



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE SOTO.
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

T E S I S A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANO DENTISTA

Presenta

LUIS OCTAVIO HERNÁNDEZ SÁNCHEZ

DIRECTORA: MTRA. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'No Bo' followed by a stylized signature.

MÉXICO, D. F.

2005

m. 342973

INDICE.....	PÁGINAS
I. Introducción.....	4
II. Genética.....	5
III. Antecedentes.....	6
IV. Cromosoma.....	14
V. Gen.....	16
VI. ADN.....	17
VII. Mutación.....	19
VIII. Herencia Mendeliana.....	22
IX. Herencia Mitocondrial.....	25
X. Herencia Poligénica.....	26
XI. Antecedentes del Síndrome de Sotos.....	27
XII. Etiología.....	29
XIII. Características Generales.....	29
XIV. Características Craneofaciales.....	30

XV. Diagnóstico.....	31
XVI. Diagnósticos Diferenciales.....	32
XVII. Pronóstico.....	33
XVIII. Caso Clínico.....	34
XIX. Discusión.....	38
XX. Conclusiones.....	39
XXI. Referencias.....	39

INDICE DE FIGURAS

PÁGINA

Figura 1. Mendel Gregor (1822-1884).....	8
Figura 2. Guisantes (<i>Bisum sativum</i>).....	10
Figura 3. Microfotografía de células falciformes.....	12
Figura 4. Paciente con facies características del síndrome de Down.....	13
Figura 5. Decodificación de los cromosomas.....	14
Figura 6. Cariotipo humano del sexo femenino y masculino.....	15
Figura 7. Representación del gen.....	16
Figura 8. Molécula de ADN en el que se observa la polaridad.....	17
Figura 9. Modelo de la doble hélice propuesto por Watson y Crick.....	18
Figura 10. Esquema del apareamiento de las bases nitrogenadas.....	19
Figura 11. Paciente expuesto a radiaciones X.....	21

INDICE DE FOTOS

Foto 1. Aspecto general de la paciente con Síndrome de Sotos.....	35
Foto 2. Observamos el frontal prominente, la implantación alta del cabello y la hipoplásia del tercio medio facial.....	35
Foto 3. Pliegues anormales de las manos de la misma paciente.....	36
Foto 4. Muestra la postura anormal de la paciente.....	36
Foto 5. Imagen intraoral se observa el apéndice del frenillo superior.....	37
Foto 6. Imagen intraoral muestra mordida abierta y clase Angle tipo I.....	37



INTRODUCCIÓN

Los profesionistas de la salud bucal a nivel mundial, durante los últimos años han enfocado gran parte de sus esfuerzos en la investigación hacia la biología celular y molecular.

Esto ha permitido el desarrollo de avances importantes en el conocimiento de diversas enfermedades bucales que a diario se enfrentan, como la caries dental, la enfermedad periodontal y las múltiples enfermedades bucales. Es claro que en la medida en que se obtengan resultados cada vez más alentadores, mejorarán los protocolos de tratamiento con la posibilidad para el paciente de tener pronósticos con un mayor rango de éxito.

El odontólogo del nuevo siglo debe tener la capacidad de manejar una serie de alternativas y tratamientos novedosos en el marco de la genética, de las cuales, algunas ya son prácticamente una realidad en el manejo médico de otro tipo de patologías, para ofrecerles a sus pacientes siempre la mejor alternativa, acorde con los avances científicos mundiales asociados a la problemática en salud bucal que a diario enfrenta el odontólogo en la actualidad.

Genética

La ciencia que estudia la herencia biológica se llama genética, termino que deriva de la palabra gen que significa "llegar a ser".¹

Se encarga de examinar todas aquellas características que el hombre hereda, tanto físicas como mentales, normales y anormales. Se ocupa de todas las propiedades comunes a los seres humanos que lo distinguen de los otros seres vivos, así como de las que caracterizan sólo a ciertos grupos de hombres, a algunas familias o a determinados individuos.¹

Los resultados y las conclusiones a que se llega en la investigación genética en otros organismos se basan generalmente en la observación de varias generaciones, pero en la especie humana el tiempo que transcurre entre una generación y otra es muy largo. Muchas de las características hereditarias se analizan investigando un gran número de descendientes en cada generación, en el hombre, aun en las familias consideradas numerosas, la progenie es escasa lo que dificulta el análisis estadístico apropiado.¹

Hipócrates 400 años a.C. creía que el material reproductivo (semen) se formaba de todas las partes del cuerpo y que las características se transmitían directamente. Esta teoría posteriormente llamada "pangénesis", aceptaba que tanto las partes sanas como las enfermas del cuerpo contribuían a la formación del semen. ¹

Aristóteles 350 años a.C. él decía que el semen no derivaba de todas las partes del cuerpo, sino que se formaba de sustancias nutrientes las que en su camino a diferentes partes del organismo, se desviaban hacia el sendero reproductivo. Creía que la madre proporcionaba la materia prima y el padre algo que definía la forma que tendría el embrión. ¹

Maupertuis Pierre-Louis en 1752 consigno que la anomalía era transmitida tanto por el padre como por la madre. ¹

Knight Andrew en 1799 y Goss Jhon en 1824 trabajaron con el guisante comestible "*pisum sativum*", la misma planta que uso posteriormente con tanto éxito Gregorio Mendel, pero ellos no cuantificaron el número de las dos variantes de guisantes. ¹

Darwin en 1859 con sus conceptos sobre la evolución de las especies por selección natural que constan de dos fases; en la primera fase se produce variabilidad en cada generación, mientras que en una segunda fase se produce la selección a través de la supervivencia. ¹

La segunda fase de selección, está basada en las observaciones que mantuvo sobre la reproducción de distintas especies, las cuales siendo abundantes se mantenían en equilibrio a través de las generaciones, este hecho implica que muchos individuos mueren a temprana edad.¹

La razón de la muerte a edad temprana tiene su respuesta en, las diferencias existentes entre los descendientes de una misma especie, que se han adaptado diversamente al hábitat donde han nacido, luchan entre sí por la propia existencia; los más aptos sobrevivirán, y heredaran posteriormente a sus hijos esas características de fortaleza; el proceso se repetirá en cada generación.¹

En 1865 la genética humana se inicia con dos paradigmas:

La aplicación de los métodos estadísticos a los hechos biológicos o sea la biometría o biométrica introducida por Francis Galton y el paradigma mendeliano.¹

Con Francis Galton la investigación en genética humana empezó con metas e intenciones indiscutiblemente eugenésicas y lo llevaron poco a poco a la idea de mejorar la calidad de la especie humana por medio de apareamientos conscientemente seleccionados (eugenesia positiva). Las consecuencias de ese pensamiento utópico se vivieron dramáticamente en el tiempo de la Alemania nazi.¹

En 1865, Mendel G. presentó los resultados originales de sus experimentos ante la Asociación de Ciencias Naturales en Brün y los publica bajo el título "Experimentos en la hibridación de las plantas" (chícharos de jardín).² Gracias a ellos se le considera "el padre de la genética" (Figura 1). Éstos fueron realizados con guisantes (*Bisum sativum*) chícharos (Figura 2), en un monasterio al mismo tiempo que trabajaba como profesor sustituto. Las conclusiones a las que llegó constituyen la base de la ciencia genética moderna.²



Figura 1. Mendel G. (1822-1884) es considerado "el padre de la genética".

