

Manifestaciones bucales en paciente con neurofibromatosis tipo 1

Oral manifestations in a patients with neurofibromatosis type 1

Disponible en http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aov

Recepción de trabajo: 16/07/2024

Inicio de arbitraje: 10/10/2024

Aprobado: 22/01/2025

Lieska Velásquez; Andrea Figuera; Any Sánchez; Alven Arreaza; Daymar Avilés

Lieska Velásquez: Residente del Segundo año de la Maestría en medicina Estomatológica UCV correo ylieska@gmail.com, dirección Facultad de Odontología UCV Caracas Venezuela, ORCID: 0009-0003-5945-9051

Andrea Figuera: Estudiante de pregrado Facultad de Odontología de la UCV. ORCID: 0009-0006-9816-2674

Any Sánchez: MSc, doctorante. Docente instructor cátedra de medicina estomatológica UCV y de la maestría en medicina estomatológica, PhD, ORCID 0009-0001-4404-2451

Alven Arreaza: MSc, PhD. Coordinador de la maestría en medicina estomatológica UCV, ORCID: 0000-0003-1129-1520

Daymar Avilés: MSc, doctorante. Docente asistente cátedra de anatomía dentaria UCV y de la maestría en medicina estomatológica, ORCID 0000-0002-0950-7671

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

A esta investigación le fue conferido el aval CB-226-2024 por parte del Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no poseer algún conflicto de intereses con la publicación de este caso clínico.

RESUMEN

La Neurofibromatosis tipo I (NF-1) representa el síndrome neuro-cutáneo más frecuente que afecta 1 en 3.000 individuos mundialmente. Es causado por mutaciones en el gen NF1 en el cromosoma 17q11.2 transmitido de manera autosómica dominante en un 50% de los individuos, aunque el 42 a 50% de los pacientes puede presentar mutaciones espontáneas. La NF-1 es considerada una rasopatía pues al haber una alteración a nivel del gen NF1 hay un cambio en la síntesis de la proteína citoplasmática Neurofibromina la cual actúa como supresor de la vía pro-oncogénica RAS, generándose una desregulación en las vías de progresión tumoral, predisponiendo al individuo a la formación de múltiples neoplasias benignas o malignas. Dentro de las manifestaciones clínicas de NF-1, los neurofibromas (NF) cutáneos son la manifestación tumoral más frecuente reportados hasta en 78%-99% de los casos, seguidas de las manchas café con leche, siendo las manifestaciones bucales poco frecuentes representando sólo un 4 a 7%. El presente caso trata de una paciente femenina de 76 años con diagnóstico de NF-1 desde los 10 años, que acude al servicio de Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela (FO-UCV) referida por su odontólogo tratante por presentar lesiones intrabucles con evolución de 2 años, que interfieren con su tratamiento protésico, razón por la cual fue evaluada y tratada en dicho servicio.

Palabras clave: Neurofibromatosis, Manchas Café con Leche, Manifestaciones Bucles.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type I (NF-1) represents the most common neurocutaneous syndrome, affecting 1 in 3,000 live newborns worldwide. It is caused by mutations in the NF1 gene on chromosome 17q11.2 transmitted as autosomal dominant in 50% of individuals, although

42 to 50% of patients may present spontaneous mutations. NF-1 is considered a rasopathy since an alteration at the level of the NF1 gene, there is an alteration in the synthesis of the Neurofibromin protein, which is a pro-oncogenic RAS pathway suppressor, generating a deregulation in the tumor progression pathways, predisposing to the formation of multiple benign or malignant neoplasms. The clinical manifestations are cutaneous neurofibromas (NF) is the most reported by 78%-99% of cases, followed by *café au lait* spots and oral manifestations just represent 4 -7% of cases. Presented a 76-year-old female patient with NF-1 diagnosis since she was 10 years old, who attended the Stomatology Clinic service at the Central University of Venezuela, referred by prosthetic dentist for present intraoral lesions for 2 years ago, which interfered with the prosthetic treatment.

Keywords: Neurofibromatosis, Café-au-Lait Spots, Oral Manifestations.

INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis tipo I (NF-1) representa el síndrome neuro-cutáneo más frecuente que afecta 1 en 3.000 recién nacidos vivos mundialmente. Es causado por mutaciones en el gen NF1 en el cromosoma 17q11.2 transmitido de manera autosómica dominante en un 50% de los individuos, aunque el 42 a 50% de los pacientes puede presentar mutaciones espontáneas ^{1,2}. Los neurofibromas (NF) cutáneos son la manifestación tumoral más frecuente reportados hasta en 78%-99% de los casos. En la región maxilofacial los neurofibromas representan un 29% de los tumores de origen neural ³, siendo las manifestaciones bucales poco frecuentes representando sólo un 4 a 7% ^{3,4}. Los neurofibromas son tumores benignos originados de la vaina perineural periférica compuesto por

células de Schwann, células que asemejan a las perineurales y fibroblastos intraneurales ².

