



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

SÍNDROME DE NAGER
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

BECERRIL HERNÁNDEZ JANET DEL CARMEN

DIRECTOR:

CMF AGUSTIN TIOL MORALES

ASESOR:

EEAP. REMEDIOS GUADALUPE VALDEZ PENAGOS



13-marzo-2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SÍNDROME DE NAGER

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Rogelio Becerril y Maria A. Hernández
“Por el apoyo brindado durante toda la carrera”.

Maria de Jesús Ramírez

“Por el cariño, paciencia y tiempo que siempre me ha regalado.”

Asesores en tesis:

CMF. Agustín Tiol Morales y EEAP. Remedios Guadalupe Valdez Penagos
“Gracias por su paciencia, tiempo y orientación que me dedicaron en todo momento.”

Profesores:

C. D. Pedro David Adán Díaz

C. D. Jesús Alfredo Contreras Varela

C. D. Ana Lilia Higuera Olivo

“Mil gracias, por los innumerables consejos y confianza que depositaron en mi.”

C. D. Nayeli Téllez Iturbide

“En agradecimiento por su apoyo y amistad incondicional, que siempre llevare en mente, esperando que dure por siempre”

ÍNDICE

Contenido	Páginas
Introducción _____	1
Marco Teórico _____	3
• Clasificación de la patología genética _____	5
• Cromosomopatías _____	6
• Herencia multifactorial _____	6
• Herencia monofactorial o mendeliana _____	7
• Blastogénesis (Breve explicación) _____	16
• Primero y segundo arcos branquiales (Breve explicación) _____	17
• Clasificación de Tessier _____	19
• Síndrome de Nager _____	20
○ Sinonimia _____	20
○ Epidemiología _____	20
○ Cuadro clínico _____	20
○ Diagnóstico _____	22
• Diagnósticos diferenciales del síndrome de Nager _____	23
○ Síndrome Treacher Collins _____	23
○ Síndrome de Genée- Wiedemann _____	24
○ Síndrome de Goldenhar _____	26
○ Síndrome tipo Rodríguez _____	29
• Tratamiento multidisciplinario _____	30
• Conclusiones _____	31
Objetivo _____	32
Diseño Metodológico _____	33

Recursos _____ 35

- Humanos _____ 35
- Físicos _____ 35
- Materiales _____ 35
 - Consumo _____ 35
 - Financieros _____ 36

Referencias _____ 37

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Nager o Disostosis Acrofacial Preaxial es considerado como una alteración del primero y segundo arco branquial y extremidades superiores, trayendo consigo alteraciones dimensionales y morfológicas en mandíbula, hueso malar, pabellones auriculares y articulación temporomandibular^{1, 2, 3} por lo cual el diagnóstico de este síndrome se puede realizar desde el momento del nacimiento, ya que sus rasgos fenotípicos son muy característicos.

El cuadro clínico se manifiesta con la alteración de las estructuras craneofaciales que son zonas de trabajo y estudio del odontólogo de práctica general, por lo que debe estar capacitado para el diagnóstico y manejo de estos pacientes; así como de otros síndromes que afecten el área maxilofacial y específicamente la cavidad bucal.

Las alteraciones estructurales a nivel craneofacial producen en los pacientes deficiencias funcionales y estéticas que repercuten en su desarrollo biopsicosocial, algunas de estas alteraciones son: la disminución de la agudeza auditiva que en ocasiones se manifiesta como sordera de tipo conductivo; alteraciones en la respiración, la masticación y la deglución.

Por lo cual el manejo de este síndrome debe ser multidisciplinario, ya que esta es la única manera de lograr una mejor rehabilitación y por lo tanto brindarles una mejor calidad de vida.

En lo que respecta al cirujano dentista tiene la responsabilidad de identificar y manejar lo mejor posible a los pacientes con este tipo de alteraciones, ya que repercuten directamente en el Sistema Estomatognático, sin embargo, en ocasiones el profesional no diagnostica acertadamente y somete a estos pacientes a tratamientos inadecuados y en forma no multidisciplinaria, por lo que no se logra una rehabilitación integral.

La selección de este tema fue motivada por su naturaleza hereditaria y baja prevalencia ya que se han encontrado reportes del año 1996, donde mencionan poco más de 26 nuevos casos de disostosis acrofacial en 10 diferentes ciudades de Europa, norte y sur de América⁴. Por otro lado de acuerdo con Kavadia S. (2004) y Rajoo T. (2006), hasta el momento se han reportado a nivel mundial 80 casos^{5, 6, 7} afectando de igual manera a varones y mujeres, siendo producto de una alteración autonómica⁶; sin embargo, la presencia de este síndrome puede ser subestimada debido a la complejidad para diagnosticarlo.

Por tal motivo se abordarán aspectos sobre genética clínica, para mayor comprensión del síndrome.

Esta investigación tendrá como base el compromiso existente del cirujano dentista con los pacientes, de estar capacitado para identificar este tipo de patología, y darle un manejo multidisciplinario de acuerdo a sus manifestaciones.

Es sabido que el manejo integral de este Síndrome no se lleva a cabo en el consultorio de primer nivel de atención, sin embargo, la presente investigación de revisión de tipo monográfica tiene como finalidad describir los signos, síntomas y fisiopatología fundamentales del Síndrome de Nager, así como su diagnóstico diferencial para contribuir en la divulgación del mismo y de esta manera el cirujano dentista de práctica general pueda emitir un diagnóstico más certero al momento de realizar la remisión y tenga la capacidad de abordar la urgencia odontológica en caso de ser necesario sin ningún tipo de temor causado por la ignorancia.

MARCO TEÓRICO

Un Síndrome es definido como el conjunto de signos y síntomas que se presentan siempre juntos no importando la causa que los produce y con un mismo nexo fisiopatológico.⁸

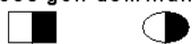
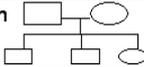
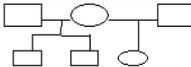
Un número importante de síndromes implican anomalías de primero y segundo arcos branquiales, como los síndromes de Treacher Collins, de Goldenhar (Oculoaurículovertebral), de Nager y síndrome de Miller.⁹

Con respecto al Síndrome de Nager, el primer caso fue reportado por Slingenberg en 1908, sin embargo, fue reconocido por primera vez en un paciente reportado por Félix Robert Nager y Jean Pierre de Reynier en 1948^{7, 5,}
⁶ quienes describen este síndrome en una forma mucho más completa y acuñaron el término Disostosis Acrofacial para distinguirlo de la Disostosis Mandibular o Síndrome de Treacher Collins² el cual es uno de sus diagnósticos diferenciales.

El Síndrome de Nager fue definido como una alteración genética, que es el resultado de un defecto en las células de la cresta neural craneofacial y los precursores del desarrollo de las extremidades.^{1,6}

Por lo tanto, ya habiendo mencionado que el síndrome de Nager es una alteración genética la historia clínica familiar ayuda al diagnóstico de éste; y una de las herramientas más utilizadas en genética médica de manera internacional es el árbol genealógico donde se ilustran las relaciones entre los miembros de una familia y al mismo tiempo muestra los sujetos que presentaron alguna alteración genética,⁸ este árbol genealógico puede ser ejemplificado por medio de simbología muy específica (Fig. 1) que es importante observar ya que se utilizarán en el desarrollo del presente trabajo.

Figura 1. SIMBOLOGÍA BÁSICA DE ÁRBOL GENEALÓGICO

Mujer normal		Mujer afectada	
Hombre normal		Hombre afectada	
Unión de pareja		<i>Propósito (a)</i>	
Unión consanguínea		Heterocigóticos gen dominante	
Padres con hijos (as) en orden de nacimiento		Portadores del gen recesivo	
Gemelos dicigóticos		Muerto	
Gemelos monocigóticos		Abortos o nacimientos muertos	
Número de hijos por sexo	 	Mujer con hijos de dos hombres	

Fuente: Guizar VJ, Zafra R, Gildardo F. Diagnóstico de Síndromes Genéticos. 2000. (Modificado)

Si una historia familiar es positiva al Síndrome de Nager, es decir, varios parientes se han visto afectados de forma parecida, el médico podría diagnosticar en concreto, y se debe informar a los miembros de la familia sobre la posibilidad de que el afectado tengan un hijo con el mismo síndrome, pero en caso de ser negativa se debería de considerar otros diagnósticos, de tal manera que este corresponda a un correcto diagnóstico.

Por otra parte para investigar la genética de un carácter concreto en el hombre, además del árbol genealógico tenemos que apoyarnos principalmente en nuestras observaciones de cómo ese carácter se transmite de una generación a otra o estudiar la enfermedad entre los parientes de las personas afectadas, aunque generalmente la mayoría de las enfermedades familiares más comunes no siguen un patrón de herencia simple.

Por lo cual para entender mejor este síndrome se hace necesaria la descripción de la clasificación de la patología genética para así comprender mejor como son los antecedentes y; posteriormente; cómo influye la presencia de este tipo de alteraciones.

