



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN Y SUS
MANIFESTACIONES BUCALES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LORENA ÁLVAREZ JIMÉNEZ

TUTORA: C.D MARIA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

MÉXICO, D.F.

2010



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.

Agradezco a Dios por todo y por la familia que tengo por no haber dejado que me rinda en ningún momento e iluminarme para salir adelante.

A mi madre Angelina Jiménez y a mi padre José Luis Álvarez Domínguez quienes son las personas más importantes en mi vida, gracias mamá por estar conmigo en todo momento, por tu amor, ternura, confianza, y comprensión, por tu incansable lucha por sacar adelante a tus hijas. Gracias papá por tus consejos y apoyo, por el esfuerzo que realizaron para que pudiera estudiar una carrera y ser una persona de bien.

A mi hermana Karen Álvarez Jiménez gracias por tu apoyo, por crecer juntas, por ser mi compañera de juegos, risas, peleas y sobre todo por ser mi mejor amiga.

A la Universidad Nacional Autónoma De México y a la Facultad de odontología por permitirme formar parte de ella, gracias a sus profesores por compartir sus conocimientos conmigo por ofrecerme todas las actividades que contribuyeron a mi educación.

A los profesores del seminario de medicina bucal gracias por su apoyo y dedicación para la realización de este trabajo.

A todos aquellos pacientes que me permitieron aplicar mis conocimientos en ellos y confiaron en mí, en especial a mi tía Juana Jiménez Cruz, a mi prima Yolanda Barbosa Jiménez † quien además de ser mi paciente me preparó para el examen de admisión a la Universidad.

A mis compañeros y amigos que en algún momento me brindaron su apoyo y amistad, en especial a Gustavo Salvador Domínguez gracias por el tiempo, por las experiencias que pasamos juntos dentro y fuera de la universidad, por compartir tantos sueños y empezar a convertirlos en realidad.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
1. CONCEPTO DEL SÍNDROME WOLF HIRSCHHON.....	7
1.1 Aspectos Históricos.....	8
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DESARROLLO EMBRIONARIO	10
2.1 Fecundación.....	10
2.2 Segunda semana de desarrollo embrión bilaminar.....	12
2.3 Tercera semana de desarrollo embrión trilaminar.....	15
2.4 Cuarta a octava semana del desarrollo.....	18
2.5 Novena a trigésimo segunda semana del desarrollo.....	20
3.-DESARROLLO DE LA CABEZA.....	23
3.1 Desarrollo de la cara y el paladar.....	24
4.-ETIOLOGÍA.....	32
5.-EPIDEMIOLOGÍA.....	36
5.1 Morbilidad y mortalidad.....	36
6. CUADRO CLÍNICO.....	38
6.1 Características generales.....	38
6.2 Características bucales.....	45
7.-METODOS AUXILIES DE DIAGNÓSTICO.....	52
8.-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	57

9.-TRATAMIENTO.....	61
10.-TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.....	64
11.-CONCLUSIONES.....	70
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72



INTRODUCCIÓN

El nacimiento de un niño con una enfermedad genética es generalmente un evento inesperado y muy angustioso para los padres y la familia por esta razón el equipo médico debe de estar preparado para hacerse cargo en forma rápida y eficiente tanto del niño como de los familiares así como brindarles la información necesaria.

En el presente trabajo se pretende dar a conocer las principales características generales y bucales que presentan los pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn con el fin de proporcionar información sobre el curso evolución y pronóstico del padecimiento.

Para el cirujano dentista es de vital importancia conocer no solo este sino otros síndromes que aunque sean poco frecuentes y se les considere raros no se está exento de encontrárselos y deben considerarse para saber qué actitud tomar frente a estos pacientes así como la atención odontológica que requieren ya que debe realizarse de manera especial, debido a las características que presentan.

Como se verá el factor etiológico es importante para conocer las mutaciones que se dan en ciertos genes dando lugar a las anomalías en los dientes y en otros órganos.

El conocimiento, diagnóstico y tratamiento oportuno y preciso de este síndrome mejora el pronóstico de los pacientes además de brindar a los familiares el debido asesoramiento y las opciones que tienen, considerando que ya existe la posibilidad de diagnóstico prenatal.

1.- CONCEPTO DEL SINDROME WOLF HIRSCHHORN

El síndrome de Wolf Hirschhorn FIGURA 2 es una enfermedad rara del desarrollo caracterizada por anomalías congénitas múltiples y retraso mental, afecta principalmente la cara, el cráneo, los músculos y los huesos; además de cursar con defectos cardíacos, respiratorios, urinarios y genitales. Considerada una aberración cromosómica causada por una monosomía, específicamente una deleción que puede variar en magnitud, con pérdida parcial del material del brazo corto del cromosoma 4 (Figura 1). En la mayoría de los casos (87%) ha sido por deleción crítica terminal del locus 4p16.3 de novo. Existe en este síndrome un espectro de signos clínicos caracterizado por alteraciones craneofaciales y de otros órganos, así como alteraciones del neurodesarrollo.

Sinonimia

- Deleción parcial del cromosoma 4p
- Síndrome de la región cromosómica de Wolf Hirschhorn 4 p parcial
- Monosomía parcial del cromosoma 4p
- Síndrome de microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4
- Síndrome 4p

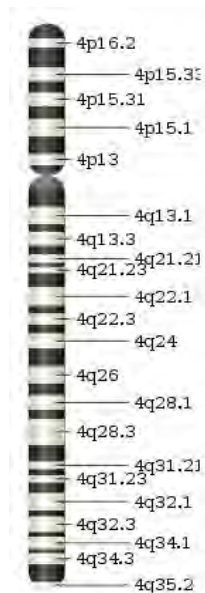


Figura 1. Cromosoma 4.¹²



Figura 2. Paciente con Síndrome de Wolf Hirschhorn¹¹



1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

El síndrome de Wolf Hirschhorn descrito por primera vez en 1965 por Ulrich Wolf y Kart Hirschhorn lo describen como un síndrome de microcefalia con cráneo peculiar en forma de casco griego en 1961 Cooper y Hirschhorn reportan el primer caso.^{12, 15}

