1.jpg

Figura 38.- Niña con síndrome McCune-Albright

<http://www.eluniversal.com.mx/img/2008/08/Gra/sindrome302.jpg>

Figura 39.- Paciente con McCune-Albright

http://www.hakeem-sy.com/main/files/d_0.jpg

Figura 40.- Mano de paciente con síndrome de Proteus

<http://www.dermis.net/bilder/CD040/550px/img0019.jpg>

Figura 41.- Paciente femenino que presenta síndrome de Proteus

<http://spanish.peopledaily.com.cn/31614/6502715.html>

Figura 42.- Niño con síndrome de Noonan

<http://www.elcisne.org/gif/noonan5.jpeg.jpg>

Figura 43.- Adolescente con síndrome de Noonan

<http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Enfermedades/EnfermedadesDiscapacitantes/S/Sindrome%20de%20Noonan/Paginas/cover%20noonan.aspx>

Figura 44.- Tórax de paciente con síndrome de Noonan que presenta manchas café con leche.

http://www.mercksource.com/pp/us/cns/cns_hl_adam.jspzQzpgzEzzSzppdocszSzuszSzcnSzcontentzSzadamfullzSzadam_ency_espzSz6zSz2927zPzhtm



Figura 45.- Paciente que presenta neurofibromas en cara

Fuente propia

Figura 46.- Manos del paciente con neurofibromas

Fuente propia

Figura 47.- Aumento de volumen en zona retromolar

Fuente propia

Figura 48.- Material que se requiere para la biopsia

Fuente propia

Figura 49.- Anestesia de la zona

Fuente propia

Figura 50.- Incisión de la biopsia

Fuente propia

Figura 51.- Sutura

Fuente propia

Figura 52.- Pieza quirúrgica

Fuente propia

Figura 53.- Vista macroscópica

Cortesía Mtra. Aldape

Figura 54.- Vista microscópica 10x

Cortesía Mtra. Aldape

Figura 55.- Vista microscópica 20x

Cortesía Mtra. Aldape

Figura 56.- Vista microscópica 40x

Cortesía Mtra. Aldape