CLASIFICACIÓN DE LA PATOLOGÍA GENÉTICA

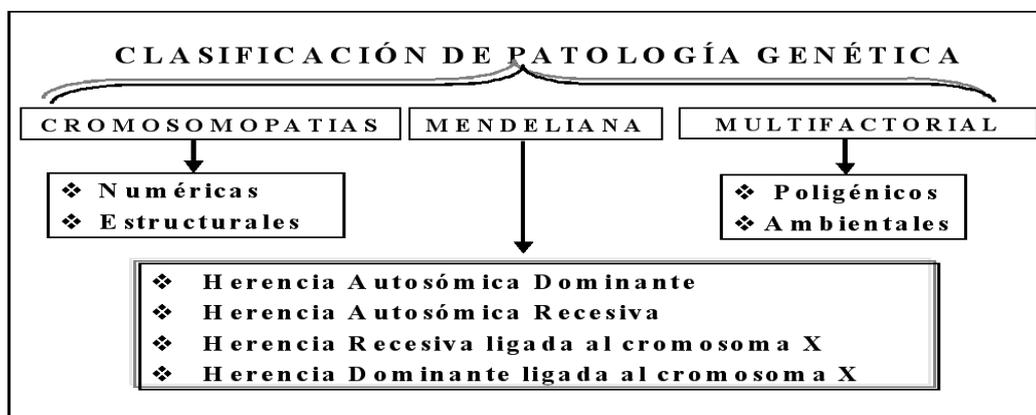
Los cromosomas del ser humano se dividen en dos grupos: autosomas y gonosomas de los cuales 44 autosomas y dos gonosomas componen el cariotipo de un individuo. El varón tiene una fórmula cromosómica 46XY y la mujer 46XX. En los cromosomas se encuentran localizados los genes, los cuales ocupan un locus determinado. Los 44 autosomas pueden agruparse en 22 pares de cromosomas homólogos, llamados así, debido a que contiene material genético que determina las mismas características.

Un gen proviene siempre del padre y otro de la madre, de tal manera que un par de genes llega a mostrar cualquiera de las tres siguientes combinaciones:

- **A A** (homocigoto dominante)
- **A a** (heterocigoto)
- **a a** (homocigoto recesivo)

Por gen dominante se entiende aquel que se expresa en estado homocigoto, si el gen está localizado en un autosoma, se habla de herencia autosómica; sin embargo, si está localizado en el cromosoma X, entonces se habla de herencia ligada al cromosoma X.¹⁰

Desde el punto de vista etiológico la patología genética se clasifica de la siguiente manera (Figura 2):¹¹



(Figura 2) Fuente: Guizar VJ, Zafra R, Gildardo F. Diagnóstico de Síndromes Genéticos. 2000. (Modificado)

✚ **Cromosomopatías**, en donde el fenotipo patológico del paciente está dado por:

Numéricas: Un número mayor o menor de cromosomas. Cada célula somática normal en la especie humana tiene 46 cromosomas, lo que constituye su número diploide o par de cromosomas $2n$. Los gametos tienen sólo 23 cromosomas, que es el número haploide o simple (n) en el ser humano. Las células llegan a tener variaciones en el número de sus cromosomas que implique múltiplos del número haploide, denominadas euploidías, o cambios en los cuales sólo uno o algunos cromosomas estén involucrados, a los que se conoce como aneuploidías.¹²

Las aneuploidías más importantes son las siguientes:

1. Trisomía. Cuando hay un cromosoma adicional como en el síndrome de Down (*Trisomía 21*)
2. Monosomía: Falta un cromosoma, como el síndrome de Turner, $45 X$.
3. Doble Trisomía. Cuando se encuentra dos cromosomas adicionales de distinto par como en paciente con tres cromosomas X y síndrome de Down, cuyo cariotipo sería $48, XXXX, +21$.¹⁰

Estructurales: Alteraciones estructurales de los cromosomas. Si un cromosoma pierde un segmento de su estructura se dice que tiene una deleción o pérdida del material genético; si la ésta ocurre en los dos extremos del cromosoma (telómeros) estos tienden a unirse produciendo un cromosoma en anillo.¹²

✚ **Herencia multifactorial:** Herencia capaz de causar malformaciones o enfermedades sistémicas es la herencia multifactorial, en este tipo de herencia participan dos factores:

El **factor poligénico**. Está dado por la participación de muchos genes de pequeño efecto aditivo y que por sumación de sus efectos constituyen una predisposición a que se desarrolle una malformación o una enfermedad sistémica.

El **factor ambiental**. Precipitante lo constituyen por ejemplo radiaciones ionizantes.

Ambos factores deben actuar simultáneamente para dar el efecto. Si la interacción de ambos factores se da en etapa embrionaria producirá malformaciones ejemplo de ello es la fisura labial con o sin fisura palatina, luxación de la cadera, cualquier defecto del tubo neural desde un mielomeningocele hasta la anencefalia. Si la interacción se da en etapa postnatal ocasionará enfermedades sistémicas como lo son la diabetes, infarto al miocardio, oligofrenia.

 **Herencia monofactorial o mendeliana.** En este tipo de herencia se toma como referencia como forma alternativa de un gen a un alelo y se puede referir a variantes normales y a mutaciones.

La mutación suele presentarse en los alelos **A** o **a**, pero siempre habrá una tasa de mutación mayor hacia un lado.

Por tanto cuando un individuo posee un par de alelos idénticos, se dice que es homocigoto; cuando ambos alelos son diferentes este individuo será Heterocigoto o portador y cuando los trastornos son ligados al X en los varones portadores de un sólo cromosoma X, este será Heterocigoto.¹³

Las características de transmisión de los padecimientos mendelianos son diferentes cuando el gen causante del trastorno está localizado en un autosoma, o cuando se encuentra en el cromosoma X. Al mismo tiempo, el tipo de transmisión hereditaria depende de si el alelo (gen) normal es recesivo o dominante con respecto a su alelo anormal. Por ello deben revisarse las

características de los diferentes tipos de transmisión con la elaboración de árboles genealógicos.¹²

Características de los diferentes tipos de transmisión hereditaria:

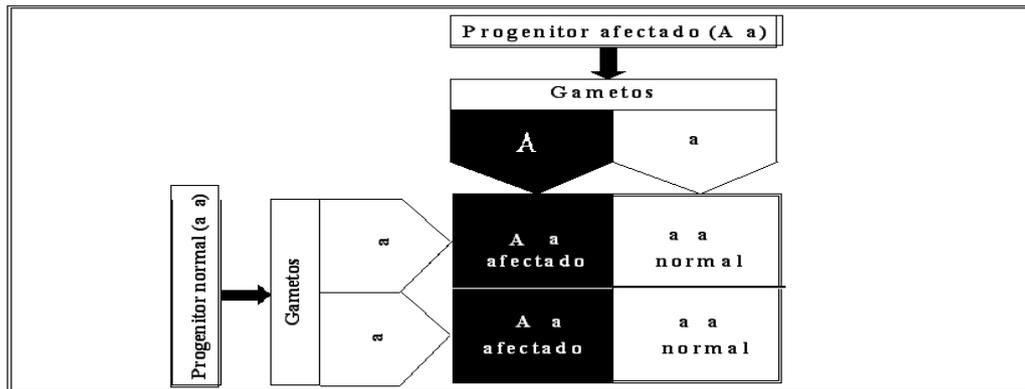
1. Herencia autosómica dominante.
2. Herencia autosómica recesiva.
3. Herencia recesiva ligada al cromosoma X.
4. Herencia dominante ligada al cromosoma X.

Herencia Autosómica Dominante

Carácter dominante es aquel que se manifiesta en heterocigotos. Es decir, tiene un gen o un alelo anormal (mutante) que causa la enfermedad y también tiene el alelo normal. Esto es verdad para caracteres raros, pero en el caso de que el alelo mutante sea común es posible que los individuos afectados sean homocigotos para el alelo mutante. Sin embargo, las personas afectadas por caracteres autosómicos dominantes raros son casi siempre heterocigotos.⁸

En consecuencia los riesgos genéticos de este tipo de herencia es si un individuo afectado procrea con una persona normal, cualquiera de sus hijos tendrá 50% de posibilidades de heredar el alelo mutante y estar afectado de forma similar. La razón de esto es que en una persona afectada cada gameto contiene bien el alelo normal o bien el alelo para ese carácter. Todos los gametos de su pareja no afectada contienen el alelo normal. Si representamos el alelo dominante (mutante) como **A** y el alelo recesivo (normal) como **a** se pueden representar las distintas combinaciones (figura 3).⁸

Figura 3. CUADRO DE PUNNETT PARA UN ALELO AUTOSÓMICO DOMINANTE



Fuente: Posibles combinaciones gaméticas para un alelo Dominante. Guizar VJ. Genética Clínica. Manual Moderno. 1994.

Por otra parte, debido al azar, podría suceder que todos sus hijos estuvieran afectados.

Las características de este tipo de herencia con las siguientes:

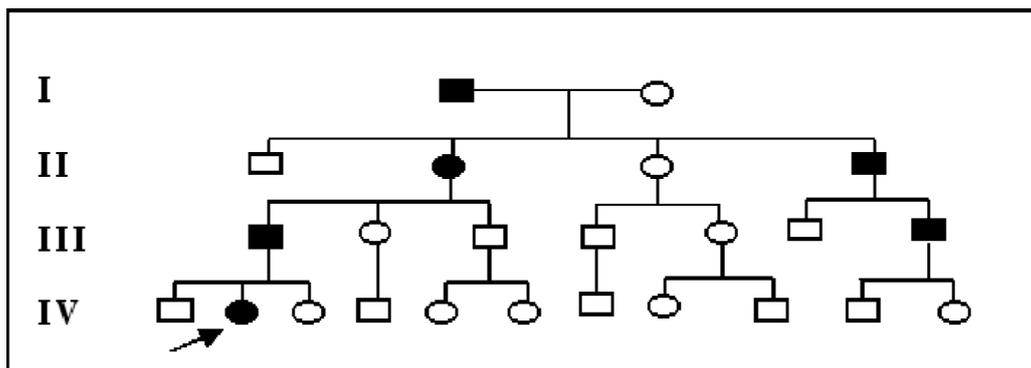
1. Por ser autosómica hay individuos afectados, tanto del sexo masculino como femenino. Para demostrar que un carácter se hereda de forma autosómica dominante, además de hacer evidente que el carácter se transmite de una generación a la siguiente, debe observar todas las formas de transmisión entre los sexos (varón a varón, mujer a mujer, varón a mujer y viceversa). Esto excluye que el gen responsable esté en uno de los cromosomas sexuales.⁸
2. Por lo general, los individuos afectados tiene un progenitor afectado; las excepciones a esta regla son:
 - Cuando el progenitor que transmite el gen anormal no manifiesta el padecimiento, a lo que se llama *no penetrancia*.
 - Cuando el afectado es producto de una mutación *de novo*
 - Cuando el individuo afectado sea hijo de padre desconocido
 - Cuando existe mosaicismo *gonadal* de un progenitor.
3. En general todos los individuos afectados son heterocigotos, por lo que cada uno de los descendientes tiene 50% de riesgo de recibir el gen anormal y por tanto de manifestar el padecimiento (Figura 4).¹²

Los caracteres autosómicos dominantes tienden a expresarse de formas muy variadas. La expresión variable se refiere al grado de expresión del fenotipo de la enfermedad, a esto se le conoce como expresividad.⁷ Por otra parte también está presente la penetrancia, este es el fenómeno del “todo o nada”: un individuo tiene el fenotipo de la enfermedad o no la tiene. Debido a ello hay que destacar que la penetrancia y la expresión son entidades distintas.