Primera ley de Mendel

Mendel estudio algunas características bien definidas y contrastantes en la progenie de los guisantes de jardín. Por ejemplo, las semillas podían ser amarillas o verdes y de superficie redonda o rugosa.²

Cuando una cepa pura de semillas amarillas se cruzaba con una cepa

también pura de semillas verdes, en la primera generación filial (progenie F1) todas las semillas eran amarillas. Si los miembros de esa progenie F1 se cruzaban entre sí, en la segunda generación filial (F2) se obtenían guisantes con semillas amarillas y guisantes con semillas de color verde en una proporción de 3 a 1. Mendel repitió los mismos experimentos en múltiples ocasiones y con diferentes características y siempre obtuvo resultados semejantes, por lo que concluyó que las características que se heredan así deben de ser dadas por un par de factores que son los que ahora se conocen como genes.²

Una de las características (el color amarillo) es dominante sobre la otra ya que todos los miembros de F1 la muestran. El hecho de que ambas características se observen en la progenie F2, es decir que reaparezcan las semillas verdes, quiere decir que el par de genes que determinan una característica se separan, hay segregación de los mismos en la gametogénesis y cada uno de ellos va a una de los dos gametos resultantes de ese proceso. Esta es la primera ley de Mendel o ley de la segregación de los alelos.²

Segunda ley de Mendel

Posteriormente Mendel hizo una serie de experimentos en los que cruzó cepas puras que diferían en dos características bien definidas: cepas de semillas redondas y amarillas las cruzó con cepas de semillas rugosas y verdes. En estos experimentos se obtenía en la generación F1 sólo semillas con las dos características dominantes, en este caso redondas y amarillas. En la generación F2 se observaban cuatro combinaciones:

las dos originales redondas y amarillas, y rugosas y verdes en una

proporción de 9 a 1 y dos nuevas combinaciones, rugosas y amarillas y redondas y verdes en una proporción de 3 a 3. Estos experimentos demostraban que los pares de genes que determinaban diferentes características se separan o segregan "independientemente" unos de otros en la gametogénesis lo cual constituye la segunda ley de Mendel o de la segregación independiente. ²



Figura2. Guisantes (*Pisum sativum*) chicharos.

Mendel formuló el concepto de gen, aunque el lo llamó "factor" y desde entonces hasta nuestros días, con la biología molecular, el estudio de la genética es gobernado y dirigido por el análisis de el gen. ¹

En 1869 Friedrich Miescher, descubrió el ADN y el observo que un material extraído de células de la pus, y de núcleos celulares, era químicamente diferente de las proteínas, tanto en su contenido en fósforo orgánico como en su resistencia a la destrucción por enzimas proteolíticas. Durante los siguientes 85 años se desarrollaron nuevas metodologías para la purificación del ADN, para establecer la naturaleza de sus componentes químicos y de las relaciones entre ellos. ^{1,3}

Estas investigaciones culminaron con la identificación de la unidad estructural básica del ADN: un azúcar fosforilado, la desoxirribosa fosfato unido a una base nitrogenada.³

En 1883 Wilhelm Roux había postulado que los cromosomas ubicados dentro del núcleo eran los portadores de los factores hereditarios. El único modelo que pudo concebir para explicar los resultados genéticos que había obtenido, representaba objetos ordenados en una hilera y duplicados exactamente. Por lo tanto ligar el mecanismo de la transmisión de genes de una célula a otra sugirió que los núcleos debían poseer estructuras parecidas a cuentas que se ordenaban y se duplicaban. Las partes constituyentes del núcleo que parecían más susceptibles de contener a los genes y cumplir con estos requisitos eran los cromosomas.¹

En 1900, Landsteiner Karl descubre los grupos sanguíneos ABO y once años después Von Duengern y Hirshfeld deducen que son hereditarios.¹

En 1902 Archibald Garrod publicó "La incidencia de la alcaptonuria": un estudio de la individualidad química que constituye el primer ejemplo de lo que hoy todavía se llama errores innatos del metabolismo.¹

En 1924 Bernstein demuestra que los grupos sanguíneos ABO forman parte de un sistema de múltiples alelos en un solo locus.¹

Después de la Segunda Guerra Mundial la genética humana avanza vertiginosamente por el perfeccionamiento de de las técnicas citológicas y bioquímicas.¹

En 1949 Pauling Linus demuestra que la "anemia de células falciformes" (Figura 3) es una enfermedad molecular, hallazgo clave que abre y amplía la investigación en esa área. Se establece que el código genético es prácticamente el mismo para todos los seres vivos.¹



Figura 3. Microfotografía de glóbulos rojos que muestra las células falciformes.

En 1956 Tjio y Levan establecen en células obtenidas por cultivo de tejido pulmonar fetal que el número normal de cromosomas de la especie humana es de 23 pares.¹

En 1959 Lejeune demuestra que un tipo de retraso mental era producido por una alteración en el número de cromosomas, correspondiente a un cromosoma más en el par 21 (trisomía 21) (Figura 4). El término Síndrome de Down se tomó del Dr. John Langdon Down, quien fue el que describió por vez primera esta condición en 1866.^{1,4}



Figura 4. Paciente con facies características del Síndrome de Down.

En 1969, se abre un nuevo espacio en la genética médica: el análisis cromosómico prenatal (diagnóstico prenatal).¹

En octubre de 1990 se inicia el proyecto internacional del genoma humano, el cual tuvo por objetivo localizar el sitio y número que ocupa cada uno de los genes en cada cromosoma, así como obtener la secuencia de los tres mil millones de pares de bases que integran el genoma humano.⁵

El 6 de abril del 2003 se termino de secuenciar el genoma humano (30 mil genes aproximadamente) (figura 5).⁵

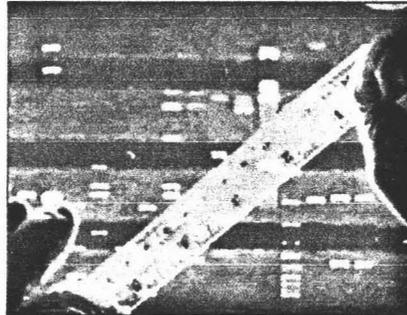


Figura 5. Decodificación de los cromosomas.

Actualmente la investigación básica en genética humana la realizan una gran variedad de profesionistas cómo biólogos celulares y moleculares, bioquímicos entre otros.¹

Cromosoma

Los cromosomas son cuerpos nucleoproteicos observables por microscopio, están formados por ADN unido a proteínas, principalmente histonas, constituidos por una matriz o filamento elemental, cromatina y nucleosomas.²

Transportan a los genes que se encuentran dispuestos en una forma lineal. Cada especie posee un número cromosómico característico.²

El 6 de abril del 2003 se termino de secuenciar el genoma humano (30 mil genes aproximadamente) (figura 5).⁵

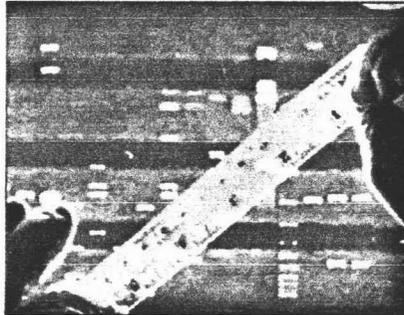


Figura 5. Decodificación de los cromosomas.