(1992) Tachdjian et al. Describe el diagnóstico prenatal de 5 casos de pacientes con el síndrome de Wolf Hirschhorn estudiado por grave retraso del crecimiento intrauterino detectado en la ecografía de rutina. En la autopsia, los fetos muestran dismorfia craneofacial típica sin microcefalia. La hipoplasia renal y los defectos de fusión de la línea media fueron las principales y constantes anomalías.⁴⁶

(1999) Battaglia et al. Evaluaron 15 pacientes con el síndrome 4p-(12 mujeres, 3 hombres). Con seguimiento que abarca un periodo de 16 años aportando así nuevas descripciones acerca del síndrome.⁴⁶

(2001) Shannon et al. Informó de un estudio de 159 casos a personas con síndrome de Wolf Hirschhorn. De los 146 casos en los que fue posible determinar su curso, 96 estaban vivos, 37 murieron y 13 fueron detectados en las pruebas de diagnóstico prenatal. Los autores estimaron una incidencia de nacimientos con mínimo de 1 en 95 896 se concluyó que la tasa de mortalidad del síndrome era menor que lo informado previamente y que no había una relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la supresión y el riesgo global de muerte en casos de deleción de novo.¹²

(2003) Zollino et al. Propuso una nueva región crítica para el síndrome de Wolf Hirschhorn en el intervalo de 4p16.3 entre D4S3327 y D4S168-D4S98.¹²

(2003) Nieminen et al. Examinó la dentición y la presencia del gene MSX1 En 8 pacientes de Finlandia, 7 de ellos con síndrome Wolf Hirschhorn. Cinco de estos pacientes presentaron agenesia de varios dientes, lo que sugiere



que la oligodoncia puede ser una característica común del síndrome. Mediante el análisis citogenético, los 5 pacientes con oligodoncia carecían de 1 copia del gene MSX1, mientras que los otros 3 tenían ambas copias. La conclusión de que haploinsuficiencia del gene MSX1 sirve como un mecanismo que provoca la agenesia dental selectiva, pero por sí sola no es suficiente para causar fisuras orales.¹²

(2008) Worthington et al. Encontró que la mayoría de los pacientes tenían cese de las crisis convulsivas en la infancia señaló que estos resultados pueden tener relevancia en el asesoramiento genético.¹²



2.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DESARROLLO EMBRIONARIO

2.1 FECUNDACIÓN

Consiste en la fusión de un espermatozoide y un óvulo (ovocito II) para construir un huevo o cigoto que representa la primera célula del cuerpo humano. El ovocito II llega a la tuba uterina y en el tercio extremo de la misma se produce la fecundación.

Después de la fusión del ovocito con el espermatozoide se originan cambios complejos en la zona pelúcida y en la membrana plasmática del ovocito II lo que impide el ingreso de otros espermatozoides.

Los rasgos de un individuo están determinados por genes específicos presentes en los cromosomas heredados de la madre y del padre. Los seres humanos tienen aproximadamente 35 000 genes en los 46 cromosomas. Los genes que se localizan en el mismo cromosoma tienden a ser heredados juntos. Los cromosomas se presentan como 23 pares homólogos para formar el número diploide de 46. Cada gameto tiene un número haploide de 23 cromosomas y la unión de los gametos en la fecundación restaura el número diploide de 46.

- SEGMENTACION E IMPLANTACIÓN

Con la primera división mitótica del cigoto da comienzo la segmentación originando dos células hijas denominadas blastómeros éstas se dividen con rapidez y progresivamente la segmentación se extiende del primer al quinto día formándose una estructura que se conoce como mórula que sigue recubierta por la membrana pelúcida y que a los cuatro o cinco días consta aproximadamente de 30 células.

Aproximadamente en el momento en que la mórula entra en la cavidad uterina. Comienza a introducirse líquido por la zona pelúcida formando una cavidad llamada blastocele, en esta etapa el embrión recibe el nombre de blastocisto.

El blastocisto permanece libre dentro de la cavidad del útero unos tres o cuatro días. En el quinto día después de la fecundación se produce la degeneración y pérdida de la membrana pelúcida, el trofoblasto entra en contacto directo con el epitelio endometrial al que se adhiere. Esta inserción se denomina implantación Figura 3, se produce en general en la región postero superior del cuerpo del útero próximo a la línea media.

En la zona donde el trofoblasto hace contacto con el endometrio las células trofoblásticas empiezan a proliferar y en consecuencia la pared del blastocisto aumenta su espesor. En esta zona el trofoblasto va a diferenciarse en dos áreas: citotrofoblasto formando por una capa interna de células individuales y por fuera el sinciotrofoblasto, masa citoplasmática multinucleada.

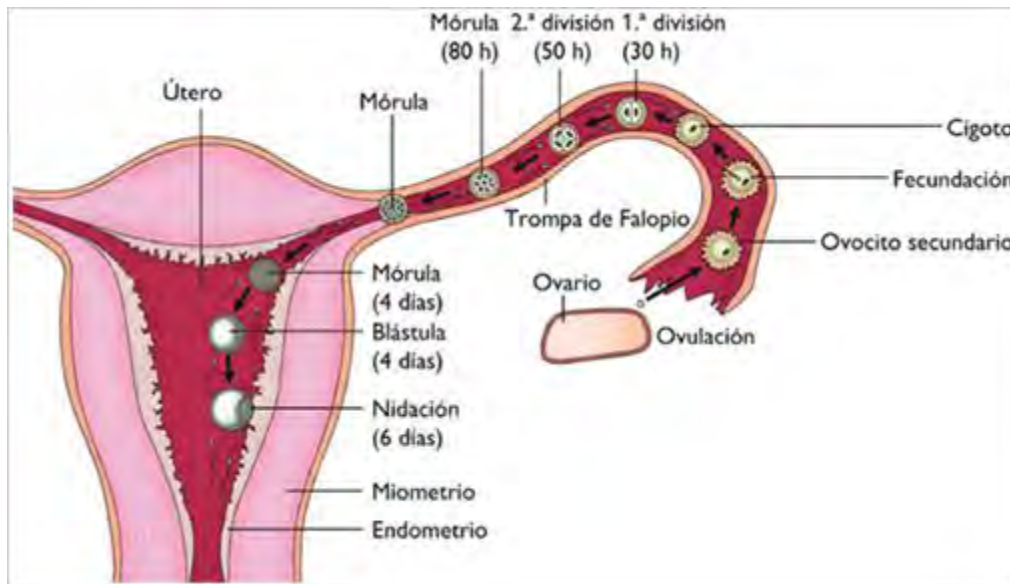


FIGURA 3 Diagrama de desarrollo del embrión durante la primera semana desde la fecundación. ⁴