Las causas de la expresión variable suelen ser desconocidas. Los efectos del ambiente pueden ser los responsables en ausencia de ciertos factores ambientales, el gen se expresa con gravedad limitada o no se expresa en absoluto. Otra posible causa es la interacción de otros genes (denominados genes modificadores) con el gen de la enfermedad. Por último, a medida que las bases moleculares de la mutación se conocen mejor está claro que algunos caso de expresión variable se deben a diferentes tipos de mutaciones (diferentes alelos) en el mismo locus de la enfermedad. Ello se denomina heterogeneidad alélica. En algunos casos, enfermedades clínicamente distintas pueden ser consecuencia de la heterogeneidad alélica.¹⁴

El dibujo del árbol genealógico empieza con la primera persona afectada en la que se encontró el carácter y aquellos miembros de la familia a través de los que se transmitió hasta llegar al sujeto que interesa al investigador. Esta persona se conoce como el caso *índice, probando o propósito* si es varón y *propósito* si es mujer (ver figura 1). El paso siguiente es preguntar si algún hermano o hermana esta afectado de forma similar. Se hace un repaso a la salud de todos los parientes maternos y paternos de tal manera que toda información relevante se incluye en el árbol.⁸

Figura 4. HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE



Fuente: Árbol genealógico de un carácter Autosómico Dominante. Guizar VJ. Genética Clínica. Manual Moderno. 1994.

Cuando un carácter viene determinado por un gen situado en un autosóma se dice que hereda como carácter autosómico y este puede ser dominante o recesivo. Un carácter determinado por un gen localizado en uno de los cromosomas sexuales se dice que esta ligado al sexo (o gonosomal) y puede ser también dominante o recesivo.⁸

Para hacernos una idea, la prevalencia por cada 1.000 nacidos es de 7 para los trastornos autosómicos dominantes, 2.5 para los autosómicos recesivos y 0.5 para trastornos recesivos ligados al cromosoma X. Algunos de estos trastornos están presentes al nacer, pero pueden no manifestarse hasta más tarde en la vida.⁸

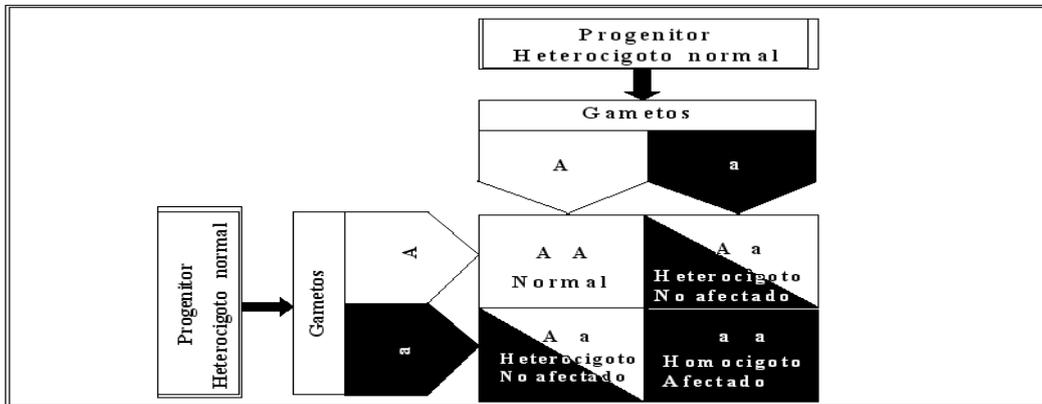
Herencia Autosómica Recesiva

Al igual que los autosómicos dominantes, afectan a ambos sexos. Sin embargo, los caracteres recesivos sólo se manifiestan cuando el alelo está presente en doble dosis es decir, en personas homocigotos para ese alelo mutante concreto. Por lo general, los heterocigotos son completamente sanos y toda la descendencia de una persona afectada es normal a menos que esta persona procee con un heterocigoto, esto es poco probable ya que la mayoría de los caracteres recesivos son raros.⁸

En este caso el riesgo genético es si la progenie de dos heterocigotos tiene una posibilidad de cada cuatro (veinticinco por ciento) de estar afectados. La razón de que los afectados sean una cuarta parte está en que cada gameto de cada uno de los progenitores contiene bien el alelo para el carácter modificado o

bien el alelo normal. Si se representa con **A** el alelo normal (que en este caso es dominante) y por **a** al alelo recesivo (mutante) las distintas combinaciones gaméticas se representan enseguida⁷ (figura 5):

Figura 5. CUADRO DE PUNNETT PARA UN ALELO AUTOSÓMICO RECESIVO

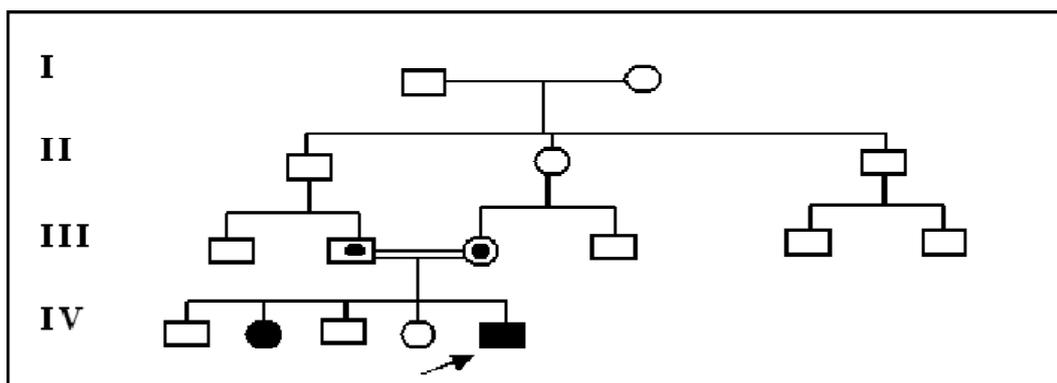


Fuente: Posibles combinaciones gaméticas para un alelo recesivo. Guizar VJ. Genética Clínica. Manual Moderno. 1994.

Las características de este tipo de herencia son las siguientes:¹⁰

1. Los individuos del sexo masculino y femenino son afectados por igual.
2. Los afectados son producto de progenitores heterocigotos (portadores del gen anormal con fenotipo normal)
3. Con frecuencia, los progenitores de los afectados son consanguíneos o tiene antecedentes de endogamia.
4. El riesgo de recurrencia para hermanos del afectado es de 25%.
5. En general, el afectado tiene descendientes sanos y solo tiene hijos afectados si se aparea con una persona portadora del mismo gen.
6. La descendencia del apareamiento entre sujetos afectados estará afectada en su totalidad (figura 6).

Figura 6. HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA



Fuente: Árbol genealógico de un carácter Autosómico Recesivo. Guizar VJ. Genética Clínica. Manual Moderno.1994.

Dado que los parientes comparten con mayor frecuencia genes de enfermedades heredados de un antepasado común, aumenta la probabilidad de que las uniones consanguíneas generen descendencia afectada por trastornos autosómicos recesivos, es probable cuantificar la proporción de genes compartidos de un pareja de parientes calculando el coeficiente de parentesco.¹⁴

Algunos ejemplos de caracteres autosómicos recesivos son: muchos errores congénitos del metabolismo, ciertos tipos de sordomudez y ceguera. La explicación debe ser que los padres no eran homocigotos para el mismo gen y que genes distintos pueden causar enfermedades o trastornos muy similares. Esto se conoce como heterogeneidad genética. Dos o más trastornos pueden sólo parecer similares, pero en realidad son genéticamente distintos.¹¹

Hay que tener en cuenta el siguiente punto, ya que puede llevar a dar un diagnóstico erróneo: Algunos caracteres autosómicos se expresan con más frecuencia en un sexo que en otro. A esto se le llama influencia del sexo. Cuando sólo un sexo se ve afectado es lo que se conoce como limitación por sexo.⁸

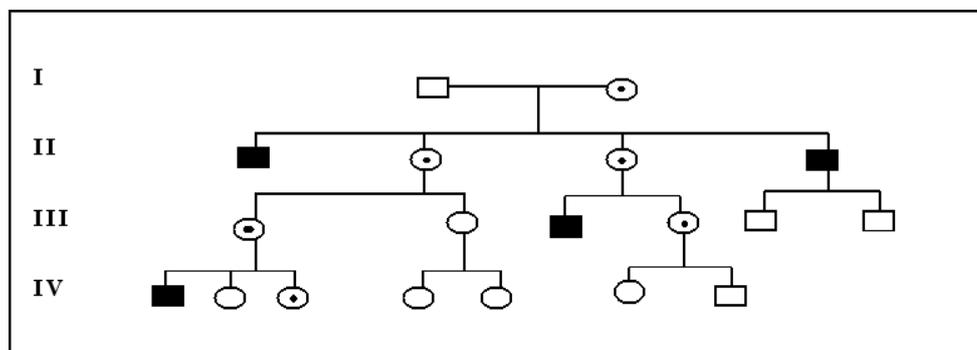
Herencia Recesiva Ligada al Cromosoma X

La herencia ligada al sexo se refiere a los esquemas genealógicos de aquellos genes localizados en cual sea de los cromosomas sexuales. Se llaman genes ligados al cromosoma X a los situados en este cromosoma. Los genes localizados en el cromosoma Y se conocen como genes ligados al Y, y por eso a menudo la herencia ligada al sexo es sinónimo de herencia ligada al cromosoma X.

