



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HALLAZGOS ESTOMATOLÓGICOS EN UN  
GRUPO DE PACIENTES DEL SERVICIO DE  
GENÉTICA DEL CENTRO NACIONAL DE  
REHABILITACIÓN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A

LUIS ALBERTO MONTOYA PÉREZ

DIRECTORA: M.C. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO.

ASESORA: MTRA. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS.

MÉXICO, D.F. 2005

m343779

## ÍNDICE

PRÓLOGO.....	5
1. ANTECEDENTES.....	7
1.1 Definición de Genética.....	8
1.2 Historia de la Genética.....	8
1.3 Definición de gen.....	10
1.4 Genoma Humano.....	11
1.5 ADN.....	12
1.6 Tipos de Herencia.....	13
1.6.1 Mendeliana.....	13
1.6.1.1 Autosómica dominante.....	13
1.6.1.2 Autosómica recesiva.....	15
1.6.1.3 Ligada al cromosoma X.....	17
1.6.1.4 Ligada al cromosoma Y.....	19
1.6.1.5 Árbol Genealógico.....	20
1.6.2 Poligénica.....	21
1.6.3 Cromosómica.....	23
1.6.4 Mitocondrial.....	24
1.7 Mutación.....	24
1.7.1 Clasificación.....	25
1.7.1.1 Por el tipo de célula.....	25
1.7.1.2 Según la magnitud.....	26
1.7.1.3 Según el mecanismo.....	28
2. MATERIAL Y MÉTODO.....	30
3. RESULTADOS.....	35
4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	42
5. REFERENCIAS.....	44
6. ANEXOS	
6.1 Anexo 1 Historia Clínica de Genética.....	51
6.2 Anexo 2 Historia Clínica Bucal.....	56

6.3 Anexo 3 Extracción de ADN.....	58
6.4 Anexo 4 Descripción de padecimientos.....	60
6.4.1 Neurofibromatosis.....	60
6.4.2 Enfermedades Neuromusculares.....	64
6.4.2.1 Distrofias Musculares.....	64
6.4.2.1.1 Distrofia Muscular de Duchenne.....	64
6.4.2.1.2 Distrofia Muscular de Cinturas.....	67
6.4.2.2 Neuropatía Periférica.....	71
6.4.2.2.1 Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.....	71
6.4.3 Mielomeningocele.....	76
6.4.4 Retraso Psicomotor/Retraso Mental.....	77
6.4.4.1 Trisomía 21.....	79
6.4.4.2 Síndrome de Klinefelter.....	82
6.4.5 Malformaciones.....	84
6.4.5.1 Clasificación de malformaciones de las extremidades	84
6.4.5.2 Polidactilia.....	88
6.4.5.2.1 Polidactilia Preaxial tipo 1.....	89
6.4.5.3 Síndrome de Bandas Amnióticas.....	90
6.4.6 Otros Padecimientos.....	93
6.4.6.1 Hipodoncia.....	93
6.4.6.2 Síndrome de Cockayne.....	94
6.4.6.3 Síndrome de Sotos.....	96
6.4.6.4 Síndrome de Cornelia de Lange.....	98
6.4.6.5 Síndrome de Möebius .....	101
6.4.6.6 Síndrome de Pterigium Múltiple.....	103
6.5 Anexo 5 Fotos Clínicas.....	105
6.5.1-6 Neurofibromatosis Tipo 1.....	105
6.5.7-10 Enfermedades Neuromusculares.....	106
6.5.11-12 Mielomeningocele.....	106

6.5.13-17 Retraso mental.....	107
6.5.18-22 Trisomía 21.....	107
6.5.23 Síndrome de Klinefelter.....	108
6.5.24-5 Problema malformativo.....	108
6.5.26-7 Polidactilia.....	109
6.5.28-30 Síndrome de Bandas Amnióticas.....	109
6.5.31-3 Hipodoncia.....	110
6.5.34-9 Síndrome de Cockayne.....	110
6.5.40-5 Síndrome de Sotos.....	111
6.5.46-7 Síndrome de Cornelia de Lange.....	112
6.5.48-51 Síndrome de Möebius.....	112
6.5.52-3 Incontinencia Pigmenti.....	113
6.5.54-6 Síndrome de Silver Rusell.....	113
6.5.57-8 Displasia Espondilar.....	114
6.5.59-60 Hiperlaxitud Ligamentaria Familiar.....	114

## PRÓLOGO

La realización de este trabajo es la culminación de la primera etapa de mi formación profesional, empleado los conocimientos adquiridos durante mis estudios de pregrado y en mi estancia de servicio social, y su finalidad primera es lograr el título profesional de cirujano dentista; sin embargo, deseo que sirva, asimismo, para hacer patente mi agradecimiento de manera muy especial a la Dra. María de la Luz Arenas Sordo y a la Maestra Beatriz C. Aldape Barrios por compartir conmigo sus vastos conocimientos y su tiempo incondicionalmente. Gracias a ellas he aprendido que para lograr el éxito se requiere de mucho trabajo y perseverancia. Así mismo quiero agradecer al Dr. Heeddie O. Sedano por la atención que tuvo al revisar este trabajo.

De la misma manera quiero que sirva para agradecer al Maestro Edgar Hernández Zamora por instruirme en el laboratorio de genética para la extracción de ADN y por su colaboración en este trabajo y a todos aquellos maestros que han dejado huella a lo largo de estos años, entre ellos al Maestro Victor Moreno Maldonado, a los Doctores Alejandro y Enrique Santos Espinoza y al Dr. Porfirio Jiménez Vázquez.

Es fundamental mencionar que el haber llegado hasta aquí no podría haber tenido lugar sin que la Universidad Nacional Autónoma de México me brindara la oportunidad de ser parte de ella y me formara profesionalmente, por esa razón también a ella deseo agradecer profundamente; de la misma manera deseo agradecer al Centro Nacional de Rehabilitación, hoy Instituto, por permitirme realizar el servicio social y capturar los datos de sus pacientes.

Finalmente, y no por ello menos importante, sino al contrario, en este trabajo queda constancia del cariño y apoyo incondicional que he recibido de las personas más importantes y que más quiero de mi vida, mis papás Luis y Julia y mis hermanas Mildred y Brenda, sin los cuales nada de lo antes mencionado hubiera podido ser.

En este trabajo plasmo estadísticamente y a través de fotografías las principales características estomatológicas de los pacientes con patología genética analizados, esperando que sirva como referencia para trabajos posteriores, considerando que hasta donde se, no hay trabajos similares en la población mexicana.

## **ANTECEDENTES**

La estomatología es una disciplina que requiere de conocimientos vastos de patología bucal; dejando de lado la patología infecciosa y traumática, la gran mayoría de las patologías tienen una base genética, en algunas de ellas identificada, en otras no se conoce la causa exacta, pero por sus características de aparición, signos y síntomas se puede asumir que se trata de una enfermedad de origen genético, como lo son las variantes anatómicas y funcionales.

Para los estomatólogos es de gran importancia conocer las características clínicas y tipo de alteración que acompañan a los síndromes de etiología genética, para poder ofrecer a los pacientes un tratamiento multidisciplinario, es decir, en equipo con el resto de los especialistas, y también el más apropiado de acuerdo a las características de cada caso. Muchos de estos pueden ser diagnosticados por sus características bucales, lo cual habla de la importancia que tiene para el estomatólogo tener conocimiento pleno de ellas.

Sabiendo que muchas de las veces es éste el primer contacto del paciente, es su responsabilidad como profesional encargado del cuidado de la salud, atender, informar y orientar al paciente acerca de su padecimiento.

A medida que se controlan las enfermedades infecciosas, el porcentaje de enfermedades genéticas es mayor, que no la incidencia de las mismas, como se está reflejando en los hospitales pediátricos de tercer nivel de México y el resto del mundo. Muchas de las patologías genéticas que se acompañan de malformaciones, presentan alteraciones de la región maxilofacial.<sup>1</sup>

Robert J. Gorlin, en el prefacio de la quinta edición de su libro "Syndromes of the head and neck" menciona que en la edición de 1972 solo citaba 72

síndromes y que en esta última son poco más de 350, esto refleja la importancia actual de estos padecimientos.<sup>2</sup>

La Genética es la ciencia que estudia los principios y mecanismos de la herencia biológica y variabilidad de los seres vivos.

Entre los escritos que se conocen de la herencia se encuentran los de Hipócrates 400 a. C., quien sugirió la participación de un componente hereditario en distintas enfermedades, y consideró que el material reproductivo del hombre procedía de todas las partes del cuerpo y que las características se transmitían directamente. Esta teoría fue llamada "pangénesis", la cual admitía que tanto las partes sanas como enfermas del cuerpo contribuían a la formación del semen.<sup>3,4</sup>

Posteriormente Aristóteles, 350 años a.C., observó el parecido que tenían los nietos con los abuelos y concluyó que la mujer aportaba el material de la herencia, y el hombre lo definía y el embrión lo asumía. Malpighi, después de transcurrir cientos de años propuso la hipótesis del homúnculo o de la "preformación" que decía que el organismo se encuentra completamente preformado en el óvulo y que posteriormente sólo crece. Aun después del descubrimiento del espermatozoide, en 1677, se mantuvo la hipótesis de la preformación, pero con la variante de que algunos creían que el individuo se encontraba preformado en el semen y que solamente se desarrollaba en la madre.<sup>3,4</sup>

Entre los estudios experimentales más interesantes, en los siglos XVIII y XIX, anteriores a Mendel, están los de Knight en 1799 y los de Goss en 1824. Ambos trabajaron con el guisante comestible *Pisum sativum*, los estudios fueron similares a los de Mendel sólo que no los registraron cuantitativamente por lo que sólo se dieron cuenta de una mayor tendencia a producir plantas con ciertas características.<sup>3,4</sup>

Se considera que la genética humana se inicia como ciencia en 1865, año en que Gregorio Mendel presentó los resultados originales de sus experimentos



ante la Asociación de Ciencias Naturales en *Brún*, publicados como "Experimentos en la hibridación de las plantas" en 1865. Él observó la transmisión de los caracteres dominantes y recesivos con experimentos en *Pisum sativum*. Este trabajo pasó inadvertido por 35 años, los hallazgos de Mendel fueron redescubiertos en forma independiente por 3 investigadores en 1900, Correns, Von Tschermak y de Vries. De la segregación y recombinación independiente, se derivaron varios postulados que en 1919 Morgan denominó "Leyes de Mendel".<sup>3,4</sup>

En 1869 aparecen los primeros indicios del conocimiento del ADN, con trabajos de Miescher y Flemming quien denominó al material nuclear cromatina, en 1892; él mismo denominó mitosis al proceso de división celular. En ese mismo año Van Beneden observó la meiosis en *Parascaris equorum*. A fines del siglo XIX son identificados los cromosomas. Se establece el paralelismo que hay entre la ley mendeliana de la segregación de los genes y los cromosomas como portadores de la información genética. Es en este momento cuando nace la citogenética.

Garrod en 1902, publicó la obra titulada "La incidencia de la alcaptonuria" que constituye el primer ejemplo de los errores innatos del metabolismo.<sup>3,4</sup>

En 1907 se inician los trabajos de genética de población con los trabajos de Jule que introdujeron cálculos para el coeficiente de correlación entre heterocigotos intermedios y los tipos de herencia dominante y recesiva. En 1908 Hardy y Weinberg presentan los postulados conocidos como "equilibrio de Hardy-Weinberg".<sup>4</sup>

En 1941, Beadle y Tatum, al estudiar enfermedades bioquímicas genéticas en *Neurospora crassa*, establecieron el principio "un gen, una enzima". En 1944, Avery, MacLeod y McCarty demostraron que el ADN es el portador de la herencia.<sup>4</sup>

Watson y Crick en 1953, describieron el modelo de la estructura y replicación de la molécula de ADN.<sup>3,4.</sup>

Tjio y Levan en 1956, establecieron en células obtenidas por cultivo de tejido pulmonar fetal que el número de cromosomas de la especie humana es de 46. 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).<sup>3,4.</sup>

En 1960, Edwards y Patau identificaron la etiología de los síndromes que llevan su nombre, al descubrir un cromosoma extra en los pares 18 y 13 respectivamente. En 1969, aparece el diagnóstico prenatal.<sup>4.</sup>

En octubre de 1990 se inicia oficialmente el Proyecto Internacional del Genoma Humano que tuvo por objetivo conocer el número y lugar de los genes en los 46 cromosomas, así como obtener la secuencia de los 3 millones de pares de bases que integran el genoma humano.

El 6 de abril del 2003, se terminó de secuenciar el genoma humano (30 mil genes aproximadamente). Aún falta conocer la función de muchos de ellos.

Estos son algunos de los descubrimientos más importantes que se han ido realizando en el campo de la genética.

La unidad estructural y funcional de la herencia es el gen que se define como toda unidad funcional regulada por transcripción que codifique a un producto (ARN o proteínas) con actividad dentro de la célula. Los genes son la unidad básica de la herencia, contenidos en los cromosomas y constituidos por ADN.<sup>5.</sup>

El genoma humano se encuentra compuesto por 23 pares de cromosomas (23n) de los cuales del 1 al 22 son autosomas y el par 23 corresponde a los cromosomas sexuales X e Y. Las mujeres tienen dos cromosomas X (XX) en su par de cromosomas sexuales y los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (XY). (Fig. 1). Cada célula somática humana contiene un número diploide de cromosomas 2n y los gametos un número haploide de cromosomas, es decir 23 (n).<sup>3,5,6.</sup>

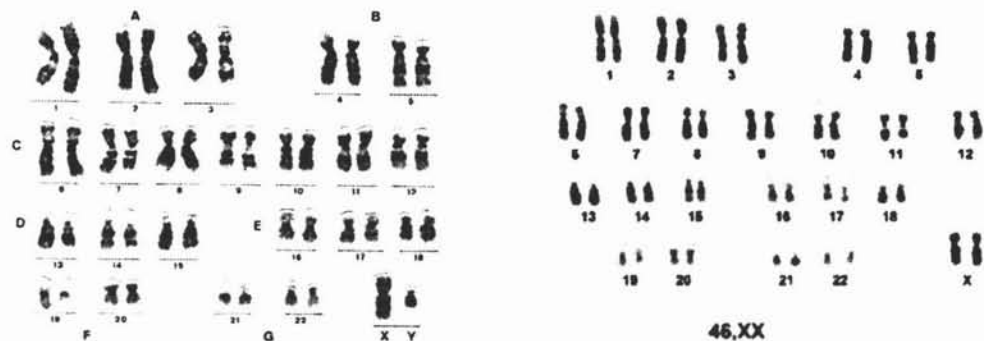


Fig. 1 Cariotipos humanos, masculino y femenino.

Los cromosomas están formados por ácido desoxirribonucleico (ADN) e histonas que son proteínas que forman el nucleosomaesqueleto y participan en los mecanismos de regulación de la actividad genética.

Cada gen está compuesto por un polímero lineal de ADN. El ADN está constituido por dos cadenas de nucleótidos y cada nucleótido por tres componentes químicos: un grupo fosfato, una pentosa (la desoxirribosa) y una base nitrogenada. De ésta última existen 4 diferentes para el ADN, dos púricas (constituidas por dos anillos) la adenina (A) y guanina (G) y dos

pirimídicas (constituidas por un solo anillo) la timina (T) y la citosina (C). (Fig. 2). La adenina se aparea con la timidina y la guanina con la citosina.<sup>3,5</sup>

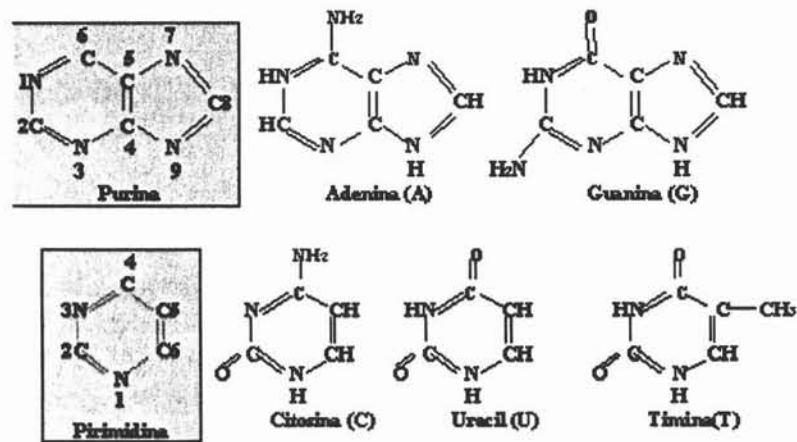


Fig. 2 Esquema de las bases nitrogenadas, purinas y pirimidinas.

Las dos cadenas que forman la doble hélice se mantienen unidas por puentes de hidrógeno colocados entre las bases de una cadena y de la otra. Una característica importante del ADN es que la polaridad de sus cadenas complementarias es opuesta, una de ellas se orienta en dirección 3' a 5' y la otra de 5' a 3', esto es de acuerdo a la posición que tienen los átomos de carbono de la desoxirribosa y queda siempre en los extremos un radical OH. (Fig. 3)

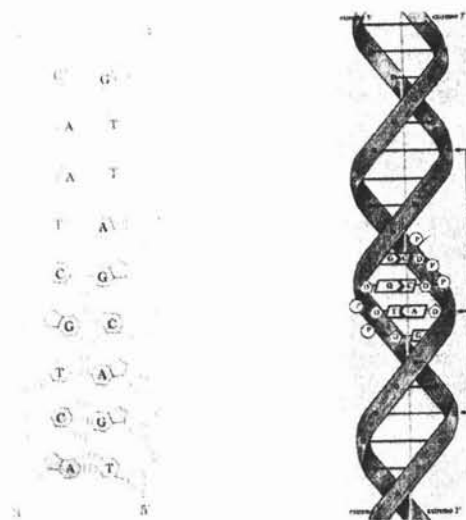


Fig. 3 Se observa la polaridad de las dos cadenas que constituyen al ADN.

La función primaria de los genes es dirigir la síntesis de proteínas y la realizan por medio de fragmentos de ADN llamados exones, separados estos a su vez por porciones de ADN cuya función no se conoce, llamados intrones, fueron descubiertos en 1977, y es un atributo distintivo de las células eucarióticas en comparación con las procarióticas.<sup>3,5.</sup>

Los padecimientos genéticos se clasifican según el tipo de herencia en:

### **Mendeliana**

Conocida también como monogénica, debido a que es uno sólo el gen mutado, cuyo principio proviene de los experimentos realizados por Mendel, antes mencionados. Cada característica está dada por lo menos por un par de genes alelos, provenientes uno de cada progenitor; cuando dichos genes son idénticos (AA) se dice que el individuo es homocigoto, cuando son diferentes (Aa) se denomina heterocigoto. La manifestación de cada uno de ellos dependerá de su capacidad de expresión, es decir, existen alelos recesivos (a) y dominantes (A). Para que se manifiesten físicamente las características (fenotipo) de un alelo recesivo es necesaria la aparición de una doble carga que corresponderá a un individuo homocigoto (aa). Por el contrario para que se manifieste un alelo dominante (A), basta con una sola carga, entonces el genotipo puede resultar de dos formas, homocigoto (AA) o heterocigoto (Aa).

La herencia mendeliana puede ser: autosómica recesiva (HAR), que requerirá de doble carga, autosómica dominante (HAD), requiere de una sola carga, ligada al cromosoma X dominante y recesiva, cuya expresión dependerá del sexo del producto y ligada al cromosoma Y.<sup>1,3,6,7,8.</sup>

### **Herencia Autosómica Dominante.**

Actualmente se conocen alrededor de 11600 características autosómicas dominantes en el ser humano.<sup>3.</sup> Cuando un gen presenta una mutación que se expresa en el individuo heterocigoto, sin importar el estado de su alelo, se

dice que tiene un efecto dominante.<sup>4</sup> Es importante mencionar que la dominancia es un concepto relativo y se refiere a la acción del gen y no tiene que ver con la frecuencia ni con la gravedad del trastorno.<sup>3</sup>

Los trastornos autosómicos dominantes se transmiten a través de individuos heterocigotos (Aa) que se aparean con otros normales (aa); los hijos recibirán de un progenitor el gen normal (a) y tendrán una posibilidad de 50% de recibir un gen mutante (A) del progenitor afectado. Los hijos aparentemente no afectados no habrán heredado el gen mutante y no lo transmitirán a su descendencia.

Como el gen autosómico no se relaciona con la segregación del cromosoma X o del Y en los espermatozoides, ambos sexos están afectados por igual.<sup>1,3,4</sup>

Las características de la herencia autosómica dominante pueden resumirse de la siguiente manera:

- 1) El carácter se manifiesta en los heterocigotos para el gen.
- 2) El carácter suele aparecer en todas las generaciones y se transmite a través de un individuo afectado (transmisión vertical). (Fig. 4)
- 3) Se presenta por igual en ambos sexos.
- 4) El individuo tiene un riesgo de 50% de heredar el carácter a su descendencia cuando se aparea con una persona normal.<sup>1,3,4</sup>

En el estudio de los caracteres autosómicos dominantes es importante tener en cuenta algunos factores que pueden modificar la expresión genética.

Expresividad variable.

A pesar de que todos los individuos heterocigotos de una familia, tienen el mismo gen, a veces se observa que hay diferencias en las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad, como el tiempo en que se inician los síntomas y signos y su magnitud.<sup>3,4</sup>

Penetrancia.

Se refiere a la capacidad de un gen de manifestarse o no. Cuando la frecuencia con que se expresa la característica en los individuos que tienen

el gen es menor a 100%, se dice que éste tiene penetrancia reducida o incompleta. En términos estadísticos representa el porcentaje con el que los individuos susceptibles muestran el carácter.<sup>3,4.</sup>

**Heterogeneidad Genética.**

Se refiere a que diferentes genes mutantes pueden producir un cuadro clínico similar, pero mostrar diferentes tipos de la herencia. Es importante reconocer la heterogeneidad genética de un padecimiento, tanto para el diagnóstico clínico como para el asesoramiento genético.

Existen dos tipos de heterogeneidad genética: de locus, es cuando un mismo padecimiento se origina por genes con diferente localización cromosómica, tenga o no el mismo patrón de herencia, y alélica, que se presenta cuando ocurren diferentes mutaciones dentro de un mismo gen, lo cual puede tener dos consecuencia, ocasionar cuadros clínicamente distinguibles unos de otros o causar que un mismo padecimiento muestre diferentes grados de afección fenotípica.<sup>1,4.</sup>

**Edad de Aparición.**

Algunas enfermedades hereditarias se manifiestan desde el nacimiento, como las cromosomopatías o malformaciones congénitas; otras se expresan más tarde. En algunos padecimientos autosómicos dominantes existe un fenómeno denominado de anticipación, en el cual el inicio de la afectación en la primera generación es a una edad mayor que en la generación siguiente, así sucesivamente hasta que una enfermedad que por lo general inicia en la edad adulta, puede presentarse en casos infantiles.<sup>4.</sup>

Otras causas son: mosaicismo germinal, disomía o isodisomía uniparental, impronta genómica etc.