2.2 SEGUNDA SEMANA DEL DESARROLLO EMBRIÓN BILAMINAR

Durante este período se producen cambios extraembrionarios. El embrión crece algo más de 0,1mm

- IMPLANTACIÓN COMPLETA

En el décimo o duodécimo día de desarrollo el embrión ha penetrado completamente en el endometrio gracias a la capacidad invasora del sinciotrofoblasto que ya secreta entre otros factores gonadotropina coriónica humana. Se forma un tapón acelular de fibrina en la superficie del endometrio y al final de la segunda semana se produce la reepitelización del punto de entrada del blastocisto.

Durante la implantación las células estromales próximas al blastocisto inician el proceso denominado reacción residual o decidualización imprescindible para la correcta implantación que consiste en la transformación hacia células grandes, poligonales, de aspecto epiteloide, cargadas de glucógeno y lípidos, y que fabrican matriz extracelular. Estas células rodean completamente al embrión durante las fases posteriores a la implantación y semanas más tarde ocuparán la mayor parte del endometrio.

- DISCO BILAMINAR

Al inicio de la segunda semana el embrioblasto se ha transformado en un disco plano bilaminar. Una capa externa o dorsal formada por células cilíndricas denominada epiblasto (ectodermo primitivo o primario) y otra capa ventral o interna de células cúbicas bajas, el hipoblasto (ectodermo primitivo o primario). Al finalizar esta semana existe una región circular en el hipoblasto que está formada por células cilíndricas y que se llama placa precordial o lámina precordial que será un organizador importante en el desarrollo de la cabeza.



- CAVIDAD AMNIÓTICA

En el interior del epiblasto aparece una pequeña cavidad que se convierte en la cavidad amniótica o amnios, visible ya en el día 18. Las células planas que rodean dicha cavidad se llaman amnioblastos y en su conjunto forman una membrana llamada amniótica. La cavidad amniótica inicialmente es pequeña pero posteriormente tendrá un gran desarrollo y envolverá completamente al embrión.

- VESÍCULAS UMBILICALES Y CAVIDAD CORIÓNICA

Al mismo tiempo que se está formando la cavidad amniótica, células de la periferia del hipoblasto comienzan a migrar sobre la superficie interna del citotrofoblasto y se transforman en células aplanadas formando una membrana que se llama membrana exocelómica o membrana de Heuser, la nueva cavidad se llama vesícula umbilical primaria, cavidad exocelómica o saco vitelino primario o primitivo.

Secretado por la membrana exocelómica y el citotrofoblasto aparece entre ambas estructuras el retículo extraembrionario o mesénquima extraembrionario primitivo que consiste en una capa gruesa reticular laxa.

Alrededor del decimotercer día aparece el mesodermo extraembrionario de éste se desprenderán células para acabar de conformar el mesénquima extraembrionario que finalmente constituye la cavidad coriónica o celoma extraembrionario. Esta cavidad continúa expandiéndose y llega a separar la cavidad amniótica del citotrofoblasto quedando el embrión junto con la cavidad amniótica. Una nueva oleada de células cuboides de origen hipoblástico proliferan y migran empujando la vesícula umbilical primaria y finalmente se desprende del embrión formando un conjunto de vesículas o quistes exocelómicos este espacio se transforma en vesícula umbilical secundaria o saco vitelino secundario o definitivo.

La cavidad coriónica sigue aumentando de tamaño y esto produce una compactación del mesodermo y del mesénquima extraembrionario que forma dos láminas. La somatopleura y la esplacnopleura.

- CIRCULACION ÚTERO- PLACENTARIA PRIMITIVA

Tras completarse la implantación todo el citotrofoblasto está rodeado por sinciotrofoblasto éste invade el estroma endometrial y fundamentalmente vasos sanguíneos y glándulas endometriales secretan gran cantidad de moco y glucógeno que sirven de nutrición al embrión, el noveno día del desarrollo aparecen en su interior espacios ocupados por sangre materna que se denominan lagunas trofoblásticas Figura 4 .Esta fase se denomina fase lacunar y se continua con la interconexión entre las lagunas con la formación de redes lacunares y con la conexión entre las lagunas y los capilares dilatados o sinusoides de la circulación materna. Se produce un flujo de sangre materna a través del sistema de la laguna trofoblástica estableciéndose así la circulación útero-placentaria primitiva.²

