



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS Y GENÉTICOS DEL
QUERUBISMO.

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:

MÓNICA MINERVA GARCÍA ROSALES

TUTOR: Mtro. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA



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.



Dedico este trabajo y cada éxito en mi vida a mi mamá Rocío Rosales que ha fungido maravillosamente como pilar en todos mis pasos incluso cuando no he podido darlos.

A mis hermanos Hugo y Miguel por estar de manera incondicional, a mis abuelos que han sido un ejemplo en mi vida y a todos los integrantes de la familia Rosales, en especial a los que fueron mis pacientes en estos años de estudio.

Agradezco a la máxima casa de estudios que además de llenarme de conocimientos me permitió conocer a maravillosas personas que hoy con total confianza puedo llamar amigos, con quienes deseo compartir éxitos futuros.

Al doctor Roberto Onner Cruz Tapia por sus consejos en la organización de este proyecto tan importante.

Este trabajo es un logro conjunto de todas aquellas personas que me han apoyado a lo largo de estos años de mi vida universitaria. Por siempre gracias.

Mónica Rosales

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	6
1. ANTECEDENTES.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 Definición.....	10
2.2 Etiología.....	11
2.3 Clasificación.....	12
2.4 Diagnóstico diferencial.....	15
2.4.1 Displasia fibrosa de los maxilares.....	15
2.4.2 Granuloma central de células gigantes.....	17
2.4.3 Tumor pardo de células gigantes.....	18
3. HALLAZGOS CLÍNICOS.....	21
3.1 Características intraorales.....	21
3.2 Características extraorales.....	22
4. HALLAZGO IMAGENOLÓGICOS.....	24
5. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS.....	28
6. HALLAZGOS GÉNÉTICOS.....	32
6.1 Características fenotípicas.....	32
6.2 Mapeo.....	33



6.3 Genética molecular.....	33
7. TRATAMIENTO.....	34
7.1 Tratamiento conservador.....	35
7.2 Tratamiento ortodóncico.....	35
7.3 Tratamiento quirúrgico.....	36
8. CASOS REPORTADOS.....	37
9. CONCLUSIÓN.....	38
10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	45
GLOSARIO.....	49

INTRODUCCIÓN

Existen múltiples enfermedades causantes de alteraciones en cabeza y cuello que han sido investigadas a lo largo de la historia por médicos y odontólogos.

Como cirujanos dentistas es fundamental estar involucrados con todas ellas para poder realizar un buen diagnóstico y por consiguiente un tratamiento adecuado en pro de los pacientes.

Así mismo es de suma importancia tener el conocimiento de las estructuras anatómicas tanto de cabeza como de cuello en situación de salud, para poder reconocer cualquier alteración que estas sufran por consecuencia de alguna enfermedad. Así como tener conocimiento de algunos términos que se colocarán en un glosario al término del presente trabajo.

En las siguientes páginas se abordará una de tantas condiciones que afectan al sistema estomatognático. Abarcando sus características clínicas, histológicas y genéticas.

El querubismo es una enfermedad que se presenta en niños haciéndose evidente en los primeros años de vida, causando un aumento de volumen en tercio medio e inferior de la cara, dándoles una apariencia de querubines como los plasmados durante el Renacimiento (figura 1).



Figura 1. Querubines de Rafael Sanzio



OBJETIVO

Conocer todas las características del querubismo que afectan al sistema estomatognático, principalmente los aspectos histopatológicos y genéticos de esta condición.

1. ANTECEDENTES

El querubismo fue descrito por primera vez en 1933 por el canadiense W. A. Jones como “Enfermedad quística multilocular familiar de los maxilares”. Lo nombró así ya que todas las personas que lo padecían tenían un aspecto clínico de caras redondas y mirada hacia arriba como los querubines pintados en los cuadros del Renacimiento.

En su primer caso reportado W. A. Jones estudió tres miembros de una familia judía de ascendencia rusa; una niña y dos niños que monitoreo desde 1931, observando características clínicas, realizando estudios radiográficos desde edades tempranas, exámenes de sangre registrando la evolución de la enfermedad durante doce años. Hasta que llegaron a la edad de 14, 15 y 16 años respectivamente y notaron que el aumento de volumen había cesado. Eligiendo como tratamiento la cirugía iniciando con la mujer de 16 años con un propósito estético y al mismo tiempo determinar la naturaleza exacta de la alteración. No se encontró periostio sobre los tumores, pero sí una masa fibrosa de tejido adiposo no encapsulado. Al quedar el hueso expuesto lo observaron esclerótico y grueso, el tejido adiposo encontrado asemejaba una mezcla de tejido fibroso muy resistente con zonas calcificadas. Fue retirado la mayoría del tejido anormal encontrado a manera de limpiar completamente la zona mandibular. No se extirpó de manera total el tejido comprometido. El resultado estético no fue del todo satisfactorio, sin embargo un año más tarde se repitió la cirugía abordando de la misma manera a la paciente retirando el resto del tejido fibroso. Los dos hermanos fueron sometidos al mismo tratamiento. Los tres pacientes fueron examinados tanto clínica como radiográficamente cuatro años después de la cirugía y no se encontró recurrencia alguna. Se logró una apariencia casi normal y fue entonces que los autores consideraron esta condición como iniciativa y probablemente regresiva.¹



Figura 2. Los tres hermanos en los que W.A Jones describe por primera vez la enfermedad en 1931. Nótese las facies con aspecto de querubín, los ojos dirigidos hacia arriba y la adenopatía cervical.

Histológicamente el tejido removido en la primera cirugía mostró la presencia de células gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico, así como numerosas células de vasos sanguíneos capilares junto con tejido endotelial. En el estroma se observaron células de tipo fibroblásticas con una cantidad variable de colágena, en otras áreas se encontró un estroma similar pero con presencia de células gigantes, mientras en otras partes existía mayor cantidad de focos hemorrágicos. En el caso de las células multinucleadas contenían de dos a cincuenta núcleos. El huso cortical se encontró reemplazo por tejido conectivo. Concluyendo que era una lesión que se encontraba únicamente en zonas de soporte dental, y que al no estar presente en ningún otro hueso debía tener alguna relación con el crecimiento y desarrollo dental, por otro lado el otro autor del artículo Joseph Pritchard consideró que se trataba posiblemente de una displasia ósea y las deformaciones dentales eran una condición incidental.¹



Figura 3. Los tres hermanos en 1947, tres años después de las cirugías. Las regiones maxilares todavía presentan cierto volumen, pero la apariencia querúbrica se ha ido.

También fue llamado displasia fibrosa familiar de los maxilares; displasia fibrosa juvenil diseminada; enfermedad quística multilocular familiar de los maxilares; hinchazón fibrosa familiar de los maxilares; displasia fibrosa hereditaria de los maxilares.²

Anderson y colaboradores, y McCledon y colaboradores, en 1962 investigaron el posible modo de herencia de este trastorno en 65 pacientes que representaban 21 familias. Concluyeron que las pruebas sustentan la idea de que el querubismo es hereditario, por medio de un gen autosómico dominante con expresividad variable; la penetración del gen dominante fue aproximadamente del 100% en el sexo masculino, pero se redujo en el femenino entre 50% y 60%. Sin embargo, dijeron que no estaban excluidos otros mecanismos genéticos.²

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Definición

Es una rara condición genética autosómica dominante que afecta el desarrollo de los maxilares. Causa una expansión bilateral en mandíbula y maxila dándoles a las personas afectadas una apariencia clínica de cara redonda como los querubines de las pinturas renacentistas. Este agrandamiento se hace notable dentro de los primeros años de vida, volviéndose progresivo el pronunciamiento hasta la pubertad, con una involución gradual hacia la edad madura.^{3,4}

La clasificación Internacional de enfermedades Aplicadas a la Odontología y Estomatología (CIE-AO) la incluye dentro de las enfermedades de los maxilares no neoplásicas.⁵



Figura 4. Niña que muestra la facie típica de querubín resultante de las lesiones expansivas bilaterales en mandíbula y maxila.