En la etiopatogenia de la NF-1 la disminución de niveles de la neurofibromina juega un rol fundamental, pues se encuentra en las neuronas, los oligodendrocitos, las células de Schwann, en los queratinocitos, en la médula suprarrenal y en los glóbulos blancos. El dominio funcional de la neurofibromina, Ras gtpasa, actúa como parte de una vía de transducción de señales que es activada por factores de crecimiento y sus receptores. El aumento de Ras-GTP conduce a un aumento de la señalización a través de la quinasa Raf (Rapidly accelerated fibrosarcoma protein), que activa una cascada de quinasas que involucra a la quinasa MEK y MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) lo que resulta en la proliferación celular y progresión del crecimiento tumoral, a través de la inhibición de la apoptosis al activar la vía mTOR ("mammalian Target of Rapamycin") lo que resulta en una mayor proliferación y supervivencia celular, predisponiendo al individuo a la aparición de neoplasias benignas y malignas ^{5,6,7}.

Las primeras manifestaciones clínicas de la NF-1 suelen darse antes de los 10 años, ya a los 20 años hay manifestaciones plenas de la enfermedad y en edad adulta avanzada puede haber aparición de nuevas lesiones. Hay autores que refieren que la NF-1 puede afectar a hombres y mujeres en igual proporción ², sin embargo, otros autores manifiestan ligera predilección por el sexo femenino ^{3,6}.

En el año 1987 el Instituto Nacional de Salud (NIH) estableció varios criterios clínicos para el diagnóstico de la NF-1, siendo los siguientes: presencia de 6 o más manchas "café con leche" mayores de

5mm en la prepubertad o mayores de 15 mm si son pacientes pospuberales, presencia de dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme, efélides en axila o ingle (Signo de Crowe), glioma de vía óptica, 2 o más nódulos de Lisch, existencia de displasia de esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis, pariente de primer grado afectado (padres, hermanos, hijos); estableciéndose el diagnóstico si se cumplen 2 o más de los criterios anteriormente nombrados ^{8,9}.

Cuando hay manifestaciones bucales, los sitios anatómicos principalmente afectados son la lengua generando macroglosia, región palatina, mucosa yugal, piso de boca, labios, encía, mandíbula o manifestaciones intraóseas de forma infrecuente. Las pigmentaciones melánicas en encía son raras y el individuo pudiera cursar con periodontitis, dientes retenidos o desplazados, agenesia dental o supernumerarios, hipomineralización incisivo-molar o hipoplasia del esmalte ¹⁰.

Aunque la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en las lesiones tumorales, se han probado con éxito los inhibidores del MEK, específicamente el Selumetinib en lesiones inoperables de pacientes pediátricos ^{7,11}.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 76 años, quien acude al servicio de Clínica Estomatológica FO-UCV, referida por su odontólogo tratante por presentar lesiones a nivel de paladar óseo. Inicia enfermedad actual en el año 2022 tras evidenciarse al examen clínico 2 lesiones tumorales ubicadas a nivel de paladar óseo. Dentro de los antecedentes

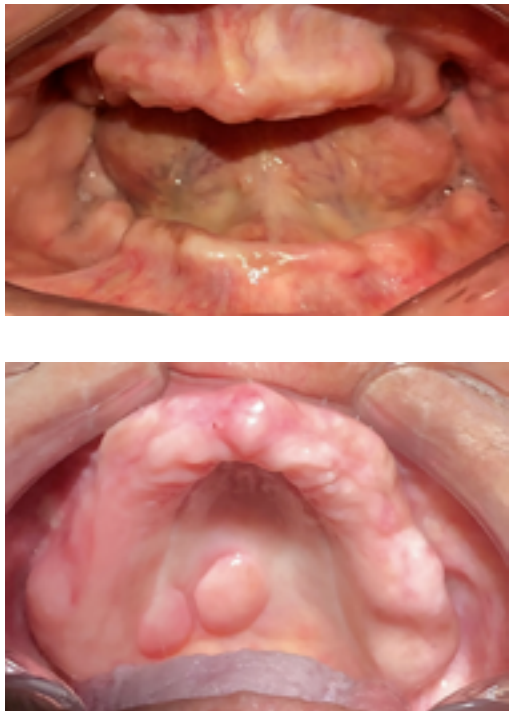
personales encontramos: diagnóstico de NF-1 a los 10 años, mamoplastia de reducción bilateral en 1985, cirugía de remplazo de cristalino en ojo derecho en 2023. Al examen corporal en una vista frontal y lateral se evidencian múltiples lesiones papulares, nodulares y tumorales de la misma coloración de la piel circundante, que ocupan toda la región de cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores, ubicándose a nivel facial de forma predominante en región nasogeniana (Fig. 1). Se puede observar disminución del tercio inferior de la cara.