Actualmente la investigación básica en genética humana la realizan una gran variedad de profesionistas cómo biólogos celulares y moleculares, bioquímicos entre otros.¹

Cromosoma

Los cromosomas son cuerpos nucleoproteicos observables por microscopio, están formados por ADN unido a proteínas, principalmente histonas, constituidos por una matriz o filamento elemental, cromatina y nucleosomas.²

Transportan a los genes que se encuentran dispuestos en una forma lineal. Cada especie posee un número cromosómico característico.²

El número normal de cromosomas de la especie humana es de 46 que se agrupan en 23 pares, un miembro del par es de origen paterno y el otro de origen materno, 22 pares son autosomas y 1 par, son cromosomas sexuales o gonosomas (X X, sexo femenino, X Y sexo masculino)(Figura 6). Los cromosomas que forman un par se dice que son homólogos.²

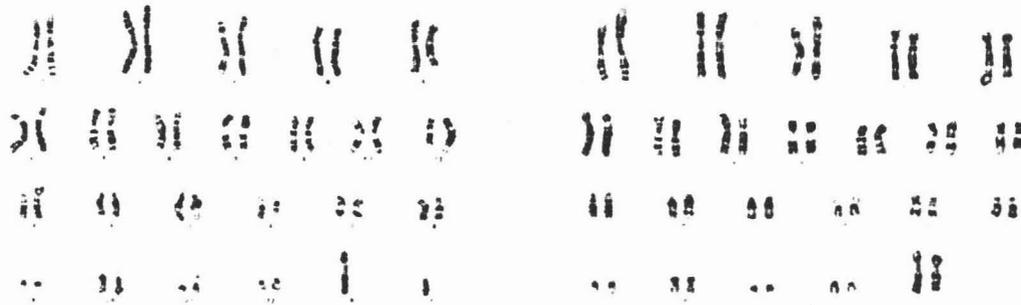


Figura 6. Cariotipo humano del sexo masculino y cariotipo humano del sexo femenino.

En la mujer el par de gonosomas está formado por dos cromosomas X; en el varón son desiguales, uno es el cromosoma X y el otro el cromosoma Y, por lo que se dice que el varón es hemicigoto.¹

La información genética contenida en los cromosomas se transmite a las células hijas en dos circunstancias distintas:

Una de ellas es la que se produce siempre que una célula somática (célula no germinativa) se divide, este proceso se denomina mitosis, transmite copias idénticas de cada gen a las células hijas y, de esta forma, mantiene una carga genética uniforme en todas las células de un individuo determinado.¹

La otra circunstancia prevalece cuando la información genética debe transmitirse de un individuo a su descendencia. Este proceso, denominado meiosis produce células germinales (óvulos y espermatozoides) que poseen una sola copia de cada cromosoma parenteral, lo que permite que se produzcan nuevas combinaciones de cromosomas.¹

Gen

Un gen se puede definir como la unidad de la información genética que controla la síntesis de un polipéptido o de una molécula de ARN (Figura 7).⁶

Es considerado como la unidad de almacenamiento de información y unidad de herencia al transmitir esa información a la descendencia. Los genes están localizados en los cromosomas en el núcleo celular y se disponen en línea a lo largo de cada uno de los cromosomas. Cada gen ocupa en el cromosoma una posición determinada llamada locus. El conjunto de genes de una especie se denomina genoma.⁷

Cuando ambos alelos (genes) son iguales entre sí se dice que el individuo es homocigoto para ese par de genes y cuando son diferentes se le llama heterocigoto.¹



Figura 7. Representación del gen.

La otra circunstancia prevalece cuando la información genética debe transmitirse de un individuo a su descendencia. Este proceso, denominado meiosis produce células germinales (óvulos y espermatozoides) que poseen una sola copia de cada cromosoma parenteral, lo que permite que se produzcan nuevas combinaciones de cromosomas. ¹

Gen

Un gen se puede definir como la unidad de la información genética que controla la síntesis de un polipéptido o de una molécula de ARN (Figura 7).⁶

Es considerado como la unidad de almacenamiento de información y unidad de herencia al transmitir esa información a la descendencia. Los genes están localizados en los cromosomas en el núcleo celular y se disponen en línea a lo largo de cada uno de los cromosomas. Cada gen ocupa en el cromosoma una posición determinada llamada locus. El conjunto de genes de una especie se denomina genoma.⁷

Cuando ambos alelos (genes) son iguales entre sí se dice que el individuo es homocigoto para ese par de genes y cuando son diferentes se le llama heterocigoto. ¹



Figura 7. Representación del gen.

ADN

Las moléculas de ADN y ARN están constituidas por cadenas de polinucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster y cada nucleótido consta de una base nitrogenada, un azúcar y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas son anillos aromáticos heterocíclicos, la adenina (A) y la guanina (G) son purinas, mientras que la citosina (C), la timina (T) y el uracilo (U) son pirimidinas. Las cuatro primeras se encuentran en el ADN y en el ARN la timina es reemplazada por el uracilo. Las bases nitrogenadas se unen con una pentosa formando un nucleósido. En el ADN el azúcar es la desoxirribosa y en el ARN es la ribosa, en la cual el grupo hidroxilo de la posición 2' se encuentra sustituido por un hidrógeno. Los átomos de los anillos de las pentosas se designan con números primos para distinguirlos de los de las bases. Los nucleótidos se originan por la unión de un grupo fosfato a cada nucleósido en el carbono 5' del azúcar. Para formar una cadena de polinucleótidos, el grupo 5'-fosfato de un nucleótido se une de manera covalente formando un enlace fosfodiéster con el grupo 3'-hidroxilo de la pentosa de otro nucleótido. Una cadena de polinucleótidos tendrá un grupo 5'-fosfato libre en un extremo y un grupo 3'-hidroxilo libre en el otro. Esto permite determinar la polaridad de la molécula que puede ir de 5'---3' o de 3'--5' (Figura 8).⁶

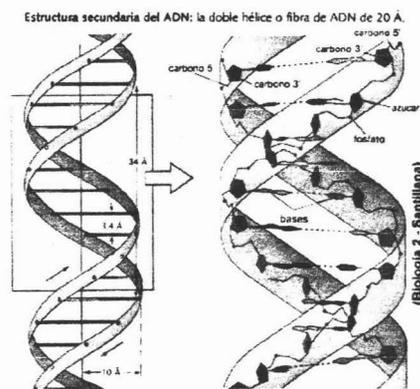


Figura 8. Molécula de ADN en el que se observa la polaridad 5'---3', 3'--5'.

En el modelo de la doble hélice propuesto por Watson y Crick, la molécula de ADN está constituida por dos cadenas de polinucleótidos con polaridades opuestas, antiparalelas. Los azúcares y grupos fosfato quedan en el exterior de la molécula, formando un polianión debido a las cargas negativas de los grupos fosfato. Las bases estructurales planas hidrófobas que quedan en el interior de la hélice, orientadas de manera perpendicular respecto a un eje central imaginario de la molécula del ADN (Figura 9).⁶

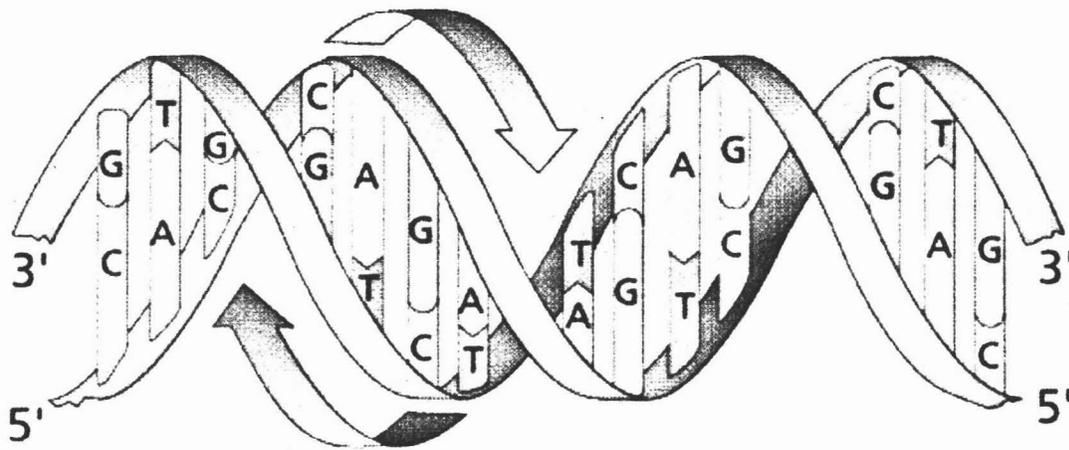


Figura 9. Modelo de la doble hélice del ADN propuesto por Watson y Crick.