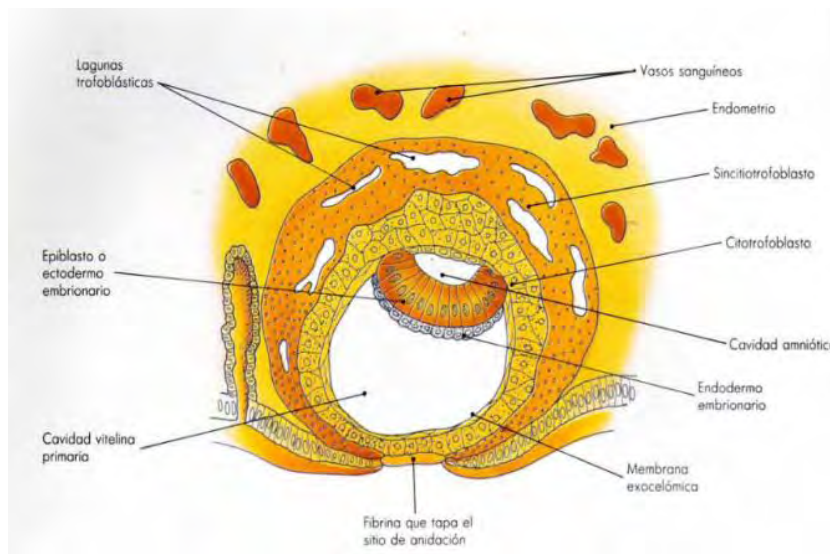


Figura 4. Blastocisto en el noveno día se observan las lagunas trofoblásticas.⁹



2.3 TERCERA SEMANA DEL DESARROLLO DEL EMBRIÓN TRILAMINAR

El fenómeno más característico que se produce durante la tercera semana de gestación es la gastrulación. Proceso mediante el cual se establecen las tres capas germinativas (ectodermo, mesodermo y endodermo) en el embrión. La gastrulación comienza con la formación de la línea primitiva dicha estructura se va alargando progresivamente debido al agregado de células en su región caudal y al mismo tiempo su extremo craneal sufre un engrosamiento que constituye el nódulo primitivo o nódulo de Hensen que posee una pequeña depresión llamada fosita o fovea primitiva.

La estría primitiva se constituye en el eje longitudinal básico del embrión y se establecen los ejes rostral/caudal, derecho/izquierdo y dorsal/ventral del embrión.

Según se van desplazando las células del epiblasto hacia la estría o línea primitiva adquieren una forma de botella y posteriormente emiten prolongaciones relacionadas con el desplazamiento celular y se invaginan entre el epiblasto y el hipoblasto constituyendo el mesodermo intraembrionario. Algunas células epiblasticas de las que ingresan invaden el hipoblasto desplazando totalmente sus células y constituyendo el endodermo embrionario o definitivo. Una vez formados el mesodermo y el endodermo definitivos el epiblasto se denomina desde este momento ectodermo embrionario o definitivo se han formado las tres hojas o capas germinativas y el disco embrionario es trilaminar.¹

- DESARROLLO DE LA NOTOCORDA

En la porción dorsal del nódulo primitivo proliferan células mesodérmicas que se dirigen rostralmente hacia la placa precordial formando un cordón macizo de células denominado notocordal tras la aparición de la fosita primitiva ésta se continua rostralmente por el proceso notocordal dando lugar al conducto o canal notocordal que se extiende linealmente desde el nódulo primitivo hasta la placa precordial. Posteriormente se produce una fusión entre las células del endodermo y las células del suelo ventral del canal notocordal tras lo que degeneran las células y comienzan a aparecer aberturas que van confluyendo en dirección rostral hasta que desaparece el canal notocordal y lo que queda de él es una placa arqueada que se conoce como placa notocordal. La cavidad de la vesícula umbilical o saco vitelino y la cavidad amniótica comunican temporalmente a través del canal neuroentérico. Figura 5 La notocorda desempeña un papel inductor de la formación del neuroectodermo y los cuerpos vertebrales.¹

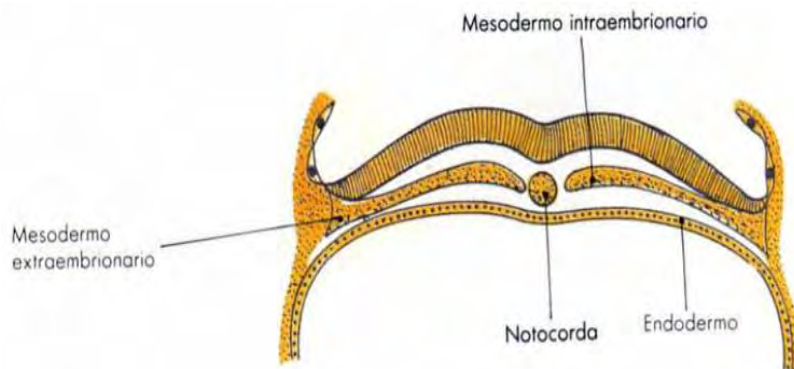


Figura 5. Notocorda definitiva.⁹



DESARROLLO DE LA CAPA GERMINATIVA ECTODÉRMICA

El nódulo primitivo y la notocorda actúan como inductores y el ectodermo suprayacente que es el tejido inducido se transforma en placa neural. Dicha estructura es una porción de epitelio ectodérmico engrosado. Se han descrito moléculas producidas por la notocorda entre otras nogina, folistatina y cordina, lo que realmente realizan estas moléculas es inhibir BMP-4 que es el responsable de la ventralización del ectodermo y del mesodermo. Con esta acción el ectodermo se transforma en tejido neural.

Los bordes laterales de de la placa neural se elevan constituyendo pliegues o crestas neurales y la zona media se deprime formando un surco neural. A continuación los pliegues neurales se aproximan a la línea media y se fusionan inicialmente en una zona que corresponderá al cuello y posteriormente continúa la fusión en dirección rostral y caudal por lo tanto se forma el tubo neural. A este proceso se le llama neurulación primaria .El tubo neural da lugar básicamente al sistema nervioso central.

- DESARROLLO DE LA CAPA GERMINAL MESODÉRMICA

A medida que la notocorda se desarrolla, el ectodermo sufre un engrosamiento y constituye la placa o lámina neural que origina el sistema nervioso central.

El mesodermo intraembrionario al finalizar la tercera semana comienza a diferenciarse en:

- Mesodermo paraaxial: que dará origen a los somitas
- Mesodermo lateral: del cual va a derivar el mesodermo somático, el esplácnico y el celoma intraembrionario.
- Mesodermo cardiogénico: que dará origen al corazón.
- Mesodermo intermedio o futuro cordón nefrónico: que dará origen al sistema urogenital.



Hacia el final de la tercera semana el mesodermo paraaxial se fragmenta en estructuras denominadas somitas. Los somitas aparecen próximos al extremo cefálico de la notocorda debido a la aparición de estas estructuras se le llama a este periodo somítico alcanzando un número de 42 a 44 pares de somitas. Los somitas se dividen en dos zonas el esclerótomo (ventromedial) y el dermomiótomo (dorsolateral) de los que derivan las vértebras y las costillas en el primer caso y la dermis de la piel y el tejido muscular estriado en el segundo.