Las características de este tipo de herencia son las siguientes:

1. Por lo general solo estarán afectados los varones. Aunque se trate de un alelo recesivo, cuando este se localiza en el cromosoma X^a, los varones, por tener un sólo cromosoma X, manifiestan el efecto del gen. En las mujeres este tipo de herencia requiere doble dosis por contar con dos cromosomas X : X^a, X^a.
2. No hay transmisión de varón- varón, porque el padre transmite a sus hijos del cromosoma Y, y sus hijas el cromosoma X.
3. Si hay otros individuos afectados en la familia, estos son del sexo masculino por rama materna.
4. Cuando la unión ocurre entre padre sano y madre portadora, los hijos tiene 50% de estar afectados y las hijas 50% de riesgo de ser portadoras.
5. Si el apareamiento se hace entre padre afectado y madre normal, todos los hijos serán sanos y todas la hijas portadoras (figura 7).¹²

Figura 7. HERENCIA RECESIVA LIGADA AL X



Fuente: Árbol genealógico de un carácter Recesivo ligado al X. Guizar VJ. Genética Clínica. Manual Moderno.1994

Herencia Dominante Ligada al Cromosoma X

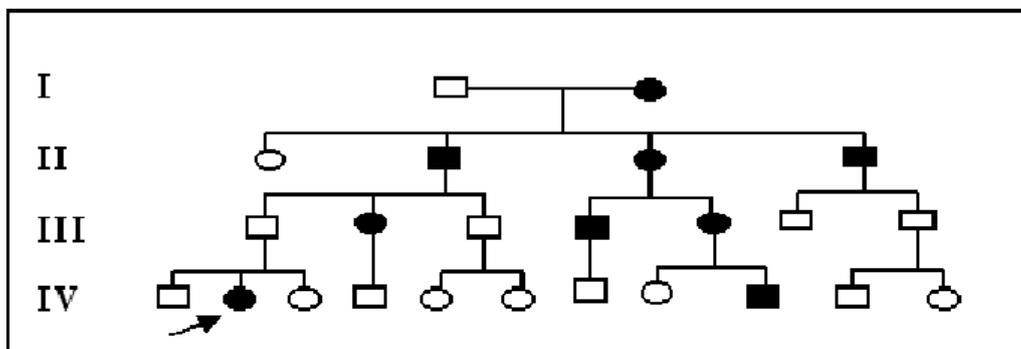
Las enfermedades dominantes ligadas a X son menos frecuentes y clínicamente significativas que las recesivas ligadas a X. dado que las mujeres tiene 2 cromosomas X, cada uno de los cuales puede portar el gen de la enfermedad, se afectan aproximadamente 2 veces más que los varones (a no ser que el trastorno sea letal en los varones como sucede en la incontinencia pigmentaria. Los padres afectados no pueden transmitir el rasgo a sus hijos.

Todas sus hijas heredaran el gen de la enfermedad, por lo que todas estarán afectadas. Las mujeres afectadas suelen ser heterocigotas por lo cual tiene un 50% de probabilidad de transmitir el alelo de la enfermedad a sus hijas e hijos.

Las características de este tipo de herencia con las siguientes:¹⁴

1. El salto generacional es infrecuente y no se transmite de padre a hijo.
2. El 50% de los hijos están afectados; el 50% de las hijas están afectadas.
3. El 0% de los hijos están afectados.
4. El 100% de las hijas están afectadas.
5. Vertical; el fenotipo de la enfermedad se observa de generación en generación.
6. Doble frecuencia de afectación en mujeres que en hombres (a no ser que la enfermedad sea letal para estos).
7. No se observa transmisión de varón a varón; la expresión es menos grave en las mujeres heterocigotas que en varones afectados (Figura 8).

Figura 8. HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL X



Fuente: Árbol genealógico de un carácter Dominante ligado al X. Guizar VJ. Genética Clínica. Manual Moderno.1994

Shelley en el 2004 hace referencia de sus investigaciones en las cuales reporta haber encontrado manifestaciones, observadas y parecidas de pacientes con síndrome de Nager (Figura 9), aunque ellos son diferentes sugiere poseen como única entidad el autosoma Recesivo⁶ y otros como Dominante, como es el caso de Lowry, Weinbaum, Alysworth en 1990 y Bonthron tiene como sugerencia el autosoma Dominante o como genéticamente heterogéneo⁵, sin embargo no existe información concluyente al respecto.

Figura 9. **MADRE E HIJO CON SÍNDROME DE NAGER**



Fuente: Shelley J. Kennedy. Newly Recognized Autosomal Recessive Acrofacial Dysostosis Syndrome Resembling Nager Syndrome. Am J Med Genet. 2004

El síndrome de Nager, como hemos mencionado tiene múltiples alteraciones que se desarrollan durante la blastogénesis^{6, 1} sin embargo, existe controversia entre los autores de embriología médica (Moore y Sadler)^{15,16} en cuanto al momento en el que se lleva a cabo la etapa de blastogénesis, sin embargo, se reconoce que es durante el desarrollo¹¹ de la cresta neural craneofacial cuando se da la alteración, esto es durante la tercera y quinta semana de desarrollo.

En consecuencia de lo anterior se da una breve explicación para un mayor entendimiento:

Las etapas del desarrollo desde la fecundación hasta el final de gástrula, constituyen el período conocido como blastogénesis. Los principales procesos en estas cuatro primeras semanas son la formación del embrión unilaminar, seguido por el embrión bilaminar con la cavidad, amniótica, y el embrión trilaminar con las tres capas germinales que dan origen al patrón de formación. La etapa final de blastogénesis, que comprende la última parte de la cuarta

semana.^{17,18} Los CDP (campos de desarrollo primario [CDP]) son aquellas partes del embrión que reaccionan como unidades temporal o espacialmente coordinadas a fuerzas normales, locales o distantes, de organización o diferenciación, así como a fuerzas anormales, como mutaciones génicas o cromosómicas y efectos teratogénicos. Sus funciones principales son la formación de la línea media y del mesodermo. Las reacciones dismórficas ocurridas en un CDP pueden llegar a alterar más de un evento característico de blastogénesis, como son fusión, lateralización, decusación, segmentación, movimientos morfogénicos y formación asimétrica.¹⁹

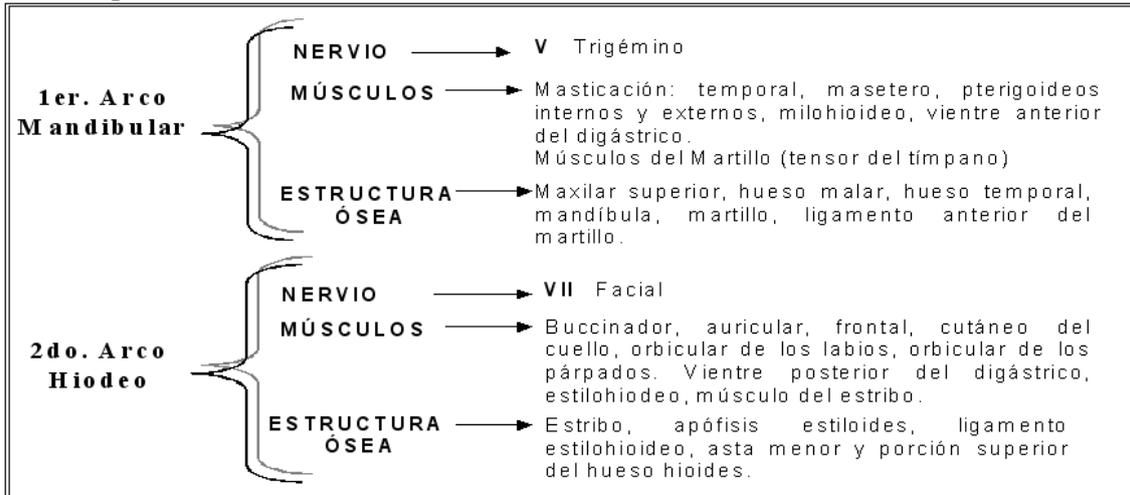
Los estudios epidemiológicos en neonatos con malformaciones congénitas han mostrado que en 10% de los pacientes se identifica un defecto blastogénico, y que el 94% de ellos corresponden a defectos de la línea media.¹⁹

El síndrome de Nager es una de las muchas patologías que afectan la formación de los arcos branquiales especialmente Primero y Segundo arco, es por ello que a continuación se vera de forma breve lo que significa este proceso.