Las cadenas se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas. La manera en que se aparean las bases de las cadenas opuestas es por complementariedad, es decir, la adenina (A) siempre se une con la timina (T) por medio de dos puentes de hidrógeno y la guanina (G) se aparea con la citosina (C) formando tres puentes de hidrógeno (Figura 10).⁶

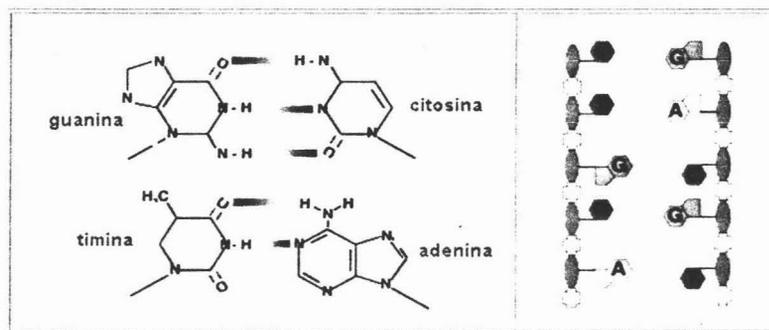


Figura 10. Esquema del apareamiento de las bases nitrogenadas.

Mutación

Una mutación es una alteración en la secuencia del DNA de un individuo que se transmite por herencia a sus descendientes. Las mutaciones se producen por errores en la replicación, por la alteración espontánea de nucleótidos o debido a la acción de agentes físicos o químicos (mutágenos).⁷

Las cadenas se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas. La manera en que se aparean las bases de las cadenas opuestas es por complementariedad, es decir, la adenina (A) siempre se une con la timina (T) por medio de dos puentes de hidrógeno y la guanina (G) se aparea con la citosina (C) formando tres puentes de hidrógeno (Figura 10).⁶

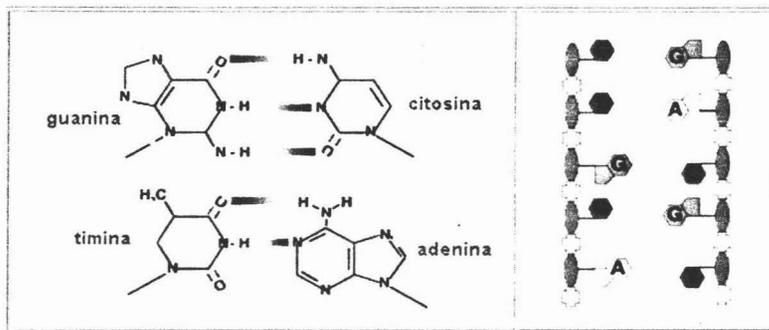


Figura 10. Esquema del apareamiento de las bases nitrogenadas.

Mutación

Una mutación es una alteración en la secuencia del DNA de un individuo que se transmite por herencia a sus descendientes. Las mutaciones se producen por errores en la replicación, por la alteración espontánea de nucleótidos o debido a la acción de agentes físicos o químicos (mutágenos).⁷

Las mutaciones tienen lugar en todo el genoma, incluyendo las secuencias codificantes del genoma nuclear o mitocondrial en células germinales (heredables) o somáticas (no heredables). Por tanto, la mutación es, junto con la recombinación meiótica, la principal fuente de variabilidad genética en todo tipo de organismos. Aunque muchas mutaciones se generan al azar, y existe la misma susceptibilidad de mutación en todas las regiones del genoma, las que ocurren sobre el ADN codificante (3% del total) tienen peores consecuencias. El ADN está sometido a daños, lesiones y modificaciones de diversos tipos, provocados por distintas causas. Éstas pueden ser endógenas o exógenas.⁷

Las mutaciones endógenas son las que se generan por situaciones o agentes propios del sistema intracelular; bajo condiciones normales, éstos son la fuente mayoritaria de mutaciones. Pueden originarse por errores en la replicación, o bien por reacciones que ocurren de forma espontánea como consecuencia de la inestabilidad química de la molécula de ADN o de la acción de los subproductos del metabolismo celular (mutágenos endógenos).⁷

Las mutaciones exógenas son debidas al efecto de agentes físicos, químicos y biológicos ajenos a la célula, denominados mutágenos exógenos.⁷

Mutaciones por agentes químicos:

La lista de los agentes químicos es muy grande, y los mecanismos y efectos producidos son muy diversos. Algunos actúan como mutágenos

directos y otros requieren ser activados a carcinógenos activos por la acción de ciertas enzimas.⁷

Entre los agente químicos más importantes se encuentran los agentes alquilantes (Dimetilsulfato, dimetilnitrosamina y etilmetanosulfonato), los agentes intercalantes (Naranja de acridina, benzapireno los cuales se encuentra en el humo y nitrógeno mostaza) y otros agentes químicos (Acido nitroso, nitritos, hidrocarburos aromáticos, aminas aromáticas, dactinomicina, aflatoxina, arsénico, asbestos, berilio, cadmio y cromo).⁷

Mutaciones por agentes físicos:

Son ocasionadas por la radiación ultravioleta, componente de la luz solar, y las radiaciones ionizantes (rayos x , rayos gama) (Figura 11), estas ultimas radiaciones debido a su poder de penetración, afectan a todo tipo de tejidos, a diferencia de la luz ultravioleta que solamente provoca lesiones en la piel.⁷

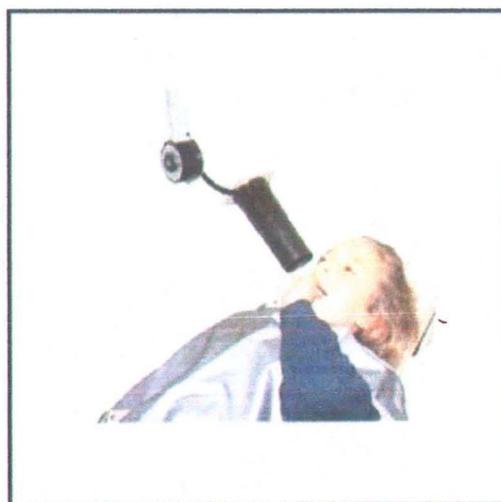


Figura 11. Paciente expuesto a radiaciones X al tomarle una radiografía intrabucal.