Al finalizar la tercera semana comienza la circulación sanguínea en el embrión siendo por tanto el sistema cardiovascular el primer sistema con actividad funcional en el embrión.

- DESARROLLO DE LA CAPA GERMINAL ENDODÉRMICA

La transformación de la capa plana de endodermo en el tubo intestinal primitivo como consecuencia de los plegamientos y crecimiento del embrión es el hecho más importante en el desarrollo de esta capa germinal.

2.4 CUARTA A OCTAVA SEMANA DE DESARROLLO

Se caracteriza por un rápido desarrollo del embrión, en este periodo se producen grandes cambios morfogenéticos (desarrollo de la forma) estos cambios conducen a la formación de los esbozos de los principales órganos aparatos y sistemas. Durante el transcurso de la cuarta semana el embrión sufre un plegamiento en sentido longitudinal o cefalocaudal y otro transversal.

Como consecuencia de ello el embrión trilaminar plano se transforma en cilíndrico y adopta la forma de la letra C Figura 6. A causa del plegamiento embrionario el endodermo se convierte en una estructura tubular, el intestino primitivo se encuentra unido por un pedículo al saco vitelino.

La porción de intestino que se encuentra por delante del pedículo es decir en dirección cefálica recibe el nombre de intestino anterior que en su porción

anterior dará origen a la faringe primitiva en las paredes lateral y ventral de la faringe se originan los arcos braquiales.

Como consecuencia del encorvamiento del embrión en la región o porción cefálica, por debajo de la eminencia cerebral anterior se produce una depresión la boca primitiva o estomodeo.

Como resultado del plegamiento cefálico el corazón se ubica ventralmente con respecto al estomodeo.

Durante este periodo se produce el plegamiento cardiaco la segmentación del tubo nervioso en su porción cefálica, la aparición de las yemas y desarrollo inicial de los miembros superiores e inferiores.

Entre la cuarta y octava semana tiene lugar el proceso de histodiferenciación de los primeros órganos.

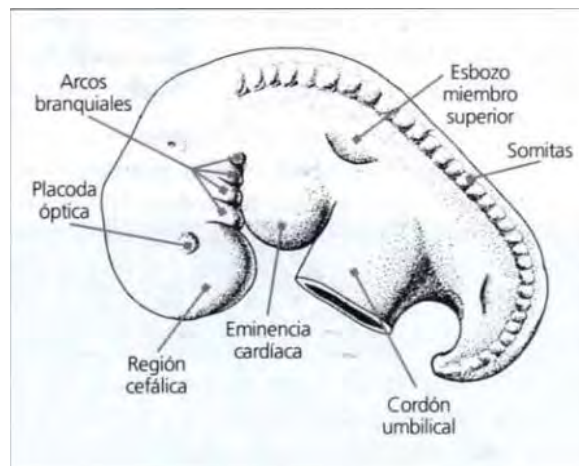


Figura 6. Vista lateral del embrión de 30 días. ¹



2.5 NOVENA A TRIGÉSIMOSEGUNDA SEMANA DEL DESARROLLO.

A esta etapa se le denomina periodo fetal en este período tiene lugar el crecimiento y la maduración de los órganos y los tejidos que comienzan a diferenciarse con anterioridad.

El ritmo de crecimiento en tamaño y peso corporal, constituye la característica fundamental de este período.

El desarrollo de los órganos sexuales es fácil de evidenciar a partir de la décimosegunda semana. A las veinte semanas (cinco meses) se perciben claramente los movimientos fetales. Al séptimo mes el feto pesa alrededor de 1 kg y el sistema nervioso puede ya controlar las funciones de respiración y deglución además de la temperatura.



ESTRUCTURAS DERIVADAS DEL ECTODERMO ¹

ECTODERMO SUPERFICIAL		
	EPITELIOS DE REVESTIMIENTO	Epidermis (piel) y anexos.
	EPITELIO DE LA MUCOSA BUCAL	De revestimiento (labios mejillas) Masticatorio (paladar duro y encía) Especializado (dorso de la lengua)
	EPITELIO DE LOS ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	Proceso ciliares y del iris oído interno y capa externa del tímpano Senos paranasales y fosas nasales
	EPITELIOS GLANDULARES	Glándulas exocrinas Lagrimalas Mamarias Glándulas sebáceas y sudoríparas
	EPITELIO ODONTOGÉNICO	Esmalte
NEUROECTODERMO	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Hipófisis Epífisis Retina
	SISTEMA NERVIOSO	Ganglios nervioso craneales espinales
	SISTEMA ENDOCRINO	Células C del tiroides Médula suprarrenal
	CELULAS PIGMENTARIAS	Melanocitos
	TRACTO DE SALIDA AL CORAZÓN	



ESTRUCTURAS DERIVADAS DEL MESODERMO¹

TEJIDO CONECTIVO Y DERIVADOS	Tejido conectivo de la cabeza Huesos del cráneo Esqueleto cartilaginoso, óseo y articulaciones del cuerpo y extremidades.
TEJIDO MUSCULAR	Tejido muscular liso, esquelético y cardiaco
SISTEMA CARDIOVASCULAR, LINFÁTICO Y HEMATOPOYETICO	Endotelio Epicardio, miocardio y endocardio Ganglios linfáticos Bazo Células de la sangre
SISTEMA UROGENITAL	Riñón Genitales y sus vías
SEROSAS	Pleura Pericardio Peritoneo
EPITELIOS GLANDULARES ENDOCRINOS	Corteza suprarrenal

ESTRUCTURAS DERIVADAS DEL ENDODERMO¹

EPITELIOS DE REVESTIMIENTO	Raíz de la lengua, faringe y laringe Epitelios respiratorios de la tráquea y bronquios Epitelios digestivos Epitelios vesícula uretral y vaginal Epitelios del oído medio
EPITELIOS GLANDULARES	Secreción exocrina Glándulas salivales Próstata Secreción endocrina Secreción Anticrina
SISTEMA HEMATOPOYÉTICO	Epitelio de amígdalas Epitelio del timo



3. DESARROLLO DE LA CABEZA

La formación y desarrollo de la cabeza comprende dos porciones la porción neurocraneana y la porción visceral.