2.2. Etiología

Es un trastorno genético con condición autosómica dominante con 100% de penetrancia en hombre y de 50 a 75% en mujeres y predominancia de 2 a 1 en favor de los primeros.⁶ La mayoría de los casos han presentado asociación a una mutación en el gen SH3 proteína fijadora 2 (SH3BP2) en el cromosoma 4p16. Esta mutación conduce a una mejor estabilidad de adaptador de proteína 3BP2 y por consecuencia una regulación positiva de varias vías de transducción de señales, dando como resultado una mayor osteoclastogénesis e hiperactividad osteoclástica produciendo lesiones líticas en hueso.⁷

La mutación más frecuente ocurre en el exón 9 dando lugar a la sustitución de aminoácidos arg415, pro418 o gly420 dentro de RSPDGD dando como resultado la proteína 3BP2 que es un adaptador citoplasmático involucrado en activación leucocitaria, la diferenciación de osteoclastos y remodelación ósea.⁷

La etiología de esta lesión ha sido controversial, han existido varias teorías como que sea una lesión reactiva, una anomalía del desarrollo, o una neoplasia benigna. Por otra parte, se ha reportado la presencia de LCCG en pacientes con síndromes genéticos.

2.3 Clasificaciones

A lo largo del tiempo, el querubismo ha sido estudiado por diversos doctores que han llegado a crear diferentes clasificaciones con el fin de sistematizar el grado de la enfermedad con base a su implicación anatómica.

En 1976 Fordyce fue el primero en sugerir un sistema de clasificación de las lesiones del querubismo basada en la severidad de las mismas (tabla1).

Grado I	Lesiones limitadas a las ramas ascendentes de los maxilares.
Grado II	Afección de las ramas y cuerpo del maxilar inferior, produciendo ausencia congénita de los terceros o de los segundos molares inferiores. La tuberosidad del maxilar está afectada.
Grado III	La lesión afecta de manera completa los maxilares, excepto apófisis coronides y cóndilos.
Grado IV	Afección masiva de los maxilares, obliteración de los senos maxilares e invasión de las órbitas.

Tabla 1. Clasificación de Fordyce

Arnott sugirió la siguiente clasificación para las lesiones de querubismo basada en el alcance anatómico de las lesiones^{8,9} (tabla2).

Grado I	Se caracteriza por involucrar ambas ramas ascendentes de la mandíbula.
Grado II	Las lesiones involucran ambas tuberosidades maxilares así como ambas ramas ascendentes de la mandíbula.
Grado III	Las lesiones abarcan el maxilar y mandíbula excepto el proceso coronides y los cóndilos.

Tabla 2. Clasificación de Arnott

El doctor Kalantar Motamedi desarrolló otra clasificación, en la cual involucró tanto la implicación anatómica como el comportamiento agresivo de la enfermedad dividiéndola en cinco grados con sus respectivas clasificaciones en 1998.⁹ (tabla 3).

Grado I	Lesiones en mandíbula sin signos de reabsorción radicular.
Clase 1	Lesión solitaria del cuerpo mandibular.
Clase 2	Múltiples lesiones del cuerpo mandibular.
Clase 3	Lesión solitaria de la rama
Clase 4	Múltiples lesiones de las ramas
Clase 5	Lesiones múltiples y colectivas en el cuerpo mandibular y en la rama.
Grado II	Lesiones de la mandíbula y el maxilar sin signos de reabsorción radicular.
Clase 1	Lesiones que afecta a la mandíbula y tuberosidades maxilares.
Clase 2	Lesiones que afecta a la mandíbula y el maxilar anterior.
Clase 3	Lesiones que afecta a la mandíbula y maxilar en su totalidad.
Grado III	Lesiones agresivas de la mandíbula con signos de reabsorción de la raíz.
Clase 1	Lesión solitaria del cuerpo mandibular.
Clase 2	Múltiples lesiones del cuerpo mandibular.
Clase 3	Lesión solitaria de la rama.
Clase 4	Múltiples lesiones de las ramas.
Clase 5	Lesiones múltiples y colectivas en el cuerpo mandibular y rama.
Grado IV	Lesiones que involucran la mandíbula y el maxilar y muestran signos de reabsorción radicular.

Clase 1	Lesiones que afecta a la mandíbula y tuberosidades maxilares.
Clase 2	Lesiones que afecta a la mandíbula y el maxilar anterior.
Clase 3	Lesiones que afecta a la mandíbula y maxilar en su totalidad.
Grado V	Casos con crecimiento masivo agresivo de deformación extensiva que involucra mandíbula y el maxilar, y en algunos casos puede incluir los cóndilos y procesos corónides.
Grado VI	Casos con crecimiento masivamente agresivos y con deformidad extensa que involucran el maxilar y mandíbula, así como las órbitas.

Tabla 3. Clasificación de Kalantar

2.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe estar sustentado por diferentes aspectos, es necesario hacer una valoración clínica, imagenológica e histológica. Al ser el querubismo una lesión fibro-ósea de los maxilares, debe distinguirse de otras lesiones multiloculares, radiolúcidas con tendencia a expandir cortical en la población infantil.

2.4.1 Displasia fibrosa de los maxilares

Es una condición del desarrollo que afecta estructuras craneofaciales, en las que el hueso esponjoso es remplazado por una combinación de hueso fibroso y anormal, clínicamente puede afectar un hueso o muchos huesos. Los pacientes afectados también suelen ser niños que al completarse el desarrollo esquelético la proliferación de displasia fibrosa se vuelve lenta o estática. Las lesiones en mandíbula suelen ser monostóticas y las lesiones en maxila poliestóticas involucrando los huesos craneofaciales adyacentes, éstas suelen ser unilaterales. El margen de la lesión suele ser muy característico; es una mezcla gradual de la lesión con el patrón trabecular normal sin signos de corticalización. Sólo en etapas iniciales puede haber indicios del margen cortical. Debido a la falta de claridad de los márgenes, el grado de extensión que involucra la lesión es difícil de distinguir en una imagen radiográfica. La clásica imagen se ha descrito como una apariencia de vidrio esmerilado o cascara de naranja (Figuras 5 y 6).



Figuras 5 Displasia fibrosa de los maxilares. Se puede observar una masa expansiva del maxilar izquierdo en una mujer de 45 años.



Figura 6 Displasia fibrosa de los maxilares. Radiografía panorámica en la que se observa la lesión radiopaca que tiene la apariencia clásica de "vidrio esmerilado".

2.4.2 Granuloma central de células gigantes

Es una lesión intraósea común en pacientes en sus primeras décadas de vida, es más común en mujeres y la mayoría se han presentado en mandíbula, sólo alrededor de un tercio se produce en maxila. Se caracteriza por la presencia de múltiples focos hemorrágicos, cúmulos focales de células gigantes, multinucleadas, y en ocasiones trabéculas de hueso inmaduro. El crecimiento de la lesión es lento y asintomático. Radiográficamente se presenta como una lesión radiolúcida unilocular o multilocular en la región posterior de la mandíbula. En pacientes jóvenes la lesión es más frecuente en el área anterior de la mandíbula, casi cruzando la línea media. Las lesiones de poco tamaño son usualmente uniloculares. Cuando la lesión es multilocular el septo está típicamente mal definido y tenue con bordes festoneados. Cuando la lesión es amplia, la expansión irregular del hueso cortical es muy común y puede ser masiva; estas lesiones pueden causar resorción de raíces significativa.³ (Figura 7 y 8).



Figura 7 Granuloma central de células gigantes. Se observa una masa azul-púrpura, ulcerada en la cresta alveolar anterior de este niño de 4 años.



Figura 8 Granuloma central de células gigantes. Radiografía oclusal que muestra una lesión radiolúcida con expansión cortical.

2.4.3 Tumor pardo asociado al hiperparatiroidismo

Es la pérdida de la mineralización ósea a causa del aumento de secreción PTH, produciendo múltiples complicaciones sistémicas, como pérdida de la arquitectura ósea alveolar y en algunas veces tumor pardo. Clínicamente se observa una hiperplasia idiopática de las cuatro glándulas paratiroides así como debilidad muscular. Radiográficamente se muestra una leve reducción generalizada de la densidad ósea o bien en áreas moteadas de radiotransparencia con adelgazamiento de las láminas corticales y el hueso medular. En los maxilares el patrón trabecular normal puede desaparecer. En ocasiones se presenta una gran radiotransparencia destructora rasgo característico del tumor de células del hiperparatiroidismo o tumor pardo.