Herencia Mendeliana

La herencia Mendeliana simple o monogénica, puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X dominante, recesiva y ligada al cromosoma Y.¹

Actualmente se conocen alrededor de 11600 características autosómicas dominantes en el ser humano.¹

Herencia Autosómica Dominante

Es la determinada por los genes localizados en los autosomas y se manifiesta por la acción de un solo miembro de un par de alelos, es decir, en el heterocigoto (A-a) o en un homocigoto con ambos alelos afectados (A A).¹

La característica la transmite uno de los progenitores a aproximadamente el 50% de sus hijos. Las personas que no presentan la característica no son portadores del gen, por lo que no lo pueden transmitir a sus hijos.²

Los patrones de herencia que se observan son típicos, hay individuos afectados en varias generaciones, por ello regularmente se observa un patrón de transmisión vertical en el árbol genealógico.¹

En algunas enfermedades autosómicas dominantes es común que ambos progenitores tengan fenotipo normal y esto sea una mutación de novo que se ha producido en el gameto de alguno de los progenitores, la frecuencia de las mutaciones de novo aumenta a medida que la edad del padre se incrementa.¹

Actualmente se conocen alrededor de 11600 características autosómicas dominantes en el ser humano, estos son algunos ejemplos: hipercolesterolemia familiar, exostosis múltiple, neurofibromatosis, ceguera dominante y sordera congénita dominante.¹

Herencia Autosómica Recesiva

En este caso la enfermedad o la característica únicamente se expresa cuando el individuo es homocigoto para un par de alelos, es decir, para que se manifieste la acción del gen debe encontrarse en doble dosis. La consanguinidad aumenta el riesgo de que ocurran las enfermedades recesivas. En parejas portadoras cada uno de sus hijos tienen un 25% de probabilidad de estar afectados, el 50% de ser portadores y el 25% restante de no heredar ningún gen mutado.¹

En este tipo de herencia el árbol genealógico se aprecia que los individuos afectados se encuentran en una sola generación, son hermanos y hermanas hijos de progenitores sanos presentándose así un patrón de herencia horizontal.¹

Hasta ahora se han descrito más de 1620 características autosómicas recesivas en el hombre y algunas de las más comunes son: retraso mental, sordera congénita, fenilcetonuria y ceguera.¹

Herencia ligada al cromosoma X

Es la herencia de las características determinadas por los genes que se encuentran en el cromosoma X. Éste tipo de herencia puede ser recesiva o dominante según las características de expresión del gen. Tienen ciertas peculiaridades que derivan, de la diferente constitución gonosómica entre

el hombre y la mujer. Las peculiaridades dependen de cual de los cromosomas sexuales, X o Y, contienen el gen mutado y si la acción del gen es recesiva o dominante. ¹

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

En este tipo de herencia el gen que origina la enfermedad, la característica o el rasgo, se localiza en el cromosoma X. Las mujeres heterocigotas (portadoras del gen) son clínicamente sanas, pero transmiten el gen al 50% de sus hijos varones. El padre no puede transmitir la enfermedad a sus hijos varones porque heredan el cromosoma Y de él y en cambio todas sus hijas serán portadoras, heterocigotas sanas, dado que hereda siempre el cromosoma X paterno. Es por eso que en la mayoría de los casos se observan varones afectados hijos de madres portadoras. En este tipo el patrón de herencia del árbol genealógico es en zig-zag. ¹

Algunas de las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma "X" son: Daltonismo, X frágil, retraso mental ligado al X, distrofia muscular de Duchene, hemofilia A y hemofilia B. ¹

Herencia dominante ligada al cromosoma X

Las enfermedades y características que se transmiten en esta forma son poco frecuentes en los seres humanos. En este tipo de herencia los hombres y las mujeres están afectados en la misma proporción pero el varón manifiesta la enfermedad de manera uniforme en cuanto a la gravedad, mientras que en la mujer la enfermedad es variable de un caso a otro debido a la lyonización. Este jamás se transmite de hombre a hombre. En este tipo de herencia el patrón del árbol genealógico es vertical. ¹

Algunas de las enfermedades que se transmiten con este patrón de herencia son: raquitismo resistente a la vitamina D, la incontinencia pigmentaria, y el síndrome de Rett. En estas dos últimas los varones están tan gravemente afectados que regularmente son abortados de manera espontánea.¹

Herencia ligada al cromosoma Y

Se conoce también como herencia holándrica, los hombres transmiten dicho gen a todos los hijos varones pero a ninguna de las hijas, un ejemplo es el gen productor del factor determinante de los testículos.¹

Herencia Mitocondrial

En el ADN nuclear está contenida casi toda la información genética de un individuo: sin embargo, menos del 1% del DNA celular se localiza en las mitocondrias.⁶

El cromosoma mitocondrial es de forma circular y esta compuesto por 16,569 pares de bases que forman 37 genes.⁶

Durante la formación del cigoto, el espermatozoide contribuye con su genoma nuclear, y aproximadamente el 1% del genoma mitocondrial; el óvulo contribuye con su mtADN (ADN mitocondrial) al cigoto. En un individuo sano, el mtADN en cada célula o tejido es genéticamente idéntico y se denomina homoplasmia. Se llama heteroplasmia a la coexistencia de mtADN normal y mutado en una célula.⁶

Las enfermedades mitocondriales se relacionan con defectos en la producción de la ATP, por ello, los órganos y sistemas más afectados son el sistema nervioso central (SNC), el corazón, el músculo esquelético, el riñón, el hígado y glándulas endocrinas.⁶

Algunas de las enfermedades que se transmiten con este patrón de herencia son: raquitismo resistente a la vitamina D, la incontinencia pigmentaria, y el síndrome de Rett. En estas dos últimas los varones están tan gravemente afectados que regularmente son abortados de manera espontánea.¹

Herencia ligada al cromosoma Y

Se conoce también como herencia holándrica, los hombres transmiten dicho gen a todos los hijos varones pero a ninguna de las hijas, un ejemplo es el gen productor del factor determinante de los testículos.¹

Herencia Mitocondrial

En el ADN nuclear está contenida casi toda la información genética de un individuo: sin embargo, menos del 1% del DNA celular se localiza en las mitocondrias.⁶

El cromosoma mitocondrial es de forma circular y esta compuesto por 16,569 pares de bases que forman 37 genes.⁶

Durante la formación del cigoto, el espermatozoide contribuye con su genoma nuclear, y aproximadamente el 1% del genoma mitocondrial; el óvulo contribuye con su mtADN (ADN mitocondrial) al cigoto. En un individuo sano, el mtADN en cada célula o tejido es genéticamente idéntico y se denomina homoplasmia. Se llama heteroplasmia a la coexistencia de mtADN normal y mutado en una célula.⁶

Las enfermedades mitocondriales se relacionan con defectos en la producción de la ATP, por ello, los órganos y sistemas más afectados son el sistema nervioso central (SNC), el corazón, el músculo esquelético, el riñón, el hígado y glándulas endocrinas.⁶

La herencia mitocondrial es exclusivamente materna. Los hijos (hombres y mujeres) pueden estar afectados por igual, pero solo las mujeres pueden transmitirla a su descendencia.⁶

En una genealogía con herencia mitocondrial pueden observarse diferentes grados de gravedad del cuadro clínico, distintas edades del inicio del padecimiento, ocurrencia de penetrancia incompleta (salta una generación) y algunos hijos de madre afectada pueden no estarlo.⁶

Herencia Poligénica

Muchas enfermedades no son causadas únicamente por el defecto de un gen, dando lugar a un grupo de trastornos de difícil delimitación o caracterizados de forma incompleta. A diferencia de las enfermedades monogénicas, la manifestación clínica es un reflejo del efecto combinado o interacción acumulativa de alteraciones producidas por factores genéticos (múltiples mutaciones, a veces simultáneas en un número impreciso de genes) y ambientales o exógenos (de todo tipo: nutricional, agentes tóxicos, estrés, etc.). En cualquier caso, la complejidad del origen explica el conjunto de efectos diversos producidos y los distintos nombres recibidos. Al no ser trastornos de un gen único, la herencia de estas alteraciones no sigue la genética clásica mendeliana.⁷