### **Herencia Autosómica Recesiva (HAR)**

Se han descrito más de 1620 características autosómicas recesivas en el hombre.<sup>3</sup> Como se mencionó anteriormente en este caso la enfermedad o la

característica se expresa únicamente cuando el individuo es homocigoto para un par de alelos (aa).<sup>3,9.</sup>

Es importante considerar el tipo de gametos que producen los diferentes individuos en relación con un gen que se comporta como recesivo, y son los siguientes: el individuo homocigoto (AA) produce 100% de gametos con el alelo normal; el individuo heterocigoto (Aa) origina 50% de gametos con el alelo normal (A) y 50% de gametos con el alelo anormal (a); y el individuo homocigoto (aa) elabora 100% de gametos con el alelo anormal (a).<sup>4.</sup>

#### Características de la Herencia Autosómica Recesiva (HAR)

1. La herencia recesiva se recibe de ambos progenitores y se expresa solamente si se ubica en el mismo locus en ambos miembros de un par de cromosomas homólogos. El apareamiento más habitual se realiza entre dos personas aparentemente normales, pero portadoras de un alelo anormal.<sup>1,4.</sup>
2. Existe la condición de portador y ésta puede conservarse durante varias generaciones. Todas las personas afectadas de un padecimiento autosómico recesivo que tengan padres clínicamente normales con el alelo para dicho rasgo, puede ser transmitido a través de muchas generaciones de heterocigotos sin sospecharse su existencia, debido a que los heterocigotos no tienen por lo general manifestaciones clínicas.<sup>4.</sup>
3. El gen anormal puede expresarse en el 25% de la descendencia. Como se mencionó el camino más frecuente para que haya homocigotos con los dos alelos mutados es mediante el apareamiento de dos personas heterocigotas. De esta manera existen cuatro posibilidades de descendencia: una de un homocigoto normal y una de un homocigoto con ambos alelos anormales y 2 de heterocigotos. Así se guarda la proporción de tres individuos clínicamente normales por un afectado (3:1).<sup>3,4.</sup>
4. Afecta a ambos sexos por igual.
5. Es habitual encontrar antecedentes de consanguinidad o de endogamia.



Dos individuos resultan consanguíneos si tienen por lo menos un ancestro común.<sup>4</sup> La consanguinidad aumenta el riesgo de que ocurran las enfermedades recesivas y se observa con más frecuencia que en la población general entre las parejas que han tenido un hijo afectado. Esto se debe a que cuanto más cercano es el parentesco entre dos individuos mayor es el número de genes que tienen en común.<sup>3</sup>

6. El árbol genealógico es horizontal. (Fig. 5)

Existen tres grados importantes de consanguinidad:

1er grado. Tienen en común el 50% de los genes y se produce en uniones incestuosas (padre-hija, madre-hijo, hermano y hermana).

2do. grado. Tienen en común el 25% de los genes y se produce en una pareja entre tío-sobrino, y primos hermanos dobles.

3er grado. Se comparte el 12.5% de los genes y se produce en una pareja de primos hermanos.<sup>3,4</sup>

### **Herencia ligada al cromosoma X.**

En los seres humanos se han descrito aproximadamente 650 rasgos y enfermedades ligadas al cromosoma X.<sup>3,4</sup> Éste tipo de herencia puede ser recesiva o dominante según las características de expresión del gen.

Las mujeres tienen dos cromosomas X con la posibilidad de presentar diferentes constituciones genéticas. Pueden ser homocigotas o heterocigotas para un determinado gen, el cual puede ser dominante o recesivo. El varón sólo tiene un cromosoma X y por ello una sola constitución genética, es hemicigoto para la mayoría de los genes que se encuentran en el cromosoma X, porque carece de los loci correspondientes en el cromosoma Y, por esto, independientemente de la conducta del gen en la mujer, éste siempre se expresará en el varón con complemento cromosómico XY.<sup>3,4</sup>

## **Herencia Recesiva Ligada al Cromosoma X**

Las características de este tipo de herencia son:

1. En general, se encuentran afectados los varones.<sup>1,3,4.</sup>
2. La transmisión se realiza a través de heterocigotas, si el producto es varón tendrá 50% de posibilidades de estar afectado o ser sano; si es mujer la posibilidad de ser portadora o sana será también de 50%.<sup>4.</sup>
3. Todos los hijos de un varón afectado serán sanos y todas las hijas serán portadoras.<sup>3,4.</sup>
4. No hay transmisión de varón a varón.<sup>3,4.</sup>
5. En algunas enfermedades el varón no se reproduce por la historia natural propia del padecimiento, no por la presencia de esterilidad.<sup>4</sup>
6. El árbol genealógico es en zigzag. (Fig. 6)

Cuando una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X se manifiesta en una mujer con el cuadro clínico que se presenta en el varón, se consideran varios mecanismos para explicarlo.<sup>4.</sup>

1. La afectada puede ser homocigota para el alelo mutado, ya que su madre es heterocigota y su padre se encuentra afectado, o porque, dada una de las condiciones anteriores, haya ocurrido una mutación de novo en las células germinales de alguno de los padres, o por la ocurrencia de isodisomía uniparietal.
2. Que la afectada tenga un cariotipo 45, X o variante, por lo cual se considera hemicigota para el locus del cromosoma.
3. Por fenómeno de lyonización, que significa inactivación de una X en las mujeres para la compensación de la dosis génica.

## **Herencia Dominante Ligada al Cromosoma X.**

Las heterocigotas se encuentran afectadas, aún cuando en general el padecimiento es más grave en los varones hemicigotos; las afectadas

tendrán 50% de posibilidades de tener hijos afectados, independientemente del sexo.<sup>3,4.</sup>

Un aspecto especial de la herencia dominante ligada al cromosoma X es que algunas enfermedades son letales en la etapa prenatal en los hemocigotos, mientras las heterocigotas sobreviven y manifiestan las alteraciones fenotípicas. Las mujeres heterocigotas afectadas pueden, aunque no necesariamente, mostrar mayor tendencia a presentar abortos; la muerte de embriones hemocigotos constituye una selección natural contra el gen anormal.<sup>3,4.</sup>

Las características de éste tipo de herencia son:

1. Los varones afectados transmiten el carácter a todas sus hijas mujeres, pero a ninguno de sus hijos varones.
2. Las mujeres heterocigotas afectadas tienen 50% de probabilidades de transmitir el gen a todos sus descendientes, independientemente del sexo.
3. Los varones afectados muestran la expresión más grave.
4. No hay transmisión de varón a varón.
5. En algunas enfermedades es posible que se presenten abortos espontáneos de productos masculinos.<sup>1,3,4.</sup>
6. El árbol genealógico es vertical. (Fig. 7)

### **Herencia ligada al Cromosoma Y**

Se conoce también como herencia holándrica. El gen se encuentra ubicado en el cromosoma Y, por lo tanto sólo los varones manifiestan y transmiten el rasgo o patología. La mayoría de los genes encontrados en el cromosoma Y se han relacionado con diferenciación sexual. Es poca la patología o rasgos con este patrón de herencia; un ejemplo es la disgenesia gonadal XY.<sup>10.</sup> El árbol genealógico es típico y de fácil interpretación: todos los varones están afectados y ninguna de las mujeres la sufriría ni la transmitiría.<sup>3.</sup> (Fig. 8)

ÁRBOL TÍPICO DE LA HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

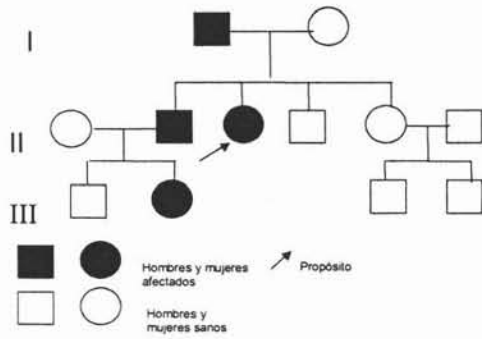


Fig. 4 Se observa el patrón vertical clásico de la herencia autosómica dominante.

ÁRBOL TÍPICO DE LA HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

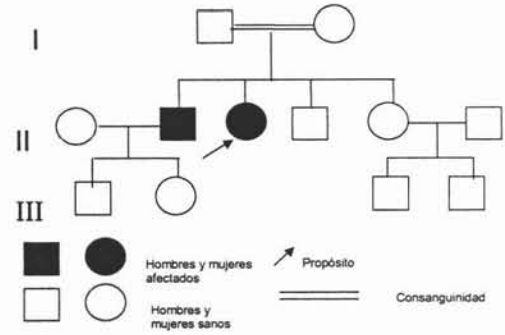


Fig. 5 Se observa el patrón horizontal clásico de la herencia autosómica recesiva.

ÁRBOL DE UNA CARACTERÍSTICA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

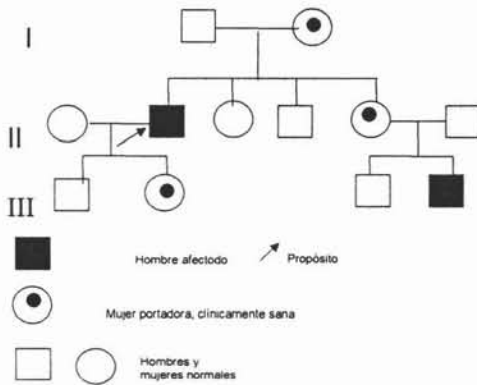


Fig. 6 Muestra el patrón en zigzag de la herencia recesiva ligada al cromosoma X.

ÁRBOL DE LA HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X DOMINANTE

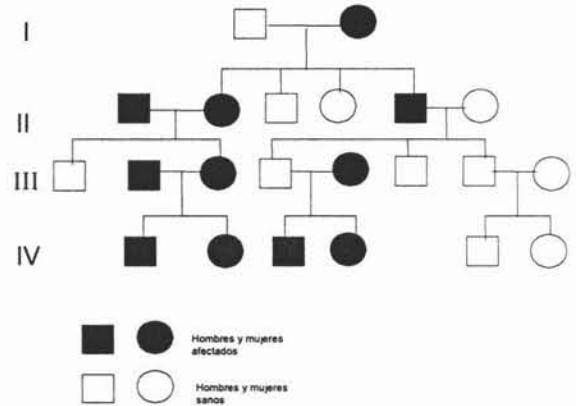


Fig. 7 En este tipo de herencia el patrón del árbol genealógico es vertical.

ÁRBOL ILUSTRANDO HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA Y

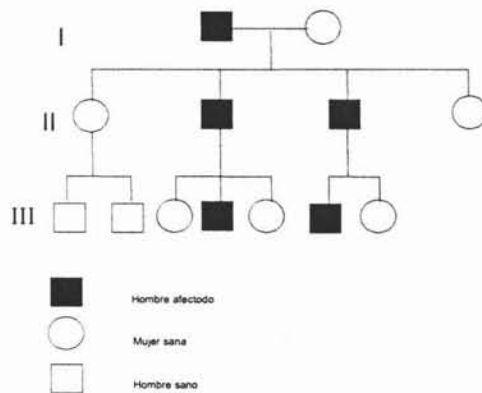


Fig. 8 Se observa que en este tipo de herencia todos los varones se encuentran afectados.

## **Poligénica**

Muchas de las características normales y patológicas del hombre tienen un componente genético importante que no puede ser catalogado clásicamente mendeliano. Estas características llamadas multifactoriales, multigénicas o poligénicas, suelen ser continuas y el rasgo es determinado por una cantidad variable de genes situados en diferentes *loci* y cada uno de ellos con un pequeño efecto aditivo interactuando con factores ambientales intra y extrauterinos.<sup>3,8</sup> Afecta a un grupo elevado de la población se calcula 1 por cada 1000 habitantes.<sup>8</sup> Algunos ejemplos son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad articular degenerativa, algunas enfermedades autoinmunes etc., que se han convertido en una meta para la investigación genética.<sup>1,7</sup>

Para comprender la herencia multigénica es preciso revisar algunos conceptos:

### Concepto de Umbral

El padre y la madre del afectado no tienen la malformación o enfermedad, pero el hecho de que su hijo la tenga indica que ambos tienen algunos pares de genes cuyo efecto aditivo en cada uno no alcanza el umbral necesario para que se manifieste la malformación, existe un "equilibrio crítico" entre el número de pares alelos que producen la malformación o enfermedad y los que favorecen el desarrollo normal. En el punto en que ese equilibrio se rompe y se rebasa cierto umbral se manifiesta la patología y cuanto más se sobrepasa ese umbral, es decir cuantos más pares de alelos haya, mayor será su expresión. La propensión, susceptibilidad o riesgo de tener la malformación o enfermedad, puede presentarse como una curva de distribución normal. La porción de la curva que se encuentra a la derecha del umbral representa la frecuencia del trastorno en la población general. Para los progenitores de un niño afectado, la curva de susceptibilidad se desplaza a la derecha y, por tanto, cabe esperar un aumento en la frecuencia de la población entre los parientes de primer grado. A medida que se aleja el

parentesco, disminuye el número de genes que tienen en común los parientes, disminuye el riesgo y la curva se desplaza a la izquierda, acercándose cada vez más a la frecuencia que tiene la población en general.<sup>1,3,4.</sup>

Riesgos de recurrencia y patrones de transmisión.

Es conocido el riesgo de transmisión en las enfermedades transmitidas por un sólo gen, en las enfermedades multifactoriales, la situación es más complicada. Esto se debe a que por lo regular se desconoce el número de genes que contribuyen a la enfermedad, la constitución alélica precisa que la causa y debido a que los efectos que causa el medio ambiente pueden variar sustancialmente.<sup>1.</sup> Para estas enfermedades el riesgo se calcula basado en la observación directa y con datos epidemiológicos. Varios criterios han sido usados para definir la herencia multifactorial:

1. El riesgo de recurrencia es más alto en una familia con miembros afectados.
2. La severidad en la expresión de la enfermedad aumenta el riesgo de recurrencia.
3. Algunos rasgos son más frecuentes en un sexo, por lo tanto el riesgo de recurrencia es alto en dicho sexo y bajo en el opuesto.
4. La recurrencia del riesgo para la enfermedad usualmente decrece entre más alejado sea el parentesco.
5. Las características de una población, se presentan en diferentes grados en todos los individuos que la componen.<sup>1,3.</sup>

Efecto del ambiente.

En las características multifactoriales el medio ambiente interviene de manera importante para desencadenar la manifestación. Algunos agentes son: productos químicos (drogas o medicamentos), biológicos (toxinas biológicas, agentes infecciosos), físicos (radiaciones ionizantes y UV).

También se asocia la calidad de vida (nutrientes adecuados, vivienda, higiene, salud, entre otras) <sup>3,9</sup>.

### **Cromosomómica**

Estas alteraciones involucran a millones de pares de bases.

Cada célula somática normal de la especie humana tiene 46 cromosomas (número diploide  $2n$ ), los gametos sólo cuentan con 23 cromosomas (número haploide  $n$ ). Las cromosopatías implican que las células llegan a tener alteraciones en el número o estructura de los cromosomas. Si implican múltiplos de su número haploide se denominan poliploidías, que son poco viables. Si se pierde el carácter euploide, es decir, el número de cromosomas no es múltiplo del número haploide se denominan aneuploidías que son las anomalías numéricas más frecuentes y clínicamente significativas, las más comunes son: las monosomías (pérdida del homólogo de un par de cromosomas), trisomías (existe un homólogo adicional de un cromosoma), tetrasomías (se presenta cuando dos cromosomas adicionales son del mismo par). <sup>1,8</sup>.

En cuanto a las anomalías estructurales existen translocaciones (intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos), deleciones (es causada por la rotura de un cromosoma y la subsecuente pérdida de material genético), inversiones (es el resultado de dos rupturas en un cromosoma seguido de la re inserción del fragmento perdido en el sitio original pero en orden invertido), isocromosoma (es un cromosoma que tiene dos copias del mismo brazo pero no del otro), cromosoma en anillo (la deleción ocurre en ambos extremos del cromosoma, los restos se fusionan formando un anillo), duplicación (puede ser una trisomía parcial, o una duplicación de parte del material genético). <sup>1</sup>.

## **Mitocondrial**

La gran mayoría de las enfermedades genéticas es causada por mutaciones en el genoma nuclear, pero un número pequeño es el resultado de mutaciones en el genoma mitocondrial. Las enfermedades manifiestan características hereditarias a lo largo de las generaciones con fenotipo variable y son principalmente de transmisión vía materna e involucrados en los procesos de reproducción celular<sup>1</sup>. En el árbol genealógico de una familia con una enfermedad mitocondrial se observa que las mujeres transmiten el padecimiento a todos sus hijos (varones y mujeres) y los varones a ninguno. El cromosoma mitocondrial es de forma circular y está compuesto por 16,569 pares de bases, que forman 37 genes que a su vez, codifican dos ARNs ribosomal, 22 ARNs de transferencia y 13 polipéptidos involucrados en la fosforilación oxidativa. Debido a que este genoma es pequeño son pocas las enfermedades derivadas de él, pero muy importantes por estar relacionadas con la respiración celular y obtención secundaria de energía.<sup>1, 4.</sup>

## **MUTACIÓN**

Toda variación genética origina un proceso conocido como mutación, ésta es definida como un cambio en la secuencia del ADN. Las mutaciones pueden afectar a las células germinales o a las células somáticas. Si las mutaciones se originan en las células somáticas la alteración repercutirá sólo en el paciente portador de dicha mutación, sin tener la posibilidad de transmitirla a su descendencia, sin embargo, si la mutación se origina a nivel de células germinales puede ser transmitida de una generación a la siguiente.<sup>1.</sup>

Las mutaciones se producen por dos mecanismos principales: alteraciones químicas de las bases, lo cual conduce a la incorporación de nucleótidos erróneos, o por errores en la replicación o reparación del ADN que se traducen en la incorporación incorrecta de un nucleótido o en pérdida o adición de nucleótidos.<sup>4.</sup>



## **Tipos de Mutación**

Existe una gran variedad de factores implicados, por lo que existen 3 criterios para su clasificación:<sup>9</sup>

1. Por el tipo de Célula: de acuerdo con el tipo de célula puede ser germinal o somática.
2. De acuerdo a su magnitud: grandes mutaciones o anomalías cromosómicas, mutaciones "medianas": en secuencias repetidas y mutaciones pequeñas o puntuales.
3. Por el mecanismo: Existen mutaciones endógenas (errores en la replicación, desaminación oxidativa de bases, inestabilidad química, mutágenos endógenos), y mutaciones exógenas (agentes químicos, agentes físicos, agentes biológicos).<sup>9</sup>

## **TIPO DE CÉLULA**

### **Mutación en células germinales.**

Se origina en alguna de las divisiones mitóticas o meióticas de la gametogénesis, a partir de células progenitoras diploides de las gónadas. Puede manifestarse en el individuo portador o no, pero como el genoma se transmite a la descendencia, la mutación se hereda. Obviamente esa transmisión depende de que en la fecundación participe un gameto portador de la misma. La gravedad del caso dependerá de la función que se encuentre afectada, si es esencial se originan organismos no viables, es decir, abortos tempranos, algunas veces ni siquiera son detectados; mientras que si la función no es esencial, aunque si importante, se origina una enfermedad congénita y/o hereditaria, o una subnormalidad. Sin embargo algunas de estas mutaciones pueden resultar benéficas para la evolución de la especie. <sup>9</sup>

### **Mutación en células somáticas.**

Sólo se transmiten a las células hijas y no a un organismo completo, puede afectar a cualquiera de los 46 cromosomas de cualquier célula somática, durante el desarrollo precoz o final del organismo, o en su fase adulta. Éstas mutaciones determinan las características del individuo que pueden ser normales o patológicas, pero estos cambios nunca podrán ser heredables. Éstas mutaciones son mayoritarias porque las células somáticas son las que más labilidad tienen.<sup>9</sup>

El individuo portador de una mutación somática que se ha producido después del cigoto, pero antes de alcanzar su desarrollo completo, puede considerarse un mosaico, término genético que define la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas derivadas de un mismo cigoto.<sup>4,9</sup>

## **SEGÚN LA MAGNITUD**

### **Grandes mutaciones.**

Estas ocurren por replicaciones, pérdidas o reagrupamientos que alteran una región de millones de pares de bases y se reflejan en la estructura del cromosoma. También se conocen como mutaciones cromosómicas o voluminosas.<sup>9</sup> Este tipo anormalidades pueden ser observadas microscópicamente, por lo cual son también consideradas enfermedades citogenéticas.<sup>9</sup>

Este tipo de alteraciones se presentan esporádicamente y son de baja frecuencia y casi incompatibles con la vida, pero cuando el producto logra sobrevivir muestra manifestaciones clínicas, físicas o psíquicas muy graves. Como parte de las consecuencias de estas enfermedades se presentan también alteraciones en el metabolismo y en la síntesis o actividad de proteínas.<sup>9</sup>

Pueden verse afectados los autosomas y los cromosomas sexuales; en ambos casos pueden ser constitutivas o adquiridas.<sup>9</sup>

Constitutivas: son aquellas que afectan a todas las células del organismo, por aparecer durante la división meiótica de células germinales, o bien durante la primera división mitótica del cigoto. Son las de mayor gravedad.<sup>9</sup>

Adquiridas: sólo ocurren durante las mitosis postcigóticas. Se inician en células somáticas, sin afectar a todas las células del organismo; por ello son menos graves sus consecuencias.<sup>9</sup>

### **Mutaciones puntuales.**

Implican normalmente a un sólo nucleótido (y como consecuencia, a su complementario en la otra hebra del ADN). También se incluyen aquí aquellas otras lesiones a pequeña o mediana escala que afectan a varios pares de bases.<sup>9</sup>

Éstas a su vez se clasifican atendiendo su causa a nivel molecular en el ADN en mutaciones por sustitución, por inserción y por delección:

- Sustitución. Consiste en la aparición de un nucleótido (coloquialmente, una base) en una posición de la secuencia ocupada originalmente por otro; dicho de otro modo un cambio de una sola base. Según la naturaleza purínica o pirimidínica de las dos bases implicadas, se distingue entre transición y transversión. La primera es cuando la sustitución se realiza entre una pirimidina por otra (C-T; T-C) o de una purina por otra (A-G o G-A). La segunda se produce por la sustitución de una purina por una pirimidina (A o G -T o C), o viceversa (T o C - A o G).<sup>9</sup>

- Delección. Pérdida o eliminación. Consiste en la pérdida de uno o más nucleótidos de una secuencia. Comúnmente son mutaciones pequeñas, y sólo en raras ocasiones afectan a zonas lo suficientemente grandes como para ser visibles a nivel citogenético.<sup>9</sup>

- Inserción. Es la aparición de uno o varios nucleótidos adicionales en una secuencia.<sup>9.</sup>

## **SEGÚN EL MECANISMO**

El ADN está sometido a daños, lesiones y modificaciones de diversos tipos, provocados por distintas causas. Éstas pueden ser endógenas o exógenas.

### **Mutaciones endógenas**

Son mutaciones que se generan por situaciones o agentes propios del ambiente 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 subproductos del metabolismo celular.<sup>4,9.</sup>

### **Mutaciones exógenas**

Se producen por efecto de agentes fisicoquímicos y biológicos ajenos a la célula, denominados mutágenos exógenos.