Figura 1. Imagen al examen clínico extraoral.

Al examen clínico intrabucal se observan rebordes totalmente edéntulos superior e inferior (Fig. 2). En la arcada superior se observan múltiples lesiones ulcerativas de forma redondeada de bordes definidos circundadas por un halo eritematoso con una superficie blanca amarillenta en zonas de asentamiento de prótesis removible en mal estado y se presentan dos lesiones tumorales de forma redondeada, de bordes definidos de aproximadamente 1,8 cm y 1,5 cm de diámetro, del mismo color de la mucosa circundante y con base

de implantación sésil ubicadas en porción central derecha de paladar duro (Fig. 3).



Figuras 2 y 3. Examen clínico intrabucal.

A nivel de mucosa yugal de carrillos derecho e izquierdo y en arcada edéntula inferior observamos máculas de color pardo, de forma irregular y bordes difusos de varios centímetros de extensión. (Fig. 4)

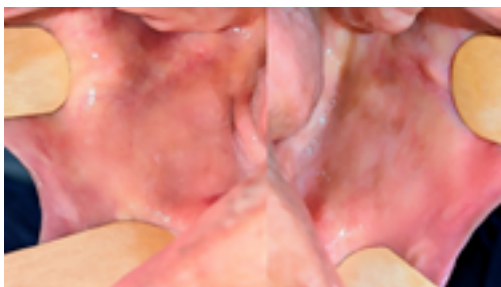


Figura 4. Examen clínico intraoral, mucosa yugal de carrillos.

Se indicó la realización de exámenes para determinar los valores hematológicos de la paciente, y medición de tensión arterial y ritmo cardíaco,

Eritrocitos	3.94 <x106/mm3
Hemoglobina	12 g/dl
Hematocrito	36.2%
VCM	91.9 fl
HCM	30.2 Pg
CHCM	32.9 %
Glicemia	86 mg/dl
Eritrocitos	3.94 x106/mm3
Hemoglobina	12 g/dl
Hematocrito	36.2%
VCM	91.9 fl
HCM	30.2 Pg
CHCM	32.9 %
Glicemia	86 mg/dl
Eritrocitos	3.94 x106/mm3
Hemoglobina	12 g/dl
Hematocrito	36.2%
VCM	91.9 fl
HCM	30.2 Pg
CHCM	32.9 %
Glicemia	86 mg/dl
Tensión arterial	116/62 mm/Hg
Latidos por minuto	74

Tabla 1. exámenes complementarios

resultando todos dentro de los parámetros normales (Tabla. 1).

Se realizaron biopsias excisionales de las lesiones y envío para procesado y estudio histopatológico, reportando lesión de origen nervioso benigna revestida por un epitelio plano estratificado queratinizado de espesor variable con apariencia normal en corte con coloración de hematoxilina y eosina (H-E) (Fig.5), con presencia de células poligonales y otras fusiformes compatibles con células nerviosas y una proliferación desorganizada de fibras coláge-

nas, fibroblastos ahusados, mastocitos, adipocitos y vasos sanguíneos tapizados por endotelio. (Fig. 6)

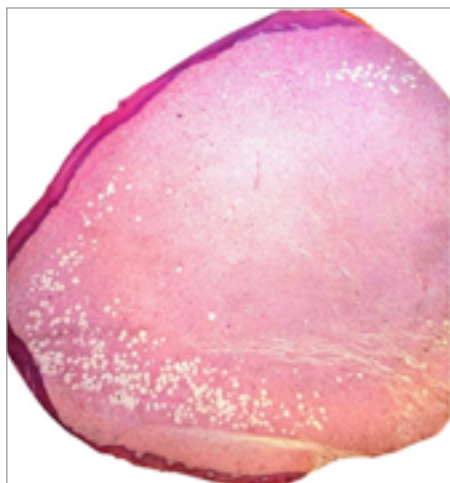


Figura 5. lesión a bajo aumento. Coloración de H-E.