Al inicio de la cuarta semana estos arcos inician su desarrollo, a medida que células de la cresta neural migran hacia la región futura de la cabeza y cuello.¹⁴

Cada uno de los arcos faríngeos está compuesto por un núcleo central de tejido mesenquimático, cubierto por su lado extremo por ectodermo superficial y revestido en su interior por epitelio de origen endodérmico. Además de mesénquima derivado del mesodermo, la parte central de los arcos recibe un significativo aporte de células de la cresta neural que emigran hacia ellos para constituir los componentes esqueléticos de la cara. El mesodermo original de los arcos forman los músculos de la cara y del cuello. De tal manera, que cada arco faríngeo se caracteriza por poseer sus propios componentes musculares. Los componentes musculares de cada arco tienen su propio nervio craneal, y cualquiera que sea el sitio a donde emigren las células musculares, llevarán con ellas su componente nervioso (Figura 10).¹⁵

Figura 10. **DERIVADOS DE PRIMERO Y SEGUNDO ARCO BRANQUIAL**



Fuente: Sadler TW. Langaman. Embriología Médica con orientación clínica. Panamericana. 2004.

El destino de los arcos branquiales de manera amplia, contribuyen en la formación de cara, cavidades nasales, boca, laringe, faringe y cuello. Durante la quinta semana, crece el segundo arco y sobrepasa a los arcos, tercero y cuarto.¹⁸

Un número importante de síndromes implican anomalías de primero y segundo arcos branquiales, como los síndromes de Treacher Collins, de Goldenhar (Oculoaurículovertebral), de Nager y síndrome de Miller.⁹

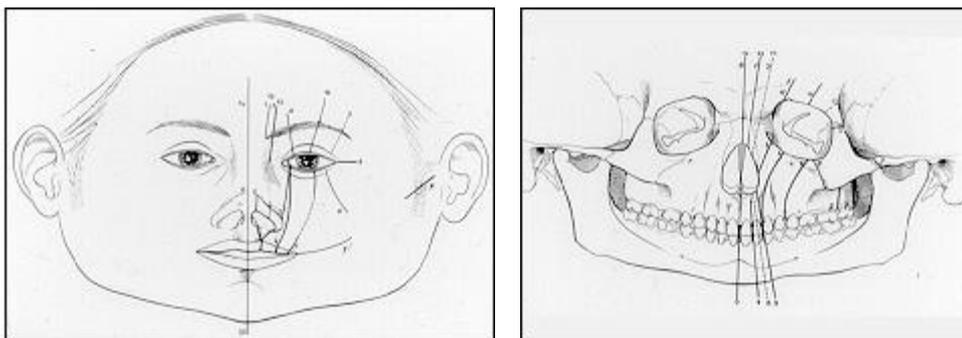
En el año de 1996 se publicaron más de 35 nuevos casos de disostosis acrofacial (35 casos: 19 esporádicos y 8 familiares) en 10 diferentes ciudades de Europa, norte y sur de América.⁴

En 1976 el cirujano plástico francés Paul Tessier describió un sistema de clasificación anatómico por el cual se le asigna un número a cada una de las malformaciones de acuerdo a su posición relativa con respecto a la línea media sagital el sistema ha sido aceptado internacionalmente la cual permite una comunicación efectiva entre los clínicos.¹⁹

CLASIFICACIÓN DE TESSIER

Se basa en la consideración de la órbita, la nariz y la boca como los puntos de referencia claves a través de los cuales las fisuras craneofaciales discurren por meridianos constantes²⁰. Las fisuras se numeran de la 0 a la 14, y la número 8 forma el ecuador. De este modo, las fisuras de 0 a 7 del hemisferio inferior representan fisuras faciales, mientras que las situadas entre la 9 y la 14 del superior constituyen las fisuras craneales. La principal característica de esta clasificación radica en que es la más práctica de las propuestas, desde el punto de vista quirúrgico, correlacionando la clínica con la anatomía quirúrgica e integrando las observaciones clínicas topográficas con las alteraciones esqueléticas subyacentes (Figura 11).²¹

Figura 11. **CLASIFICACION DE TESSIER**



Fuente: Pesqueira BT. Manual de patología quirúrgica de cabeza y cuello [monografía en internet]. Chile: 1996. <http://escuela.med.puc.cl/publ/manualcabezacuello/Indice.html>

Pruzansky fue el primero en describir la deficiencia mandibular y describió tres tipos:²¹

Tipo I La hipoplasia media de la rama y del cuerpo de la mandíbula está mínimamente afectada.

Tipo II La rama y el cóndilo son pequeños, la cabeza del condilo es aplanada, la cavidad glenoidea está ausente, el cóndilo es abisagrado en un plano y frecuentemente convexa la superficie intratemporal y la apófisis coronoides puede estar ausente.

Tipo III La rama está reducida a una laminilla fina de hueso o está ausente; no es evidente la articulación temporomandibular.

SÍNDROME DE NAGER (Disostosis Acrofacial Preaxial)

A través del tiempo diversos investigadores que estudiaban el síndrome modificaban la sinonimia de éste por las diversas modificaciones que encontraban, tal es el caso de Gorlin y col. que emplearon el término de disostosis acrofacial preaxial para distinguirlo de la alteración llamada disostosis acrofacial postaxial o síndrome de Wildervanck–Smith o Miller, Sulik, 1989² y Opitz, 1993.^{21, 22, 23}

Epidemiología

Kavadia S. y Rajoo Thapa mencionan que se han reportado alrededor de 80 en la literatura.^{5, 7}

Cuadro clínico

Rajoo T. determina que la estructura craneofacial es parecida a la del síndrome de Treacher Collins, comprendiendo la micrognatia con severa hipoplasia medio facial.⁷

En el síndrome de Nager es evidente una inclinación hacia abajo de las fisura palpebrales, ptosis palpebral, colobomas y pestañas escasas en los párpados inferiores (Rajoo T menciona que los colobomas en los párpados superiores se ven comúnmente en el síndrome de Goldenhar, Microsomia Hemifacial y Treacher Collins y asociados muy rara vez con el síndrome de Nager)⁷

Displasia de pabellones auriculares, estenosis del canal auditivo externo, pérdida bilateral de la audición, puente nasal alto, hipoplasia del malar (Figuras 12 y 13), paladar hendido,²⁴ también se puede añadir labio fisurado.²⁵ Kavadia S., menciona que es de particular interés para los dentistas y cirujanos maxilofaciales ya que afecta de manera extensa a los individuos la mandíbula y articulación temporomandibular (Figura 14).⁵ Katri Halonen detalla con mas precisión las manifestaciones en cavidad oral y vías aéreas gracias a sus investigaciones directas con este síndrome. Menciona que la altura de la rama mandibular es deficiente, provocando retrognatismo, rotación

posterior y el hecho de que la mayoría de los niños en una edad de 3-4 años se les realizara la traqueotomía, y aun así varias veces la vía aérea faríngea más baja se encontrara todavía obstruida o completamente cerrada. Mientras que la vía aérea nasofaríngea era ancha y el paladar blando faltaba en todos los pacientes (Figura 15). También reporta haber encontrado anquilosis condilar, limitando seriamente la abertura bucal.

El desarrollo dental era acelerado (sólo en dos pacientes), la dentición decidua era completa (en todos los pacientes), pero la agenesia de los dientes permanentes se extendía a partir de 2 a 10 dientes en cada paciente (Figura 16).²⁶

Entre las anomalías en las extremidades, sobre todo consisten en características pre axiales con defectos de hipoplasia, duplicación² o ausencia de pulgares asociado con la Sinostosis radiocubital²⁷ Henry H. Lin es el único investigador que menciona la etiología de esta característica es la lesión del quinto arco branquial,²⁸ pulgar trifalángico y dedo índice, esta condición es la diferencia con el síndrome Geneé- Wiedemann que comprende defectos en extremidades postaxial y disostosis mandibulofacial.⁷ Opitz en 1993, habla de una circunferencia craneal y desarrollo son normales²⁹ y en ese mismo año McDonald y Gorski refiere que la estatura baja y retardo mental son hallazgos raros.^{2, 5, 6, 23.}

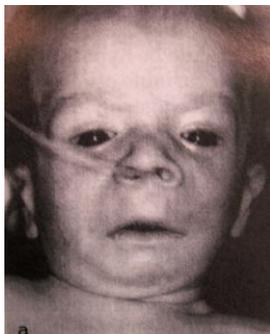


Figura 12. **SÍNDROME DE NAGER**

- a) Micrognacia, fisuras palpebrales en dirección antimongoloide.
- b) Defecto en pabellones

Fuente: Lucas Scapoli M., Furio Pezzetti E. Spontaneous Expression of FRA3P in a patient with Nager syndrome. American Journal of Medical Genetics. 2003.

Figura 13. **EXTREMIDADES SUPERIORES**



a) Polidáctilia preaxial

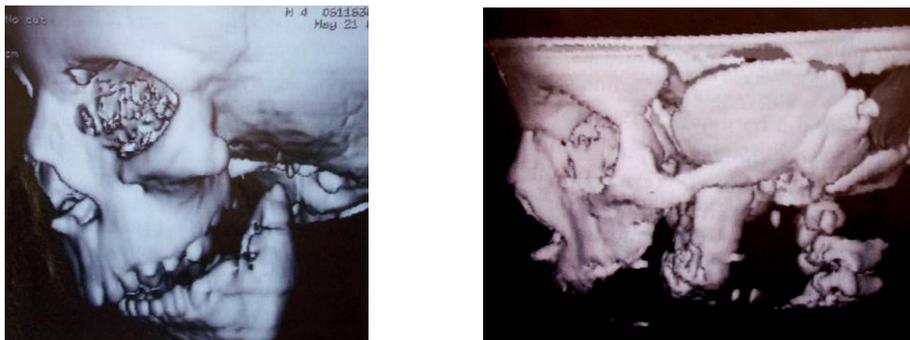
b) Sinostosis radiocubital

Fuente: Kavadia S, kaklamos, Antoniadis. Nager syndrome (preaxial Acrofacial Dysostosis): A case report. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol. 2004.