- Agentes químicos. Diversas sustancias químicas del ambiente (agentes alquilantes y oxidantes principalmente) pueden modificar por acción directa a las bases.<sup>4,9, 11.</sup>

- Agentes físicos. Son varios los agentes que originan lesiones por exposición, con agentes mutagénicos o cancerígenos, entre ellos la radiación ultravioleta (componente de la luz solar), las radiaciones ionizantes (rayos X y rayos gama).<sup>4,9,11.</sup>

-Agentes biológicos. Se ha demostrado que un gran número de virus son mutágenos, entre los más estudiados se encuentran el Virus Papiloma Humano, el de Epstein-Barr y el de Hepatitis B.<sup>4,9,11.</sup>

Los conocimientos sobre la base genética de las enfermedades aumentan con una velocidad vertiginosa. Aunque su futuro parece ser muy prometedor,

la integración de la genética en la práctica médica cotidiana ofrece aún dificultades.

La finalidad de este trabajo es ofrecer de manera visual las principales características fenotípicas de los síndromes analizados, acentuando las manifestaciones bucales que con mayor frecuencia se presentan, sin dejar de lado las implicaciones a nivel molecular conocidas responsables de los padecimientos.

## **Material y Método.**

**Diseño.** Es un estudio observacional, descriptivo y prospectivo.<sup>12</sup>

**Sujetos de Estudio.** Consistirá en todos los pacientes que acudan a la consulta de genética los días lunes y viernes en un horario de 9 a 14 horas, a partir del día 23 de septiembre del 2004 al 23 de Enero del 2005.

**Variable dependiente:** Manifestaciones bucales.

**Variables Independientes:** Enfermedad genética, sexo, edad, consanguinidad, endogamia y localización de la manifestación bucal.

### **Definiciones conceptuales.**

**Manifestaciones Bucales:** Alteraciones anatomofuncionales presentes en la cavidad bucal.

**Enfermedad genética:** Aquella secundaria a mutaciones de uno o más genes con o sin acción de efectos ambientales.

**Sexo:** Características fenotípicas que diferencian a una persona de otra, se designa femenino o masculino.

**Edad:** Tiempo de vida de una persona.

**Consanguinidad:** Parentesco derivado del hecho de descender de un antepasado común. A más cercanía del parentesco, mayor es el número de genes en común.

**Endogamia:** El apareamiento entre individuos de una población aislada en la que ingresan muy pocos genes de fuera.

**Localización de la manifestación bucal:**

Mucosa bucal: Es aquella que recubre las superficies internas de la cavidad bucal, está formada por dos capas, la lamina propia y el epitelio superficial; se divide en tres tipos, mucosa masticatoria (encía y paladar duro), mucosa

de revestimiento (labios, mejillas, surco, vestibular, piso de la boca, parte ventral de la lengua y paladar blando) y mucosa especializada (superficie dorsal de la lengua).

**Paladar:** Estructura anatómica que separa la cavidad bucal de las fosas nasales, está constituida por dos porciones, una anterior, el paladar duro compuesto por tejido óseo recubierto por mucosa que se adhiere íntimamente al periostio, y una posterior, el paladar blando que continúa como tejido muscular detrás del paladar duro, separa la nasofaringe de la orofaringe. Termina en un borde libre cuya región central cónica se denomina úvula.

**Lengua:** Órgano impar músculomembranoso que ocupa la mayor parte de la cavidad bucal y contribuye a construir el piso de la boca. Se continúa hacia atrás con la faringe de la que forma la pared anterior.

**Diente:** Estructura dura calcificada en el proceso alveolar maxilar o mandibular, compuesto por esmalte, dentina, pulpa y cemento. Anatómicamente se divide en corona, cuello y raíz. Existen dos denticiones la primaria que se compone por 20 dientes y la secundaria que consta de 32 dientes. Se denominan de acuerdo a su forma como incisivo, canino, premolar o molar.

**Periodonto:** Conjunto de tejidos cuya función es proporcionarle sostén del diente, son el cemento, la membrana periodontal, la encía y el hueso alveolar.

**Oclusión:** Es la relación de contacto entre las áreas masticatorias de los dientes opuestos superiores e inferiores.

### **Definiciones operativas.**

**Manifestaciones Bucales:** Malformaciones, variantes y enfermedades presentes en la cavidad bucal.

**Enfermedad genética:** De acuerdo a las características fenotípicas y evolución.

**Sexo:** Se signarán femenino y masculino.

**Edad:** Es la diferencia de la fecha de estudio con la de nacimiento. Se considerará en años cumplidos.

**Consanguinidad:** Se considera positiva o negativa dependiendo del número de genes compartidos, considerándose positiva sólo en los tres primeros grados en los que se comparten 50, 25 y 12.5% respectivamente. Se realiza a través del análisis del árbol genealógico.

**Endogamia:** Por los antecedentes del lugar de origen como grupo étnico o religión de tres generaciones anteriores.

**Localización de la manifestación bucal:**

Mucosa bucal: La observación directa tomando en cuenta los límites anatómicos.

Paladar: La observación clínica directa tomando en cuenta los límites anatómicos.

Lengua: La observación clínica directa tomando en cuenta los límites anatómicos.

Diente: La observación clínica directa y radiográfica tomando en cuenta las variaciones de forma, color, consistencia y de número.

Periodonto: La observación clínica directa y radiográfica tomando en cuenta las variaciones anatomofuncionales.

Oclusión: La observación directa, valorando la posición dentaria, el tipo de oclusión de acuerdo a la clasificación de Angle que se basa en la relación que guardan los primeros molares permanentes. Así como la observación del plano terminal en los pacientes que aún no tengan erupcionados los primeros molares permanentes.



**Procedimiento.**

1. Se elabora una historia clínica de genética, que incluye interrogatorio, exploración física y árbol genealógico. (Anexo 1)
2. Se lleva a cabo una exploración bucal y se registran en una historia clínica bucal las principales manifestaciones. (Anexo 2)
3. Se toman fotografías de las manifestaciones que presentan los pacientes, éstas se utilizan para su archivo clínico.
4. Después, para realizar o confirmar el diagnóstico se determinan los estudios pertinentes de laboratorio y gabinete como cariotipos, estudios moleculares, (en el último casos se realiza primero la extracción de ADN (Anexo 3), tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, radiografías simples, tamiz metabólico, determinación de enzimas séricas, electromiografías, etc.
5. Se proporciona asesoramiento genético y bucal en base a la información obtenida.

**Recursos Humanos.**

- Médico Genetista.
- Maestra en Patología Bucal.
- Maestro en Ciencias con especialidad en bioquímica.
- Pasante de odontología.

**Recursos materiales.**

- Infraestructura del servicio de genética del Centro Nacional de Rehabilitación.
- Guantes de látex.
- Abatelenguas.
- Espejo bucal.
- Esfigmomanómetro.
- Estetoscopio.
- Termómetro.
- Martillo de reflejos.
- Cinta métrica.
- Cámara fotográfica digital marca sony Cyber-shot mod. DSC-S75.
- Computadora portátil marca Toshiba Satellite mod. FR5206U-S2CWB.
- Hojas de papel bond tamaño carta.
- Pluma
- Lapicero
- Plantilla de dibujo
- Lámpara de luz
- Camilla
- Bata

## RESULTADOS

Se examinaron un total de 62 pacientes, de los cuales en la siguiente tabla se registran datos como sexo, edad, si existe endogamia, consanguinidad, el diagnóstico, en caso de no estar diagnosticados (NO Dx), las principales manifestaciones bucales y los estudios de laboratorio y gabinete que fueron solicitados. Tabla 1.

PAC.	SEXO	EDAD	CONS.	ENDO.	DIAGNÓSTICO	NO DX.	MANIFESTACIONES BUCALES	ESTUDIOS
1	Masc.	23	Negada	Negada	Distrofia Muscular de Cinturas		1,19,24,34	
2	Masc.	4	Negada	Negada	Trisomía 21		4,11,19,20,30	
3	Fem.	3	Negada	Negada	Von Recklinghausen		10,19,20,31	
4	Fem.	9	Negada	Negada	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 1A		34,39	Moleculares
5	Masc.	5	Negada	Negada	Von Recklinghausen		2,31	T.C.
6	Fem.	8	Negada	Negada	Displasia Espondilar		19,20,34	T.C., Rx. Col.
7	Fem.	5	Negada	Negada	Trisomía 21, probable Mosaico		19,20,32	Cariotipo
8	Fem.	2	Negada	Probable	Artrogriposis Múltiple Congénita		39	Audición
9	Fem.	35	Negada	Negada	Displasia Espondilar y de Caderas. Des. Turner		1,19,24,34	Cariotipo
10	Masc.	3	Negada	Positiva	Mielomeningocele		30,39	
11	Masc.	17	Negada	Probable	Von Recklinghausen		13,19,20,28,36	
12	Fem.	10	Negada	Negada	Neuropatía Periférica		19,24,34	
13	Masc.	5	Negada	Negada	Hiperlaxitud Ligamentaria Familiar		31,39	
14	Fem.	4	Negada	Negada	Mielomeningocele Lumbo-sacro		19,22,30	Rx.Col
15	Fem.	2	Negada	Negada	Malformación de manos y pies		39	Rx. Ext.
16	Fem.	13	Negada	Negada	Hipodondia/Hiperlaxitud ligamentaria familiar		16	Rx. Ort.
17	Masc.	1	Negada	Negada	Probable Displasia Espondilar	X	14,16,24	Rx Cerv.yTor
18	Masc.	21	Negada	Negada	Neuropatía Periférica en estudio		19,22,34	EMG
19	Fem.	-1	Negada	Negada	Síndrome de Bandas Amnióticas		39	
20	Masc.	4	Negada	Negada	Retraso Mental y Paladar fisurado pos cirugía		5,6,19,20,30	Cariotipo
21	Fem.	7	Negada	Negada	Distrofia Muscular de Cinturas		10,19,22,24,34	Enzimas
22	Masc.	-1	Negada	Negada	Polidactilia Preaxial Tipo 1A Mano Izquierda		39	
23	Masc.	-1	Positiva	Probable	Deficiencia Femoral Paraxial Focal (PFFD)	X	39	USG Renal
24	Masc.	12	Negada	Negada	Von Recklinghausen		34,39	Rx Col.yTor.
25	Masc.	43	Negada	Probable	Enfermedad Neuromuscular en estudio	X	19,20,21,34	
26	Fem.	5	Negada	Negada	Secuela de Mielomeningocele		31,39	
27	Fem.	26	Negada	Probable	Distrofia Muscular de Cinturas		19,34	Enzimas
28	Fem.	2	Negada	Positiva	Mielomeningocele		22,23	
29	Masc.	9	Negada	Negada	Síndrome de Cockayne		3,4,12,16,17,18,19,20,24,34,37	Rx Col,Cra,Ort.
30	Masc.	14	Negada	Negada	Nueropatía Periférica Prob. CMT en estudio		1,19,24,34	
31	Masc.	5	Negada	Negada	Prob. Incontinencia Pigmenti en estudio		19,20,31	Rx Ort.
32	Fem.	8	Negada	Negada	Hemihipertrofia (Solo de MPI esporádico)		34,39	
33	Masc.	5	Negada	Negada	Enfermedad Neuromuscular en estudio	X	19,34	Enzimas
34	Masc.	6	Negada	Negada	Síndrome de Cornelia de Lange		3,19,35	Cariotipo
35	Masc.	13	Negada	Negada	Retraso Mental en estudio	X	9,19,20,22,35	
36	Fem.	16	Negada	Probable	Síndrome de Sotos		3,4,19,34	Rx. Car.y FT
37	Fem.	13	Negada	Negada	Colagenopatía vs Sotos	X	8,19,20,24,34	Ecocardiografía
38	Fem.	7	Negada	Negada	Displasia Ósea (Stickler/Sotos) en estudio		19,20,26,27,34,42	Rx Col.
39	Masc.	2	Negada	Negada	Prob. Hipomelanosis de Ito	X	39	Cariotipo, Rx Tibia
40	Masc.	28	Negada	Negada	Pterigium Múltiple		1,19,34	
41	Masc.	4	Negada	Negada	Trisomía 21 libre y Vitiigo		19,20,23,24,25,26,32,40	Cariotipo y FT.
42	Masc.	-1	Negada	Negada	Malformación Transversa Mano Derecha		39	
43	Masc.	24	Negada	Negada	Distrofia Muscular de Cinturas		19,24,34	
44	Masc.	8	Negada	Negada	Retraso Mental Ligero en estudio		3,4,7,19,24,34	
45	Fem.	21	Negada	Probable	Nueropatía Periférica (CMT) en estudio		19,24,34	Enzimas y EMG
46	Masc.	5	Negada	Probable	Prob. Silver Rusell	X	14,19,31	Rx Edad Ósea
47	Fem.	6	Negada	Negada	Displasia Distrófica		19,22,24,34	
48	Fem.	4	Negada	Probable	Nueropatía Periférica en estudio		19,3	EMG y Enzimas
49	Masc.	9	Negada	Negada	Retraso Psicomotor (RPM)		19,20,22,24,34	T.C. y Cariotipo
50	Masc.	12	Negada	Negada	Nueropatía Periférica		39	EMG
51	Masc.	1	Negada	Negada	Síndrome de Klinefelter		39	Cariotipo, Rx Bra.
52	Fem.	2	Negada	Negada	Síndrome de Moebius		9,23,24,25,38	EMG y Rx mano
53	Masc.	4	Negada	Negada	Secuela de Mielomeningocele		22,28,31	
54	Masc.	1	Negada	Negada	Retraso Psicomotor, Displasia Espondilar		39	
55	Masc.	1	Negada	Negada	RPM, Malformación Congénita Mano Derecha		12,17,27,37	
56	Fem.	10	Negada	Negada	RPM, Enf. del SNC probablemente degenerativa		22,23,34	
57	Fem.	11	Negada	Negada	RPM, Enf. del SNC probablemente degenerativa		16,19,24,34	
58	Masc.	14	Negada	Negada	Amputación Parcial, Prob. Síndrome Acrorrenal		19,20,22,23,34	
59	Masc.	3	Negada	Negada	Retraso Mental y Parálisis Cerebral		31,39	Tamiz Metabólico
60	Masc.	1	Negada	Negada	Daño neurológico en estudio	X	39	Cariotipo y T.C.
61	Fem.	2	Negada	Negada	Trisomía 21 vs Apert	X	19,20,27,31	Cariotipo
62	Masc.	7	Negada	Negada	Distrofia Muscular de Duchenne		8,9,15,19,24,32	

TABLA 1. Datos recolectados de los pacientes atendidos

**SIMBOLOGÍA TABLA 1**  
**MANIFESTACIONES BUCALES**

Mucosa Oral	20. Gingivitis
1. Gránulos de Fordyce	21. Periodontitis
2. Manchas café con leche	Oclusión
Paladar	22. Apiñamiento dental inferior
3. Paladar alto	23. Apiñamiento dental superior
4. Paladar estrecho	24. Malposición dentaria
5. Cicatriz de Paladar Fisurado	25. Mordida cruzada anterior
6. Fístula palatina	26. Mordida cruzada posterior unilateral
Lengua	27. Mordida abierta anterior
7. Lengua bífida	28. Mordida borde a borde
8. Lengua geográfica	29. Prognatismo
9. Lengua fisurada	30. Plano terminal recto
10. Anquiloglosia	31. Plano terminal mesial
11. Macroglosia	32. Plano terminal mesial exagerado
Dientes	33. Plano terminal distal
12. Macrodoncia parcial	34. Clase I de Angle
13. Microdoncia parcial	35. Clase II de Angle
14. Fusión/Geminación	36. Clase III de Angle
15. Retraso en la erupción.	37. Hipoplasia mandibular
16. Ausencia congénita (Hipodoncia)	38. Hipoplasia maxilar
17. Hipoplasia localizada del esmalte.	39. Sin manifestaciones
18. Raíces cortas.	40. Amígdalas hipertróficas
19. Caries	41. Fosita comisural
Periodonto	42. Apéndice del frenillo

NO Dx: No diagnosticado

T.C.: Tomografía Axial Computarizada

Rx.: Radiografía (s)

Col.: Columna

Ext.: Extremidad (es)

Ort.: Ortopantomografía

Cerv.: Cervical

Tor.: Torácica

EMG: Electromiografía

USG: Ultrasonografía

Cra.: Cráneo

Bra.: Brazo

Car.: Carpal

FT: Función Tiroidea

De los 62 pacientes analizados 36 fueron varones (58.1%) y 26 mujeres (41.9%). (Fig. 9)

### SEXO DE LOS PACIENTES

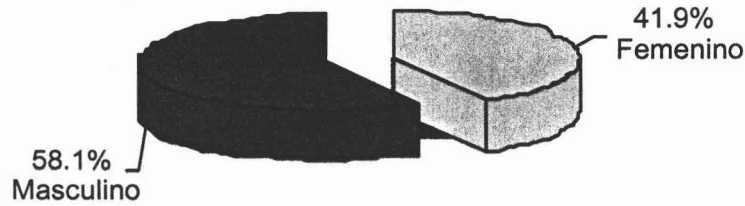


Fig. 9 Representación gráfica de los sexos de los pacientes.

La edad de los pacientes estaba comprendida entre 1 mes y 43 años. La media de las edades fue de 8.4 años, la moda de 5 años y la mediana de 5 años. Para la representación gráfica se clasificaron en rangos de edades, el primer grupo lo conforman pacientes menores de 1 año (4 pacientes, 6.45%), el segundo grupo pacientes de 1 a 4 años (20 pacientes, 32.25%), el tercer grupo pacientes de 5 a 8 años (15 pacientes, 24.19%), el cuarto grupo pacientes de 9 a 12 años (8 pacientes, 12.9%), el quinto grupo pacientes de 13 a 16 años (6 pacientes, 9.67%), el sexto grupo pacientes de 17 a 20 años (1 paciente, 1.61%), el séptimo grupo pacientes de 21 a 24 años (4 pacientes, 6.45%) y el ultimo grupo pacientes de 25 años o más (4 pacientes, 6.45%). (Fig. 10)

### PORCENTAJE DE EDADES

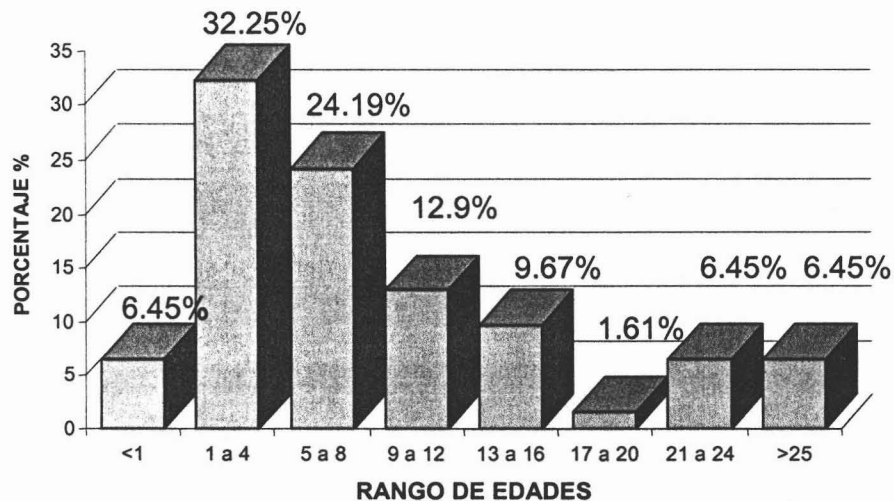


Fig. 10 Representación gráfica de las edades de los pacientes.

Del total de pacientes sólo uno refirió consanguinidad, que equivale al 1.61%, el 98.39% restante no la presentan. (Fig. 11)

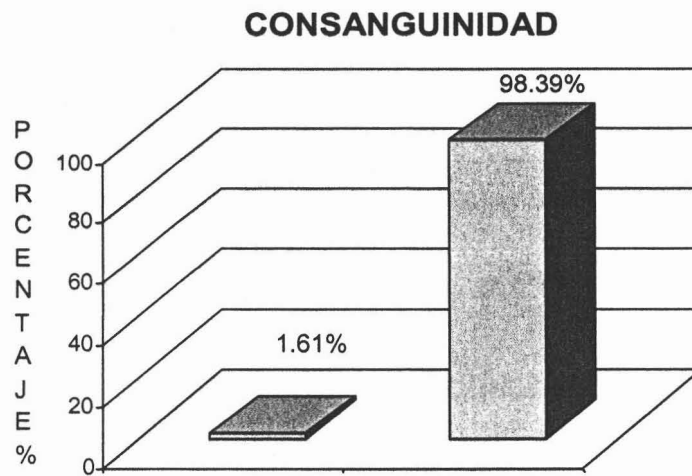


Fig. 11 Representación gráfica de la consanguinidad de los pacientes.

Respecto a endogamia, la presentan 2 pacientes (3.22%), 9 pacientes más la señalan como probable (14.51%), y fue negada por los 51 restantes (82.25%). (Fig. 12)

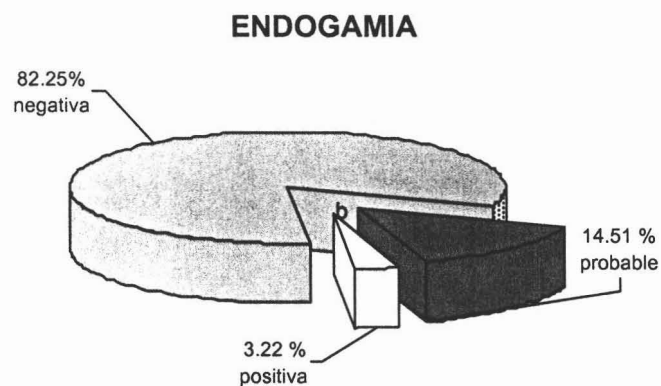


Fig. 12 Representación gráfica de la endogamia de los pacientes.

Fueron diagnosticados 52 pacientes que corresponden al 83.87% del total, los otros 10 aún no han sido diagnosticados y equivalen al 16.13%. (Fig. 13)

### PACIENTES DIAGNOSTICADOS

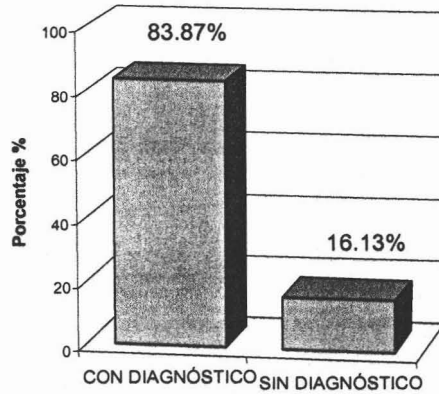


Fig. 13 Representación gráfica de la cantidad de pacientes diagnosticados.

Los padecimientos que fueron diagnosticados con mayor frecuencia son Malformaciones congénitas (7 pacientes), Neuropatías periféricas (7 pacientes), Distrofias musculares (5 pacientes), Mielomeningocele (5 pacientes), Retraso psicomotor (5 pacientes), Neurofibromatosis (4 pacientes), Retraso mental (4 pacientes), Trisomía 21 (4 pacientes). (Fig. 14)

### PADECIMIENTOS MÁS FRECUENTES

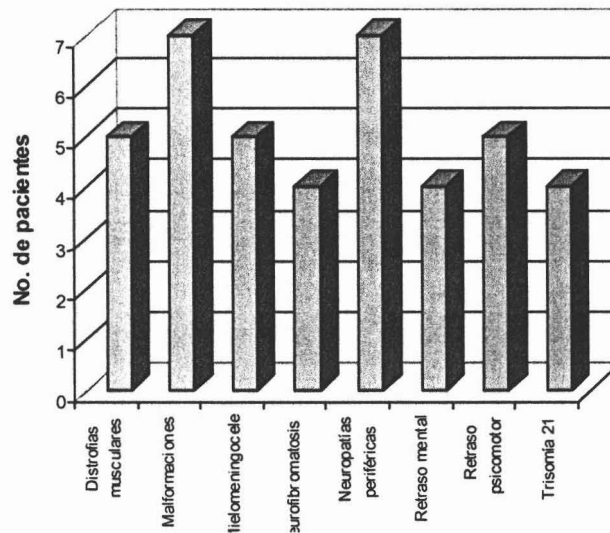


Fig. 14 Representación gráfica de los padecimientos más frecuentes.