Se debe realizar estudios de laboratorio en estos pacientes para checar niveles de calcio sérico, ya que puede ser detectada en estadios asintomáticos o mínimamente sintomáticos a través de estos exámenes.³ (figuras 9,10 y 11).



Figuras 9 y 10 Tumor pardo asociado al hiperparatiroidismo. Imagen clínica que muestra una marcada asimetría facial debido a la lesión.



Figura 11 Tumor pardo asociado al hiperparatiroidismo. Radiografía panorámica donde se observa: pérdida de la lámina dura de los dientes, alteraciones del trabeculado óseo en ambos maxilares, imagen radiolúcida redondeada con patrón de panal de abejas.

3. HALLAZGOS CLÍNICOS

La condición clínica se vuelve evidente alrededor de los dos años de vida, aunque en casos leves el diagnóstico se realiza entre los diez o doce años de edad.

3.1 Extraorales

El aspecto de cara redonda que asemeja el paciente con los querubines del Renacimiento son el resultado de una expansión asintomática bilateralmente simétrica en la mandíbula y algunos caso involucra el maxilar.

En casos severos involucra el piso o paredes de la órbita, que puede llegar a inclinar los globos oculares hacia arriba y retraer el párpado exponiendo así la esclerótica debajo del iris, produciendo una apariencia de mirada hacia el cielo. Dando así la total apariencia de querubín.

La linfadenopatía submandibular y cervical superior son comunes, si bien la linfadenopatía regional reactiva, en particular de ganglios linfáticos submandibulares, cede después de los cinco años de edad.⁶

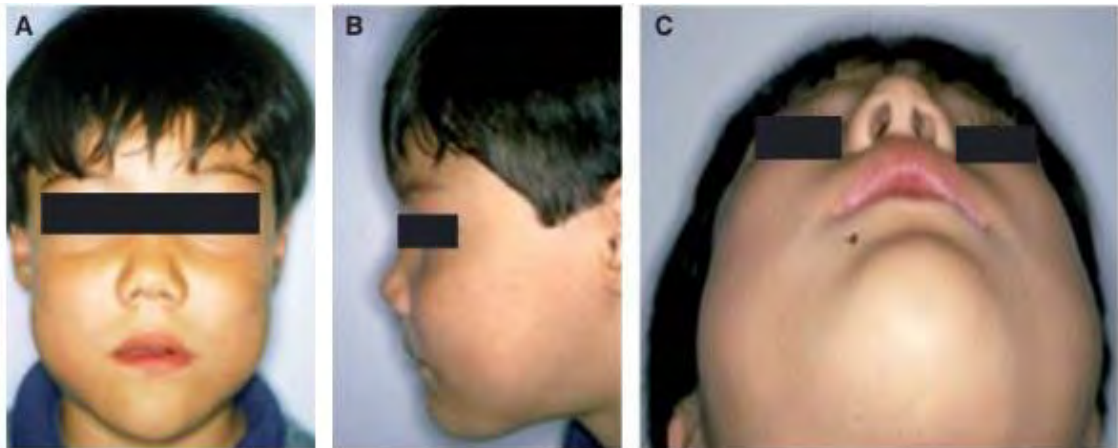


Figura 12 Fotografías de un niño de siete años de edad, en donde se observa aumento de volumen en región maxilar y mandibular desde diferentes perspectivas, dicho aumento de volumen es mayor del lado derecho.

3.2 Intraorales

En mandíbula la lesión se desarrolla con mayor frecuencia en el ángulo, la rama ascendente y el proceso coronoides, pero los cóndilos la mayoría de las veces no se ven afectados.

En casos severos puede presentar implicación de las tuberosidades maxilares o inclusive el maxilar completo formando un arco palatino en forma de “V”.

La afectación extensa causa un marcado ensanchamiento y distorsión de los procesos alveolares que ocasionarán además de su compromiso estético; desplazamiento de órganos dentales, movilidad dental, exfoliación prematura de los órganos dentales, que a su vez perjudicarán al paciente en funciones cotidianas como la masticación y el habla.



Figura 13 Fotografías intraorales en las que se muestra retraso de la erupción de órganos dentarios permanentes y el aumento de volumen en proceso alveolar mandibular con malposición dental.

Las características clínicas principales tanto extraorales como intraorales se observan en la tabla 4.




Cara	Ojos	Dientes
Cara redonda debido al aumento de volumen facial	Desplazamiento hacia arriba de los globos	Oligodoncia
Mejillas anchas debido al aumento de volumen facial	Proptosis	Agenesia de los dientes
	<p>Retracción del párpado inferior</p> <p>Neuropatía óptica</p> <p>Disminución de la agudeza visual</p> 	<p>Dientes desplazados</p> 

Tabla 4. Características clínicas en cara, ojos y cavidad bucal.

4. HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS

La radiografía panorámica u ortopantomografía es la más utilizada para el diagnóstico de querubismo, pues nos dará una imagen en dos dimensiones abarcando maxila y mandíbula. Radiográficamente se pueden observar las lesiones desde los 18 meses de nacido. Las características óseas que se aprecian son áreas radiolúcidas multiloculares bilaterales bien definidas. Estas áreas causan expansión de las corticales óseas y agrandamiento de las zonas afectadas ya sea mandíbula o maxila. Con un patrón de “pompas de jabón”. Así mismo se ve el desplazamiento de los órganos dentales.⁷



Figura 14 Radiografía panorámica en la que se observan lesiones múltiples en los maxilares con patrón en “pompas de jabón” con dentición mixta órganos dentarios en posición atípica y ectópica con aumento de cortical.

De acuerdo con sus hallazgos radiográficos Sward y Hankey han propuesto una clasificación dividida en cuatro grados; que abarca desde la afectación exclusiva de la mandíbula (zonas molares, rama ascendente y zona mentoniana) hasta la afección condilar (tabla 5).

Grado I	Afecciones en las regiones molares mandibulares y su rama ascendente, cuerpo y zona mentoniana.
Grado II	Ambas tuberosidades maxilares se ven afectadas además de las regiones en el grado I.
Grado III	Hay afección masiva del maxilar y mandíbula, sin llegar a los cóndilos.
Grado IV	Involucra los cóndilos además de las otras estructuras mencionadas.

Tabla 5. Clasificación de Sward y Hankey

Existen otros métodos imagenológicos en los que se pueden observar las lesiones producidas por querubismo como la tomografía axial computarizada. En una tomografía computarizada, ya sea axial, coronal o sagital, se puede apreciar la considerable expansión de corticales bilateralmente de la mandíbula³ (figura 15), la reconstrucción 3D (figura 16) y la resonancia magnética (figura 17) que no son tan utilizadas pues sólo se pueden apreciar tejidos blandos, se puede observar en éstos e aumento de volumen que causa la expansión de corticales tanto de mandíbula como de maxila⁹.

Todo paciente que presente estas características clínicas y radiológicas debe ser sometido a estudios complementarios como valoración para corroborar el diagnóstico o descartar diagnósticos diferenciales.

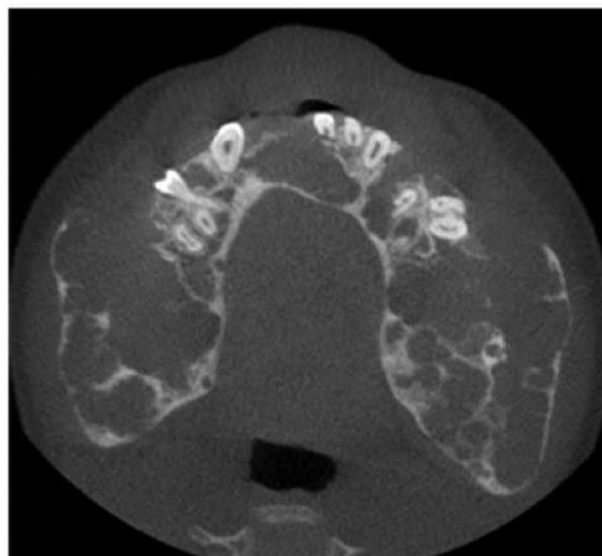


Figura 15. Tomografía axial computarizada en la que se observa expansión bilateral de corticales en mandíbula.