Diagnóstico

El síndrome de Nager desafortunadamente no se diagnostica como tal, hasta después del nacimiento ya que no se ha encontrado la localización de la alteración dentro del mapa genético. Por tal motivo no se requiere de gran tecnología y estudios de laboratorios, pues más que eso se requiere identificación del embarazo con riesgo, es decir, mediante el estudio de antecedentes del árbol genealógico para así determinar el riesgo, para esto es importante conocer los antecedentes de abortos previos o la existencia de consanguinidad entre progenitores, etc.³⁰

Figura 14. **AUSENCIA DE CAVIDAD GLENOIDEA**



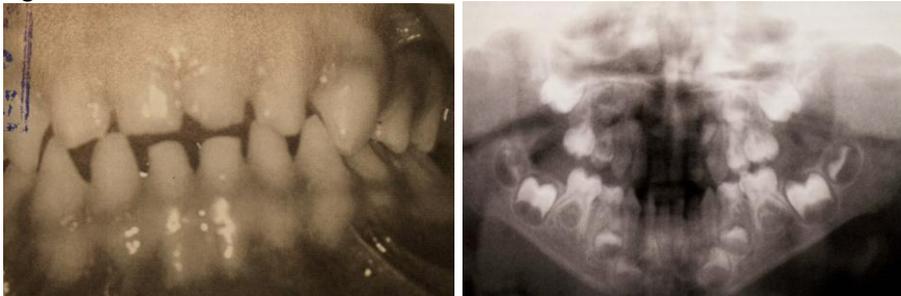
Fuente: Hunt JA., Common craniofacial anomalies: The facial dysostosis. Plastic and reconstructive

FIGURA.15 ALTERACIONES EN CAVIDAD ORAL

Fuente: Katri H., Craniofacial structure and dental development in three patients with Nager syndrome. The Journal of Craniofacial Surgery. 2006.



Figura 16 AGENESIA DE DIENTES PERMANENTES



Fuente: Hunt JA., Common craniofacial anomalies: The facial disostosis. Plastic and reconstructive

Diagnóstico diferencial

✚ *Síndrome de Treacher Collins*

Los pacientes con Treacher Collins tienen una combinación bilateral de fisura facial tipo 6, 7 y 8 según la clasificación de Tessier, con cigomático, pabellón auricular y mandíbula deficientes. Estos pacientes tienen un aspecto típico, descrito como facies de pájaro,²⁵ coloboma en los párpados inferiores, fisuras palpebrales inclinadas en dirección antimongoloide, además de microsomía (Figura 17).³¹

Según Justin B. Heller, los síndromes de Treacher Collins pueden presentarse con hipoplasia mandibular que causa colapso de la base de la lengua y una disminución de las vías aéreas orofaríngeas,³⁰ blefarofimosis, fisura labial y palatina.^{3, 4, 24.}

El síndrome de Treacher Collins es de transmisión autosómica dominante, con una expresividad variable, como se muestra en la figura 17.^{32, 33}

Figura 17. **SÍNDROME DE TREACHER COLLINS**



Fisuras palpebrales en dirección antimongoloide.

Displasia de pabellones



Utilización de aparato auditivo por la estenosis del conducto auditivo externo.

Blefarofimosis.

Fuente: Hunt JA., Common craniofacial anomalies: The facial dysostosis. *Plast Reconstruc Surg.* 2002.

✚ **Síndrome de Geneé- Wiedemann**

El síndrome de Geneé- Wiedemann [Opitz y Stickler, 1987], se encuentra en la literatura con diversos sinónimos como Disostosis Acrofacial Post-axial (PODAS) [Miller, 1979], síndrome de Miller o Wildervanck-Smith.^{2, 33.}

Meinhard Robinow menciona que este síndrome se presenta por uniones consanguíneas³³ y es de transmisión autosómico dominante o recesivo,^{31, 34, 35} éste consiste en una disostosis mandibulofacial y defectos en las extremidades postaxiales (Figura 18).³⁶ En estos pacientes predomina la ausencia o el incompleto desarrollo del dedo índice y en menor grado y frecuencia defectos preaxiales (Figura 19).³⁶

Richieri-Costa propone la hipótesis de la diabetes gestacional como la causa aparente de este síndrome.³⁷

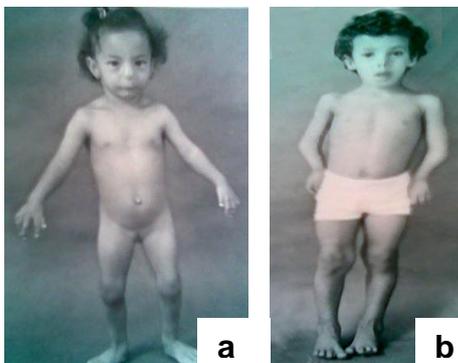


Figura 18. **SINOSTOSIS RADIOCUBITAL**

a-Fuente: Richieri-Costa A. Atypical Postaxial Disostosis (AFD): Diabetic embryopathy or a new AFD syndrome? *Am J Med Genet.* 1989.

b-Fuente: Richieri-Costa A.. Postaxial Acrofacial Disostosis: Report of a Brazilian patient. *Am J Med Genet.* 1989.

Las extremidades superiores son simétricas y cortas, presentando sindactilia de cuarto y quinto dedo,³⁷ braquidactilia del cuarto dedo.³³

Los pacientes con síndrome de Nager tiene anomalías craneofaciales similares a las siguientes: hipoplasia maxilar, mandibular y malar, puente nasal ancho, coloboma de párpados inferiores y lengua bilobular; presenta frente ancha, fisuras palpebrales en dirección antimongoloide,³⁸ aparentemente implantación baja y posterior de pabellones auriculares (Figura 19),^{39, 40} paladar hendido,¹⁹ paladar hendido, oligodactilia.¹⁷

Figura19. **DISOSTOSIS ACROFACIAL POSTOAXIAL**



Defectos en las extremidades superiores e inferiores postaxiales:
 -Ausencia de dedos índice.
 -Sindactilia.
 -Braquidactilia.



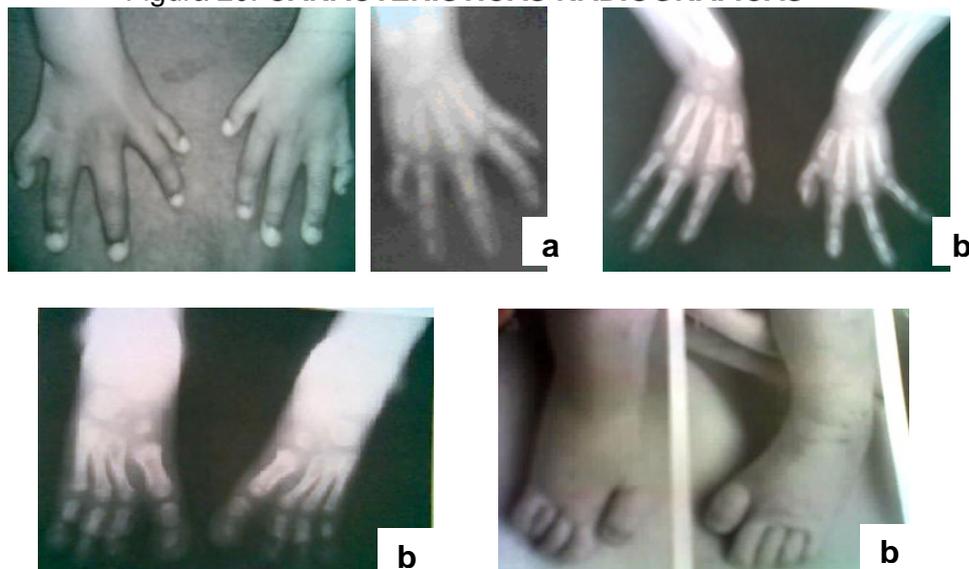
-Fisuras palpebrales en dirección antimongoloide.
 -Pabellones auriculares con implantación baja.
 -Puente nasal ancho.



Fuente: Stewart RE, Prescott GH. Oral Facial Genetics. Mosby company. 1976.

Las anomalías totalmente diferentes a las del síndrome de Nager son: radiográficamente muestran hipoplasia de omóplatos con ausencia bilateral de su parte media y baja, la clavícula es corta y ancha, ausencia del cúbito, encorvamiento del radio, sinostosis bilateral del cuarto y quinto metacarpianos, extremidades inferiores simétricas y cortas (Figura 20); los tres primeros dedos son hipoplásicos, el cuarto y quinto presentan sindactilia, estos dedos muestran huesos largos en ambas extremidades inferiores,³⁶ vértebras supernumerarias, defectos en costillas y corazón.³⁵

Figura 20. **CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS**



Fuentes: **a-** Richieri-Costa A. Atypical Postaxial Disostosis (AFD): Diabetic embryopathy or a new AFD syndrome? Am J Genet. 1989.

b- Richieri-Costa A.. Postaxial Acrofacial Disostosis: Report of a brazilian patient. Am J Med Genet. 1989.