En la exploración bucal, se observaron diversas anomalías que fueron registradas y agrupadas de acuerdo a su localización, también se evaluó la oclusión dentaria, hubo pacientes sin manifestaciones bucales.

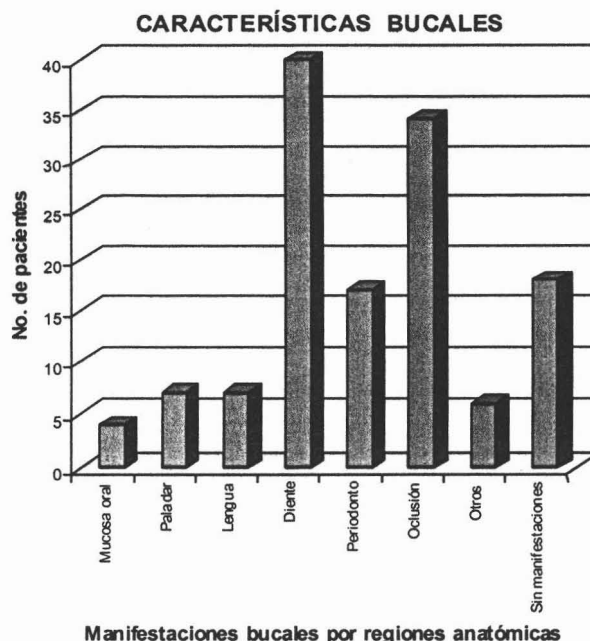


Fig. 15 Representación gráfica de las manifestaciones bucales según su localización.

**Mucosa bucal:** Gránulos de Fordyce 4/4. **Paladar:** Manchas de neurofibromatosis 1/7, paladar alto 4/7, paladar estrecho 4/7, cicatriz de paladar fisurado 1/7, fístula en el paladar 1/7. **Lengua:** bífida 1/7, geográfica 2/7, fisurada 3/7, anquiloglosia 2/7, macroglosia 1/7. **Dientes:** Macrodoncia parcial 2/40, microdoncia parcial 1/40, fusión/geminación 2/40, retraso en la erupción 1/40, ausencia congénita 4/40, hipoplasia localizada del esmalte 2/40, raíces cortas 1/40, caries 36/40. **Periodonto:** gingivitis 16/17, enfermedad periodontal 1/17. **Oclusión:** apiñamiento dental inferior 9/34, apiñamiento dental superior 5/34, malposición dentaria 17/34, mordida cruzada anterior 2/34, mordida cruzada posterior unilateral 2/34, mordida abierta anterior 3/34, mordida borde a borde 2/34, prognatismo 0/34, plano terminal recto 5/34, plano terminal mesial exagerado 3/34, plano terminal distal 0/34, clase II de Angle 2/34, clase III de Angle 1/34. **Otros:** Hipoplasia mandibular 2/6, hipoplasia



maxilar 1/6, amígdalas hipertróficas 1/6, fosita comisural 1/6, apéndice del frenillo 1/6. **Sin manifestaciones:** 18/62. **NOTA:** Algunos pacientes presentaron más de una anomalía, por ello la impresión de que fueron revisados más de 62 pacientes.

En el anexo 4 se describen las patologías que se presentaron con mayor frecuencia, así como aquellas que por sus manifestaciones son de mayor relevancia en el campo odontológico y en el anexo 5 se muestran las fotos clínicas más representativas de las mismas.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La presente revisión permite establecer la importancia del estudio completo e interdisciplinario de los pacientes. Más aún, tratándose de pacientes con patología genética, este hecho es más relevante debido a que la morfogénesis o la acción de proteínas estructurales o funcionales, dependen de factores genéticos, cuyas acciones son a múltiples niveles del cuerpo humano.<sup>52</sup> Si consideramos que existen usualmente varios tejidos afectados, en ocasiones por un solo gen, notaremos la importancia de la búsqueda de manifestaciones en las diferentes áreas corporales.<sup>52,53</sup> La boca, con todo lo que ésta implica está constituida por múltiples tejidos, por lo que es muy frecuente que encontremos patología bucal en los pacientes con enfermedades genéticas. Tomando en cuenta que algunas estructuras bucales son derivadas del ectodermo, es de especial importancia que en los casos de patología genética originada por alteraciones del neuroectodermo se revise cuidadosamente a los pacientes buscando las posibles manifestaciones patológicas bucales.<sup>53</sup>

La importancia de estudiar en forma integral al paciente estriba en lo que podamos ofrecer al mismo una vez que hayan sido detectadas las anomalías que forman parte de su patología. Muchos de los pacientes que presentan patología genética no podrán ser curados de la misma, pero sí podrán realizarse tratamientos diversos para mejorar su calidad de vida, entre estos se cuentan los diversos tratamientos odontológicos, tales como ortodoncia, ortopedia, restauraciones, quirúrgicos, preventivos, etc.

Hasta donde sabemos no existen otros informes nacionales de grupos de pacientes con patología genética en quienes se haya buscado con detenimiento alteraciones bucales, aún siendo esto muy frecuente, como menciona Gorlin y colaboradores en su libro de "Syndromes of the head and

neck”, en el que describe más de 350 diferentes patologías genéticas en las que hay manifestaciones bucales.<sup>2</sup>

Es fundamental por lo arriba expuesto que el odontólogo conozca los principios básicos de la genética y esté atento a detectar manifestaciones de las mismas en sus pacientes, así como los riesgos de desarrollar patología agregada por tratarse de pacientes “especiales”, como las enfermedades del periodonto y la caries dental que se encuentran con mayor frecuencia en algunos pacientes por la dificultad que tienen para realizarse una adecuada higiene bucal o que en otros pacientes, incluso forman parte de la patología genética.

Las posibilidades terapéuticas para las enfermedades hereditarias incluyen manejo farmacológico o dietético, manipulación metabólica, modificación ambiental, terapia génica, cirugía reconstructiva, rehabilitación física y terapia ocupacional y de lenguaje.<sup>4</sup>

En la actualidad se busca conocer la etiología genética de todos los padecimientos para buscar tratamientos específicos y prevenir su aparición, hechos que revolucionarán la práctica médica.

## REFERENCIAS

1. Jorde L., Carey J, Bamshad M., White R. Medical Genetics. 3ra. Edición. Edit. Mosby, 2000;4,63-65,68-69,101,111-112,122-127,129-130,248-249.
2. Gorlin R. J., Cohen M. Jr., Hennekam R. Syndromes of the Head and Neck. 5ta. Edición. Edit. Oxford University Press, New York. 2001;xiii,10-2,34-41,62-6,372-7,408-410,596-600,771-2,826-8,
3. Lisker R, Armendares S. Introducción a la Genética Clínica. 2da. Edición. Edit. Manual Moderno. México, D.F.-Santafé de Bogotá. 2001;2,4-5,11,37-8,64-75, 142-4.
4. Guizar-Vázquez J. J. Genética Clínica Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3ª.edición. Edit. Manual Moderno. México, D.F.-Santefé de Bogotá. 2001;1-3. 127-8.
5. Kasper L. D., Fauci A., Longo L. D., Braunwald E., Hauser L. S., Jemenson, L. J., Principles of Internal Medicine Harrison's 16va. Edición. Edit. McGraw-Hill Interamericana. New York. 2002;360-4, 368-86, 2527-30.
6. Guizar Vázquez J.J., Zafra de la Rosa G. F. Atlas de Diagnóstico de Síndromes Genéticos. Edit. Manual Moderno. México, D.F.-Santefé de Bogotá. 1999;3,5-8.
7. Sedano H. O., SAUK J. J. Jr., Gorlin R. J. Oral Manifestations of Inherited Disorders. Edit. Butterworths Boston London. 1977; 2-3,71-2,76,77. 125-6,.142-4.
8. Cruz M., Bosch J. Atlas de Síndromes Pediátricos. Edit. ESPAXS Publicaciones médicas Barcelona. 1998;19, 296-7, 430-1, 508-9.

9. Luque J, Herráez A. Texto Ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética, Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud. Edit. Harcourt. Madrid, España. 2000; 402-403, 404,406.
10. Villanueva M. C, Joffe B. S, Arenas Sordo Ma. de la Luz., Niño de Rivera O. Ma. O. Genética y Oftalmología. Edit. Publicaciones en Oftalmología Sociedad Mexicana de Oftalmología. México, D.F. 2000;p 51.
11. Cotran S.R,KumanR V., Collins T. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ta. Edición. Edit. McGRAW-HILL Interamericana. Madrid, España. 2000;173-5, 330-3,493,1324-5,1328,1346.
12. Méndez R. I., Namihira G. D., Moreno A. L., Sosa DE M. C./El Protocolo de Investigación. Edit. Trillas. México, D.F. 2001;11-14,16.
13. Jenne DE, Tinschert S, Reimann H, Lasinger W, Thiel G, Hameister H, Kehrer-Sawatzki H. Molecular characterization and gene content of breakpoint boundaries in patients with neurofibromatosis type 1 with 17q11.2 microdeletions. Am J Hum Genet. 2001;69(3):516-27.
14. Ars E, Serra E, Garcia J, Kruyer H, Gaona A, Lazaro C, Estivill X. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. Hum Mol Genet. 2000;9(2):237-47.
15. Colman SD, Rasmussen SA, Ho VT, Abernathy CR, Wallace MR. Somatic mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1. Am J Hum Genet. 1996;58(3):484-90.
16. Sapp JP., Eversole RL., Wysocky PG. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Edit, Harcourt. Madrid, España; 3,295-7.

17. Regezi J. A., Sciubba J.J., Jordan R. CK. Oral Patology, Clinical Pathologic Correlations. 4ta. Edición. Edit. Saunders, USA. 2003;174-6,358-360,372-3.
18. John AM, Ruggieri M, Ferner R, Upadhyaya M. A search for evidence of somatic mutations in the NF1 gene. J Med Genet. 2000;37(1):44-9.
19. Lopez Correa C, Brems H, Lazaro C, Marynen P, Legius E. Unequal meiotic crossover: a frequent cause of NF1 microdeletions. Am J Hum Genet. 2000;66(6):1969-74.
20. DeClue JE, Cohen BD, Lowy DR. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(22):9914-8.
21. Neville B. W., Douglas P., Allen C. M., Boqout J. E./Oral and Maxillofacial Pathology. Edit. W.B. Saunders Company, USA. 2da. Edición. 2002;50,69-74,85,151,458-461,
22. Zuccoli G, Ferrozzi F, Tognini G, Troiso A. Enlarging tongue masses in neurofibromatosis type 1: MR findings of two cases. Clin Imaging. 2001;25(4):268-71.
23. Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. J Craniomaxillofac Surg. 2003;31(1):1-9.
24. Revista de la Asociación Española Contra las Enfermedades Neuromusculares. Edit. ASEM. Barcelona, España 2003;26-30,42-4,68-70.

25. Gonzalez-Huerta N. C., Hernández-Zamora E., Arenas-Sordo M. L., Escobar Cedillo R E., Miranda-Duarte A., Leyva-García N. Identificación de deleciones en el gen DMD mediante PCR múltiple en pacientes mexicanos con distrofia muscular de Duchenne/Becker. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2004;67(4):196-202.
26. Emery E.H. Alan. *Neurumuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics*. Edit. John Wiley and Sons Ltd. New York, USA. 1999;58-78, 448-504.
27. Spreen O., Tupper D., Reisser A., Tuokko H, Edgell D./Human develomental neuropsychology. New York: Oxford University Press, 1984.
28. Ewing-Cobbs L., Fletcher JM, Levin HS. Neuropsychologic functions following closed head injury and preschoolers. *J Clin Neuropsychool* 1985;7:612.
29. Goldaman HH. *Psiquiatría general*. 5ta. Edición. Edit. Manual Moderno. México D.F.- Santafé de Bogotá. 2001p. 508-15.
30. Hopper SR. Neuropsychological assessment of the preschool child: issues and procedures. In:Bracken B. Edit. *Psychological assessment of the preschool child*. New York: Allyn and Bacon, 1990;465-85.
31. Jhonson M. N, Jens KG., *The Carolina curriculum for handicapped infants and infants at risk*. Baltimore: Paul H. Brookes, 1990.
32. Pueschel S.M., Tingey C., Rynders JE., Croker AC., Crutcher DM. *New perspectives on Down syndrome*. Baltimore: Paul H. Brookes, 1987;96-120.

33. Bohall MJ., Carlton SL., LEE EM., Mosby's Medical and Nursing Dictionary. Edit. Oceano. St. Louis Missouri. 1998.vol. 4.
34. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Perspectives on craniofacial syndromes. Acta Odontol Scand. 1998;56(6):315-20.
35. Temtamy S., McKusick V. The Genetics of Hand Malformations. Edit. Alan R. Liss, INC., New York/1985; 2-5, 364-5, 372-5).
36. McKusick V. A. Mendelian Inheritance in Man. Edic. 12/Vol. 2. Edit. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London 1998;1461,117550-1, 174400.
37. Mostowska A, Kobiela A, Trzeciak WH. Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition. Eur J Oral Sci. 2003;111(5):365-70.
38. Thesleff I. The genetic basis of normal and abnormal craniofacial development. Acta Odontol Scand. 1998; 56:321-5.
39. Rawlinson SC, Webster VJ. Spinal anaesthesia for caesarean section in a patient with Cockayne syndrome. Int J Obstet Anesth 2003;12(4):297-9.
40. Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. Biochimie 2003;85(11):1101-11.
41. Spivak G. The many faces of Cockayne syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(43):15273-4.



42. Horibata K, Iwamoto Y, Kuraoka I, Jaspers NG, Kurimasa A, Oshimura M, Ichihashi M, Tanaka K. Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(43):15410-5.
43. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurology* 2000;55(10):1442-9.
44. Lee SK, Yu SL, Prakash L, Prakash S. Requirement of yeast RAD2, a homolog of human XPG gene, for efficient RNA polymerase II transcription. implications for Cockayne syndrome. *Cell*. 2002 Jun 28;109(7):823-34.
45. Tuo J, Chen C, Zeng X, Christiansen M, Bohr VA. Functional crosstalk between hOgg1 and the helicase domain of Cockayne syndrome group B protein. *DNA Repair (Amst)*. 2002;1(11):913-27.
46. Schneider EP. Dental findings in a child with Cockayne's syndrome: Case reports. *J Dent Child* 1983;58-64.
47. Shiomi N, Kito S, Oyama M, Matsunaga T, Harada YN, Ikawa M, Okabe M, Shiomi T. Identification of the XPG region that causes the onset of Cockayne syndrome by using Xpg mutant mice generated by the cDNA-mediated knock-in method. *Mol Cell Biol* 2004;24(9):3712-9.

48. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992;42(1):68-84.
49. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18(3):139-85.
50. Nagai T, Matsumoto N, Kurotaki N, Harada N, Niikawa N, Ogata T, et al. Sotos syndrome and haploinsufficiency of NSD1: clinical features of intragenic mutations and submicroscopic deletions. *J Med Genet*. 2003;40(4):285-9.
51. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariani A. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):610-23.
52. Devlin M. T. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5ta. Edic. Edit. Wiley-Liss New York 2002;365-8.
53. Salder T.W. *Langman Embriología Médica con orientación clínica*. 8va. Edic. Edit. Médica Panamericana. México 2002;334-47.

ANEXO 1



SECRETARIA DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACION  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
SERVICIO DE GENÉTICA

ÁRBOL GENEALÓGICO

Nombre: \_\_\_\_\_ No. exp : \_\_\_\_\_ No caso: \_\_\_\_\_

Consanguinidad: \_\_\_\_\_ Endogamia: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_







SECRETARIA DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACION  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
SERVICIO DE GENÉTICA

Movimientos fetales:

Atención del parto:

Complicaciones:

Placenta:

L. Amniótico:

Cordón:

Lloró:

Respiró:

Producto

Talla:

Peso:

Apgar:

P.C:

P.T:

P.A:

Cianosis:

Convulsiones:

Ictericia:

Internamiento:

Otros:

**Interrogatorio por aparatos y sistemas**

Estado general:

Reproductor:

Piel:

Musculoesquelético:

Cabeza y cuello:

Neurológico:

Respiratorio:

Psiquiátrico:

Cardiovascular:

Endocrino:

Digestivo:

Hematológico:

Urinario:

**Exploración física**

Talla:

Peso:

PC:

PT:

PA:

Brazada:

SS:

SI:

F. C:

F. R:

T. A:

Temp.:

Hábito:



SECRETARIA DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACION  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
SERVICIO DE GENÉTICA

Cráneo:

Cara:

Cuello:

Tórax:

Abdomen:

Extremidades:

Genitales:

Piel:

**Estudios especiales:**

**Observaciones:**

**Plan:**

**Diagnóstico probable:**

**Diagnostico final:**

**Etiología:**

**Elaboró:**

**ANEXO 2**  
**HISTORIA CLÍNICA BUCAL**

Fecha: \_\_\_\_\_

No. de Carnet: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

Motivo de la consulta: \_\_\_\_\_

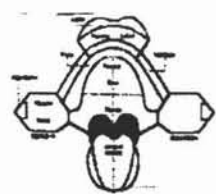
Descripción Clínica: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

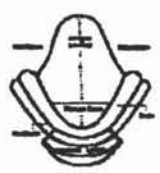
\_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



### Alteraciones dentarias

Anomalías de tamaño:

Macrodoncia parcial \_\_\_\_\_ Macrodoncia generalizada \_\_\_\_\_

Microdoncia parcial \_\_\_\_\_ Microdoncia generalizada \_\_\_\_\_

Anomalías de forma:

Fusión \_\_\_\_\_ Geminación \_\_\_\_\_ Dents in dent \_\_\_\_\_

Dientes cónicos \_\_\_\_\_ Cúspides Supernumerarias \_\_\_\_\_

Raíces cortas \_\_\_\_\_ Otras \_\_\_\_\_

Anomalías de número:

Hipodoncia \_\_\_\_\_ Oligodoncia \_\_\_\_\_ Anodoncia \_\_\_\_\_

Dientes supernumerarios \_\_\_\_\_

Anomalías de la erupción:

Retraso de la erupción \_\_\_\_\_ Erupción prematura \_\_\_\_\_

Erupción ectópica \_\_\_\_\_ Otras \_\_\_\_\_

Anomalías estructurales:

Amelogénesis imperfecta \_\_\_\_\_ Hipoplasia localizada del esmalte \_\_\_\_\_

Dentinogénesis imperfecta \_\_\_\_\_

Dientes Cariados \_\_\_\_\_

### PERIODONTO

Gingivitis \_\_\_\_\_

Periodontitis \_\_\_\_\_

### ANÁLISIS DE LA OCLUSIÓN

Apiñamiento dentario. Inferior: \_\_\_\_\_ Superior: \_\_\_\_\_

Malposición dentaria: \_\_\_\_\_

Mordida cruzada: Anterior: \_\_\_\_\_ Posterior: \_\_\_\_\_

Mordida Abierta: Anterior: \_\_\_\_\_ Posterior: \_\_\_\_\_

Plano terminal:

Recto: \_\_\_\_\_ Mesial: \_\_\_\_\_ Mesial exagerado: \_\_\_\_\_ Distal: \_\_\_\_\_

Clase de Angle: Clase I \_\_\_\_\_ Clase II \_\_\_\_\_ Clase III \_\_\_\_\_

Prognatismo: \_\_\_\_\_ Hipoplasia. Mandibular \_\_\_\_\_ Maxilar \_\_\_\_\_

No presenta ninguna alteración \_\_\_\_\_

### ANEXO 3

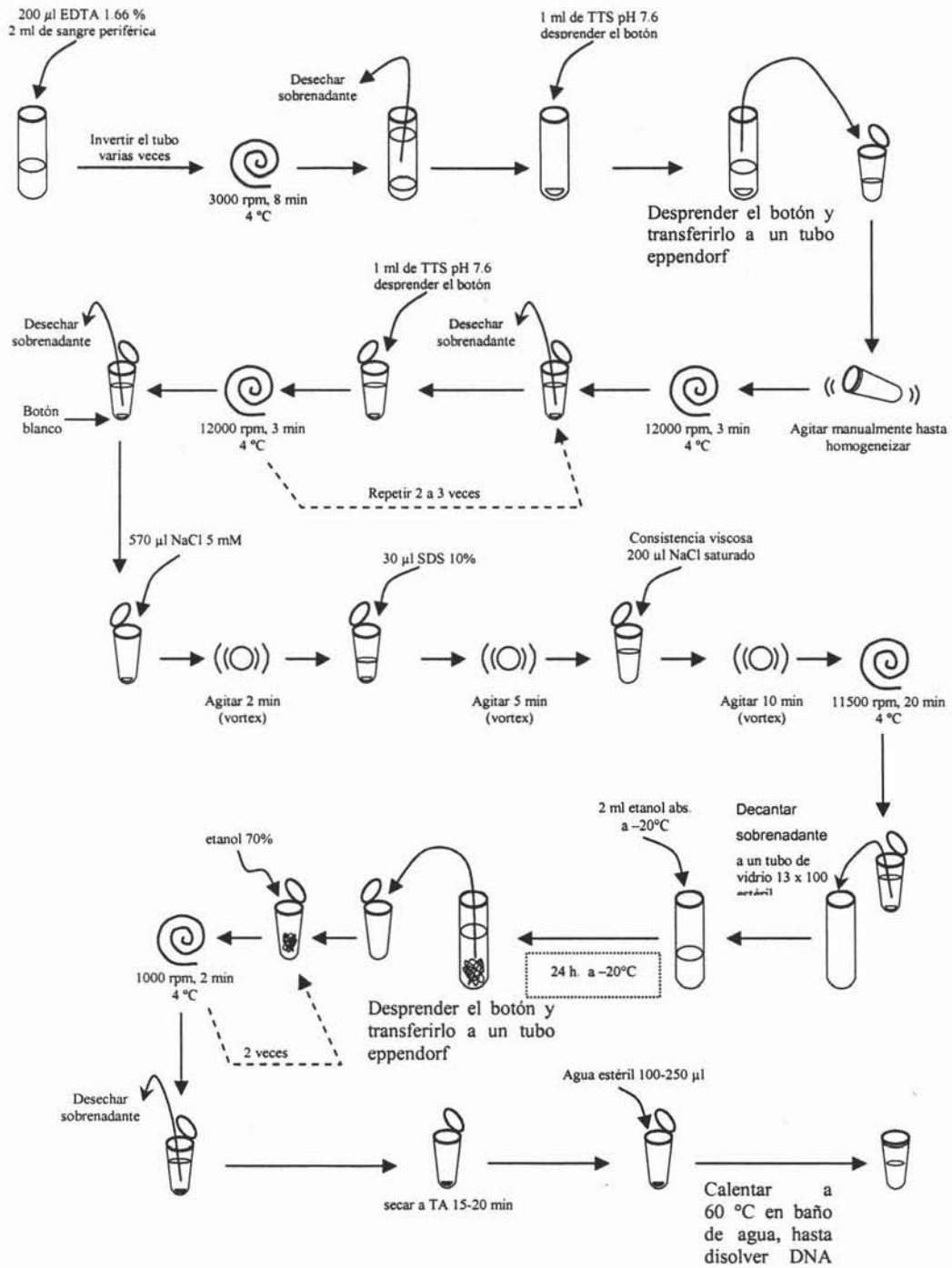
#### EXTRACCIÓN DE ADN

##### **Procedimiento.**

Se colocan 2 ml de sangre en un tubo de ensaye de 13X100mm estéril preparado con 200 $\mu$ l de EDTA (1.66%), al cual se adiciona 2ml de TTS y se homogeneiza. Se centrifuga la muestra (8 minutos, 3000rpm). Se decanta el sobrenadante y se agrega 1ml de TTS, para resuspender el pellet que se formó. Se coloca este último en un tubo eppendorf de 1.5 $\mu$ l y se adiciona 1 ml de TTS y se agita hasta obtener una suspensión lo más homogénea posible. Se centrifuga (12000rpm, 3 minutos a 4°C). Se repite el lavado con TTS y se vuelve a centrifugar hasta obtener un pellet lo más transparente posible (el número de lavados depende de la transparencia del pellet, aunque no deben ser demasiados para no perder la muestra). Se adicionan 570 $\mu$ l de NaCl 5mM y se agita en el vortex durante 2 min. a velocidad media. Se adicionan 30 $\mu$ l de SDS al 10% y se agitaron durante 5 minutos en el vortex. Se adicionan 200 $\mu$ l de NaCl saturado, se agita manualmente durante 10 minutos. Se centrifuga a 11500rpm durante 20 minutos a 4°C. Se decanta el sobrenadante en tubos de ensaye 13X100mm estériles y se adicionan 2ml de etanol absoluto a -20°C agitando ligeramente.