Entre estas enfermedades pueden citarse varias malformaciones congénitas, como el labio fisurado, las cardiopatías congénitas, los defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida, meningocele y otras.) y ciertas enfermedades que aparecen con mayor frecuencia en la edad adulta, como el cáncer y las enfermedades de las arterias coronarias, hipertensión arterial y diabetes, donde se ha observado una predisposición genética.⁷

La herencia mitocondrial es exclusivamente materna. Los hijos (hombres y mujeres) pueden estar afectados por igual, pero solo las mujeres pueden transmitirla a su descendencia.⁶

En una genealogía con herencia mitocondrial pueden observarse diferentes grados de gravedad del cuadro clínico, distintas edades del inicio del padecimiento, ocurrencia de penetrancia incompleta (salta una generación) y algunos hijos de madre afectada pueden no estarlo.⁶

Herencia Poligénica

Muchas enfermedades no son causadas únicamente por el defecto de un gen, dando lugar a un grupo de trastornos de difícil delimitación o caracterizados de forma incompleta. A diferencia de las enfermedades monogénicas, la manifestación clínica es un reflejo del efecto combinado o interacción acumulativa de alteraciones producidas por factores genéticos (múltiples mutaciones, a veces simultáneas en un número impreciso de genes) y ambientales o exógenos (de todo tipo: nutricional, agentes tóxicos, estrés, etc.). En cualquier caso, la complejidad del origen explica el conjunto de efectos diversos producidos y los distintos nombres recibidos. Al no ser trastornos de un gen único, la herencia de estas alteraciones no sigue la genética clásica mendeliana.⁷

Entre estas enfermedades pueden citarse varias malformaciones congénitas, como el labio fisurado, las cardiopatías congénitas, los defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida, meningocele y otras.) y ciertas enfermedades que aparecen con mayor frecuencia en la edad adulta, como el cáncer y las enfermedades de las arterias coronarias, hipertensión arterial y diabetes, donde se ha observado una predisposición genética.⁷

Antecedentes

En 1964, Juan F. Sotos dio a conocer en el New England J Med, un cuadro clínico caracterizado por talla alta, crecimiento acelerado desde el nacimiento, con manos y pies llamativamente grandes al igual que la cabeza, frontal abombado, inteligencia reducida, con acromegalia, desorden cerebral, retraso mental, paladar profundo, prominencia mandibular y edad ósea avanzada con respecto a la edad cronológica, al que denominó "gigantismo cerebral". Lo denominó así por encontrar con frecuencia dilataciones ventrículo-cerebrales que interpretó como expresión del disturbio primario que llevaría a la asociación de rasgos que constituyen el marco de la afección. Desde entonces se han reportado más de 300 casos a la fecha, los cuales son esporádicos.^{10, 11, 12,13}

En 1967 Hook E. B. y Reynolds J. W. describieron que los niños afectados tienen manos y pies grandes de nacimiento. El crecimiento es rápido en los primeros años de vida, pero la altura final puede no ser excesiva, la maduración ósea es avanzada, el cráneo es grande con prognatismo mandibular moderado, dilatación de los ventrículos cerebrales ligera, coordinación motora deficiente y retraso mental.¹⁴

En 1970 Bejar R. L. encontró en dos pacientes dermatoglifos anormales, niveles normales de la hormona del crecimiento, altos niveles de valina, de isoleucina y de leucina en la sangre.¹⁵

En 1987 Kaneko H. encontró defectos congénitos del corazón en cinco de cada diez pacientes con el Síndrome de Sotos.¹⁶

En 1998 Noreau D. R. encontró que tres de cada catorce pacientes con el Síndrome de Sotos tenían defectos congénitos en el corazón.¹⁷

En 1990 Cole T. R. P. y Hughes E. acentuaron que las características principales en el Síndrome de Sotos tienden a mejorar con la edad, esto hace que el diagnóstico en adultos sea difícil.¹²

En 1994 Cole T.R. y Hughes H .E. examinaron clínicamente a 79 pacientes con un diagnóstico provisional del Síndrome de Sotos y evaluaron sus fotografías cuando tenían entre 1 y 6 años. Estas fotografías comparándolas con las fotografías de los parientes de primer grado, también con edades de 1 a 6 años, fueron estudiadas por cuatro genetistas clínicos. La comparación de medidas de la densidad ósea, el desarrollo antropométrico y los análisis faciales, demostró que usando estos criterios, no se identificó a ningún pariente de primer grado afectado con el síndrome.¹⁸

En 1994 Escarpa P. describió a una pareja de hermanos (hombre y mujer) con macrognacia, cráneo grande, paladar profundo prognatismo mentón prominente, orejas grandes, desarrollo psicomotor alterado y maduración ósea a temprana edad. El desarrollo psicomotor de la hermana mejoró notablemente a la edad de 7 años. El crecimiento acelerado con respecto a la edad se estabilizó. El varón de 3.5 años presentó atrofia óptica, problemas renales y retraso mental significativo. El padre de estos niños era alto, con macrognacia y extremidades grandes, había tenido dificultades en el aprendizaje y en las labores manuales. Escarpa demostró que estos niños y su padre presentaban diversas manifestaciones clínicas del Síndrome de Soto.¹⁹

En 1996 Allanson E. Del J. y Cole T.R. presentaron la evaluación antropométrica de la cabeza en 45 pacientes con el Síndrome de Sotos con edades de 1 a 25 años. Con aumento de la edad ósea, la cara alargada y la prominencia del mentón.²⁰

Etiología

La etiología aún no ha sido clarificada, pero existen varios casos reportados en los que el Síndrome de Sotos ha sido esporádico, de éstos los más afectados han sido varones (57%). Pero también se han descrito un gran número de casos, en los que los padres como los hijos se encuentran afectados, por lo que surge la posibilidad de que sea un padecimiento Mendeliano de tipo autosómico dominante.^{10, 11,12,13, 21}

Las mutaciones que reportadas son una delección en el 3p21, que sugirieren que el gen autosómico dominante para el Síndrome de Sotos podría encontrarse en este sitio. Se ha encontrado haploinsuficiencia del gen NSD1 en pacientes sin antecedentes familiares así como en pacientes con antecedentes familiares del Síndrome de Sotos lo que sugiere que este gen sea el principal factor implicado.^{21, 22,23}

Características generales

Las manifestaciones clínicas del Síndrome de Sotos son crecimiento excesivo en los primeros cinco años de vida, el cual con el tiempo se vuelve relativamente normal, la maduración ósea es significativamente mayor que la edad cronológica en el 84% de los casos. Presenta macrocefalia, abombamiento del frontal, implantación alta del cabello, prominencia mandibular, estrabismo, pies planos, sindactilia, manos y pies desproporcionadamente grandes.^{10, 11,12}

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Etiología

La etiología aún no ha sido clarificada, pero existen varios casos reportados en los que el Síndrome de Sotos ha sido esporádico, de éstos los más afectados han sido varones (57%). Pero también se han descrito un gran número de casos, en los que los padres como los hijos se encuentran afectados, por lo que surge la posibilidad de que sea un padecimiento Mendeliano de tipo autosómico dominante.^{10, 11,12,13, 21}

Las mutaciones que reportadas son una delección en el 3p21, que sugirieren que el gen autosómico dominante para el Síndrome de Sotos podría encontrarse en este sitio. Se ha encontrado haploinsuficiencia del gen NSD1 en pacientes sin antecedentes familiares así como en pacientes con antecedentes familiares del Síndrome de Sotos lo que sugiere que este gen sea el principal factor implicado.^{21, 22,23}