PORCIÓN NEUROCRANEANA a partir de ésta se forman las siguientes estructuras:

- Las estructuras óseas o de sostén.
- El sistema nervioso cefálico.
- Los ojos los oídos y la porción nerviosa de los órganos olfatorios.

PORCIÓN VISCERAL: es visible en la etapa fetal y posnatal y dará origen a:

- La porción inicial de los aparatos
 - a) Digestivo: la boca
 - b) Respiratorio: la nariz y las fosas nasales
- Las estructuras faciales que se forman a partir de los arcos braquiales (originados a su vez de la faringe primitiva).

PORCIÓN NEUROCRANEANA

FORMACIÓN DEL TUBO NEURAL Y ENCEFÁLICO

El extremo cefálico del mismo , futuro encéfalo, presenta al comienzo de su organización tres vesículas a)prosencefálica o cerebro anterior b) mescencefalica o cerebro medio y c) romboencefálica o cerebro posterior y las curvaturas a)cefálica a nivel del cerebro medio y b) cervical entre cerebro posterior y médula espinal. Al progresar el desarrollo del embrión la vesícula prosencefalica y romboencefálica se divide en dos de modo que a partir de este momento el encéfalo está compuesto por cinco vesículas.



Telencefálica y diencefálica derivadas de la procencefálica b) mesencefálica y metencefálica y mielencefálica (derivadas de la romboencefálica)

La luz del tubo medular (futura médula espinal) se continúa con las distintas vesículas encefálicas.

3.1 DESARROLLO DE LA CARA Y EL PALADAR

La cara se desarrolla durante la cuarta y séptima semana de gestación iniciándose el cierre de los procesos palatinos durante la octava semana.

DESARROLLO FACIAL:

La cara se desarrolla principalmente de los tejidos circundantes a la fosa oral por encima de la fosa oral se encuentra el proceso frontal del cual se desarrolla la frente. Laterales a la fosa oral se sitúan los procesos maxilares derecho e izquierdo, de los que se desarrollan las mejillas y por debajo de la fosa oral se localiza el arco mandibular a partir del cual se desarrolla la mandíbula. Inferior al arco mandibular se encuentra el segundo arco faríngeo o arco hioideo que también forma parte del oído medio y externo.

FORMACIÓN DE LOS OJOS Y LOS OÍDOS

Al inicio de la cuarta semana comienza el desarrollo de los esbozos de los ojos y de los oídos. Los ojos se forman en las paredes laterales de la región cefálica del tubo neural ahí se forman las vesículas ópticas que se comunican con la luz del tubo neural mediante los pedículos ópticos.

La formación de los oídos comienza cuando aparece a cada lado del cerebro en desarrollo, unas placas de ectodermo denominadas placodas auditivas que luego se invaginan y dan lugar a las vesículas auditivas de donde deriva el oído interno.



Poco después empieza a formarse el oído externo y el oído medio a expensas de los sacos faríngeos y arcos braquiales. Del cartílago de Meckel del primer arco se forma el martillo y el yunque y del cartílago del segundo arco el estribo que son los huesos del oído medio y los músculos de la masticación.

Las orejas se desarrollan a partir de la eminencia auricular que se forman alrededor de los bordes del primer surco braquial.

Se ha formado la porción neurocraneana de la cabeza.

PORCIÓN VICERAL

En la porción visceral se describe la formación de los arcos braquiales y sus derivados: la nariz, las fosas nasales y la formación del macizo facial.

FORMACIÓN DE LOS ARCOS BRAQUIALES Y SUS DERIVADOS

La faringe embrionaria tiene su origen en la porción más anterior del intestino cefálico (intestino anterior primitivo). Al principio de la cuarta semana se desarrollan los arcos braquiales o faríngeos surgen por proliferación del mesénquima.

Histológicamente los arcos están constituidos por un núcleo mesenquimatoso. Los arcos están cubiertos o revestidos por fuera por ectodermo y por dentro por endodermo.

Entre uno y otro arco braquial, el endodermo de la faringe primitiva sufre una evaginación y da origen a surcos, los cuales mas tarde toman la forma de bolsas faríngeas. En la superficie del embrión, el ectodermo se invagina y da lugar a depresiones conocidas como arcos branquiales, que se enumeran en sentido cráneo-caudal.

El primer surco y la primera bolsa contribuyen a formar el conducto auditivo externo. La segunda bolsa faríngea origina la amígdala palatina, mientras la tercera y cuarta bolsa conforman las glándulas paratiroides y el timo. Por la superficie externa del embrión del primer arco da origen a dos salientes: a) el proceso mandibular y b) el proceso maxilar. Ambos procesos contribuyen a la formación del proceso inferior y superior respectivamente. En segundo arco o arco hioideo da lugar a la formación del hueso hioides y a las regiones adyacentes del cuello.

Las células de las crestas neurales emigran hacia el mesodermo de los arcos braquiales dando origen a componentes esqueléticos óseos o cartilagosos. El cuerpo de la mandíbula se desarrolla en forma independiente a partir de tejido conectivo embrionario que rodea al cartílago de Meckel.