Se recupera el DNA con ayuda de una pipeta de 1000 $\mu$ l y se coloca en un tubo eppendorf de 1.5 ml al cual se le adicionaron 200 $\mu$ l de etanol al 70%. Se centrifuga (2 min, 10000rpm). Se deja secar el etanol restante a TA durante 30 min. aprox.; se adicionan 200 $\mu$ l de agua inyectable y se calienta a 60°C en baño metabólico durante 2h para disolverlo. (Ver diagrama)

## Precipitación de DNA con sales



- \*\*\* Almacenar a -20 °C.
- \*\*\* Electroforesis en gel de agarosa 1%
- \*\*\* Cuantificar en espectro a 260 y 280 nm

## ANEXO 4

### DESCRIPCIÓN DE PADECIMIENTOS

#### NEUROFIBROMATOSIS

Conocida también como enfermedad de Von Recklinhausen, fue descrita originalmente en 1882 por Von Recklinhausen.<sup>2,7.</sup>

Existen descritos ocho tipos. Las manifestaciones consisten en lesiones cutáneas pigmentadas, algunas de las cuales son manchas café con leche, neurofibromas localizados en la superficie del cuerpo o en su interior, con incremento en el riesgo de malignizar, nódulos de Lisch, etc.<sup>1,7,13,14,15,16,17.</sup>

#### ETIOLOGÍA.

La herencia es autosómica dominante. De los ocho tipos descritos las más frecuentes y mejor estudiadas son la tipo 1 y la tipo 2. La Tipo 1 (NF1) anteriormente llamada Enfermedad de Von Recklinghausen es la forma clásica de la neurofibromatosis, representa el 90% de los casos<sup>2.</sup>, ocurre en 1 de cada 3000 nacimientos<sup>1,2,11,14,15,18.</sup>, cerca del 50% de los casos son secundarios a neomutación.<sup>1,2,14.</sup> En los casos familiares, la expresividad del proceso es variable, pero la penetrancia es del 100%.<sup>1,11.</sup> La mutación es en el gen supresor tumoral (NF1) localizado en el cromosoma 17q11.2, tiene 350kb de ADN y contiene 60 exones, codifica una proteína llamada neurofibromina de 2818 aminoácidos, que regula a la baja la función de la oncoproteína p 21 ras.<sup>1,11,13,14,18,19,20.</sup> Knudson's en la hipótesis de "doble impacto" dice que la tumorigénesis requiere de una inactivación bialélica de un gen específico para que pueda ser considerado un supresor tumoral.<sup>18.</sup>

Se han informado 255 diferentes mutaciones en el gen NF1, lo que puede deberse a que es un gen muy grande, a la existencia de pseudogenes homólogos o a la carencia de puntos calientes.<sup>14.</sup>

La tipo 2 (NF2) antes llamada neurofibromatosis del acústico, es más rara que la NF1 teniendo una frecuencia de 1 por cada 40 000 a 50 000 personas. El gen de la NF2 está localizado en el cromosoma 22q12.2<sup>2,11</sup>, la mutación ha sido identificada en dos terceras partes de los pacientes afectados, el producto de este gen es una proteína llama merlina o schwanomina. Es también un gen de supresión tumoral. La merlina esta ausente en casi todos los schawnomas.<sup>2</sup> Un incremento en la expresión de la merlina daña la movilidad y adhesión celular.<sup>2</sup>

En la NF2, la pérdida y variación de los sitios de empalme, produce un fenotipo menos afectado que en una mutación de proteína truncada que es más severo.<sup>2</sup>

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES.**

Existe un grupo de características que se utilizan como criterio de diagnóstico y se lleva a cabo al encontrar dos o más de las siguientes:

1. Seis o más manchas café con leche de 0.5cm de diámetro en sujetos prepuberales y de 1.5cm de diámetro o más en sujetos después de la pubertad.
2. Pecas en el área axilar o en la región inguinal.
3. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
4. Dos o más nódulos de Lisch.
5. Glioma óptico.
6. Lesiones óseas distintivas, particularmente una anomalía formada en el hueso esfenoideas (displasia) o pseudoartrosis (formación anormal de callos causando falsas articulaciones) en los huesos largos como la tibia.
7. Un familiar de primer grado (padre, hermano) con neurofibromatosis tipo I, basándose en los criterios anteriores.<sup>1,21</sup>

Los neurofibromas están unidos a los troncos nerviosos y pueden aparecer en cualquier punto de la piel y en sitios profundos del cuerpo como en los nervios craneales que pueden aparecer desde el nacimiento, en la infancia o

a lo largo de la vida.<sup>2,11</sup> En los pacientes con NF1 se encuentran 3 clases de neurofibromas: cutáneos, subcutaneos y plexiformes, estos últimos son los que con mayor frecuencia (5%) se malignizan.

Las lesiones pigmentadas aparecen en el 90% de los pacientes, son de bordes lisos, redondas u ovaladas, con su eje mayor paralelo al nervio cutáneo subyacente.<sup>2,11,17,22</sup> (Ver anexo 5).

Los nódulos de Lisch son hamartomas pigmentados del iris, se encuentran en el 94% de los pacientes.<sup>11</sup>

Los pacientes con neurofibromatosis tienen de 2 a 4 veces más riesgo de padecer tumores, especialmente, tumores de Wilms, rhabdomyosarcomas, meningiomas, gliomas del nervio óptico y feocromocitomas.<sup>2,11</sup>

Existe tendencia a una disminución de la inteligencia en el 8% de los casos, con un coeficiente intelectual alrededor de 70.<sup>2,11</sup>

El defecto esquelético más común es la escoliosis, la etiología es múltiple, en algunos casos se atribuye a un neurofibroma que está erosionando e infiltrando a uno o varios huesos vertebrales.<sup>2</sup>

### **CARACTERÍSTICAS BUCALES.**

Se han observado manifestaciones bucales, así como en el maxilar y mandíbula. La lesión más común son los neurofibromas bucales que se observan en el 7% de los pacientes<sup>2,7</sup>, agrandamiento de las papilas fungiformes, manchas café con leche (Ver anexo 5), lesiones intraóseas, conducto alveolar inferior amplio y agrandamiento del foramen mandibular. Los tumores pueden desarrollarse en los tejidos blandos de la boca, existe predilección por la lengua, especialmente por los bordes laterales.<sup>2,7</sup> Las lesiones más frecuentes en la lengua son macroglosia y/o uno o múltiples tumores, teniendo predilección por los hombres sobre las mujeres en relación 2 a 1.

Las lesiones en los maxilares son poco comunes, cuando están afectados involucran hipoplasia del complejo máxilo-zigomático-temporomandibular. En

la región maxilofacial los neurofibromas plexiformes se originan frecuentemente de las ramas del nervio trigémino e invaden ambas mejillas y cavidad bucal, causando en ocasiones severas deformaciones faciales.<sup>23</sup> La mandíbula es la localización más frecuente de los tumores intraóseos de la envoltura neural, que se denominan neurofibromas centrales, la razón es que ningún otro hueso del esqueleto contiene un paquete vasculonervioso tan largo como el presente en la mandíbula.<sup>16</sup> Se ha descrito hiperplasia de los tejidos bucales blandos asociados con hipoplasia del hueso subyacente. Por consecuencia los dientes se encuentran en mala posición y existe retención de algunos órganos dentarios o de todos, con mayor frecuencia en la mandíbula.<sup>2,23</sup> Se ha informado ausencia congénita de algunos dientes que se asocia al daño posiblemente causado por el crecimiento del tumor sobre el proceso alveolar afectando el desarrollo del germen dentario, esto se ha observado con mayor frecuencia en el segundo molar inferior.<sup>23</sup> No han sido informados defectos del esmalte ni la dentina.<sup>2</sup>

Se menciona que existe incremento de la densidad ósea, agrandamiento del foramen mandibular, de las ramas mandibulares, del proceso coronoide y una disminución del ángulo mandibular.<sup>2</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Debe distinguirse de la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo IIB (MEN-IIB), Síndrome de Klippel-Trenaunay, Lipomatosis múltiple, Tumor de células granulares, Síndrome de Leopard, Esclerosis tuberosa, hemihyperplasia (hemihipertrofia), cilindromatosis.<sup>2,7</sup>

### **ESTUDIOS AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

La biopsia de una lesión cutánea es útil para establecer el diagnóstico de los casos en duda.<sup>2,7</sup>

La centellografía sirve en los casos en los que se desea localizar un neurofibroma en tejidos blandos, utilizando regularmente tecnecio 99.<sup>2</sup>

La cantidad de dopa-positiva en melanocitos/mm<sup>2</sup> de las manchas café con leche se encuentra aumentada.<sup>2</sup>

La densidad de los macroglobulos de melanina en las biopsias tomadas en las manchas café con leche es significativamente superior en los pacientes con NF1 que en los de NF2 y que en las personas sanas.<sup>2</sup>

## **ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES**

Las enfermedades neuromusculares son enfermedades de carácter genético y generalmente hereditarias que afectan a la musculatura y al sistema nervioso. Su aparición puede producirse tanto al nacimiento como en otras etapas de la vida. La característica más importante es la pérdida progresiva de fuerza muscular y la degeneración del conjunto de los músculos y de los nervios que los controlan.

## **DISTROFIAS MUSCULARES**

Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que se caracterizan clínicamente por debilidad y atrofia musculares graves progresivas, de comienzo frecuente en la niñez.<sup>11</sup> De estas describiré, por su frecuencia en los pacientes atendidos dos de ellas: La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y la Distrofia Muscular de Cinturas (LGMD-limb girdle muscular dystrophy). Aunque no presenten manifestaciones estomatológicas características.

## **DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**

La distrofia muscular de Duchenne, descrita en 1860 por el Dr. Duchenne en Boulogne-sur-Mer (Francia), a veces denominada también distrofia muscular pseudohipertrófica.



Es la más grave y la más frecuente de las miopatías infantiles, con una incidencia de 1 por cada 3 500 varones recién nacidos.<sup>11,24,25.</sup>

## **ETIOLOGÍA.**

Se trata de una enfermedad genética de transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Generalmente afecta a los varones, mientras que las mujeres son transmisoras.

Está relacionada con la carencia de una proteína de las fibras musculares denominada distrofina, cuyo peso es de 427 kDa.<sup>2,5.</sup> El gen de la distrofina tiene un tamaño de aproximadamente 2.5 Mb. Está constituido por 79 exones y seis promotores. Es, por tanto, uno de los mayores genes humanos identificados. Se localiza en el brazo corto del cromosoma X en la banda p21.2 (Xp21.2).<sup>5,11,25.</sup> Las deleciones no se distribuyen de manera uniforme por todo el gen, sino que se localizan con mayor frecuencia cerca del comienzo (extremo 5') y en la zona central del gen (puntos calientes). Con menor frecuencia, la distrofia de Duchenne está causada por una duplicación génica o por una mutación puntual.<sup>5,11,25.</sup> Las deleciones parecen representar una gran proporción de las mutaciones (aproximadamente 60-65%), el 6% tiene duplicación mientras que las mutaciones estructurales y puntuales constituyen el resto.<sup>25,26.</sup> Aproximadamente, la tercera parte de los casos de DMD representan neomutaciones.<sup>11,25.</sup> La distrofina se encuentra en la parte interior de la membrana celular, enlaza el exterior y el interior de la fibra muscular, dentro de un gran complejo proteico. Una carencia de distrofina supone la ruptura de este enlace y provoca la fragilidad de la membrana de la célula muscular, lo que no permite resistir las tensiones ocasionadas durante la contracción, ocasionando la destrucción de la fibra muscular y la liberación de enzimas musculares (CPK, DHL, y otras) en la sangre.

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Es una enfermedad que afecta al conjunto de músculos del cuerpo (estriados, cardíaco y liso). El niño afectado presenta escasos signos de la enfermedad antes de los 3 años, aunque puede comenzar a caminar grande, se caiga con frecuencia y se levante con dificultad.<sup>24</sup> Hacia los 5 años de edad, la debilidad muscular es evidente en las pruebas musculares. Al levantarse del suelo, el paciente utiliza las manos para apoyarse (maniobra de Gowers). (Ver anexo 5). Las contracturas de los tendones de Aquiles y de los músculos isquiotibiales aparecen hacia los 6 años, el menor camina de puntas y se asocia a una hiperlordosis lumbar.<sup>5</sup> (Ver anexo 5). Al cabo de los años se acrecenta la debilidad muscular de los miembros y del tronco. Pronto se hace imposible subir escaleras, más tarde, hacia los 12 años, andar y la capacidad para utilizar los miembros superiores se ve progresivamente limitada. De manera habitual, tras la pérdida de la marcha, aunque a veces antes, se desarrolla una escoliosis que con frecuencia es grave. La afección de los músculos respiratorios comporta, en el niño una especial predisposición a contraer infecciones broncopulmonares.

Aunque la afectación del músculo cardíaco se manifiesta de manera tardía, debe vigilarse desde los 6 a 7 años.<sup>24</sup>

La evolución está marcada por la aparición de retracciones de los tendones y, posteriormente, por la pérdida de la marcha y la aparición de escoliosis. De modo general, hacia los 8 o 9 años se hace necesario el uso ocasional de silla de ruedas y su utilización definitiva a partir del inicio de la adolescencia.<sup>24</sup> El deterioro intelectual es común en la distrofia de Duchenne; el cociente intelectual (CI) medio está aproximadamente una desviación estándar por debajo de la promedio.<sup>5</sup>

El promedio de vida de un niño afectado es de 20 años.<sup>24</sup>

## **ESTUDIOS AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABIENTE**

La actividad sérica de la creatinina fosfocinasa (CPK) está invariablemente elevada entre 20 y 100 veces el valor normal. También en ocasiones la madre portadora de la anomalía genética, presenta niveles elevados de estas enzimas.<sup>4,5,24.</sup>

La biopsia muscular muestra fibras musculares de varios tamaños, así como pequeños grupos de fibras necróticas y en fase de regeneración. El tejido conjuntivo y la grasa reemplazan a las fibras musculares perdidas.<sup>4,5.</sup>

## **DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS**

Las distrofias musculares de cinturas (Limb Girdle Muscular Dystrophy o LGMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares. Se trata de enfermedades genéticas que se pueden clasificar de acuerdo con su modo de transmisión, autosómica dominante o autosómica recesiva:<sup>24.</sup>

- Las formas dominantes comprenden actualmente: la LGMD1A, la LGMD1B, la LGMD1D y la LGMD1E.

- Las formas recesivas comprenden actualmente: la LGMD2A, la LGMD2B, la LGMD2C, la LGMD2D, la LGMD2E, la LGMD2F, la LGMD2G, la LGMD2H y la LGMD2I.

También pueden clasificarse de acuerdo con la anomalía protéica implicada, cuando ésta se conoce. Se diferencian, así, entre: calpainopatías, sarcoglicanopatías y disferlinopatías.<sup>24.</sup>

## ETIOLOGÍA

Las causas de las formas dominantes son:

Las mutaciones en el gen de la miotilina (localizado en el cromosoma 5, en la región 5q31-q33) son las responsables de la distrofia de cinturas autosómica dominante 1A (LGMD1A).<sup>24</sup>.

La miotilina es una proteína sarcomérica que, localizada en la línea Z, parece desempeñar en el músculo una función reguladora en la organización de los filamentos de actina (filamentos finos del aparato contráctil de la fibra muscular). Algunos investigadores han establecido una interacción entre la miotilina y la filamina 2, una proteína que interviene en la reorganización de la actina y la transmisión de la señal asociado al movimiento de desplazamiento de las células (migración celular).<sup>24</sup>.

La anomalía propia de la LGMD1B es una deficiencia de lamina A/C, proteína de la membrana del núcleo de las células, debido a mutaciones del gen LMNA, localizada en el cromosoma 1 (región 1q21.2).<sup>24</sup>.

La anomalía propia de la LGMD1C es una deficiencia en la caveolina 3, componente específico del músculo (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3 en 3p25).<sup>24</sup>.

La LGMD1D se ha asociado a un locus localizado en el cromosoma 6, en 6q23. <sup>24</sup>.

La LGMD1E se ha asociado al cromosoma 7 (región 7q32). <sup>24</sup>.

Las causas de las formas recesivas son:

Las calpainopatías se deben a la alteración o la ausencia de una enzima específica del músculo esquelético: la calpaína muscular (gen CAPN3 en el cromosoma 15). Una proteasa calcio dependiente.<sup>24</sup> La disferlinopatía se debe a una deficiencia de disferlina; una proteína localizada en la membrana

de la fibra muscular y que se expresa muy pronto durante el desarrollo del embrión.<sup>24</sup>

El gen de la disferlina (en el cromosoma 2 en 2p12-14) también es determinante en una miopatía distal, la miopatía de Miyoshi.<sup>24</sup>

Las sarcoglicanopatías se deben a las anomalías en una de las proteínas que participan, con la distrofina, en la estructura de las fibras musculares: los sarcoglicanos (el gen del g-sarcoglicano está localizado en 13q12, el del  $\alpha$ -sarcoglicano en 17q21, el del  $\beta$ -sarcoglicano en 4q12 y el del  $\delta$ -sarcoglicano en 5q33-q34).<sup>24</sup>

La LGMD2G se debe a una deficiencia de teletonina, una proteína muscular, localizada en el músculo esquelético y en el miocardio en la línea Z (el gen de la teletonina se localiza en el cromosoma 17, en 17q12).<sup>24</sup> La LGMD2H se debe a mutaciones del gen de la TRIM32 localizado en el cromosoma 9(en 9q31-11).<sup>24</sup>

La causa de la LGMD21 es una anomalía localizada en el cromosoma 19 (región 19q13.3) en el gen que codifica la FKRP2 (fukutine related proteine), la proteína implicada en la distrofia muscular congénita de Fukuyama. Parece que se trata de una glucosiltransferasa importante para la maduración del  $\alpha$ -dístroglicano.<sup>24</sup>

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Estas distrofias, en conjunto, afectan entre 5 y 6 personas de cada millón. Las formas autosómicas dominantes son más infrecuentes que las formas autosómicas recesivas.<sup>24</sup>

Las distrofias musculares de cinturas se manifiestan por una pérdida progresiva de la fuerza de los músculos de la pelvis (cintura pélvica) y de los músculos de los hombros (cintura escapular) inicialmente.

Se trata de enfermedades cuyo modo de expresión clínica y su evolución son muy variables. En las formas recesivas, los primeros signos aparecen frecuentemente antes de los 20 años. En las formas dominantes, el inicio

puede ser más tardío. Los primeros signos consisten, principalmente, en dificultad para correr, subir escaleras y levantarse del suelo. Las caídas son frecuentes. Las pantorrillas pueden tener una apariencia muy musculosa (hipertrofia de pantorrillas), en especial en las sarcoglicanopatías.<sup>24</sup>

Puede existir afectación respiratoria, pero no es progresiva. La afectación cardíaca es poco frecuente, salvo en la LGMD1B y la LGMD1D.

La evolución de estas enfermedades es muy variable. Puede ser lenta o rápida.

El déficit en los músculos de los miembros inferiores con frecuencia se acompaña de deformaciones de la columna vertebral (hiperlordosis) y de una retracción del tendón de Aquiles (retracciones tendinosas). La marcha se hace difícil, pero todo depende de la enfermedad específica padecida. Así, mientras algunas sarcoglicanopatías presentan una evolución comparable a la de las distrofias musculares de Duchenne o la de Becker, la evolución de otras distrofias de cinturas es casi nula.<sup>24</sup>

### **ESTUDIOS AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE.**

El análisis de sangre permite medir la concentración en sangre de ciertas enzimas musculares como la CPK.<sup>24</sup>

Escáner, IRM musculares y electromiografías son útiles para el diagnóstico.

Una biopsia muscular, con técnicas especiales como la inmunohistoquímica, permite identificar la proteína ausente o deficiente.<sup>24</sup>

Se puede utilizar la técnica de western blot para identificar la presencia de la proteína distrofina; que permite distinguir a la distrofia muscular de Duchenne, si esta ausente, de la Distrofia muscular de Becker, si esta presente.<sup>5</sup>

Una muestra de sangre permite también efectuar, a partir de ADN de los glóbulos blancos, el análisis molecular del gen que codifica la proteína involucrada.<sup>24</sup>

## **NEUROPATIA PERIFÉRICA**

Neuropatía periférica es un término genérico que indica un trastorno del nervio periférico de cualquier causa, incluyendo causas no genéticas y sus manifestaciones clínicas son diversas.

## **ENFERMEDADES DE CHARCOT-MARIE-TOOTH**

El término enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) denomina a un grupo de más de 15 enfermedades crónicas del nervio periférico (neuropatías). Los nervios son elementos que sirven de enlace de la médula espinal con los músculos y la piel. Transmiten hacia los músculos las órdenes que provienen del cerebro y de la médula relacionadas con los movimientos, regulando así la motricidad y la sensibilidad.<sup>24</sup>

Estas enfermedades pertenecen a un grupo de neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (HSMN, de las que forma parte también la enfermedad de Dejerine-Sottas o HMSN3, que consiste en una forma grave de CMT).