Características generales

Las manifestaciones clínicas del Síndrome de Sotos son crecimiento excesivo en los primeros cinco años de vida, el cual con el tiempo se vuelve relativamente normal, la maduración ósea es significativamente mayor que la edad cronológica en el 84% de los casos. Presenta macrocefalia, abombamiento del frontal, implantación alta del cabello, prominencia mandibular, estrabismo, pies planos, sindactilia, manos y pies desproporcionadamente grandes.^{10, 11,12}

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Respecto al sistema nervioso central (SNC) los pacientes con Síndrome de Sotos presentan retraso mental, problemas en el habla, en la coordinación motora y en la resolución de problemas matemáticos, la deficiencia mental se presenta en un 80% de los pacientes. Algunos pacientes pueden presentar estas características más marcadas que otros. También pueden presentar deficiencias con la coordinación motora visual y problemas para realizar trabajos manuales delicados.^{10, 11,12,}

Otras características frecuentes son defectos congénitos del corazón aproximadamente en el 8% de los casos, dermatoglifos anormales, cifoescoliosis y megacolon funcional. El 27% de las familias de pacientes con Síndrome de Soto presentan algún miembro con diabetes mellitus y el 14% de los pacientes presentan intolerancia a la glucosa. Los problemas neonatales son frecuentes, incluyendo dificultades con la respiración y la alimentación en el 40 a 45% de los casos.^{12, 13, 15, 16,17}

Pueden presentar tumores malignos, incluyendo el tumor de Wilms, pólipos intestinales, carcinoma vaginal, hepatocarcinoma, hemangioma cavernoso, tumor mixto de la parótida, osteocondroma y tumor neuroectodérmico.^{10, 11, 12,13}

Características craneofaciales

Las manifestaciones clínicas craneofaciales que presentan los pacientes con Síndrome de Soto son macrocefalia, dolicocefalia, facies de apariencia tosca, frente abombada debido al mayor crecimiento occipitofrontal, telecantus, fisuras palpebrales oblicuas y descendentes y tabique nasal plano.^{11, 12,13}

Las manifestaciones clínicas bucales son prominencia mandibular, barbilla afilada, paladar profundo, erupción prematura de los dientes, calcificación acelerada de los dientes y se tiene reportado un caso de hipoplásia del esmalte.^{10, 11, 12, 13,25}

Diagnóstico

El diagnóstico del Síndrome de Sotos esta basado principalmente en las características clínicas que presentan los pacientes, las cuales hacen que el diagnóstico se haga más difícil en los pacientes adultos.

Existen auxiliares de laboratorio y gabinete que nos pueden ayudar a realizar el diagnóstico entre ellos: las radiografías simples para observar la densidad ósea, pruebas de medición de la glucosa, imágenes de resonancia magnética y a través de pruebas moleculares tratando de localizar mutaciones en el gen NSD1.^{10, 13, 22,23}

Las manifestaciones clínicas bucales son prominencia mandibular, barbilla afilada, paladar profundo, erupción prematura de los dientes, calcificación acelerada de los dientes y se tiene reportado un caso de hipoplásia del esmalte.^{10, 11, 12, 13,25}

Diagnóstico

El diagnóstico del Síndrome de Sotos esta basado principalmente en las características clínicas que presentan los pacientes, las cuales hacen que el diagnóstico se haga más difícil en los pacientes adultos.

Existen auxiliares de laboratorio y gabinete que nos pueden ayudar a realizar el diagnóstico entre ellos: las radiografías simples para observar la densidad ósea, pruebas de medición de la glucosa, imágenes de resonancia magnética y a través de pruebas moleculares tratando de localizar mutaciones en el gen NSD1.^{10, 13, 22,23}

Diagnósticos diferenciales

Debido a las características clínicas del Síndrome de Sotos, se debe de realizar un diagnóstico diferencial con otros síndromes de crecimiento excesivo, como son:

Síndrome Nevo, el cual es caracterizado por edema generalizado, hipotonía muscular, contracturas en los pies y las facies son muy parecidas a los pacientes con síndrome de Soto.^{10, 13}

Síndrome de Weaver, el cual se puede confundir por el ensanchamiento distal de los huesos largos y la acelerada maduración ósea.²⁴

Síndrome de Bannayan-Riley - Ruvalcaba, el cual tiene las características faciales del síndrome de Sotos, pólipos intestinales y pigmentaciones melanicas del pene.^{10, 13}

Síndrome de X frágil caracterizado por crecimiento excesivo, hipotonía congénita, nistagmus, estrabismo y retraso mental.^{10, 13}

Pronóstico

La hipotonía y los problemas de coordinación motora fina pueden mejorar con la edad. La terapia física puede ayudar para mejorar el equilibrio, habilidades motoras, la marcha, y la postura. Los problemas sociales y del comportamiento durante la niñez e inmadurez en adultos pueden ser beneficiados con el tratamiento psicológico. El desarrollo del habla mejora con terapias de lenguaje. Los problemas más importantes de los pacientes con el Síndrome de Sotos son el retraso mental y el retraso psicomotor.^{10, 11, 12, 13}

La altura no representa una desventaja para los varones, pero para las mujeres con altura excesiva (178 centímetros en promedio) puede representar un problema psicológico. Se puede tratar con las altas dosis de estrógeno, para acortar su crecimiento lineal.¹³

Caso clínico

Paciente femenino de 7 años de edad que se presenta a consulta en noviembre del 2004. El interrogatorio fue indirecto, en el cual se negó endogamia y consanguinidad, en los antecedentes heredofamiliares refirió a una tía materna con retraso mental leve. Fue producto de la primera gestación que duró 40 semanas sin complicación alguna. Al nacer peso 2.900 kg. , la madre refiere cianosis al nacimiento así como ausencia de llanto y problemas para respirar. A los seis años de edad fue intervenida quirúrgicamente por estrabismo, sin complicaciones ni secuelas aparentes.

En el desarrollo psicomotor presento sedestacion al año con cuatro meses, bipedestación al año con ocho meses, marcha asistida y control de esfínteres a los dos años de edad, marcha independiente a los dos años con cuatro meses, monosílabos a los dos años con seis meses, palabras a los seis años y frases a los siete años. También refiere crecimiento acelerado en los primeros años de vida, el cual se fue normalizando con el tiempo.

En la exploración física se observó complexión delgada, talla de 1.24 m , peso de 23.900 Kg.(Foto 1) , perímetro cefálico de 52.5 cm. , frente abombada, hipoplásia media facial, miopía, nariz afilada (Foto 2), se observa retraso psicomotor y posible retraso mental, extremidades largas (sin ser excesivas), con hipoplásia de eminencias tenar e hipotenar y pliegues palmares anormales(Foto 3). Hábito postural con muchas alteraciones, cifosis dorsal, escápulas aladas, protusión del abdomen debido a la postura (Foto 4). El valor de su presión arterial fue de 100/60 mm/Hg , frecuencia cardiaca de 164 por minuto y frecuencia respiratoria de 24 por minuto.



Foto 1. Aspecto general de la paciente con Síndrome de Sotos en donde se observa complexión delgada y extremidades largas.



Foto 2. Observamos el frontal prominente, implantación alta del cabello e hipoplásia del tercio medio facial.



Foto 3. Pliegues anormales de las manos de la misma paciente.