Figura 16 Vista posterior de reconstrucción 3D en la que se observa aumento de volumen de manera simétrica.

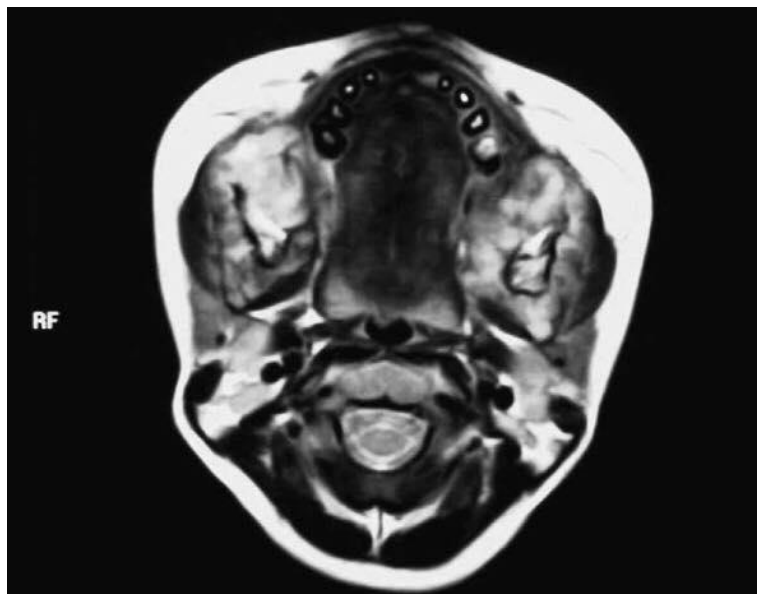


Figura 17 Resonancia magnética donde se observa las lesiones en tejidos blandos que involucran la mandíbula bilateralmente.

5. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

La lesión de central de células gigantes fue descrita por primera vez en 1953 por Jaffe H. En el 2005 es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una lesión osteolítica, intraósea, benigna, de etiología idiopática, más frecuente en el sexo femenino y en adultos jóvenes que casi siempre se produce en los huesos maxilares, algunas veces agresiva, que consiste en la proliferación de tejido fibroso con áreas hemorrágicas y depósitos de hemosiderina, presencia de células gigantes parecidas a osteoclastos y formación ósea reactiva.¹¹

En general se presenta como lesión única expansiva e invasiva y está constituida por células gigantes multinucleadas en un estroma fibrocelular sin elementos atípicos y con áreas hemorrágicas dispersas.

En estas lesiones el hueso normal es reemplazado por el tejido de compuesto por células monoclonales poligonales sobre un estroma fibroso de variable densidad, un hallazgo característico es la proliferación de células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto distribuidas aleatoriamente, así como espacios vasculares dentro de un estroma del tejido conectivo fibroso (figura 18).

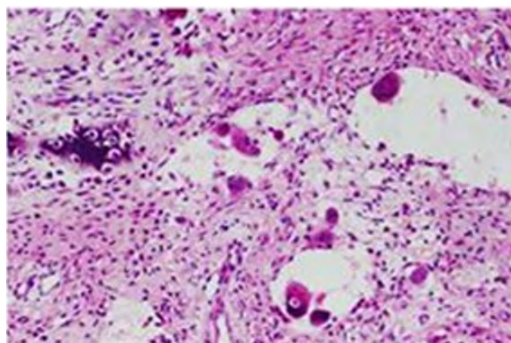


Figura 18 Las células gigantes multinucleadas están diseminadas en el estroma fibroso vascular. osteoide y matriz ósea recién formada son visibles (hematoxilina y eosina x20).

El querubismo presenta características histológicas idénticas a la LCCG pero la diferenciación clínica imagenológica se basa en que es bilateral y tiene una etiología conocida, la cual es la mutación del gen SH3BP2 (cromosoma 4p16.3) por lo que un estudio histopatológico debe complementarse con la clínica y estudio genético.¹²

En la mayoría de reportes se encontró un aumento en la matriz ósea osteoide y recién formada en la región periférica del estroma fibrótico en pacientes mayores de 20 años, en algunos reportes se observó un manguito eosinófilo perivascular (figura 19).

Las células gigantes multinucleadas fueron positivas para la fosfatasa ácida resistente a tartrato y expresaron el receptor de vitronectina.

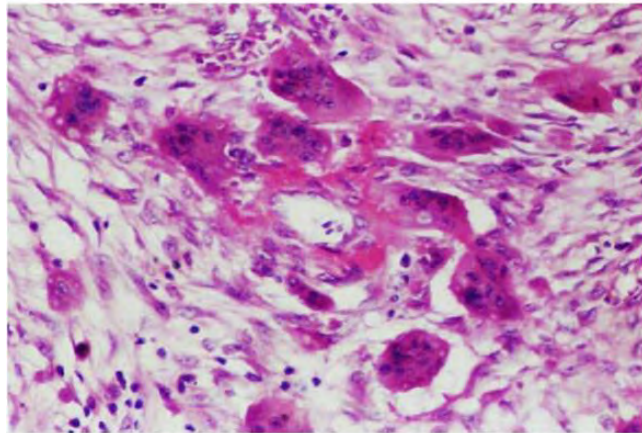


Figura 19 Las células gigantes multinucleadas están dispersos alrededor de los vasos sanguíneos y el colágeno perivascular eosinofílico es visible (hematoxilina y eosina x100).

Un hallazgo inmunohistoquímico en las células gigantes multinucleadas tipo osteoclastos, es que sintetizan la fosfatasa ácida resistente a tartrato, expresando el receptor de vitronectina por lo que reabsorben hueso (figura 20).

Cuando esta característica está ausente, la distinción del granuloma de células gigantes y el tumor de células gigantes debe basarse en aspectos clínicos y radiológicos.

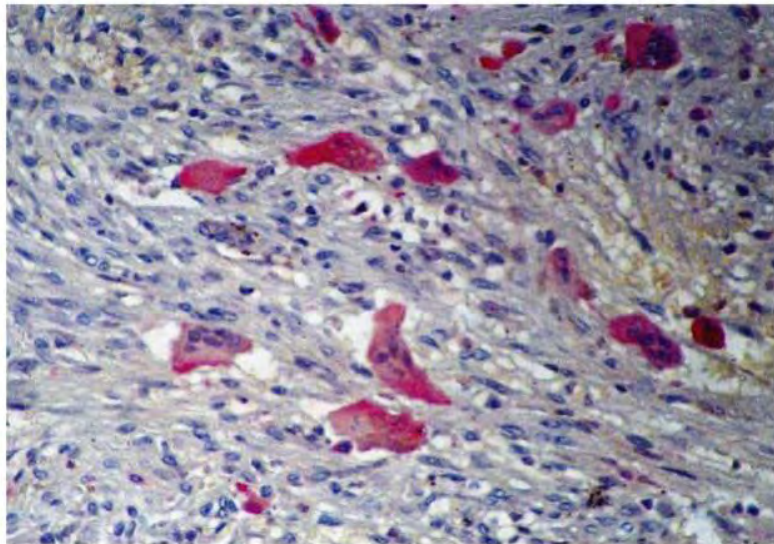


Figura 20 Células gigantes multinucleadas en querubismo positivas a fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP tinción inmunohistoquímica x100).

Existen varias enfermedades que histológicamente presentan lesión central de células gigantes. Los diagnósticos diferenciales histológicos del querubismo son: granuloma central de células gigantes, granuloma periférico y quiste óseo aneurismático, por lo que es importante conocer las características clínicas y radiológicas por las cuales el paciente está cursando para poder dar un diagnóstico definitivo (tabla 6).