Algunos autores han propuesto una nueva clasificación con las siglas HMSN (Hereditary Motor and Sensory Neuropathy). Así, las formas axonales se denominan HMSN II: la forma de CMT 2 A se convierte en HMSN IIA, la CMT 2B en HMSN II B, etc., y las formas desmielinizantes HMSN I A: a la forma CMT I A, etc.<sup>24</sup>

Son enfermedades congénitas que se transmiten de varios modos: autosómico dominante (CMT1), autosómico recesivo (CMT2) o dominante ligado al cromosoma X (CMTX). Las posibilidades de que en éste padecimiento exista heterogeneidad genética es elevada, debido a que se han localizado pacientes con neuropatías con características muy similares, en los que se han establecido patrones de herencia recesivos y dominantes.

## **ETIOLOGÍA**

Las neuropatías de tipo Charcot-Marie-Tooth se deben a anomalías de los nervios periféricos. Estas anomalías pueden ubicarse en la vaina que

envuelve al nervio, la mielina (formas desmielinizantes CMT1), o en el propio nervio (formas axonales CMT2).<sup>24</sup>.

Los genes ya identificados en la CMT desmielinizante, PMP22, PO, Cx32, EGR2, MTMR2 y PRX, codifican proteínas que intervienen en la composición de la mielina y/o en el proceso de mielinización de las neuronas por las células de Schwann. Un séptimo gen (NEFL), responsable de una forma autosómica dominante de CMT, codifica neurofilamentos.<sup>24</sup>.

Los genes involucrados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth son:

Formas dominantes:<sup>24</sup>.

- cromosoma 17 (CMT 1A) en 17p11.2-p12 (PMP-22)
- cromosoma 1 (CMT 1B) en 1q21-q23 (PMPO)
- cromosoma 10 (CMT 1C) en 10q21
- cromosoma 16 (CMT 1C en 16p13.1-p12.3)
- cromosoma X en Xq13.21 (CMT ligada al cromosoma X de tipo 1 (Cx32)
- cromosoma 1 (CMT 2A) en 1p35.p36
- cromosoma 3 (CMT 2B) en 3q13-q22
- cromosoma 1 (CMT 2B1) en 1q21.2-q21.3 (LMNA)
- cromosoma 2 (CMT 2B2) en 19q13.3
- cromosoma 7 (CMT 2D) en 7p14
- cromosoma 7 (CMT 2F) en 7q11-q21
- cromosoma 8 (CMT 2E) en 8p21 (NEFL)

Formas recesivas: <sup>24</sup>.

- cromosoma 8 (CMT 4A) en 8q13 (GDAP1)
- cromosoma 8 (CMT 4D) en 8q24.3 (NDRG1)
- cromosoma 11 (CMT 4B1) en 11q22 (MTMR2)
- cromosoma 11 (CMT 4B2) en 11p15
- cromosoma 5 (CMT 4C) en 5q31-q33



- cromosoma 19 (CMT 4F) en 19q13.1-13.3 (PRX)
- cromosoma 10 (CMT 4E) en 10q21-q22 (ERG2)
- cromosoma 10: forma con pérdida sensitiva importante.

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Se ha calculado que 1 de cada 2500 personas presentan alguna forma de CMT, lo que hace que sea el más frecuente de los síndromes neurológicos hereditarios.<sup>5</sup>

Estas enfermedades empiezan la mayoría de las veces durante la infancia o la juventud. Los pies se deforman en cavo, los dedos se contraen en forma de "garra" y se hace imposible el apoyo sobre la parte delantera del pie para andar. (Ver anexo 5). Los músculos que permiten elevar el pie para andar son débiles, lo que obliga a levantarlo a suficiente altura para que la punta no tropiece con el suelo (steppage). Estos primeros signos se deben a una amiotrofia y una debilidad muscular distal, que son las responsables de deformaciones ortopédicas (retracciones tendinosas que provocan la contracción en forma de garra de los dedos de los pies). También presentan problemas sensitivos, que pueden ocasionar dolor.<sup>24</sup>

La evolución es variable, algunas personas no presentan síntomas (20%), mientras que otras presentan importantes trastornos neurológicos y/u ortopédicos. La evolución es generalmente progresiva, pero puede también avanzar por brotes.

Son síntomas frecuentes la fatiga, la inestabilidad del equilibrio y la dificultad para mantener la posición erguida o para subir escaleras. La afectación de las manos es generalmente tardía y aparece sólo tras varios años de evolución de la enfermedad. Las funciones vitales e intelectuales no se ven afectadas.<sup>24</sup>

Fenotipo CMT1: Las características incluyen debilidad distal y atrofia de inicio en la musculatura peroneal seguida eventualmente por debilidad en otros

músculos distales de las piernas y de las manos. Usualmente los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes, se presentan pies cavos, engrosamiento de los nervios a la palpación en algunos casos y alteraciones sensitivas distales discretas al examen clínico. El grado de afectación es leve o moderado y los pacientes mantienen la independencia incluso en la vejez. En los estudios de electrofisiología encontramos a la velocidad de conducción motora enlentecida con un valor de corte en el nervio mediano menor de 38m/s. La biopsia del nervio sural muestra signos de desmielinización y remielinización con la formación de “bulbos de cebolla” que corresponden a engrosamientos concéntricos de las prolongaciones de las células de Schwann (neurolemocitos)<sup>26</sup>.

Fenotipo CMT2: la clínica es semejante al CMT1 aunque la edad de inicio suele ser algo más tardía y la musculatura intrínseca de las manos se afectan en menos casos. La diferencia fundamental es que la velocidad de conducción motora es normal o casi normal y la biopsia del nervio sural muestra signos de degeneración axonal con preservación de las vainas de mielina.<sup>26</sup>

Fenotipos Dejerine-Sottas: generalmente corresponden a fenotipos de neuropatía grave, de comienzo en la infancia y con gran enlentecimiento de la velocidad de conducción. Suelen ser casos esporádicos o de herencia recesiva. Los nervios pueden estar engrosados y en la biopsia se observa importante pérdida de fibras mielinizadas y numerosos bulbos de cebolla.<sup>26</sup>

Fenotipo neuropatía hipomielinizante congénita: se inicia al nacimiento con hipotonía, llanto débil y debilidad para respirar y deglutir. Para realizar el diagnóstico son fundamentales las características clínicas y en la biopsia se encuentra ausencia virtual de vainas de mielina.<sup>26</sup>

Fenotipo CMT ligada al cromosoma X: Los hombres experimentan síntomas en la primera década y el grado de afectación suele ser muy importante; las

mujeres no suelen tener síntomas hasta el final de la segunda década o más adelante y los signos son escasos. La velocidad de conducción motora (VCM) varía entre los diversos miembros de las familias. Se encuentra mayor densidad de fibras mielinizadas, mayor número de fibras regeneradas, y pocos bulbos de cebolla en comparación con la CMT1.<sup>26</sup>

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Para su diagnóstico es indispensable el examen electrofisiológico de los músculos (electromiograma). Permite saber si la afección es motora, sensitiva o combinada. Por la velocidad de conducción nerviosa (VCN) se distinguen 2 tipos de esta enfermedad.<sup>24</sup>

CMT desmielinizante: a causa de la afectación de la mielina, la velocidad de conducción motora y sensitiva disminuyen de forma uniforme. En particular, disminuye la velocidad del nervio mediano (VCM <35m/s, velocidad normal >48 m/s). La CMT desmielinizante es la más frecuente de las CMT.<sup>24</sup>

CMT neuronal: afecta inicialmente a las neuronas, mientras que la mielina permanece normal, durante mucho tiempo. La velocidad de conducción es normal o inferior de lo normal. La velocidad de conducción del nervio mediano es en la mayor parte de los casos superior a 40m/s.<sup>24</sup>

La identificación electrofisiológica, nos permite posteriormente realizar el estudio de biología molecular dirigido a la búsqueda específica de la mutación, a partir de una muestra de sangre o de cualquier otro tejido.<sup>24</sup>

De los tipos de CMT mencionados anteriormente, en el Centro Nacional de Rehabilitación se realiza el diagnóstico molecular de la tipo 1 A, detectando la duplicación en el gen PMP22, que regula la proteína 22 de la mielina periférica.<sup>24</sup>

## **MIELOMENINGOCELE**

El mielomeningocele o meningomielocele es una extensión de tejido del SNC a través de un defecto en la columna vertebral; el término meningocele se aplica cuando sólo se extruye la meninge.<sup>11</sup>

Se calcula que del 10 al 15% de todas las malformaciones corresponde a las lesiones congénitas del SNC. Dependiendo del tipo de lesión será la predilección por algún sexo. De las malformaciones del SNC, el mielomeningocele es la más frecuente.<sup>8</sup>

La falta del cierre de una parte del tubo neural, o bien la reapertura de una región del tubo neural tras su cierre adecuado, puede dar lugar a diversas malformaciones. Todas ellas se caracterizan por alteraciones en el tejido neural y en las estructuras óseas o de tejidos blandos que lo rodean.<sup>11</sup>

## **ETIOLOGÍA.**

Cuando existe un defecto del tubo neural por la parte distal (neuroporo posterior) surge el mielomeningocele. Es de etiología multifactorial o poligénica, destacando como factor precipitante de la predisposición genética, la carencia de ácido fólico y tal vez del selenio y el zinc.<sup>8</sup>

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

En el mielomeningocele existe protrusión de las meninges y del tejido nervioso de la medula a través de un defecto óseo del raquis, anomalías de las últimas raíces medulares y frecuentemente hidrocefalia (75%), acompañándose en ocasiones, de la malformación de Arnold-Chiari.<sup>8</sup> . Los mielomeningoceles son más frecuentes en la región lumbosacra.<sup>11</sup> (Ver anexo 5).

En ocasiones el mielomeningocele puede encontrarse abierto o ulcerado produciendo infección del SNC, motivo por el cual tiene que realizarse intervención quirúrgica. (Ver anexo 5).

Existe pérdida neurológica generalmente de la neurona motora inferior con ausencia de reflejos y pérdida sensorial segmental. Además es usual la pérdida del control de los esfínteres uretral y anal.<sup>8.</sup>

Para la prevención de este defecto debe administrarse a las mujeres en edades reproductivas, ácido fólico periconcepcional.<sup>8.</sup>

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Con ayuda de los métodos de imagen se pueden realizar diagnósticos diferenciales del mielomeningocele, como son agenesia sacra, teratoma sacro, coccígeo y otros tumores.<sup>8.</sup>

### **RETRASO PSICOMOTOR/RETRASO MENTAL**

Son dos entidades diferentes, que podemos encontrar de forma aislada o relacionadas entre sí, es decir, podemos encontrar retraso psicomotor sin que necesariamente esté asociado a retraso mental y a la inversa.

El retraso psicomotor se define como limitación en el desarrollo caracterizado por déficit en la adquisición cronológica de las pautas evolutivas en los primeros cinco años de la vida del niño. Incluye alteraciones cognitivas, sensoriomotoras, de la comunicación, adaptación y del desarrollo psicosocial.<sup>27.</sup>

Afecta al 2-3% de la población infantil y se identifican factores etiológicos en menos de la mitad de los pacientes.<sup>28.</sup>

El retraso mental se define como un funcionamiento intelectual significativamente inferior al promedio que se origina durante el periodo de desarrollo y que se acompaña de deterioro en dos o más de las siguientes áreas: maduración, aprendizaje y adaptación social (comunicación, cuidado personal, vida en el hogar, autodirección, actividades de descanso y trabajo).

<sup>29.</sup>

La prevalencia va de 1 a 3% de la población.

Los pacientes con retraso mental moderado a grave, presentan cociente intelectual menor de 50 y es frecuentemente debido a enfermedades monogénicas y alteraciones cromosómicas, constituyen del 30-40% de los casos de retraso en el desarrollo psicomotor. El retraso mental leve (CI 50-70) tiene generalmente un origen multifactorial y explican un 10 a 30 % de los casos, del resto no se conoce la causa.<sup>28</sup>

### **ETIOLOGÍA DEL RETRASO PSICOMOTOR**

No neurológica:

Cardiopatías congénitas

Hipotiroidismo

Desnutrición

Maltrato infantil

Neurológica:

Defectos del tubo neural.

Parálisis cerebral.

Traumatismos craneoencefálicos

Enfermedades hereditarias.

### **ETIOLOGÍA DEL RETRASO MENTAL**

Son muchos los mecanismos considerados como factores causales, incluyen: alteraciones genéticas, infecciones de la madre durante el embarazo, lesión perinatal y nacimiento prematuro, hipoxia, traumatismos del SNC.<sup>29</sup>

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE RETRASO PSICOMOTOR**

Se expresan con relación a la dificultad en la adquisición de los hitos madurativos descritos por Gesell y contemplan: Área Personal Social, con

objetivos vinculados al logro de conductas de autovalidismo e interacción con el medio ambiente. Área Motora Fina, está relacionada con la instauración de destrezas manuales. Área de Lenguaje, incluye las respuestas a sonidos y las adquisiciones del lenguaje comprensivo y expresivo. Área motora gruesa, contempla los movimientos que no requieren fineza.<sup>30,31,32.</sup> (Ver anexo 5)

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE RETRASO MENTAL.**

Los síntomas exhibidos por los individuos con retraso mental se refieren en general a problemas con el funcionamiento adaptativo o la independencia personal.<sup>29.</sup> (Ver anexo 5).

### **TRISOMIA 21**

Fue descrita en 1866 por Langdon Down<sup>2,8.</sup>, es la patología genética más frecuente y mejor conocida. Se han informado más de cien signos diferentes. La frecuencia es de 1 por cada 700 recién nacidos vivos en edad reproductiva ideal, pero se modifica dependiendo, principalmente, de la edad materna.<sup>2,3.</sup>

### **ETIOLOGÍA**

Es originado por un cromosoma 21 supernumerario: unas veces parcial, otras total, pero siempre está afectada la banda q22.2-q22.3 (región crítica) y otras próximas con el oncogén ETS, super-oxidodismutasa. Casi siempre ocurre de novo, pero a veces es transmitida por los padres por translocación y mosaicismo gonadal. En la mayoría de los pacientes hay alteraciones de todas sus células (trisomía libre en el 92.5%), rara vez en mosaico (una línea trisómica 21 y otra normal) en 2.7% de los casos y por translocación robertsoniana, en el 4.8%. Al menos el 95% es debido a no disyunción de los cromosomas 21 durante la meiosis de los gametos, habitualmente en el óvulo y 10% aproximadamente en el espermatozoide. Las translocaciones

suelen tener lugar entre el cromosoma 21 y los 13, 14, 15, 22 y el mismo 21.<sup>2,4,8.</sup>

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

En el recién nacido se encuentran 10 signos que se consideran útiles para hacer el diagnóstico: 1) ausencia del reflejo moro, 2) hipotonía muscular generalizada, 3) perfil facial aplanado, 4) fisuras palpebrales oblicuas, (Ver anexo 5). 5) pabellones auriculares hipoplásicos, 6) piel de la nuca redundante, 7) pliegue único o transversal en la palma de las manos, 8) hiperflexibilidad de las articulaciones, 9) pelvis displásica y 10) clinodactilia del dedo meñique por hipoplasia de la falange media. La presencia de 4 o más de esos signos más retraso mental son suficientes para establecer el diagnóstico clínico. En el 40% de los casos hay una cardiopatía congénita, que es causante del 20% de las muertes de estos pacientes.<sup>2,3.</sup>

Se observa deficiencia de crecimiento pre y postnatal, la estatura final es de 151 cm. en los hombres y de 141 cm. en las mujeres aproximadamente.

Regularmente presentan microcefalia al nacimiento, y decrece el total de peso de cerebro. Han sido informadas deficiencias específicas en áreas conocidas, tales como la secuencia de audición, retención de color, memoria a corto plazo, tareas visomotoras, habilidad para diferenciar símbolos, articulación de palabras y en el desarrollo del lenguaje.

Las anomalías cardiovasculares están representadas principalmente por la tetralogía de Fallot, conducto atrioventricular, comunicación interventricular, comunicación intraauricular y persistencia del conducto arterioso.<sup>2,4,8.</sup>

Se presentan malformaciones gastrointestinales en el 18% de los casos, como estenosis pilórica, atresia duodenal, páncreas anular.

Se observa hiperqueratosis palmoplantar, dermatitis seborreica, y cutis marmorata durante la infancia.<sup>2,8.</sup>



Se ha observado con mayor frecuencia la aparición de leucemia en estos pacientes, así como mayor susceptibilidad a infecciones. Por lo que el seguimiento estrecho es importante.

## **MANIFESTACIONES CRANEOFACIALES**

Braquicefalia y occipital plano que resulta de un índice cefálico usualmente aumentado. Fontanelas alargadas, los senos frontales y esfenoidales están ausentes y el seno maxilar es hipoplásico en el 90% de los casos. La hipoplasia de la mitad facial ósea produce telecantus y relativo prognatismo mandibular. (Ver anexo 5).

Los labios son anchos, irregulares, fisurados y secos. (Ver anexo 5). Puede presentar macroglosia a causa de una cavidad bucal relativamente pequeña, aunque pueden presentar macroglosia verdadera, se puede observar además la lengua fisurada. Las papilas linguales pueden estar aumentadas de tamaño sobre todo durante la infancia. El paladar es estrecho y pequeño pero no más alto.<sup>2</sup>

Se ha observado enfermedad periodontal en el 90% de los casos, desarrollándose severamente después de los 6 años y con predilección en la región anterior e inferior mandibular y en la región molar del maxilar. La exfoliación de los incisivos centrales inferiores por enfermedad periodontal ocurre frecuentemente. Se ha reportado gingivitis ulceronecrosante en el 30% de los pacientes.<sup>2</sup>

La prevalencia de caries dental se ve aumentada en estos pacientes. (Ver anexo 5). Existe retraso de la erupción de los dientes temporales y permanentes en el 75% de los casos. Se ha informado, asimismo, ausencia dental en el 23-47% de los pacientes. Los terceros molares, segundos premolares, y los incisivos laterales son los que son mayor frecuencia están ausentes en la segunda dentición. De la primera dentición el incisivo lateral se encuentra ausente en el 17% de los pacientes. También se ha observado microdoncia en ambas denticiones. Existen alteraciones en la morfología

coronaria, al menos 50% de los pacientes tienen 3 o más dientes irregulares. Frecuentemente este síndrome se relaciona con taurodontismo, malposición dentaria, mordida cruzada posterior, overjet mandibular, mesioclusión, mordida abierta anterior.<sup>2</sup> (Ver anexo 5).

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Posnatal: Estudio cromosómico para confirmar el diagnóstico.<sup>8</sup>

Prenatal: Prueba de triple marcador: alfafetoproteína y estriol descendidos en suero de la gestante con gonadotrofina coriónica elevada.<sup>8</sup>

Confirmación citogenética mediante cariotipo convencional u otras técnicas de citogenética molecular, como lo es el FISH (fluorecent in situ hibridation), en las células del líquido amniótico.

Pueden realizarse también, los estudios antes mencionados, en células de las vellosidades coriónicas. Esta última técnica conlleva más riesgos y la única ventaja es que puede hacerse el diagnóstico en forma más temprana.<sup>2</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Se realiza con síndromes de rasgos faciales parecidos, como hipotiroidismo, Síndrome de Zellweger, Síndrome XXXXY, Síndrome penta-X.<sup>2,8</sup>

### **SÍNDROME DE KLINEFELTER**

Los pacientes con el Síndrome de Klinefelter (47,XXY y variantes) presentan testículos pequeños, azoospermia u oligospermia y niveles disminuidos de testosterona por lo que el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios es deficiente. Pueden presentar retraso mental de superficial a moderado. Presenta una prevalencia de 2/1000.<sup>2,3</sup>

## **ETIOLOGÍA**

Es causado por variantes de aneuploidia X: 47,XXY, 48,XXYY, 46,XY/47,XXY y 49,XXXXY, de las cuales la forma más prevalente es la "clásica" que corresponde a la variante 47,XXY, cuya prevalencia es de 1.18/1000. Las manifestaciones son más severas, especialmente el retraso mental, al aumentar las X supernumerarias.<sup>2,3,33.</sup>

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Es una alteración gonadal que aparece en los hombres, con los testículos pequeños, piernas largas, ginecomastia bilateral, pobre adaptación social, inteligencia normal o por debajo de lo normal, enfermedad pulmonar crónica y venas varicosas.

Se observa retraso en el habla, retraso en el desarrollo emocional, el desarrollo motor grueso es pobre.<sup>2,3,33.</sup> (Ver anexo 5).

Los adultos pueden presentar alteraciones en el comportamiento, desviaciones de la personalidad, reacciones neuróticas y psicóticas, conducta antisocial, alcoholismo, agresividad, depresión y periodos de manía. No obstante la mayoría de los individuos con Klinefelter no presentan trastornos de conducta o adaptación.<sup>2.</sup>

El tamaño testicular en los adultos es de 1-2cm., los túbulos seminíferos disminuyen de luz, se hialinizan, y existe azoospermia u oligospermia. Las células de Leydig son deficientes, el nivel de testosterona plasmática es bajo con la presencia normal o elevada de las hormonas folículo estimulante y luteinizante.

Presentan varas varicosas, y úlceras en los pies; mayor cantidad de malformaciones, algunas de ellas son fisura palatina, hernia inguinal, aplasia renal unilateral, estenosis aórtica.

Presentan un incremento en la frecuencia de cáncer de mama de 3.3%, así como de leucemia y linfomas malignos.<sup>2.</sup>

## **CARACTERÍSTICAS BUCALES**

Estos pacientes pueden presentar prognatismo mandibular. Ha sido reportado aumento del tamaño de las coronas dentales, también se presenta en algunos pacientes taurodontismo.<sup>2,16,17.</sup>

## **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Se debe realizar cariotipo en sangre periférica, para confirmar la sospecha diagnóstica.<sup>2.</sup>

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Síndrome 47,XYY, eunucoidismo.<sup>2.</sup>

## **MALFORMACIONES**

Las malformaciones pueden ser definidas como un defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano, o área grande del cuerpo resultando de un proceso de desarrollo anormal intrínseco. Las malformaciones pueden ser relativamente simples o complejas. Las malformaciones iniciadas tempranamente durante la organogénesis tienden a tener mayores consecuencias. La frecuencia aproximada de las malformaciones en recién nacidos es de 2-3%.<sup>34.</sup>

La siguiente clasificación, de las malformaciones de las extremidades, está basada en las características anatómicas y genéticas. Inevitablemente existen algunas superposiciones entre los diversos tipos. De cualquier modo, se dará prioridad a las características anatómicas. Éstas se clasificarán como anomalías aisladas y asociadas a síndromes.<sup>35.</sup>

## I. Deformidades de ausencia.

### A. Aisladas de malformaciones.

1. Defecto terminal transverso
2. Defecto radial
3. Defecto ulnar
4. Defecto radioulnar
5. Focomelia
6. Deformidad de mano-fisurada/pie fisurado.