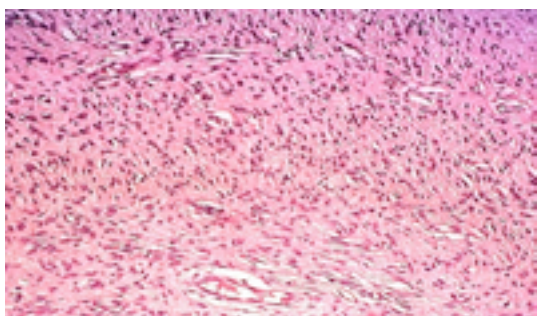


Figura 6. lesión a mayor aumento. Coloración de H-E.

Figuras 5 y 6. Estudio histopatológico.

El seguimiento postquirúrgico mostró una cicatrización satisfactoria. Actualmente, la paciente se encuentra en proceso de rehabilitación protésica.

DISCUSIÓN

La NF-1 es de los síndromes neuro-cutáneos más frecuentes cursando con la aparición en piel de múltiples neurofibromas o la formación de otros tumores de origen neural como neurilemomas o gliomas tal como se reporta en la literatura mundial. A pesar de esto, es importante resaltar que

las manifestaciones bucales son poco frecuentes, representando un 4 a 7% del total de signos y síntomas clínicos ^{1,2,4,12}. A pesar de que la mayoría de las manifestaciones clínicas ya se encuentran presentes a los 20 años, el individuo puede seguir desarrollando lesiones a lo largo de la vida tal como en el caso de nuestra investigación ³⁻¹². El pronóstico en el tratamiento de estas lesiones suele ser favorable si los pacientes no manifiestan complicaciones, teniendo una expectativa de vida de un individuo normal, sin embargo, conocer la cronopatología de las lesiones esperables es necesario para adecuar así el seguimiento al paciente y los estudios requeridos ^{7,13}.

CONCLUSIÓN

Este caso resalta las complejas manifestaciones clínicas de la NF1 y la importancia de la colaboración interdisciplinaria en el manejo de pacientes con esta condición. Las características dermatológicas, neurológicas y bucales en nuestro paciente enfatizan la expresividad variable de la NF1 y refuerza la necesidad de una vigilancia integral y estrategias de tratamiento individualizadas. Se requiere más investigación para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares subyacentes a la NF1, lo que finalmente llevará a mejores enfoques terapéuticos y calidad de vida para los individuos afectados.

REFERENCIAS:

1. Del Puerto C, Aspée M, Downey Saldivia C. Neurofibromas en la Neurofibromatosis tipo I. Descripción de caso clínico y revisión de la literatura. *Andes Pediatr.* 2022;93(5):741.
2. El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P. Classification of Head and Neck Tumours. 2017;49-51.
3. de Pontes Santos HB, de Moraes EF, Moreira DGL, Marinho LCN, Galvão HC, de Almeida Freitas R. Neurofibromas

of the oral and maxillofacial complex: A 48-year retrospective study. *J Cutan Pathol.* 2020;47(3):202–6.

4. Thota E, Veeravalli JJ, Manchala SK, Lakkepuram BP, Kodapaneni J, Chen Y-W, et al. Age-dependent oral manifestations of neurofibromatosis type 1: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1).
5. Gottfried O, Viskochil D, Couldwel W. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus.* 2010;28(1).
6. Hagel C, Nörnberg LKN, Friedrich RE. Expression of Ras signaling pathway proteins and developmental factors in peripheral nerve sheath tumors of patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Neuropathol.* 2023;42(07):150–60.
7. Saleh M, Dib A, Beaini S, Saad C, Faraj S, El Joueid Y, et al. Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. *Neurol Sci.* 2023;44(6):1931–47.
8. Buchholzer S, Verdeja R, Lombardi T. Type I Neurofibromatosis: Case Report and Review of Literature Focused on Oral and Cutaneous Lesions. *Am J Dermatopathol.* 2021; 8: 17–24.
9. Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035–54.
10. Matsune K, Ohashi H, Kobayashi R. Fused teeth, macrodontia and increased caries are characteristic features of neurofibromatosis type 1 patients with NF1 gene microdeletion. *J Pediatr Genet.* 2015;01(01):025–31.
11. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer.* 2023;23(1).
12. Hernández S, Navío M, De La Osa A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A. Neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022; 1:341–52.
13. Landry J, Schertz K, Chiang Y, Bhalla A, Yi M, Keung E. Comparison of Cancer Prevalence in Patients with Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3).