Foto 4. Muestra la postura anormal de la paciente

A la exploración bucal la mucosa es de consistencia normal, el paladar es profundo, se observa gingivitis con escaso sangrado, presenta apéndice del frenillo labial superior(Foto 5), se observa mordida cruzada posterior unilateral derecha, mordida anterior abierta y clase de Angle tipo I(Foto 6). Presenta caries dental en el 54, 55, 64, 74, 75 y 85.

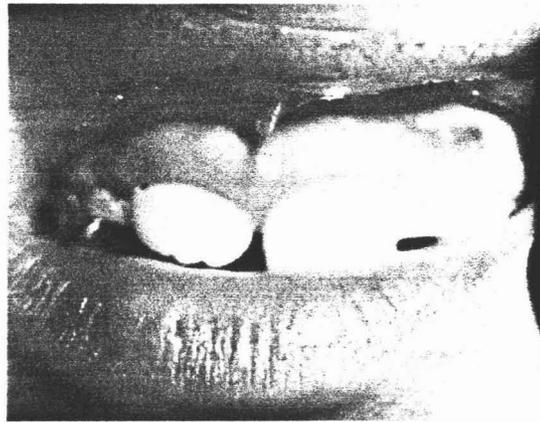


Foto 5. Imagen intraoral en la que se observa apéndice del frenillo superior.



Foto 6. Imagen intraoral que muestra mordida abierta y clase Angle tipo I.

Discusión

Este paciente mostró paladar profundo, con hipoplásia del tercio medio de la cara, que es una de las características reportadas de este síndrome. Otras características que presentó fue frontal prominente o abombado, perímetro cefálico aumentado, miopía, cifosis dorsal, brazos y piernas largos, retraso psicomotor, retraso mental y crecimiento acelerado en la infancia.^{10, 11, 12,13} Se debe mencionar el hecho de que la paciente presento dificultad para respirar al nacimiento, porque esto podría ser la causa de algunos de sus padecimientos actuales, como el retraso psicomotor y mental. No obstante por presentar diversas características clínicas del Síndrome de Sotos se determina este diagnóstico, sin embargo se sugiere realizar estudios moleculares.

Conclusiones

El Síndrome de Sotos es un padecimiento poco frecuente (1/50000). Sus características más frecuentes son retraso psicomotor, retraso mental, problemas del habla, maduración ósea avanzada, macrocefalia, abombamiento del frontal y manos y pies grandes.^{10, 11, 12}

A nivel odontológico presentan paladar profundo, prominencia mandibular, erupción prematura de los dientes, gingivitis debido a las deficiencias motoras, es por ello que estos pacientes presentan alto índice de caries.¹⁰

Es por ello que se debe de enfatizar en realizar tratamientos preventivos como son la aplicación tópica de fluor, selladores de fosetas y fisuras, enseñarle a los pacientes una correcta técnica de cepillado y en el caso de pacientes con retraso psicomotor ayudarlos a mantener una correcta higiene bucal. En el manejo de estos pacientes son importantes las revisiones periódicas para incrementar las prácticas preventivas de salud bucal y verificar el buen estado de las restauraciones.

Referencias

1. Lisker Rubén. Introducción a la Genética Humana. Segunda Edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2001. Pp. 1-11, 37- 39, 69-79
2. Garner P. Principios de genética. Editorial Limusa. Quinta Edición. México, 1991
3. Singer Maxine, Berg Paul. Genes y Genomas. Barcelona: Ediciones Omega, S. A. 1993. Pp. 14-20
4. <http://uca.es/huesped/down/trisomia.htm>: artículo de la historia del Síndrome de Down
5. www.es.ornl.gov/sci/Human_Genome/home.shtm: artículo del genoma humano
6. Guizar J. Jesús-Vázquez. Genética Clínica: Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias. Tercera Edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2001. Pp. 1-3, 5-13, 286-288, 341, 397-406
7. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15a Edición: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. España, 2002. Pp. 16-18
8. Luque Cabrera Jose, Herraes Sánchez Ángel. Biología Molecular e Ingeniería Genética. Primera Edición. Madrid: Editorial Harcourt, 2004. Pp. 397-399, 344-356
9. Jorde, Carey, White. Genética Médica. Tercera Edición. Editorial Elsevier, 2004. Pp. 6-18
10. Gorlin, R. J. Cohen, M. M.; Levin L. S. Overgrowth syndromes and postnatal onset obesity syndromes. Syndromes of the Head and Neck. New York: Oxford Univ. Tercera edición. 1990. Pp. 323-352
11. Col, T.R.P. Hughes H.E. Sotos Syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. J. Med. Genet. 31: 20-32, 1994
12. Cole, T. R. P.; Hughes, H. E.: Sotos syndrome. J. Med. Genet. 27: 571-576, 1990

13. Gusmão Melo Debora, Acosta Xavier. Sotos Syndrome (Cerebral Gigantism): analysis of 8 cases. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2002; 60: 234-238
14. Hook, E. B. Reynolds, J. W.: Cerebral gigantism: endocrinological and clinical observations of six patients including congenital giant, concordant monozygotic twins, and a child who achieved adult gigantic size. *J. Pediat.* 70: 900-914, 1967.
15. Bejar, R. L. Smith, G. F. Park, S.; Spellacy, W. N. Wolfson, S. L. Nyhan, W. L.: Cerebral gigantism: concentrations of amino acids in plasma and muscle. *J. Pediat.* 76: 105-111, 1970
16. Kaneko, H. Tsukahara, M. Tachibana, H. Kurashige, H. Kuwano, A. Kajii, T.: Congenital heart defects in Sotos sequence. *Am. J. Med. Genet.* 26: 569-576, 1987
17. Noreau, D. R. Al-Ata, J.; Jutras, L. Teebi, A. S. Congenital heart defects in Sotos syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 79: 327-328, 1998
18. Cole, T. R. P.; Hughes, H. E.: Sotos syndrome. *J. Med. Genet.* 27: 571-576, 1990
19. Scarpa, P. Faggioli, R. Voghenzi, A.: Familial Sotos syndrome: longitudinal study of two additional cases. *Genet. Counsel.* 5: 155-159, 1994
20. Allanson J. E., Cole T. R. P. Sotos Syndrome: evolution of facial phenotype subjective and objective assessment. *Am. J. Med. Genet.* 65: 13-20, 1996
21. Smith, M. Fullwood P. Palmer S. Upadhyaya M. Cole T. No evidence for uniparental disomy as a common cause of Sotos syndrome. *J. Med. Genet.* 34: 10-12, 1997
22. Hoglund, P. Kurotaki, N. Kytola, S. Miyake, N. Somer, M. Matsumoto, N. Familial Sotos syndrome is caused by a novel 1 bp deletion of the NSD1 gene. (Letter) *J. Med. Genet.* 40: 51-54, 2003
23. Kurotaki N. Imaizumi, K. Harada, N. Masuno, M. Kondoh, T. Nagai, T.; Ohashi, H. Naritomi, K. Tsukahara, M. Makita, Y. Sugimoto, T. Sonoda, T. and 11 others : Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nature Genet.* 30: 365-366, 2002

24. Allanson J. E., Cole T. R. P. Sotos Syndrome: evolution of facial phenotype subjective and objective assessment. *Am. J. Med. Genet.* 65: 13-20, 1996
25. Opitz J. M. Weaver, D. W.; Reynolds, J. F., Jr. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am. J. Med. Genet.* 79: 294-304, 1998
26. Inokuchi M. Nomura J. Mizumura Y: Sotos Syndrome with enamel Hypoplasia: a case report. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2001 summer; 25: 313-316