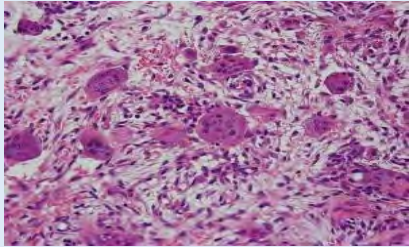
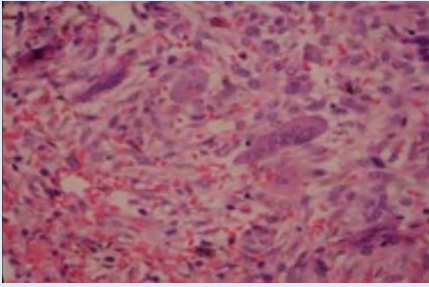
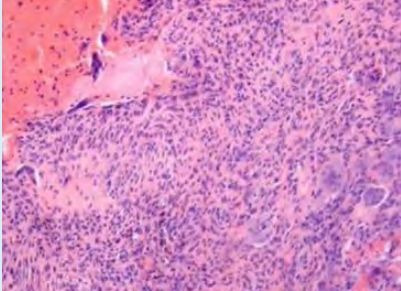
<p>Granuloma Central de Células Gigantes (GCCG)</p>	<p>Se caracteriza por la presencia de múltiples focos hemorrágicos, cúmulos focales de células gigantes, multinucleadas, y en ocasiones trabéculas de hueso inmaduro.</p>	
<p>Granuloma Periférico de Células Gigantes (GPCG)</p>	<p>Proliferación de células gigantes multinucleadas junto a células mesenquimales fusiformes. Se observan figuras mitóticas sobre todo en células mesenquimales. Zonas de ulceración. Hemorragia-Hemosiderina.</p>	
<p>Quiste óseo aneurismático</p>	<p>Células gigantes multinucleadas inmersas en un estroma de tejido celular fibroso que presenta focos de osteoide. Se observa, además, una gruesa cápsula fibrosa con material hemático en su interior.</p>	

Tabla 6 Diagnósticos diferenciales de LCCG

6. HALLAZGOS GENÉTICOS

Relación fenotipo-Genéticos

Fenotipo	Localización	Número MIM	Herencia	Llave de mapeo	Gen	Número MIM de Gen
Querubismo	4p16.3	118400	AD	3	SH3BP2	602104

Tabla 7. Relación fenotipo-genético¹³

6.1 Características fenotípicas

El querubismo se caracteriza por presentar asimetría en el tercio inferior de la cara que comienza alrededor del tercer o cuarto año de vida y progresa hasta los últimos años de la adolescencia. El agrandamiento puede ser exagerado por la ampliación de los ganglios linfáticos submandibulares. Los rayos X revelan cambios quísticos multiloculares en la mandíbula y el maxilar y a menudo en los extremos anteriores de las costillas. Aunque el aumento de volumen clínico por lo general disminuye en la tercera década, los cambios radiográficos comúnmente persisten en la cuarta década. La afección debe diferenciarse de la enfermedad de Caffey en la que la apariencia de los rayos X es diferente y la afectación del esqueleto, por ejemplo, la tibia, está más extendida. Es, como la enfermedad de Caffey, una condición benigna autolimitada.¹³

6.2 Mapeo

Tiziani y colaboradores (1999) y Mangion y colaboradores (1999) asignaron el locus de querubismo en el cromosoma 4p16., utilizando una búsqueda genómica en una familia de tres generaciones. Otras tres familias afectadas con querubismo también fueron genotipificadas y mapeadas en el mismo locus. La puntuación LOD de combinación fue 4,21 en una fracción de recombinación de cero, abarcando un intervalo de aproximadamente 22 cm. Utilizando 2 familias con querubismo demostrado clínicamente, radiológica y/o histológicamente, Mangion y colaboradores también realizaron una búsqueda de vinculación genómica y mapearon el locus al cromosoma 4p16.3, con una puntuación máxima LOD de 5.64. Los recombinantes meióticos críticos restringieron el locus a un intervalo de 3 cm entre D4S127 y el telómero de 4p.

Mediante el análisis de ligamiento y holotipo de 12 familias con querubismo. Ueki y colaboradores (2001) refinó el locus del querubismo a un intervalo de 1,5 Mb entre los marcadores D4S127 y D4S115 en el cromosoma 4p16.¹³

6.3 Genética molecular

Al secuenciar ADNc y ADN genómico de miembros afectados y no afectados de 12 familias con querubismo, Ueki y colaboradores (2001) detectaron mutaciones puntuales que causaron sustituciones de aminoácidos en el gen SH3BP2 (602104,0001-602104,0007). Todas las mutaciones estaban en el exón 9 y afectaban a 3 aminoácidos dentro de una secuencia de 6 aminoácidos (RSPPDG) localizada de 31 a 36 aminoácidos corriente arriba del dominio SH2 y de 205 a 210 aminoácidos corriente abajo del dominio de unión a SH3. Las mutaciones en fueron las más comunes y ocurrieron en 8 familias. Otras mutaciones

dieron como resultado que gly420 se reemplazó por glu o arg y en arg415 se reemplazó por pro o gln: SH3BP2 se encuentra dentro de una región que se elimina con frecuencia en individuos con síndrome de Wolf-Hirschhorn. La haploinsuficiencia de SH3BP2 en individuos con ese síndrome no da como resultado características de querubismo. Este hallazgo y la agrupación de mutaciones de aminoácido sin sentido en SH3BP2 respaldan la hipótesis de que las mutaciones en SH3BP2 conducen a una ganancia de función o actúan de una manera dominante negativa. El inicio de las anomalías del querubismo y sus características restringidas a los órganos pueden estar relacionadas con los procesos de desarrollo dental en los niños, cuando las señales únicas de la mandíbula y el maxilar se transmiten a través de la matriz extracelular, desencadenadas por la erupción de los dientes secundarios.¹³ (Figura 21).

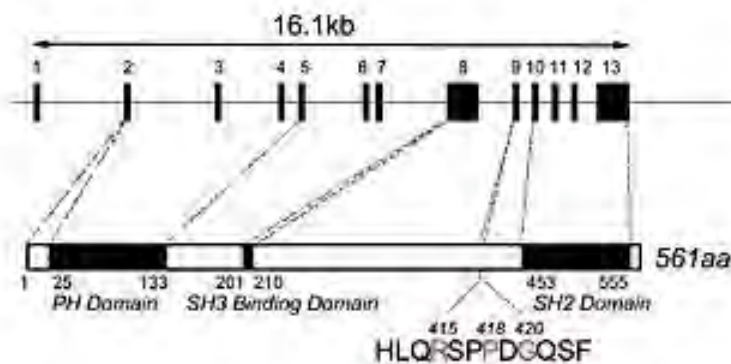


Figura 21. Mapeo genético de querubismo

7. TRATAMIENTO

El tratamiento del querubismo varía entre cada paciente dependiendo de la severidad de las lesiones. Puede ser desde un seguimiento conservador hasta una cirugía más radical según la extensión, las complicaciones, el grado de destrucción y desfiguración causada por la lesión. Es crucial analizar el comportamiento clínico de la lesión para elegir el más apropiado.¹⁴

7.1. Tratamiento conservador

Es el tratamiento más usado ya que como se ha explicado el querubismo tiene un efecto autolimitante que comienza su regresión en la pubertad. Si el paciente no presenta una asimetría notoria, no hay implicaciones dentales u oculares no requerirá tratamiento, ya que se espera la regresión espontánea después de la pubertad. Pero se requiere una fase de observación o seguimiento de cada 2 a 5 años después de que la enfermedad se vuelve inactiva.

7.2 Tratamiento ortodóncico

Se lleva a cabo en pacientes donde la extensión de la enfermedad no es tan severa y generalmente no presenta ninguna deformidad facial. El problema de la pérdida prematura, la ausencia de órganos dentales, retraso en la erupción, se deben de tratar con mantenedores de espacio

La mayoría de los pacientes son o deben ser sometidos a tratamiento de ortodoncia durante el proceso de la enfermedad para corregir la maloclusión y la posición dental conforme se vaya presentando.¹⁴

En un tratamiento conservador, la ortodoncia interceptiva durante las etapas de la enfermedad puede ayudar a cambiar la posición de los dientes retenidos y que no han erupcionado, para mantener una buena oclusión.

Es de suma importancia que el cirujano dentista que lleve el caso y el ortodoncista estén en comunicación para determinar el pronóstico a largo plazo.