### B. Deformidades de ausencia asociadas a síndromes.

#### 1. Defecto terminal transverso asociado a síndromes.

##### A. Defecto terminal transverso con malformaciones orofaciales.

1. Ectrodactilia con malformaciones orofaciales.
2. Síndrome aglosia-adactilia
3. Síndrome de anquiloglosia superior
4. Síndrome de Hanhart
5. Síndrome de Möebius

#### 2. Defecto radial asociado a síndromes

##### A. Defecto radial con malformaciones orofaciales.

1. Disostosis craneofacial de Nager
2. Defecto radial con malformaciones bucales
3. Síndrome de Juberg-Hayward
4. Síndrome de Levy-Hollister (LARD)

#### 3. Defectos ulnares como parte de síndromes.

##### A. Defectos ulnares con malformaciones orofaciales.

1. Síndrome oligodactilia de Weyers.
2. Defecto ulnar, fisura palatina y anomalías del oído.
  - a. Síndrome de Lange.

#### 4. Mano fisurada como parte de síndromes.

##### a. Mano fisurada con malformaciones orofaciales.

1. Síndrome SCE: mano fisurada/fisura labial/palatina y displasia ectodérmica.

##### 5. Síndromes con aplasia o hipoplasia de huesos largos.

## II. Braquidactilia

### A. Braquidactilia aislada de malformaciones

1. Tipo A1
2. Tipo A2
3. Tipo A3
4. Tipo A4
5. Tipo B
6. Tipo C
7. Tipo D

8. Tipo E
9. Múltiple.
- B. Braquidactilia como parte de un síndrome.
  1. Braquidactilia como parte de displasias óseas.
  2. Tipo A3 asociada con Down y Silver Rusell.
  3. Tipo E
    - a. Síndrome de Turner.
    - b. Osteodistrofia hereditaria de Albright
    - b. Síndrome de Carcinoma nevoide de células basales.
    - c. Con anomalías renales.
  4. Síndromes con acroosteólisis
    - a. acrosteoolisis
    - b. Síndrome de Cheney
    - c. Displasia mandíbuloacral
    - d. Fibrodisplasia osificante progresiva
    - e. Picnodisostosis
    - f. Displasia Cleidocraneal
  5. Síndromes con varios tipos de braquidactilia.
    - a. Síndrome Tricorinofalángico.
    - b. Síndrome de Lange-Giedion
    - c. Síndrome otopalatodigital (OPD)
    - d. Acrodisostosis

### III. Sindactilia

- A. Sindactilia como malformación aislada.
  1. Tipo I
  2. Tipo II
  3. Tipo III
  4. Tipo IV
  5. Tipo V
  6. Múltiples tipos.
- B. Sindactilia como parte de síndromes.
  1. Sindactilia de Poland
  2. Tipos de acrocefalosindactilia
    - a. Síndrome de Apert
    - b. Tipo Pfeiffer
  3. Displasia oculodentodigital (ODD)

### IV. Polidactilia

- A. Polidactilia como malformación aislada.
  1. Polidactilia postaxial
  2. Polidactilia preaxial
  3. Varios tipos de polidactilia
- B. Polidactilia como parte de síndromes.

1. Polidactilia postaxial como parte de un síndrome.
  - a. Síndrome de Ellis-van Creveld
  - b. Síndrome de Saldino-Noonan
  - c. Síndrome Acrofacial de Weyers
  - d. Fisura media del labio superior y polidactilia postaxial
2. Polidactilia preaxial como parte de un síndrome
  - a. Acrocefalosindactilia
    1. Síndrome de Carpenter
    2. Síndrome de Sakati

#### V. Deformidades por contractura

- A. Deformidades por contractura como malformación aislada.
  1. Camptodactilia
  2. Pulgar comprimido congénito.
- B. Deformidades por contractura como parte de un síndrome.
  1. Distrofia craneocarpotarsal.
  2. Síndrome Camptodactilia, fisura palatina, pie deforme
  3. Hidrocefalia, fisura palatina y contracturas articulares.
  4. Síndromes de Pterygium
    - a. Síndromes con pterygium colli
      1. Síndrome de Turner
      2. Síndrome de Noonan
      3. Síndrome de Nielson
      4. Síndrome de Golden-Lakin.
    - b. Síndrome Pterygium popiteo
    - c. Síndrome pterygium generalizado AR y AD.
  5. Síndrome de Trismus-pseudocamptodactilia.
  6. Síndrome de camptodactilia, anquilosis múltiple, anomalías faciales e hipoplasia pulmonar.

#### VI. Sinfalangismo

##### A. Sinfalangismo aislado a malformación.

1. Sinfalangismo proximal
2. Sinfalangismo distal

#### VII. Sinostosis Carpo-tarsal

##### A. Sinostosis carpo-tarsal aislado de malformación

1. Sinostosis tarsal.
2. Sinostosis tarsal masiva
3. Sinostosis, carpal, con clinodactilia, braquimetacarpo y leptometacarpo.

##### B. Síndrome carpo-tarsal como parte de un síndrome

1. Síndrome de Forney
2. Fisura palatina, sordera, oligodoncia con sinostosis tarsal.

#### VIII. Macroductilia

##### A. Macroductilia como malformación aislada.

1. Verdadera
  2. Pseudomacroductilia
  - B. Macroductilia como parte de un síndrome.
    1. Gigantismo parcial congénito
    2. Neurofibromatosis múltiple
    3. Síndrome de Mafucci
    4. Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
    5. Macroductilia, hemihipertrofia y nevos del tejido conectivo.
- IX. Aracnodactilia
- A. Como malformación aislada
  - B. Aracnodactilia como parte de un síndrome.
    1. Síndrome de Marfan
    2. Síndrome de Klinefelter
    3. Síndromes XYY y XXYY
    4. Síndrome de Sotos
    5. Síndrome de Marshall-Smith
- X. Malformación de manos con anillos de constricción congénitos
- XI. Síndromes con múltiples malformaciones de mano.
1. Síndrome orofaciocdigital I (OFD I)
  2. Síndrome de Bowen-Armstrong de fisura labial y palatina, displasia ectodérmica y anomalías digitales.

## **POLIDACTILIA**

Definida por la existencia de un dedo extra, generalmente es una hexadactilia. Es considerada como una parte del fenómeno general de duplicación de partes. Es más común en las manos y en la gente de raza negra. Y es más frecuente la polidactilia postaxial que la polidactilia preaxial.<sup>35</sup>

En la polidactilia postaxial el dedo en exceso está en lado cubital o peroneal si es el pie, con dos subtipos:

- a) Dedo bastante bien formado, articulado con el quinto metacarpiano o con un metacarpiano también supernumerario.
- b) Esbozo de dedo pedunculado, el dedo extra se encuentra en lado radial de la mano.<sup>35</sup>



En la polidactilia preaxial existe en el pulgar duplicación de todos o algunos de sus componentes. En su forma aislada la polidactilia se transmite como herencia autosómica dominante, pero con variable expresividad. Tiene una incidencia de 0.08/1000.<sup>35</sup>

La polidactilia preaxial se clasifica en 4 tipos:

- 1) Polidactilia del pulgar (tipo 1)
- 2) Polidactilia de la tercera falange del pulgar (tipo 2)
- 3) Polidactilia del dedo índice (tipo 3)
- 4) Polisindactilia (tipo 4)

### **POLIDACTILIA PREAXIAL TIPO 1**

Polidactilia del pulgar es la duplicación de uno o más de los componentes óseos. La incidencia es de 2.4/1000. Ha sido encontrada con más frecuencia en caucásicos que en personas de raza negra, con mayor predilección por el sexo femenino y de forma unilateral.<sup>35,36</sup>

### **ETIOLOGÍA**

La genética no está completamente clara, aunque algunas evidencias sugieren que la polidactilia es en gran parte determinada genéticamente, es difícil determinar si es causada por un gen dominante con penetrancia reducida o si se trata de un padecimiento multigénico que envuelve pocos genes mayores.<sup>36</sup>

Tiene diferentes grados de severidad. Las formas leves consisten simplemente en el ancho del extremo de la falange distal, a veces con una ligera bifurcación en la punta. Una forma más avanzada se presenta como una bifurcación clara de la punta con duplicación de la segunda falange distal o de la proximal pero con una base común. Un grado más severo es la

duplicación de la segunda falange distal. Otra forma son los pulgares rudimentarios con dos falanges unidas cerca de la base de la falange proximal, a veces articulando con el metacarpo de la mano. La forma más severa es la duplicación de todo el pulgar incluyendo un metacarpo y dos falanges. El pulgar extra es usualmente rudimentario y frecuentemente no presenta componentes tendinosos. La polidactilia de los pulgares se presenta con más frecuencia de forma unilateral.<sup>35</sup> (Ver Anexo 5)

### **SÍNDROME DE BANDAS AMNIÓTICAS**

También conocido como secuencia de rupturas del amnios, síndrome aberrante de las bandas tisulares, lesiones de bandas amnióticas y complejo ADAM (amniotic deformations adhesions mutilations). Puede manifestarse como pequeños defectos de los miembros, amputaciones, anillos de constricción, sindactilia distal, pies equinovaros, cordón umbilical corto, fisuras craneofaciales, defectos del tubo neural, corazón extratorácico, escoliosis, restricción del crecimiento, y otras anormalidades más.<sup>2,8</sup>

La severidad es muy variable y puede ser tan severa que el desarrollo del producto no sea viable.

### **ETIOLOGÍA**

La gran mayoría de los casos se presentan de manera esporádica. No obstante se han observado casos familiares.<sup>2</sup>

Existe mayor incidencia en niños nacidos de madres sometidas a biopsia de las vellosidades coriónicas. Se ha valorado el antecedente de ingestión de fármacos (clomifeno, anticonceptivos), drogas (LSD) o traumatismos abdominales.

El mecanismo patológico más aceptado es la ruptura precoz del amnios (Torpin): esta rotura con el corion intacto produce las bandas mesodérmicas que afectan las partes sobresalientes del feto dando lugar a su constricción hasta la amputación, además da lugar a la pérdida de líquido amniótico con

deformidades por compresión.<sup>8</sup> Sin embargo las malformaciones internas no pueden ser explicadas a través de este mecanismo.

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Las bandas amnióticas pueden provocar tres tipos de anomalías, interrupciones, deformaciones y malformaciones. Las interrupciones pueden ser causadas por adhesión, desgarro o constricción de las bandas amnióticas. Shepard et al.<sup>2</sup> indican que la fisura facial localizada anterior al encefalocele y la pseudoanencefalia pueden ser causadas por la adhesión del agujero de la membrana bucofaríngea y los bordes laterales en el cierre neural, entre los días 23 a 35 del desarrollo.

Las deformaciones resultan por pérdida del líquido amniótico, que conduce a un aumento de la presión intrauterina y a la atadura de las partes fetales. Severas contracciones conducen a congestión vascular, hemorragia, edema, tejidos necróticos resultando una interrupción severa. Finalmente las malformaciones que no pueden ser explicadas por bandas, constricción, o compresión pueden ser originadas de las anomalías de la secuencia de ruptura amniótica.<sup>2</sup>

Su incidencia oscila entre 1/5000 a 1/15000 neonatos vivos.<sup>2,8</sup> Algunos estudios indican un aumento ligero en la prevalencia en las mujeres y mayor en personas de raza negra.<sup>2</sup>

Los defectos en los miembros son los más comúnmente observados, pueden incluir anillos de constricción, amputación congénita de uno o más miembros o dedos (Ver anexo 5), sindactilia distal, pie equinovaro, otras anomalías menos comunes son la ausencia de miembros, oligodactilia, artrogriposis, hipoplasia radial y ulnar, y polidactilia preaxial.<sup>2</sup>

Pueden incluirse otras anomalías como cardiovasculares, lóbulos pulmonares anormales, ausencia o diafragma anormal, anomalías en los

movimientos intestinales, atresia anal, ausencia gonadal, también sea observado la presencia de escoliosis.<sup>2</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CRANEOFACIALES**

Los pacientes pueden presentar microcefalia con deficiencia de la calvaria anterior, asimetría localizada regularmente en la parte anterior y a veces múltiples encefalocelos, microftalmía, distorsión y separación de las fisuras palpebrales, fisura labial, fisura palatina, micrognatia sin glosptosis y fisuras faciales múltiples. Varias malformaciones han sido reportadas incluyendo holoprocencefalia, displasia septo-óptica, cráneo en trébol, hidrocefalia, hipertelorismo ocular (Ver anexo 5), coloboma uveal, secuencia de Robin.<sup>2,8</sup>

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Se ha reportado elevación de la  $\alpha$ -fetoproteína amniótica.

El diagnóstico prenatal por ultrasonido es posible en pacientes severamente malformados.<sup>2,8</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Debe realizarse con la distrofia frontonasal, hipertelorismo ocular, displasia del arco braquial, Síndrome de Meckel, artrogriposis, criptoftalmos, estrangulación posnatal del cabello.<sup>2</sup>

## OTROS PADECIMIENTOS

### HIPODONCIA

La agenesia congénita de uno o más dientes permanentes es la anomalía más común de la dentición humana, con una prevalencia de 3.5 a 8%, excluyendo a los terceros molares, y con mayor predilección por las mujeres con respecto a los hombres con una relación de 1.5:1.<sup>21,27.</sup>

Ésta ocurre en asociación con otras enfermedades genéticas, o como una característica bucal independiente. La hipodoncia no sindrómica ha sido clasificada en esporádica y familiar, el tipo de herencia puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X.<sup>21,37.</sup>

El diente que con mayor frecuencia es afectado es el tercer molar, seguido del incisivo lateral superior y del segundo premolar inferior, teniendo una prevalencia en conjunto de 20 a 30%.<sup>16,17,21.</sup> (Ver anexo 5). La hipodoncia es poco común en la dentición decidua, menor del 1%, y los dientes que se involucran con mayor frecuencia son los incisivos mandibulares.<sup>17,21.</sup>

Cuando más de seis dientes están ausentes, excluyendo los terceros molares, se denomina oligodoncia, se estima que su prevalencia es de .25%.<sup>21,37.</sup> (Ver anexo 5). Un caso extremo de hipodoncia es la anodoncia, que denota ausencia de todos los dientes.<sup>37.</sup>

### ETIOLOGÍA

Se ha descubierto la importancia de dos genes el *MSX1* y el *PAX9* en el desarrollo dentario, y se sugiere que mutaciones en estos genes son responsables de un patrón específico hereditario para la hipodoncia dentaria. La haploinsuficiencia de la proteína producida por *MSX1* afecta al desarrollo de todos los dientes, pero con predilección por terceros molares y segundos premolares y se asocia a la agenesia familiar. Mientras que la reducción de la cantidad de la proteína de *PAX9* específicamente afecta al desarrollo de molares, se relaciona con hipodoncia familiar y esporádica.<sup>37,38.</sup>

Han sido descritos así mismo, en ratones, otros genes relacionados con el desarrollo dentario tales como: Dlx1, Dlx2, Pax6, Lef1, Gli2 y Gli3.

## **SÍNDROME DE COCKAYNE**

Existen por lo menos quince desórdenes humanos causados por defectos en la reparación del ADN. Uno de estos es el Síndrome de Cockayne (CS), descrito por primera vez en 1936 por Cockayne.<sup>39,2,40</sup> Se caracteriza por envejecimiento prematuro, deficiencia mental, microcefalia, retinosis pigmentaria y fotosensibilidad.<sup>2</sup>

## **ETIOLOGÍA**

Se presenta en cerca de 1/100 000 nacimientos vivos y puede ser causado por una mutación en dos genes, el CKN1 o ERCC8 (Excision-Repair Cross-Complementing, Group 8), y el ERCC6 (Excision-Repair Cross-Complementing, Group 6), localizados en el cromosoma 5 y 10q11 respectivamente;<sup>41,42,43</sup> lo que origina dos tipos del síndrome: CS-A para el CKN1 y CS-B para ERCC6. También se ha asociado con mutaciones de los genes XPB (Xeroderma pigmentoso B), XPD (Xeroderma pigmentoso D) y XPG (Xeroderma pigmentoso G).<sup>41,42,43,44,45</sup>

## **MANIFESTACIONES GENERALES**

Las manifestaciones clínicas del CS son estancamiento en el crecimiento, envejecimiento prematuro, talla baja, aspecto caquético, longitud desproporcionada de las extremidades, cifosis, microcefalia, cabello escaso.<sup>39,2,40,41,43,46</sup> (Ver anexo 5). Presenta marcada fotosensibilidad a la luz UV sin que, aparentemente, se incremente el riesgo de desarrollar cáncer de piel.<sup>39,40,43,46,47</sup> Falta de grasa en la cara, particularmente en las mejillas, prominencia de huesos faciales, microcefalia, ojos hundidos, nariz con forma

de pico de loro y orejas grandes, que dan la apariencia de "pajarito".<sup>2,46,48.</sup>  
(Ver anexo 5).

Presentan retraso mental y en el desarrollo psicomotor, que se reflejan en la incapacidad para hablar y caminar,<sup>2,40,43,48.</sup> aunque se han informado casos en los que no se encuentra alterada la inteligencia.<sup>48.</sup> Se observan alteraciones oftalmológicas como retinopatía pigmentaria, degeneración retiniana, cataratas y disminución en la secreción lagrimal. También se ha observado pérdida de la audición. Otras complicaciones frecuentes son hepatoesplenomegalia, problemas renales e hipertensión arterial.<sup>2,40,46,48,49.</sup>

### **MANIFESTACIONES BUCALES**

Las manifestaciones bucales que se presentan son retraso en la erupción de la primera dentición, que varía desde 6 meses a 4 años según los casos informados, ausencia congénita de varios dientes permanentes (oligodoncia), macrodoncia parcial principalmente de los incisivos centrales, hipoplasia dental, raíces cortas, mayor incidencia de caries, paladar profundo, atrofia del proceso alveolar, prognatismo mandibular e hipoplasia condilar.<sup>2,41,43,46,48.</sup>  
(Ver anexo 5)

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Hiperinsulinemia, hiperproteinemia.<sup>7.</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Síndrome de Bloom, Xeroderma pigmentosa, Porfiria Eritropoyética.  
Síndrome de Rothmund-Thompson.<sup>2.</sup>

## **SÍNDROME DE SOTOS**

El síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) fue descrito por Sotos en 1965, es un síndrome de sobrecrecimiento caracterizado por incremento de longitud al nacimiento, incremento en el peso al nacer, crecimiento excesivo durante los primeros cuatro años de vida, edad ósea avanzada y características faciales distintivas incluyendo macrohidrocefalia, hipertelorismo ocular, paladar alto y prognatismo o pseudoprogatismo mandibular.<sup>2</sup>

### **ETIOLOGÍA**

Informes familiares parecen indicar un patrón de herencia autosómico dominante. En algunos pacientes se han encontrado translocaciones balanceadas, t(3;6) (p21;p21) lo que sugiere que el gen del Síndrome de Sotos puede estar localizado en 3p21 o 6p21; y t(5,15) (q35; q22), que de igual forma sugiere que 5q35 o 15q22 son sitios en los que puede localizarse el gen. Algunos casos son esporádicos y se han relacionado con el incremento de la edad paterna, lo que apoya la posibilidad de que se trate de un gen mendeliano dominante.<sup>36</sup>

Recientemente se ha descrito que el Síndrome de Sotos es causado por haploinsuficiencia de el gen NSD1, que consiste de 23 exones, relacionado con la activación de la cromatina.<sup>50</sup>

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES.**

El síndrome de Sotos es relativamente común entre los síndromes de sobrecrecimiento, es 10 veces más frecuente que el síndrome de Weaver.<sup>2</sup>

El sobrecrecimiento es comúnmente evidente en el recién nacido, el peso promedio al nacer es de 4200g en hombre y 4000g en mujeres. La longitud y peso al nacimiento y la circunferencia de la cabeza, son respectivamente 3, 2, 1.0 y 1.8 desviaciones estándar más, en el hombre. La edad ósea es avanzada y se incrementa gradualmente durante los primeros 4 años de vida, después la diferencia entre edad ósea y cronológica se estabiliza.<sup>2</sup>



Las manos y los pies son largos. (Ver anexo 5). Tienen una maduración disarmónica, y algunos pacientes presentan secuencia anormal en la aparición de los huesos del carpo. Es frecuente la presencia de laxitud articular aumentada.<sup>2,50.</sup>

Muchos pacientes tienen disfunción neurológica no progresiva, caracterizada por torpeza que disminuye con la edad.

Se ha observado dilatación de los ventrículos cerebrales en el 70% a 100% de los casos. Otras anomalías incluyen ausencia de cuerpo calloso, surco cortical prominente, septo del pedúnculo cavernoso. En las neuroimágenes se observa prominencia del trígono en el 90%, prominencia del cuerno occipital en el 75%, y ventriculomegalia en el 63% de los casos.<sup>2.</sup>

Algunos autores han encontrado defectos congénitos del corazón. Se han informado otras anomalías con menor frecuencia como degeneración macular juvenil, la palidez del disco óptico, el glaucoma, huesos de la fontanela anterior, vértebra plana, xifoesciosis, uñas frágiles, sindactilia, megacolon funcional, fiebre persistente.<sup>2.</sup>

La literatura sugiere una frecuencia tumoral cerca del 3.9%. Han sido incluidos el tumor de Wilms, carcinoma hepatocelular, neuroblastoma, carcinoma epidermoide vaginal, carcinoma de células pequeñas de pulmón, teratoma sacrococcígeo, granulomas de células gigantes en la mandíbula y leucemia linfocítica aguda.<sup>2.</sup>

## **CARACTERÍSTICAS CRANEOFACIALES**

Características craneofaciales: Dolicocefalia, frontal prominente y acentuado por calvicie frontoparietal. La circunferencia de la cabeza está por arriba de 97 centímetros. (Ver Anexo 5). La sien angosta hace que los ojos aparenten estar muy abiertos, el hipertelorismo real difícilmente se observa. Presentan

estrabismo el 40% de los casos. (Ver anexo5). La mandíbula es larga, angosta, cuadrada y afilada, un prognatismo verdadero es raro. El paladar es extremadamente profundo y se puede observar erupción prematura de los dientes deciduos en más del 50% de los casos. También ha sido informado exostosis del proceso alveolar.<sup>2,36,50.</sup>

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

El 14% de pacientes muestran intolerancia a la glucosa.

Los valores de la hormona de crecimiento se registran normales.

La concentración plasmática de cadenas de aminoácidos esenciales ha sido detectada considerablemente elevada en algunos pacientes.<sup>2.</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Hidroencefalitis, neurofibromatosis, acondroplasia, macrocefalia autosómica dominante, Síndrome Nevo, Síndrome Weaver, Síndrome de Bannaya-Riley-Ruvalcaba, Síndrome XYY.<sup>2,50.</sup>

### **SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE**

Este síndrome se caracteriza principalmente por deficiencia en el desarrollo, retraso mental severo, anomalías de las extremidades y apariencia facial característica, fue descrito de forma independiente por Brachmann en 1916 y por Lange en 1933. La epidemiología estimada es variable, Beck indica una prevalencia de .6/100,000, Huang de 1/16,744 y Optiz de 1/10,000.<sup>2.</sup>

### **ETIOLOGÍA**

Recientemente ha sido informado el gen NIPBL como posible responsable del síndrome,<sup>51.</sup> aunque no ha sido comprobado.

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Los nacimientos de bajo peso presentan fenotipos más severos, incluyendo anomalías más severas de los miembros superiores y mayor grado de retraso psicomotor. Es más frecuente el peso bajo al nacer en las mujeres.