Clínicamente incluye pezones extras (politelia), sólo la arteria umbilical,^{35, 40} en extremidad

es inferiores puede haber una leve hipoplasia del quinto dedo esta puede ser severa o no presentarse cuando hay ausencia del peroné, o en algunos casos polidactilia,³⁵ una característica muy poco mencionada es el ectropión en párpados inferiores este puede ocurrir por sí mismo pero, también se observa en este síndrome.⁴¹ Este tipo de pacientes tiene un déficit mental en individuos de edad avanzada y un leve desarrollo psicomotor en la infancia.³⁵ en los pabellones auriculares se observa una hipoplasia de tragus y lóbulos.³⁷

Síndrome de Goldenhar

Las características del síndrome de Goldenhar o Displasia Oculo-aurículo-vertebral término sugerido por Gorlin en 1990.³⁹ (Figura 21), se asemejan a la microsomía craneofacial, (Figura 22) donde Murray determinó que la microsomía hemifacial es una deformidad progresiva del esqueleto y tejidos blandos que empeoran con el tiempo,²⁰ excepto que el síndrome de Goldenhar puede ser bilateral, las características diferenciales incluyen anomalías

como: dermoide epibulbar y anomalías vertebrales,^{38, 39} sin embargo, ambas entidades se pueden asociar a anomalías de extremidades superiores a nivel de radio. (Figura 23)^{39, 42, 43} Se cree que este síndrome es esporádico, con un solo componente genético débil. Pero los protocolos que se siguen son similares a los usados en los casos de Microsomia Hemifacial.¹² otra entidad que debe ser considerado como diagnóstico diferencial es el síndrome de Tornes-Brocks, el cual se caracteriza por defecto de estructuras que derivan del primero y segundo arcos branquiales, incluyendo pabellones auriculares y mandíbula, malformaciones renales, defecto preaxial de miembros superiores y defecto anal.⁴⁴

En el síndrome de Goldenhar se presenta un desarrollo incompleto o defectuoso de malar, maxilar, mandíbula⁹ y musculatura del lado afectado, se puede asociar a agenesia de la parótida del mismo lado, fisura del labio superior, agenesia o displasia de pabellones auriculares, estenosis de conducto auditivo externo que puede provocar sordera,^{9, 41, 45} tumores oculares que dificultan la visión (dermoide epibulbar), estrabismo, coloboma de párpados superiores, ojos pequeños o incluso anoftalmía,³⁹ anomalías vertebrales⁴⁶

Figura 21. **SÍNDROME DE GOLDENHAR**



Desarrollo incompleto del malar, maxilar, mandibular.

Estenosis de conducto auditivo externo que puede provocar sordera

Fuente cortesía:
CMF. Juan José Trujillo F

Figura 22. **SÍNDROME DE GOLDENHAR CON ALTERACIONES PREAXIALES EN EXTREMIDADES SUPERIORES**



Fuente: Vendramini S. Oculoauriculovertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. Eur J Hum Genet. 2007.

Figura 23. **SÍNDROME DE GOLDENHAR**



Fuente: Hunt JA., Common craniofacial anomalies: The facial disostoss. Plastic and reconstructive Surg. 2002.

Figura 24. **MICROSOMIA HEMIFACIAL**



Fuente: cortesía CMF. Agustín Tíol Morales

✚ Disostosis Acrofacial tipo Rodríguez

Otra situación de “verdadera Disostosis acrofacial” es la tipo Rodríguez. En este síndrome Rodríguez y col. en 1990, lo describe como una forma letal de Disostosis Acrofacial, afectado severamente con hipoplasia mandibular (Figura 24), defectos en extremidades preaxial, ausencia de peroné y costillas, anomalías en órganos intestinales, lobulación anormal del pulmón y la más remarcada característica, arrinencefalia, sindactilia cutánea (Figura 25).⁴⁶



Figura 24. **CARACTERÍSTICAS FACIALES**

- Micrognacia
- Displasia de pabellones auriculares.

Dimitrov B. Acrofacial dysostosis type Rodríguez. American Journal of Medical Genetics. 2005.

El síndrome de Rodríguez debe ser considerado como diagnóstico diferencial del Síndrome de Nager, pero sus características fenotípicas se asemejan más a las del Síndrome de Genné- Wiedemann.

El síndrome de Rodríguez debe ser considerado como diagnóstico diferencial del Síndrome de Nager, pero sus características fenotípicas se asemejan más a las del Síndrome de Genné- Wiedemann.

Figura 25. **EXTREMIDADES SUPERIORES**



Fuente: Dimitrov B. Acrofacial dysostosis type Rodríguez. Am J Med Genet. 2005.

TRATAMIENTO

No obstante que el objetivo de esta revisión monográfica es describir las alteraciones fenotípicas que identifican al síndrome de Nager no podemos dejar de mencionar parte del tratamiento multidisciplinario que estos pacientes deben tener, tomando en cuenta que la expresividad es totalmente diferente, por tanto, las intervenciones de cada uno de estos pacientes serán en etapas distintas de acuerdo a sus necesidades.

Los especialistas que forman parte de la rehabilitación son los cirujanos maxilofaciales y cirujanos plásticos, con la colaboración de otorrinolaringólogos y oftalmólogos ayudarán a corregir las hipoplasias, displasias a nivel craneofacial; el anestesiólogo es un especialista altamente relacionado con los anteriores, Kelly Groeper y col, mencionan que pueden presentarse problemas en vías aéreas en los pacientes con síndrome de Nager, esto puede llevar a un tratamiento de emergencia como la traqueotomía y de no actuar con un correctamente puede ocasionar la muerte por obstrucción de vías como con otros pacientes con anomalías craneofaciales¹ (Figura 26); por otra parte los ortodoncistas ayudarán principalmente a la rehabilitación funcional (pre y post operatorias) y estética facial; en el tratamiento psicomotor colaborará principalmente el foniatra y ortopedista; otro personaje importante es el geneticista que además de ayudar a llegar aun diagnóstico definitivo ayudará a pronosticar futuras lesiones o encontrar otras no consideradas por los demás especialistas. Como ya hemos mencionado todas estas deficiencias funcionales y estéticas repercuten en su desarrollo individual, familiar y social, siempre se necesitara la colaboración de psicólogos; otro especialista que debe estar capacitado para el diagnóstico y manejo de este como de otros síndromes que afecten cavidad oral o zona facial, no sólo son los cirujanos maxilofaciales u otros especialistas del área odontológica, también el Cirujano Dentista de práctica general tiene un papel importante en el tratamiento multidisciplinario ya que esta es la única manera de lograr una mejor rehabilitación y por lo tanto brindarles una mejor calidad de vida.

Figura 26. **MICROGNACIA**



Crea obstrucción de vías aéreas necesitando traqueotomía.

Fuente: Hunt JA., Common craniofacial anomalies: The facial disostosis. Plastic and reconstructive Surgery. 2002.

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características que identifican al síndrome de Nager también conocido como Disostosis Acrofacial Preaxial a través de una revisión de tipo monográfica.

DISEÑO METODOLÓGICO

El presente documento muestra una revisión de tipo monográfica en la cual se siguió la ruta crítica de investigación en el siguiente orden:

1. Libros
2. Diccionario de especialidades
3. Atlas de diagnóstico
4. Tesis
5. Revistas científicas

La información publicada en revistas fue localizada a través de las siguientes bases de datos:

- PROQUEST
- EBSCO
- OVID
- Medline
- Pudmed
- Scielo
- Medigraphic

Utilizando diversas combinaciones a través de los operadores booleanos con los siguientes descriptores :

- Síndrome
- Nager
- Disostosis acrofacial preaxial
- Disostosis acrofacial mandibular
- Treacher Collins
- Golderhar
- Síndrome de Miller
- Wildermanck-Smith
- Geneé-Wiedemann
- Wiedemann
- Sinostosis

- Sinostosis preaxial
- Sinostosis postaxial
- Coloboma
- Microsomía Hemifacial
- Disostosis acrofacial postaxial

La búsqueda se realizó en los centros de investigación y documentación de las siguientes instituciones:

- Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
- Facultad de Odontología
- Postgrado de Odontología
- Hospital General de México
- Hospital Infantil “Federico Gómez”
- Instituto Nacional de Pediatría
- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
- Instituto Nacional de Cancerología
- Hospital GEA González

RECURSOS

HUMANOS

- Pasante: Becerril Hernández Janet del Carmen. Responsable de recolectar, concentrar y elaborar la tesis.
- Director: CMF Agustín Tiol Morales. Responsable de supervisar la información clínica de la tesis.
- Asesor: EEAP Remedios Guadalupe Valdez Penagos. Responsable de revisar la metodología de la tesis.

FÍSICOS

- Bibliotecas
- Aulas

MATERIALES

Consumo:

- Computadora
- Cámara fotográfica
- Pilas
- Hojas
- Copias
- Impresiones
- Fichas de trabajo
- Marcadores
- Lápiz
- Plumas
- Carpetas
- Perforadora
- Engrapadora

Financieros:

CANTIDAD	ELEMENTO	COSTO
1	Computadora	\$14,000.00
1	Cámara fotográfica	\$3,700.00
12	Pilas	\$120.00
200	Hojas	\$80.00
550	Copias	\$110.00
380	Impresiones	\$500.00
100	Fichas de trabajo	\$25.00
1	Memoria USB	\$400.00
5	Marcadores	\$25.00
2	Lápiz	\$4.00
10	Plumas	\$20.00
2	Carpetas	\$90.00
1	Perforadora	\$35.00
1	Engrapadora	\$35.00
6	Engargolados	\$72.00
1 caja	Grapas	\$15.00
	Pasajes	\$1000.00
Total		\$20303.00

CONCLUSIONES

El síndrome de Nager es de particular interés para el cirujano dentista y cirujano maxilofacial ya que afecta de manera extensa la zona facial y oral, sin embargo, en ocasiones el profesional no diagnóstica acertadamente y suele ser confundido con los múltiples diagnósticos diferenciales.