7.3 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico no es recomendado hasta que la enfermedad se estabiliza en la pubertad. Sin embargo ha habido algunos casos de intervención quirúrgica en pacientes pediátricos cuando el aumento de volumen daña otras estructuras causando obstrucción nasal, proptosis o deformidad facial. Estos tratamientos van desde legrado, remodelación ósea, liposucción para eliminar tejido fibroso, injertos óseos o una combinación de éstos.

8. CASOS REPORTADOS

Jones (1965)	Fue el primero en describir la entidad, señaló que la falta de signos o historial en cualquiera de los padres no excluye la posibilidad de que uno se vea afectado. En uno de sus casos, el trastorno no se habría descubierto, ni siquiera se sospecharía, si no se hubieran realizado radiografías en la infancia en una búsqueda deliberada de la entidad debido a su presencia en otros miembros de la familia.
Salinas et al. (1965)	Reportaron dos casos de querubismo con lesiones quísticas multiloculares de las costillas además de las de la mandíbula. En uno de los pacientes, la biopsia de las lesiones de la mandíbula y la costilla mostró numerosas células gigantes multinucleadas en el tejido fibroso celular.
Quan et al. (1995)	Describieron el querubismo en asociación con el retraso mental debido al mosaicismo para la expansión y eliminación de la repetición de CGG de FMR1 (309550), es decir, el síndrome de X frágil (300624). Aunque estas fueron probablemente mutaciones independientes. Señalaron las peculiaridades de la herencia del querubismo, que se ha considerado autosómico dominante: el doble de machos se afecta como hembras, y mientras que la penetración en los machos es del 100%, la penetración en las hembras es solo del 50 al 70%.
Tiziani et al. (1999)	Informaron una familia de 3 generaciones, en la que la mandíbula en los hombres se vio afectada más severamente que el maxilar, mientras que en las mujeres el maxilar se vio más severamente afectado. En promedio, el inicio clínico de la enfermedad fue más temprano en las mujeres (5,5 años de edad) que en los hombres (10,6 años de edad). La descripción de la mujer probando de 14 años de edad con aumento de tamaño maxilar que comenzó a la edad de 5 años incluyó ganglios linfáticos submandibulares agrandados.
Stiller et al. (2000)	Informaron tres hombres afectados (un niño, su padre y su abuelo paterno) con querubismo. El niño también tenía craneosinostosis de las suturas sagital y coronal. El padre y el abuelo paterno tenían palpitaciones en los dedos; sin ningún problema cardíaco o pulmonar subyacente que pudiera explicar sus dedos aporreados.

Tabla 8. Casos reportados con aportaciones relevantes.

9. CONCLUSIÓN

El querubismo es una enfermedad descrita desde 1933 por Jones, quien la nombró así por las características físicas que adquieren las personas que lo padecen semejante a la facie típica de los querubines de cuadros renacentistas. Es un agrandamiento bilateral, asintomático que afecta el tercio medio e inferior de la cara. Es diagnosticado en la primera década de vida afectando a hombres más que a mujeres con una penetrancia genética de 100% en hombres y solo 50 a 70% en mujeres. Este crecimiento llega a un cese e inclusive a una regresión en algunos pacientes al entrar en la pubertad.

Al ser una enfermedad que solo afecta principalmente los maxilares, ha sido difícil de ser clasificada; pues algunos autores la siguen catalogando como enfermedad fibro-ósea como el artículo de Mansur Ahmad³ y otros como lesión de células gigantes.

Histológicamente es muy importante diferenciar entidades con células gigantes de los maxilares debido a las grandes similitudes encontradas entre ellas y con frecuencia la LCCG es indistinguible de otras lesiones de este tipo como el Tumor pardo del Hiperparatiroidismo, que cursa con hipercalcemia junto a la presencia de áreas quísticas múltiples en los huesos afectados. El tumor de células gigantes, además de ser casi exclusivo de los huesos largos, no suele evidenciar depósitos de hemosiderina ni formación reactiva del hueso como ocurre en la LCCG. La Lesión Ósea Aneurismática, si bien contiene células gigantes osteoclastoides, presenta distintivamente espacios sanguíneos revestidos por fibroblastos aplanados.

Para que una lesión sea considerada como fibro-ósea debe de existir reemplazamiento de hueso normal con excesiva proliferación de tejido conectivo fibroso con estructuras óseas afuncionales. Una lesión central de

células gigantes es un diagnóstico solamente histológico; se debe descartar de una lesión central aislada, granuloma periférico de células gigantes, una lesión por querubismo, un quiste óseo aneurismático o hiperparatiroidismo, pues todas estas manifiestan las mismas características citológicas.

El diagnóstico de querubismo es en su mayoría clínico, así es que un estudio histológico no puede servir como método único de diagnóstico. Es también importante ayudarnos de estudios imagenológicos para poder dar un diagnóstico definitivo. El primer caso reportado está plasmado en el artículo del doctor W. A Jones “Cherubism, a familial fibrous dysplasia of the jaws” quien definió por primera vez este trastorno como “Enfermedad quística multilocular familiar de los maxilares” publicado en 1950, en el cual observó a tres hermanos que padecían esta enfermedad durante 12 años, reportando su evolución a través de diversos exámenes radiográficos tanto en maxila y mandíbula como en otros huesos, exámenes de sangre, hasta alcanzar los 15,16 y 17 años de edad respectivamente cuando se inició una fase quirúrgica como tratamiento y se siguió el caso 4 años después de sus cirugías.

También es clasificada como una enfermedad genética autosómico dominante, hecho que se mencionó en el artículo de Quan en 1995 en el que señala las peculiaridades de la herencia y lo considerada autosómico dominante así es que el doble de machos se afecta como hembras, y mientras que la penetración en los machos es del 100%, la penetración en las hembras es solo del 50 al 70%.

Ahora sabemos que es causada por una mutación genética en SH3BP2 que está involucrada con los osteoclastos y existe una hiperactividad osteoclástica provocando lesiones líticas que tienen capacidad de expandir coritcales tanto en maxilar como en la mandíbula con crecimiento progresivo, conforme pasa el tiempo y el niño crece es más marcado este

aumento de volumen. Puede afectar sólo el maxilar o solo la mandíbula, o bien incluir los cuatro cuadrantes pronunciando una mayor deformidad del rostro. De igual manera a lo largo del estudio de esta enfermedad han existido muchas clasificaciones basadas en la afectación anatómica ya sea clínica o radiográficamente. La primera clasificación fue en 1976 por Fordyce que se basó la afectación ósea dividiendo a la enfermedad en cuatro grados desde una lesión que se limita al daño único de las ramas mandibulares hasta la existencia de la obliteración de los senos maxilares e invasión de las órbitas. Y la más utilizada hasta la actualidad que es la que desarrolló el doctor Kalantar Motamedi en la cual involucró tanto la implicación anatómica como el comportamiento agresivo de la enfermedad dividiéndola en cinco grados cada uno con sus respectivas clasificaciones.

Cuando se ve afectado el maxilar produce la facies más clásica, por que el crecimiento del maxilar conlleva a que se eleve el piso de la órbita y crea la apariencia de mirar hacia arriba característica del querubismo, cuando son casos más agresivos además de esta característica ocular puede provocar proptosis. Sin embargo es una enfermedad que tiende a tener una estabilidad, aproximadamente en la pubertad deja de expandir las corticales y se estabiliza la enfermedad y es cuando se piensa en un tratamiento pues es hasta este momento en el que se puede ver la totalidad del daño óseo.

La parte osteolítica es muy importante, prácticamente hace que se pierdan los huesos, dependiendo del grado y la severidad de cada paciente va a ser el tratamiento ya sea quirúrgico o terapéutico con el fin de estimular a los osteoblastos y que puedan volver a formar hueso. Por la misma expansión va a causar que se desplacen los dientes y que en algunas ocasiones sobre todo pacientes que están en dentición mixta, el germen puede ser desplazado hacia la parte basal de la mandíbula dando como resultado erupciones retardadas o en su mayoría maloclusión dental.



Como odontólogos tenemos que tener el conocimiento de las características normales de cabeza y cuello en las distintas etapas de la vida, para poder identificar cualquier alteración.