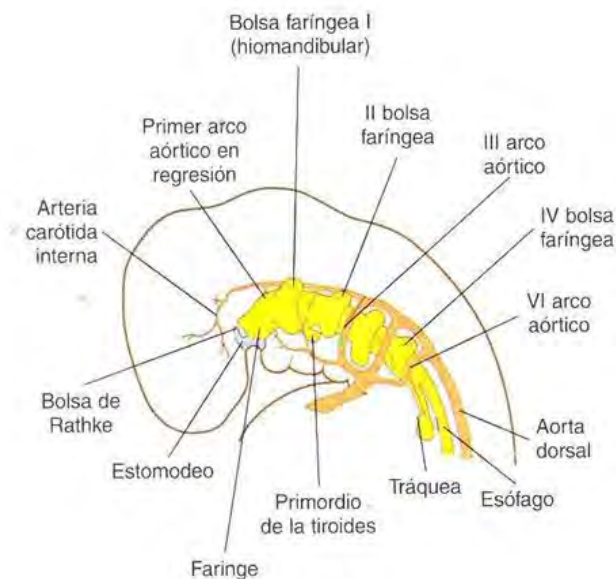


Figura 7 Organización básica de la región braquial⁴



FORMACIÓN DE LA NARIZ Y FOSAS NASALES

Al finalizar la cuarta semana aparecen en el proceso frontal dos engrosamientos en forma de placa denominadas placodas olfatorias o nasales éstas surgen por la proliferación del ectodermo superficial y adoptan luego el aspecto de herradura.

En el curso de la quinta semana las placodas se invaginan en la parte media para formar las fosas nasales.

Los bordes de estas fosas nasales al crecer sobresalen y se conocen con el nombre de procesos nasales.

Se da el nombre de proceso nasal lateral a la porción externa del borde de la fosa y de proceso nasal medio a la porción interna del mismo. Los procesos nasales medios se unen entre sí y hacia arriba se continúan con el resto del proceso frontal para construir el proceso frontonasal que dará origen a la frente, al dorso y punta de la nariz. Los procesos nasales laterales, en cambio, al fusionarse con los procesos maxilares formarán el ala de la nariz.

El rasgo más sobresaliente que marca el comienzo del desarrollo de la cara es la formación de las placodas olfatorias

El primer arco braquial es la estructura principal para la formación del resto de la cara y boca se subdivide en dos porciones llamadas proceso maxilar y mandibular.



FORMACIÓN DEL MACIZO FACIAL

En la formación del macizo facial participan cinco procesos ubicados alrededor del estomodeo. Los procesos pares corresponden a las prominencias o mamelones maxilares y mandibulares respectivamente y el proceso impar es el proceso frontonasal medio.

Para construir el macizo facial los procesos se fusionan entre sí. La fusión de los diferentes procesos puede realizarse a través de dos mecanismos: la fusión aparente o consolidación remodeladora y la fusión real o mesodermización.

- a) La fusión aparente es consecuencia de que los procesos o mamelones faciales crecen de modo desigual. Cuando las áreas deprimidas crecen y alcanzan el mismo nivel que sus bordes (nivelación) se dice que existe una consolidación remodelación o fusión aparente.
- b) La fusión real o mesodermización consiste en la unión a través del mesénquima de proceso o mamelones que se han desarrollado previamente de forma independiente.

CAVIDAD BUCAL: FORMACIÓN DEL TECHO Y PISO DE LA BOCA

Al finalizar la tercera semana el embrión trilaminar se pliega. Como consecuencia de este plegamiento embrionario se forma una depresión llamada estomodeo o cavidad bucal primitiva.

A nivel del techo se origina una invaginación es una bolsa adicional derivada del estomodeo llamada bolsa de Rathke, que formara el lóbulo anterior de la hipófisis.

La comunicación entre la cavidad bucal primitiva y la faringe se establece al finalizar la cuarta semana al romperse la membrana bucofaríngea, cuando el embrión tiene alrededor de seis semanas, se produce la diferenciación de la



lámina dental o primer signo del desarrollo de los órganos dentarios u odontogénesis.

DESARROLLO DEL PALADAR

El paladar primario se desarrolla entre la quinta y sexta semana mientras que el paladar secundario se forma entre la séptima y octava semana.

El paladar es el tejido que separa las cavidades nasales y bucales este paladar aunque delgado, está sustentado por hueso que proporciona rigidez.

La formación del paladar primario surge en el proceso de fusión de los procesos nasales. Estos procesos nasales medios se unen no solo en la superficie sino también en la profundidad y dan origen a una estructura embrionaria especial el segmento está constituido por tres estructuras.

1. Componente labial: que forma la parte media o *filtrum* del labio superior
2. Componente maxilar: que comprende la zona anterior del maxilar que contiene a su vez a los cuatro incisivos superiores y su mucosa bucal (futuras encías).
3. Componente palatino es de forma triangular con el vértice dirigido hacia atrás y da origen al paladar primario.

Las fositas olfatorias comprendidas entre los procesos nasales medios y los procesos nasales laterales se invaginan aún más en el mesénquima cefálico y su extremidad caudal se une al techo de la boca primaria de la que está separada por una membrana buconasal. A la sexta semana se perfora y se establece el contacto entre las cavidades nasal y bucal. El orificio se llama coana primitiva y está situado por detrás del paladar primario.

En relación con el desarrollo del paladar secundario y mientras tienen lugar los mecanismos de formación del macizo facial se originan dos prolongaciones a manera de estantes que se denomina proceso palatinos



laterales o crestas. Estos crecen hacia la línea media para unirse más adelante entre sí y formar el paladar secundario.

El desarrollo y el crecimiento de los procesos palatinos se hacen en forma oblicua ubicándose primero a cada lado de la lengua.¹

Al final de la octava semana al descender la lengua y el piso de boca, los procesos palatinos laterales o crestas cambian de dirección dirigiéndose hacia arriba, dando origen a una fusión real de los procesos de esta forma se constituye el paladar secundario.