El peso registrado al nacer es de 2.5 Kg. o menos, no obstante el 72% de los embarazos tienen un periodo de duración normal. El crecimiento postnatal es severo en el 96%. Existe retraso en la edad ósea. Presentan frecuentemente infecciones respiratorias y muerte temprana aproximadamente a los 6 años de edad.<sup>2</sup>

Es común la microcefalia, entre el 50 y el 90%. Se observa deficiencia mental en el 75-90% de los pacientes, desarrollo anormal del habla en el 75-100%, problemas de comportamiento en el 57%, crisis convulsivas en el 14-20%, hipertensión en menos del 25% y rara vez ha sido informada hipotensión.

El llanto regularmente es bajo y como gruñido. Los pacientes frecuentemente carecen de expresión facial de emoción y comúnmente muestran movimientos estereotipados. Presentan disfonía y los sujetos mayores se encuentran roncos. Se han reportado problemas de regurgitación, vómito en proyectil, dificultad para masticar y deglutir, falta de interés por comer, pérdida del oído en el 24% de los pacientes y rango de coeficiente intelectual entre 4 y 80.<sup>2,51</sup>

Generalmente las manos y los pies son pequeños. Los dedos frecuentemente son cortos y ahusados, clinodactilia de los quintos, dedos con un sólo pliegue de flexión. (Ver anexo 5). Existe sindactilia de tejidos blandos comúnmente entre los dedos segundo y tercero. Cerca del 20% presentan malformaciones de los miembros superiores como oligodactilia y focomelia.

Presentan hirsutismo frecuentemente generalizado, con cabello en espiral sobre los hombros, espalda baja y extremidades, así como en la frente. Los pezones y ombligo a menudo son hipoplásicos. Cutis marmorata en el 50%.

Los riñones son hipoplásicos, displásicos o quísticos. Han sido encontradas una gran variedad de anomalías gastrointestinales como trastorno de la motilidad intestinal, estenosis pilórica y/o duodenal, hernias hiatal, inguinal y umbilical.<sup>2,51.</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CRANEOFACIALES**

Los pacientes se parecen entre sí. La apariencia facial típica puede no ser evidente durante el primer año de vida. El cráneo presenta microcefalia. La vena temporal y las del cuero cabelludo son por lo regular evidentes. Los ojos presentan pestañas largas y chinas. Implantación baja del cabello. La nariz es pequeña, con puente nasal plano y el filtrum es largo. (Ver anexo 5) Se pueden apreciar en los ojos, nariz y la boca manchas de color azul. Las orejas pueden estar malformadas, pequeñas, aparentemente de implantación baja e hirsutismo. El cuello es corto y grueso.

Es común micrognacia y mentón prominente. Los labios son delgados, con las comisuras de la boca hacia abajo (boca de carpa). Se ha observado fisura palatina en el 20% de los pacientes. El 93% de los pacientes presentan retraso en la erupción de los dientes, microdoncia, erupción retardada y espacios interdentes. En la encía se puede observar una zona ancha con vasos sanguíneos delgados.<sup>2,51.</sup>

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Embarazo asociado con proteína A del plasma sugieren un marcador prenatal diagnóstico.<sup>2.</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

Se debe de realizar con el síndrome de duplicación 3q. También con el Síndrome de Alcoholismo fetal. Síndrome de Moss.<sup>2,51.</sup>

## **SÍNDROME DE MÖEBIUS**

Fue descrito por Möebius en 1888, y se define como parálisis congénita de los pares craneales por aplasia primaria de sus núcleos.<sup>8</sup>

Consiste en parálisis facial congénita regularmente bilateral, pérdida unilateral o bilateral de los abductores de los ojos, anomalías de las extremidades, hipoplasia de los músculos branquial y torácico, pueden estar involucrados otros nervios craneales como el 3, 6, 9 y 12 predominantemente.<sup>2,8</sup>

## **ETIOLOGÍA**

La etiología no es del todo conocida, se dice que se produce por hipoplasia o aplasia de los núcleos de los pares de los nervios craneales, también es mencionada como una posible causa la atrofia de los núcleos secundaria al fallo de la formación muscular.<sup>2,7,8</sup>

Algunos casos podrían corresponder a patrones de herencia autosómico dominante o autosómico recesivo. Se han descrito asimismo translocaciones cromosómicas.

El síndrome probablemente sea secundario a herencia multifactorial.<sup>2</sup>

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Los criterios mínimos para ser diagnosticados son parálisis del séptimo y sexto pares craneales.<sup>2</sup> No existe predilección por sexo.

La parálisis facial regularmente es bilateral y simétrica pero varía en el grado de afectación, puede afectar la parte superior o inferior de la cara, con predominio por la última. Ocasionalmente es unilateral.<sup>2,7,8</sup>

Presentan ptosis palpebral por parálisis del músculo elevador del párpado o del motor ocular común, puede cursar con alteraciones de la movilidad del globo ocular, con estrabismo; enoftalmos y desviación interna del ojo, correspondiente a la afectación del motor ocular externo.<sup>2,8</sup> (Ver anexo 5).

El puente nasal es alto y prominente, particularmente durante la infancia.

El 15% de los casos presentan aplasia, hipoplasia asimétrica, unilateral o bilateral del músculo pectoral mayor.<sup>2,7</sup>

Deformidades de los miembros ocurren en el 50% de los pacientes, 3% constituyen deformidades, el 20% hipoplasia primaria de los dedos, sindactilia, y reducciones más severas de los miembros.<sup>2</sup>

Se observa pie equinovaro y retraso mental en el 10% de los casos.<sup>2,8</sup>

### **CARACTERÍSTICAS BUCALES**

Puede presentar hipoplasia mandibular, el proceso coronoide suele estar alargado, dificultad en los movimientos mandibulares, hipoplasia lingual unilateral o bilateral y de movimientos limitados. La apertura bucal regularmente está limitada. Si existe parálisis labial, las comisuras se inclinan, razón por la cual puede escaparse la saliva. (Ver anexo 5). Se ha informado un caso con oligodoncia.<sup>2,8</sup>

Ocasionalmente se presenta úvula bífida, parálisis de los músculos de la masticación y disfagia.

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

Pueden realizarse estudios de neurofisiología para determinar los nervios afectados y si es central la afección, como es lo usual en el Síndrome de Möebius, o periférica.<sup>7</sup>

### **DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.**

Se debe realizar con otros cuadros de agenesia de los pares craneales y con síndromes que asocian hipoglosia (Síndrome de Hanhart), braquisindactilia (Poland).<sup>8</sup>

Parálisis facial por trauma o infección.<sup>7</sup>

## **SÍNDROME DE PTERIGIUM MÚLTIPLE**

Fue descrito por Escobar en 1978.<sup>8</sup> El síndrome consiste en retraso del crecimiento, múltiples pterigios que se presentan en el cuello, dedos, área antecubital, poplíteo e interfemorales y fisura palatina.<sup>7</sup>

### **ETIOLOGÍA**

El Síndrome de Pterigium múltiple tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.<sup>2,8</sup>

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Presentan enfermedades torácicas frecuentes, probablemente como resultado de cifoescoliosis congénita, que pueden conducir a la muerte.

Fisuras palpebrales antimongoloides en el 50%, ligera ptosis palpebral en el 30% y epicanthus en el 75%.<sup>2,8</sup>

El crecimiento es retrasado, la estatura de una persona adulta afectada rara vez es mayor a 1.35m.<sup>2,7</sup>

El pterigium poplíteo se presenta en el 60% de los casos, dependiendo del tamaño puede interferir al caminar o producir una postura anormal.

En el área cervical se presenta en el 85% de los casos, éste también se presenta en los síndromes de Turner o de Noonan. En el 15% de los casos, se extiende del mentón al esternón. Rara vez se observa sindactilia de tejidos blandos en los 5 dedos.<sup>2,7</sup> Flexión deformante de los dígitos aparece en el 70% de los pacientes. En la región axilar se presenta en el 50% de los casos.

Pueden también presentar pie equinovaro unilateral o bilateral, escoliosis y anomalías vertebrales y costales.<sup>2,7</sup>

### **CARACTERÍSTICAS BUCALES.**

El paladar fisurado se presenta en el 35% de los casos aproximadamente, y es la única manifestación bucal en este síndrome.<sup>2,7</sup>

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Debe diferenciarse del Síndrome de pterigium popiteo, artrogriposis congénita, Síndrome de Turner y Síndrome de Noonan.<sup>2,7.</sup>

### **AUXILIARES DE LABORATORIO Y GABINETE**

No se conocen para confirmar o descartar el diagnóstico, pero sí para estudiar integralmente a los pacientes. Especialmente estudios radiológicos para la búsqueda de alteraciones óseas.<sup>7.</sup>



**ANEXO 5**  
**FOTOS CLÍNICAS**



Foto 1. Masculino de 5 años con manchas café con leche, típicas de Neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

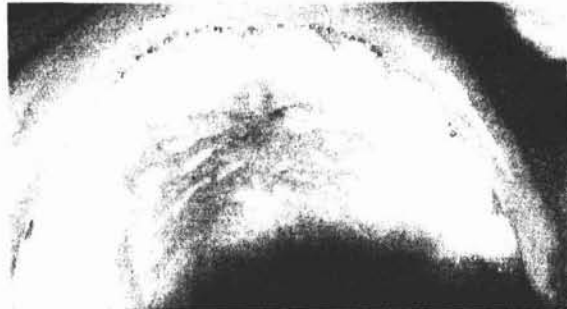


Foto 2. Mismo paciente de la foto 1, que presenta una mancha café con leche en el paladar.



Foto 3. Femenino de 2 años con manchas café con leche, criterio diagnóstico de Neurofibromatosis.



Foto 4. Masculino de 17 años con antecedentes familiares de Neurofibromatosis, presenta manchas café con leche.

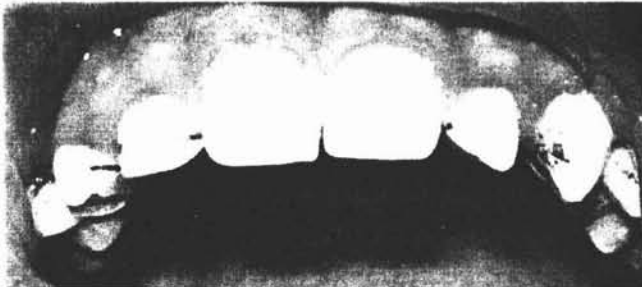


Foto 5. Mismo paciente de la foto anterior, que presenta microdoncia parcial.

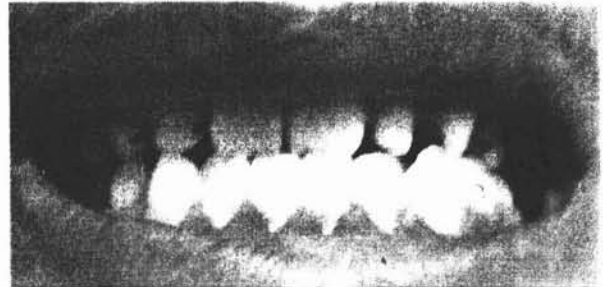


Foto 6. Mismo paciente de la foto 4, en el se observa mordida borde a borde.



Foto 7. Masculino de 5 años con Enfermedad Neuromuscular en estudio.



Foto 8. Masculino de 7 años con Distrofia Muscular de Duchenne realizando la maniobra de Gowers

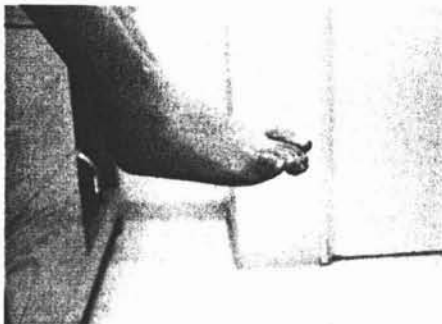


Foto 9. Femenino de 10 años con Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que presenta los dedos en garra, clásicos de la misma.

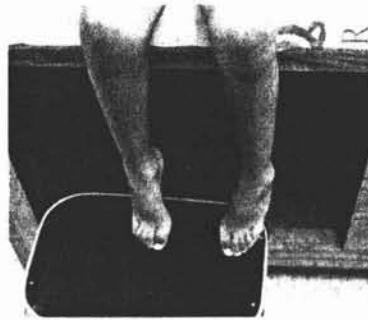


Foto 10. Mismo paciente de la foto 9, en el que se observan pies equinovaros, debido al desequilibrio de fuerzas musculares.

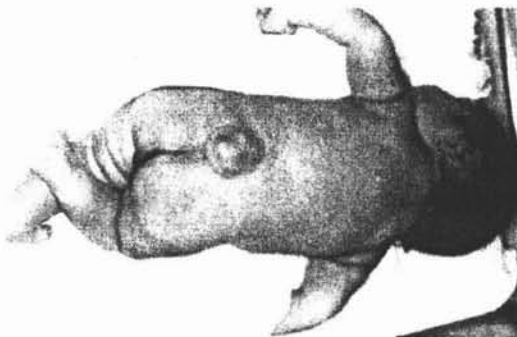


Foto 11. Paciente con mielomeningocele en la región lumbosacra, que es la localización más frecuente.



Foto 12. Cicatriz, secuela de la cirugía de cierre de mielomeningocele lumbosacro.



Foto 13. Paciente de 8 años con retraso mental leve en estudio.

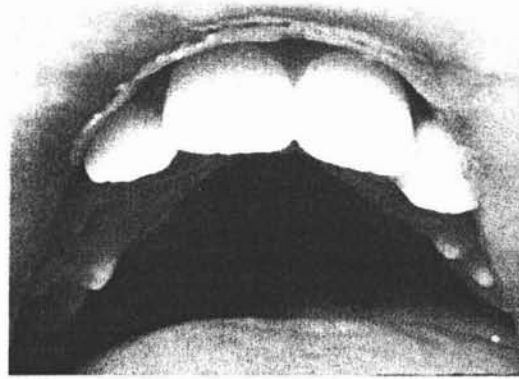


Foto 14. Mismo paciente de la foto 13, intraoralmente presenta paladar alto v estrecho.

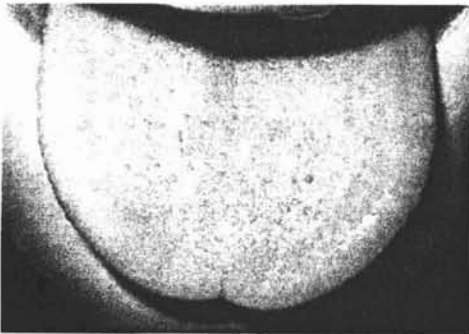


Foto 15. Lengua bífida presente en el paciente de la foto 13.



Foto 16. Masculino de 4 años con retraso mental y retraso psicomotor.



Foto 17. Mismo paciente de la foto 16, intraoralmente presenta cicatriz y fistula después de la cirugía de una fisura palatina, también se observan múltiples caries.



Foto 18. Paciente masculino de 4 años que presenta facies característica de Trisomía 21.



Foto 19. Masculino de 4 años con T 21, intraoralmente presenta mordida cruzada anterior v posterior unilateral.



Foto 20. Mismo paciente de la foto anterior, en el que se observa prognatismo mandibular acentuado por hipoplasia del tercio medio de la cara.

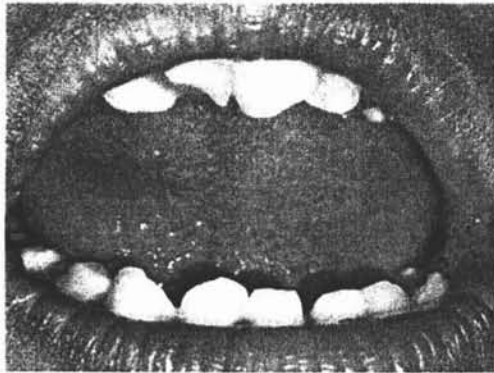


Foto 21. Mismo paciente de las fotos anteriores, se aprecia malposición dentaria en la arcada superior y labios secos.

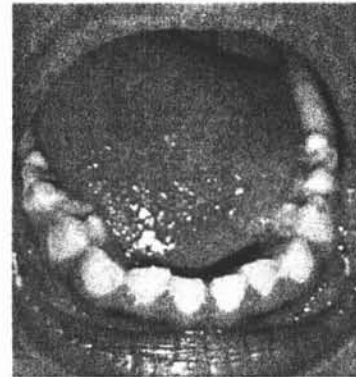


Foto 22. Mismo paciente de las fotos anteriores, se puede observar malposición dentaria en la arcada inferior y múltiples caries.



Foto 23. Masculino de 1 año de edad con Síndrome de Klinefelter y retraso en el desarrollo psicomotor.



Foto 24. Masculino de 7 meses con problema malformativo de miembros.



Foto 25. Masculino de 1 año de edad con malformación transversa de la mano derecha.



Foto 26. Paciente masculino de 11 meses de edad con polidactilia preaxial tipo 1 en la mano izquierda.



Foto 27. Mismo paciente de la foto 26, se observa claramente bifurcación de la punta del dedo pulgar.



Foto 28. Femenino de 2 meses de edad, con Síndrome de bandas amnióticas, se observa telecantus y distribución anormal del cabello y cejas.



Foto 29. Mismo paciente de la foto 28, se aprecian anillos de constricción en el muslo derecho, una de las principales características de la entidad.



Foto 30. Mismo paciente de la foto 28, presenta anillos de constricción en la extremidad inferior derecha y amputación de la falange distal del quinto dedo.



Foto 31. Femenino de 13 años presenta oligodoncia e hiperlaxitud ligamentaria familiar.



Foto 32. Imagen intraoral de la paciente de la foto 31, en la que se observan múltiples diastemas asociados a ausencia congénita de varios dientes permanentes y presencia de dientes deciduos.



Foto 33. Ortopantomografía de la paciente de la foto 32, que muestra la ausencia de ócrmenes dentarios.



Foto 34. Paciente de 9 años con Síndrome de Cockayne, aspecto general del paciente se aprecia hábito caquético y longitud aumentada de las extremidades



Foto 35. Mismo paciente de la foto 34, se pueden apreciar los ojos hundidos, la pérdida de tejido graso en la parte media de la cara y la hiperfotosensibilidad a la luz UV.



Foto 36. Imagen intraoral que muestra macrodoncia de los incisivos centrales superiores del paciente de la foto 34, característica de este síndrome.



Foto 37. Caries cervical muy frecuente en pacientes con Síndrome de Cockayne.



Foto 38. Ortopantomografía del paciente con Síndrome de Cockayne, en la que se aprecia hipoplasia mandibular, raíces cortas y atrofia del proceso alveolar.



Foto 39. Foto del paciente con Síndrome de Cockayne, a los 2 años de edad, en donde no se aprecian características del síndrome.



Foto 40. Femenino de 7 años con Síndrome de Sotos, observamos prominencia del frontal, característica clásica, acentuada por la implantación alta del cabello.



Foto 41. Aspecto general de la paciente anterior, en la que observamos las manos y los pies largos y defecto postural.



Foto 42. Apéndice del frenillo labial superior de la paciente de la foto 40.

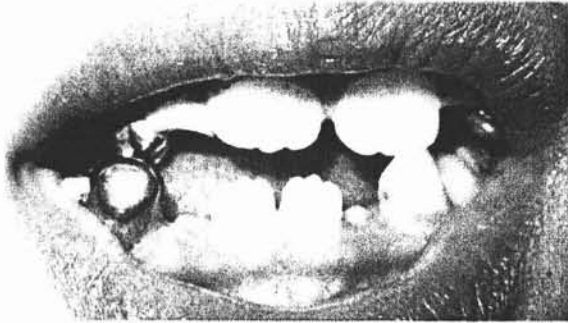


Foto 43. Mordida abierta anterior y mordida cruzada posterior unilateral en la misma paciente, así como caries dental.



Foto 44. Femenino de 16 años con Síndrome de Sotos, observamos frontal grande y estrabismo que se presenta en el 40% de estos pacientes.

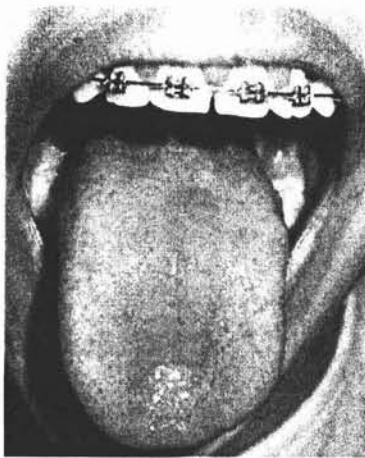


Foto 45. Lengua geográfica de la paciente anterior, está recibiendo tratamiento ortodóntico.



Foto 46. Masculino de 6 años con Síndrome de Cornelia de Lange, que presenta microcefalia, pestañas largas y chinas.



Foto 47. Mano pequeña con clinodactilia del quinto dedo y pliegue palmar transversal perteneciente al paciente de la foto 46.



Foto 48. Femenino de 2 años con Síndrome de Möebius, presenta parálisis facial unilateral, estrabismo interno y comisura labial derecha inclinada.





Foto 49. Lengua depapilada y fisurada de la paciente con Síndrome de Möebius.



Foto 50. Malposición dentaria en la arcada superior de la misma paciente.



Foto 51. Imagen intraoral de la paciente de la foto 48, en la que se aprecia mordida cruzada anterior.



Foto 52. Masculino de 5 años posiblemente con Incontinencia Pigmenti, presenta estrías hiperpigmentadas de disposición paralela y arremolinadas.

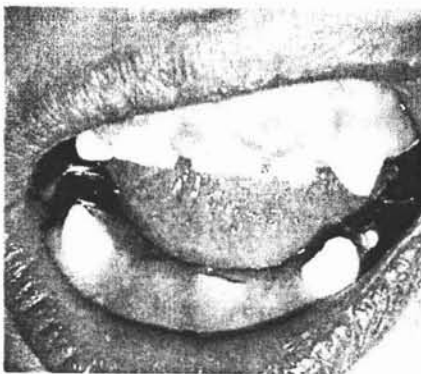


Foto 53. Imagen intraoral del paciente anterior en la que se observa gingivitis y caries dental.



Foto 54. Masculino de 5 años probablemente con Síndrome de Silver Rusell, se aprecia cara pequeña v triangular así como talla baja.



Foto 55. Fosita comisural unilateral derecha del paciente anterior.

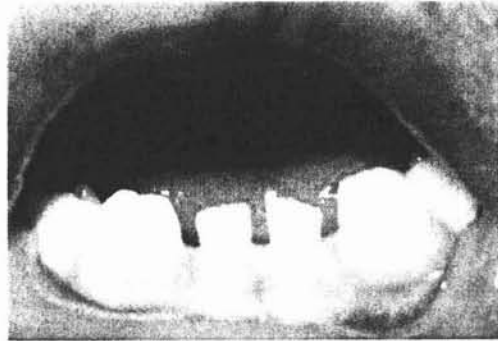


Foto 56. Fusión bilateral en la arcada inferior de los incisivos laterales con los caninos, en el paciente de la foto 54.



Foto 57. Masculino de 1 año probablemente con Displasia Espondilar, en la vista posterior se observa asimetría de hombros descendido el izquierdo.



Foto 58. Imagen Intraoral del paciente anterior se observa fusión del incisivo central y lateral inferiores.



Foto 59. Masculino de 5 años con Hiperlaxitud ligamentaria familiar, observamos elasticidad en la piel del antebrazo.



Foto 60. Mismo paciente de la foto 59, se puede apreciar elasticidad de los dedos de la mano derecha.