Como se mencionó el querubismo no es una enfermedad que se presenta con frecuencia, pero es indispensable conocer todas las características físicas extra e intraorales, radiográficas e histológicas que se manifiestan en este trastorno, para poder llegar a un diagnóstico certero y dar el tratamiento correcto y oportuno al paciente.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones W.A. Gerrie J. Pritchard j. Cherubism- A familial fibrous Dysplasia of the jaws. *The journal of bone and joint surgery*. 1950 Vol. 32 B. No.3 : 334-347.
2. W.G. Shafer, B.M.Levy, *Tratado de Patología Bucal*. Editorial Interamericana, 4° Edición México, 1995 pág. 429.
3. Mansur A, Laurence G. Fibro-Osseous and Other Lesions of Bone in the Jaws.*Radiol*; 2017 91-104.
4. Brad Neville, Douglas D, Carl A, Angela C. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 4th Edition Elsevier; 2015. p. 587- 589.
5. Organización Panamericana de la Salud Clasificación internacional de enfermedades aplicada a odontología y estomatología. — 3a. ed. Washington, D.C.,OPS, ©1996.
6. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patología bucal: correlaciones clinicopatológicas*. 3a ed. México, McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 431.
7. López Haro M, Picco Díaz I, Lagunes López M. Querubismo, revisión de la literatura y reporte de un caso clínico. *Asociación Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial, Colegio Mexicano de Cirugía Bucal y Maxilofacial, A.C.* Vol.12, Núm 3, 2016. pp.86-92.
8. Virgine Prod, Laurent B, Nicholas D, Aude M. Cherubism allele heterozygosity amplifies microbe-induced inflammatory responses in murine macrophages. *J Clin Invest*. Apr 1; 125 (4): 1396-1400.
9. Mehemet H, Mübeccel A, Handan A, Ahamet M. Cherubism: an unusual cause of bilateral mandibular swellings. *European Journal of Radiology Extra* 49 (2004) 11-15.

10. Textbook of Oral Medicine Oral Diagnosis and Oral Radiology. Second Edition. Elsevier; 2013. p. 580-581.
11. Liceága C, Pérez A. Lesión central de células gigantes: reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista ADM 2015; 72 (1): 48-53.
12. X.-M. Meng, S.-F. Yu: Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism. Int. Joral Maxillofac. Surg. 2005; 34: 350- 356.
13. <http://omim.org/entry/118400>
14. Chung Hk. Nada MS. Jeryl D. Sherif G. Mark W. The surgical and orthodontic management of cherubism in a growing child. Journal of Cranio-Maxillo- Facial Surgery 40 (2012) 229 -233.
15. Carvalho V, Perdigao P, Pimenta F, Alenar de Souza P, Gomez R. Anovel mutation of the SH3BP2 gene in an aggressive case of cherubism. Oral Oncology (2008) 44, 153-155.
16. Mukherjee P, Wang C, Chen I-Ping, Olsen B, Ukei Y. cherubism gene Sh3bp2 is important for optimal bone formation, and function. American Journal of Orthodontics and dentofacial Orthopedics Volume 138, Number 2.
17. Idowu B, Thomas G, Ferow R, diss T, Flanagan A. Mutations in SH3BP2, the cherubism gene, were not detected in central or peripheral giant cell tumours of the jaw. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 46 (2008) 229- 230.
18. Teixeira R, Horz H, Dmante J, Garlet G, Santos C, Nogueira L. SH3BP2-encoding exons involved in cherubism are not associated with central giant cell granuloma. International Journal of Oral and Maxillofacial surgery (2011) 40:851-855.

19. Hyckel P, Berndt A, Schleier P, Clement J, Beensen V, Peters H, Kosmehl. Cherubism – new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences. *Journal of Cranio- Maxillofacial Surgery* (2005) 33, 61-68.
20. Yoshitaka T, Mukai T, Reichenberg E, Ueki Y. Enhanced TLR- MYD88 Signaling Stimulates Autoinflammation in SH3BP2 Cherubism mice and Defines the Etiology of Cherubism. *Cell Reports* 8 (2014) 1752-1766.
21. Kadlub N, Sessiecq Q, Dainese L. Defending a new aggressiveness classification and using NFATc1 localization as a prognostic factor in cherubism. *Human Pathology* (2016) 58, 62- 71.
22. Chomette G, Auriol M, Guilbert F, Vaillant J. Cherubism Histo-enzymological and ultrastructural study. *Int. journal Oral Maxillofac. Surg* 1998; 17: 2019-223.
23. Suárez- Obando F, Viasus M. querubismo, un caso clínico. *Revista chilena de Pediatría*, 2009; 8 (1): 65-69.
24. Lietman S, Kalinchinko N, Deng X, Kohanski R, Leviene. Identification of a novel mutation of SH3BP2 in cherubism and demonstration that SH3BP2 mutations lead to increased NFAT activation *Hum Mutat* 2006: 27: 717-718.
25. Flanagan A, Nui B, Tinkler S, Horton M, Williams D, Chambers T. The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaws are osteoclasts *Cancer* 1988: 278: 7146-7153.
26. Barbería E. *Odontopediatría*. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2002.
27. McDonald R, Avery D. *Odontología pediátrica y del adolescente*. 6ª ed. Madrid: Mosby/Doyma; 1995.
28. Escobar F. *Odontología pediátrica*. 2ª ed. Caracas: AMOLCA; 2004.
29. Yamaguchi T, Dorfman H. Cherubism: clinicopathologic features. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 350-353.



30. Regezi JA, Sciubba J. Oral pathology: clinical- pathologic 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunder; 1993. P. 469-71.
- 31.Colombo F, Cursiefn C, Neukam F, Holbach L. Orbital involvement in cherubism. Ophthalmology 2001; 108 (10): 1884-8.
32. National Human Genome Research Institute www.genome.gov

ANEXOS

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de Fordyce.

Tabla 2. Clasificación de Arnott.

Tabla 3. Clasificación de Kalantar Motamedi.

Tabla 4. Características clínicas.

Tabla 5. Clasificación según los hallazgos radiográficos Sward y Hankey

Tabla 6. Enfermedades que presentan lesiones de células gigantes

Tabla 7. Relación fenotipo-genético

Tabla 8. Reporte de casos

Índice de figuras

Figura 1. Querubines de Rafael Sanzio.

Figura 2. Los tres hermanos en los que W.A Jones describe por primera vez la enfermedad en 1931. Jones W.A. Gerrie J. Pritchard J. Cherubism- Afamilial fibrous displasia of the jaws. The journal of bone and joint surgery. 1950; 32: 335.

Figura 3. Los tres hermanos en 1947, tres años después de las cirugías. Jones W.A. Gerrie J. Pritchard J. Cherubism- Afamilial fibrous displasia of the jaws. The journal of bone and joint surgery. 1950; 32: 343.

Figura 4. Niña que muestra la facie típica de querubín resultante de las lesiones expansivas bilaterales en mandíbula y maxila. Neville B. Damm D. Allen C. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th Edition Elsevier; 2015. p. 587.

Figura 5. Displasia fibrosa de los maxilares. Se puede observar una masa expansiva del maxilar izquierdo en una mujer de 45 años. Neville B. Damm D. Allen C. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th Edition Elsevier; 2015. p. 593.

Figura 6. Displasia fibrosa de los maxilares. Radiografía panorámica en la que se observa la lesión radiopaca que tiene la apariencia clásica de "vidrio esmerilado". Neville B. Damm D. Allen C. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th Edition Elsevier; 2015. p. 593.

Figura 7. Granuloma central de células gigantes. Se observa una masa azul-púrpura, ulcerada en la cresta alveolar anterior. . Neville B. Damm D. Allen C. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th Edition Elsevier; 2015. p. 585.

Figura 8. Granuloma central de células gigantes. Radiografía oclusal que muestra una lesión radiolúcida con expansión cortical. Neville B. Damm D. Allen C. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th Edition Elsevier; 2015. p. 585.

Figura 9. Tumor pardo asociado al hiperparatiroidismo. Imagen clínica que muestra una marcada asimetría facial debido a la lesión. Delgado-Azañero WA, Silva-Toro JL, Cabrera-Gómez EA. Tumor pardo parasinfisiario en paciente con enfermedad renal crónica terminal: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Estomatol Herediana. 2011; 21(4):219-22.