Hasta el momento se desconoce la localización exacta de su alteración en el mapa genético, de tal manera que esta herramienta diagnóstica no puede ser utilizada como auxiliar, así es que la única forma de diagnosticarlo es clínicamente, y al ser un síndrome tan complejo podemos suponer que la prevalencia del presente síndrome pudiera ser mayor a la reportada dando como resultado tratamientos inadecuados y en forma no multidisciplinaria, por lo que el paciente no logra una rehabilitación integral.

Es sabido que el manejo integral de este Síndrome no se lleva a cabo en el consultorio de primer nivel de atención, sin embargo, esta investigación tuvo por finalidad describir las características fenotípicas del Síndrome de Nager así como sus diagnósticos diferenciales para contribuir en la divulgación del mismo y de esta manera el cirujano dentista de práctica general pueda emitir un diagnóstico más certero al momento de realizar la remisión y tenga la capacidad de abordar la urgencia odontológica en caso de ser necesario.

REFERENCIAS

- 1) Luminita G, Rüdiger S, Rudyard K, Karsten S, Dorothee W, Lennart O, et al. Acrofacial Dysostosis (AFD) with preaxial limb hypoplasia (Nager AFD) and club foot diagnosed in a fetus from 1812 in the anatomical. *Am J Med Genet A*. 2005; 137: 263-268.
- 2) Eric J, Stelnicki, Wen-Yuan Lin. Long- Term Outcome Study of Bilateral Mandibular Distraction: A Comparison of Treacher Collins and Nager Syndromes to Other Types of Micrognathia: *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109(6): 1819-1825.
- 3) Katsumi H, Tadashi A. Treacher Collins Syndrome with Craniosynostosis, Choanal Atresia, and Esophageal Regurgitation caused by a Novel Nonsense Mutation in TCOF1. *Am J Med Genet A*. 2004; 128: 173-175.
- 4) Neumann L, Pelz J, Kunze J. A new observation of two cases of acrofacial dysostosis type Genée- Wiedemann in a family- remarks on the mode of inheritance. *Am J Med Genet*. 1996, 34: 556-562.
- 5) Kavadia S, Kaklamas, Antoniadis, Lafazanis, Tramma. Nager syndrome (preaxial Acrofacial Dysostosis): A case report. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 97(6): 732-738.
- 6) Shelley J, Kennedy and Ahmad S. Teebi. Newly Recognized Autosomal Recessive Acrofacial Dysostosis Syndrome Resembling Nager Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004; 129: 73-76.
- 7) Rajoo T, Shanto P, Maya M. Nager dysostosis: An usual association with Both upper and lower eyelid colobomas. *Indian J. Pediatr*. 2006; 73(7): 631-632.
- 8) González RM. *Texto de Genética Clínica*. México: Salvat; 1985.
- 9) Thiel CT, Rosanowski F, Kohlhase J. Exclusion of TCOF1 mutations in case of bilateral Goldenhar syndrome and one familial case of microtia with meatal atresia. *Clin Dysmorphol*. 2005; 14 (2): 67-71.
- 10) Guizar VJ, Zafra R, Gildardo F. *Diagnóstico de Síndromes Genéticos*. 1ª ed. México: Manual Moderno; 1999.
- 11) Emerg AEH, Muller RF. *Principios de Genética médica*. 8va ed. España: Chulchill Livingstone; 1985.
- 12) Guizar VJ. *Genética Clínica (Diagnóstico y manejo de enfermedades hereditarias)*. 2ª ed. México: Manual Moderno; 1994.
- 13) Díaz LNI, Síndrome de Osler-Weber presentación de caso clínico. [dissertation]. México: FEZ Zaragoza; 2005.

- 14) Luca SMM, Furio PE, Francesco C, Roberto CAM, Donti E. Spontaneous Expression of FRA3P in a patient with Nager syndrome. Am J Med Genet A. 2003; 118(3): 293-295.
- 15) Moore P. Embriología Básica. 5^{ta} ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
- 16) Moore K. The developing Human clinically oriented embry. 1a. ed. London. M Company.
- 17) Sadler TW. Langaman Embriología Médica con orientación clínica. 9^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2004.
- 18) Jorde LB, Carey JC. Genética Medica. 2^{da} ed. Harcourt, S. A. Madrid, España: 2000.
- 19) Salamanca GF, Guízar VJ, Navarrete CC, Zavala C, Araujo SMA. Genética humana en pediatría [monografía en internet]. México: Sistemas Inter Editores; 1998 (fecha de consulta). <http://www.drscope.com/pac/pediatria-1/d5/creditos.htm>
- 20) Hunt JA, Hobar C, Common craniofacial anomalies: The facial disostosis. Plast reconstr Surg. 2002; 110 (7): 1714-1726.
- 21) Pesqueira BT. Manual de patología quirúrgica de cabeza y cuello [monografía en internet]. Chile: 1996 (acceso 5 octubre del 2007). <http://escuela.med.puc.cl/publ/manualcabezacuello/Indice.html>
- 22) Mc Donald MT, Gorski JL. Nager Acrofacial Dysostosis. J Med Genet 1993; (30): 779-82.
- 23) Shoo AB, McPherson E. Mosaicism of a TCOF1 Mutation in an individual clinically unaffected with Treacher Collins Syndrome. Am J Med Genet A. 2004; 126: 84-88.
- 24) Rizzo R, Pavone V, Corsello G, Sorge G, Neri G, Opitz JM. Autosomal Dominant and sporadic radio- ulnar synostosis. Am J Med Genet. 1997; 68: 127-134.
- 25) Katri H, Jyri H, Sirpa A, Craniofacial structure and dental development in three patients with Nager syndrome. J Craniofac Surg. 2006; 17(6): 1180- 1187.
- 26) Opitz JM, Mollica F, Sorge G, Acrofacial Dysostosis: Review and report of a previously undescribed condition: The autosomal or X-Linked Dominant Catania form of acrofacial dysostosis. Am J Med Genet. 1993; 47: 660-678.

- 27) Kelly G, Joel O. Johson, Stephen R, Braddock, Joseph D. Anaesthetic implications of Nager syndrome. *Pediatr Anaesth.* 2002; 12: 365-368.
- 28) Justin BH, Joubin SG, Kwan D, Genioplasty distraction osteogenesis and hyiod advancement for correction of upper airway obstruction in patients with Treacher Collins and Nager syndromes. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117 (7): 2389- 2398.
- 29) Hecht JT, Immken LL. Harris LF. Malini, Scott CI. The Nager syndrome. *Am J Med Genet.* 1987; 127(27): 965-969.
- 30) Dixon J, Ellis I, Bottani, Temple K, Dixon JM. Identification of Mutations in TCOF1: Use of Molecular analysis in the Pre-and postnatal diagnosis of Treacher Collins syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004; 127: 244-248.
- 31) Stewart RE, Prescott GH. *Oral Facial Genetics.* 9a. ed. Sanint Louis: Mosby company; 1976.
- 32) Robinow M, Chen H, Genée- Wiedemann syndrome in a family. *Am J Med Genet.* 1990; 37: 293.
- 33) Opitz JM, Stickler GB, The Genée – Wiedemann syndrome, an acrofacial dysostosis – Further observation. *Am J Med Genet.* 1987; 27: 971-975.
- 34) Rodríguez JI, Palacio J. Severe Postoaxial Acrofacial disostosis: An anatomic and angiographic study. *Am J Med Genet.* 1990; 35: 490-492.
- 35) Richieri-Costa A, Guion- Almeida ML, Atypical Postaxial Disostosis (AFD): Diabetic embryopathy or a new AFD syndrome?. *Am J Med Genet.* 1989; 33: 450-452.
- 36) Preis S, Raymaekers- Buntinx I, Majewski F. Acrofacial dysostosis of unknown type: Nosology of the acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet.* 1995; 56: 155-160.
- 37) Salvador J, Casas J. Catálogo de síndromes polimalformativos congénitos con anomalías oculares. [monografía en internet]. Barcelona: Salud Pública, 13- febrero- 2007. http://www.aspb.es/quefem/docs/Catal_sind_polimalformativos.pdf
- 38) Wieczorek D, Ludwing M, Boejringer S, Hongbloet PH, Gillenssen-Kaesbach G, Horsthemke B. Reproduction abnormalitties and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. *Hum Genet.* 2007; 121:369-376.
- 39) Gorlin RJ, Zellweger H, Curtis MW, Wiedemann HJ. Blepharo- Cheilo-Dontic (BCD) syndrome. *Am J Med Genet.* 1996; 65: 109-112.

- 40) Richieri-Costa A, Guion- Almeida ML. Postaxial Acrofacial Disostosis: Report of a Brazilian patient. *Am J Med Genet.* 1989; 33: 447-449.
- 41) Stoll C, Viville B, Treisser A, Gasser B. A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 345-349.
- 42) Vendramini S, Richieri- Costa A, Guion- Almeida ML. Oculoauriculovertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 411-421.
- 43) Moeschler J, Clarren SK. Familial occurrence of Hemifacial Microsomia with radial limb defects. *Am J Med Genet.* 1982; 12: 371-375.
- 44) Rika K, Rika F, Hazuki S, Hiroshi Y, Kosuke I, Kazumoto I, et al. Clinical report wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007; 143: 1087-1090.
- 45) Boles DJ, Bodurtha J, Nance WE. Goldenhar complex in discordant monozygotic twins: A case report and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1987; 28: 103-109.
- 46) Dimitrov B, Balikova I, Jekova N. Acrofacial disostosis type Rodríguez. *Am J Med Genet A.* 2005; 135: 81-85.