Figura 10. Tumor pardo asociado al hiperparatiroidismo. Imagen clínica que muestra una marcada asimetría facial debido a la lesión. Delgado-Azañero WA, Silva-Toro JL, Cabrera-Gómez EA. Tumor pardo parasinfisiario en paciente con enfermedad renal crónica terminal: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Estomatol Herediana. 2011; 21(4):219-22.

Figura 11. Tumor pardo asociado al hiperparatiroidismo. Radiografía panorámica donde se observa: pérdida de la lámina dura de los dientes, alteraciones del trabeculado óseo en ambos maxilares, imagen radiolúcida redondeada con patrón de panal de abejas. Delgado-Azañero WA, Silva-Toro JL, Cabrera-Gómez EA. Tumor pardo parasinfisiario en paciente con enfermedad renal crónica terminal: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Estomatol Herediana. 2011; 21(4):219-22.

Figura 12. Fotografías de un niño de siete años de edad, en donde se observa aumento de volumen en región maxilar y mandibular desde diferentes perspectivas, dicho aumento de volumen es mayor del lado derecho. López Haro M. Picco Díaz M. Lagunes M. Querubismo, revisión de la literatura y reporte de un caso clínico. Asociación Mexicana de cirugía bucal y Maxilofacial, colegio Mexicano de cirugía Bucal y Maxilofacial, A.C. Vol.12, Núm 3. 2016 pp 86-92.

Figura 13. Fotografías intraorales en las que se muestra retraso de la erupción de órganos dentarios permanentes y el aumento de volumen en proceso alveolar mandibular con malposición dental. López H M. Picco DM. Lagunes M. Querubismo, revisión de la literatura y reporte de un caso clínico. Asociación Mexicana de cirugía bucal y Maxilofacial, colegio Mexicano de cirugía Bucal y Maxilofacial, A.C. Vol.12, Núm 3. 2016 pp 86-92.

Figura 14. Radiografía panorámica de querubismo

Figura 15. Tomografía axial computarizada en la que se observa expansión bilateral de corticales en mandíbula. Mansur A, Laurence G. Fibro-Osseous and Other Lesions of Bone in the Jaws. Radiol; 2017 91-104.

Figura 16. Vista posterior de reconstrucción 3D en la que se observa aumento de volumen de manera simétrica. Mehemet H, Mübeccel A, Handan A, Ahamet M. Cherubism: an unusual cause of bilateral mandibular swellings. European Journal of Radiology Extra 49 (2004) 11-15.

Figura 17. Resonancia magnética donde se observa las lesiones en tejidos blandos que involucran la mandíbula bilateralmente. Mehemet H, Mübeccel A, Handan A, Ahamet M. Cherubism: an unusual cause of bilateral mandibular swellings. European Journal of Radiology Extra 49 (2004) 11-15.

Figura 18. Imagen histológica de células gigantes multinucleadas diseminadas en el estroma fibroso vascular. Matriz osteoide recién formada (hematoxilina y eosina x20). Figura 17. Imagen histológica de células gigantes multinucleadas. X.-M. Meng, S.-F. Yu: Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism. Int. J Oral Maxillofac. Surg. 2005; 34: 350- 356.

Figura 19. Las células gigantes multinucleadas están diseminadas en el estroma fibroso vascular. osteoide y matriz ósea recién formada son visibles (hematoxilina y eosina x20). X.-M. Meng, S.-F. Yu: Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism. Int. J Oral Maxillofac. Surg. 2005; 34: 350- 356.

Figura 20. Células gigantes multinucleadas en querubismo positivas a fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP tinción inmunohistoquímica x100). X.-M. Meng, S.-F. Yu: Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism. Int. J Oral Maxillofac. Surg. 2005; 34: 350- 356.

Figura 21. Mapeo genético de querubismo. Ueki Y, Tiziani V. Mutations in the gene encoding c-Abl- binding protein SH3BP2 cause cherubism. Nature Genetics volume 28, (2001)125-126.

GLOSARIO

Cromosoma: es un paquete ordenado de ADN que se encuentra en el núcleo de la célula. Los diferentes organismos tienen diferentes números de cromosomas. Los humanos tenemos 23 pares de cromosomas - 22 pares autosómicos, y un par de cromosomas sexuales, X e Y. Cada progenitor contribuye con un cromosoma de su par de autosomas y uno del par sexual, de manera que la descendencia obtenga la mitad de sus cromosomas de su madre y la mitad de su padre.

Locus: es el lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN, como su dirección genética. El plural de locus es "loci".

Telómero: es el final de un cromosoma. Los telómeros son secuencias repetitivas de ADN no codificante del cromosoma que protegen de cualquier daño. Cada vez que una célula se divide, los telómeros se acortan. Con el tiempo, los telómeros se vuelven tan cortos que la célula ya no puede dividirse.

Mapeo: es el proceso de elaborar representaciones esquemáticas catalogando los genes y otras características de los cromosomas mostrando su ubicación relativa. Los mapas citogenéticos se hacen mediante microfotografías de cromosomas teñidos para revelar variaciones estructurales. Los mapas genéticos utilizan la técnica del ligamiento para estimar la ubicación relativa de los genes. Los mapas físicos, hechos mediante la tecnología del ADN recombinante (ADNr), muestran la ubicación física real de los puntos de referencia a lo largo de un cromosoma.

Aminoácidos: son un conjunto de 20 tipos distintos de moléculas y constituyen las piezas básicas para construir proteínas. Las proteínas constan de una o más cadenas de aminoácidos; estas cadenas se llaman polipéptidos. La secuencia de la cadena de aminoácidos determinará cómo se pliega tridimensionalmente el polipéptido, pues la forma que adquiere es muy importante para que sea biológicamente activo. De forma general, la secuencia de aminoácidos que forma una proteína está codificada en un gen.

Código genético: son las instrucciones que le dicen a la célula cómo hacer una proteína específica. A, T, C y G, son las "letras" del código del ADN; representan los compuestos químicos adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G), respectivamente, que constituyen las bases de nucleótidos del ADN. El código para cada gen combina los cuatro compuestos químicos de

diferentes maneras para formar "palabras" de tres letras las cuales especifican qué aminoácidos se necesitan en cada paso de la síntesis de una proteína.

Puntuación LOD: LOD significa "logaritmo de las probabilidades." En genética, la puntuación LOD es una estimación estadística de que si dos genes, o un gen y el gen de una enfermedad, es probable que se encuentren uno cerca del otro en un cromosoma y por lo tanto es probable que sean heredados juntos. Una puntuación LOD de 3 o mayor significa que dos genes se encuentran cerca uno del otro en el cromosoma. En términos de su significado, una puntuación LOD de 3 significa que las probabilidades de que los dos genes estén ligados son de so mil a uno, y por lo tanto se heredan juntos.

Mutación genética: se define como cambio permanente del AND. Las mutaciones que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y dan lugar a trastornos hereditarios.

Herencia dominante: se manifiestan en estado heterocigoto, de forma que al menos un progenitor del caso índice suele estar afectado; se afectan tanto hombres como mujeres. Cuando una persona afectada tiene descendencia con una no afectada, cada uno de sus hijos tienen una probabilidad del 50% de sufrir la enfermedad.

Mutación en el cambio de sentido: una mutación en el cambio de sentido de lectura se produce cuando el cambio de un solo par de bases da lugar a la sustitución de un aminoácido en la proteína resultante. Esta sustitución de un aminoácido puede no tener ningún efecto, o puede dar lugar a una proteína no funcional.

Mutación puntual: se produce cuando se altera un solo par de bases. Las mutaciones puntuales pueden tener uno de los tres efectos siguientes. En primer lugar, la sustitución de una base puede ser una mutación silenciosa o sea, el codón alterado produce el mismo aminoácido. En segundo lugar, la sustitución de base puede ser una mutación sin sentido en que el codón alterado da lugar a un aminoácido diferente. En tercer lugar, la sustitución de una base puede producir una mutación sin sentido y el codón alterado puede corresponder a una señal de terminación.