ELEVACION Y CIERRE DE LOS PROCESOS PALATINOS

Tan pronto como los procesos palatinos alcanzan su posición horizontal, la lengua se ensancha y empuja hacia arriba los procesos contribuyendo a su modelación conjunta. Los procesos presentan un crecimiento final repentino hasta que contactan en la línea media, este contacto se conoce como cierre o fusión de los procesos palatinos. Los procesos se fusionan anterior y posteriormente. Figura 8 El paso final de la fusión es la desaparición de la barrera epitelial de la línea media entre los procesos derecho e izquierdo. Esto sucede mediante la acción enzimática de las células epiteliales que provoca su autodestrucción, el tejido conectivo crece a través de la línea media y completa la fusión del paladar. Este es el mismo proceso que el que tiene lugar en la fusión labial. La fusión de la totalidad del paladar dura semanas mientras el paladar crece en longitud. Los procesos palatinos también se fusionan con el tabique nasal en la línea media de la cara. Esto provoca una separación completa de las cavidades bucal y nasal por delante de la nasofaringe.³

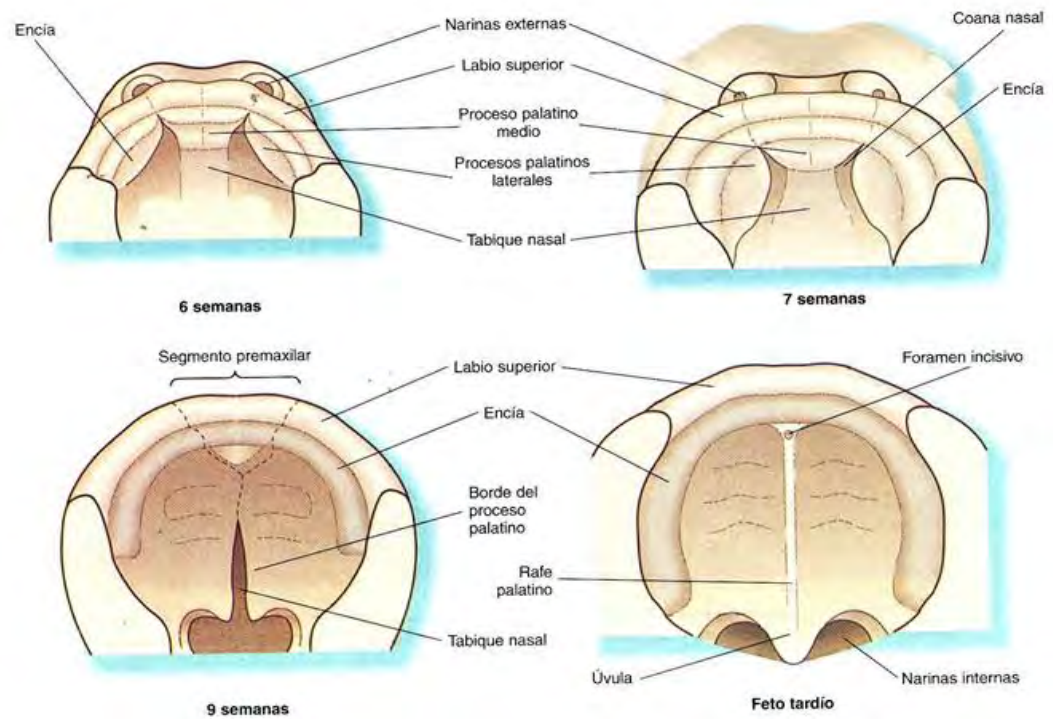


Figura 8 desarrollo del paladar ⁴



1. ETIOLOGÍA

El síndrome es causado por una deleción (monosomía) de parte o de toda la región del cromosoma 4p.

La mayoría de los casos presentan deleción de uno de los tercios del brazo corto. La región crítica del cromosoma es la región 4p16.3. La mayoría de los casos producen “de novo”, aunque también existen casos derivados de una traslocación recíproca en alguno de los progenitores aunque se pensó en un principio que la deleción era de origen paterno, se ha encontrado recientemente que puede corresponder tanto a la madre como al padre, la edad paterna no se considera un factor etiológico. Estas anomalías en alguno de los progenitores pueden ser submicroscópicas y entonces hay que utilizar procedimientos moleculares de análisis de ADN para detectarlas. Si ninguno de los padres es portador de un traslocación, el riesgo de repetición es mínimo. Si alguno de los padres es portador de una traslocación, el riesgo de repetición sería mucho más elevado.⁴⁵

Múltiples genes contribuyen al fenotipo complejo del Síndrome de Wolf Hirschhorn.

La gravedad de las características centrales es muy variable solo un gene, WHSC1 se suprime en cada caso Figura 8. Sin embargo la evidencia reciente de los estudios de los pacientes, indica que la supresión del gene WHSC1 para el síndrome de Wolf Hirschhorn es insuficiente. En lugar de un modelo que está surgiendo del gene WHSC1 figura 9 es esencial para la patogénesis, pero la supresión de genes vinculados a la gravedad contribuye tanto a las características básicas y la presencia de los problemas adicionales del síndrome.³²

La posibilidad de que la haploinsuficiencia del gene LETM podría alterar la función mitocondrial ha llevado a los investigadores a sugerir que podría tener un papel importante en los fenotipos neuromusculares y epilépticos del Síndrome de Wolf Hirschhorn.²²



La correlación genotipo-fenotipo es la siguiente.¹⁶

- Clínicamente, los criterios mínimos para el diagnóstico del Síndrome de Wolf Hirschhorn consiste en los rasgos faciales típicos, retraso mental, retardo del crecimiento y la presencia de convulsiones.

Tres categorías diferentes del fenotipo del síndrome de Wolf Hirschhorn se definen y en general se correlacionan con el grado de supresión del cromosoma 4.

- La primera se compone de una pequeña Delección (3,5Mb) que normalmente se asocia con un fenotipo leve, malformaciones importantes que carecen esta categoría es probablemente infra diagnosticada.
- La segunda mucho más frecuente es identificado por las supresiones grandes que el promedio de 5.18 Mb y reconocer la forma del fenotipo del Síndrome de Wolf Hirschhorn.
- La tercera categoría de los resultados clínicos de una supresión muy grande que excede 22-25 Mb, causando un fenotipo grave que difícilmente puede ser definido como el síndrome de Wolf-Hirschhorn.^{10,12}

Factores que intervienen en la predicción del pronóstico incluyen la amplitud de la supresión, la incidencia de anomalías cromosómicas complejas, y la gravedad de las crisis convulsivas.

Los mapas del fenotipo central dentro del 1,9Mb de la región del cromosoma 4p. Por lo tanto el gene WHSC2 debe ser considerado como región crítica para esta condición.

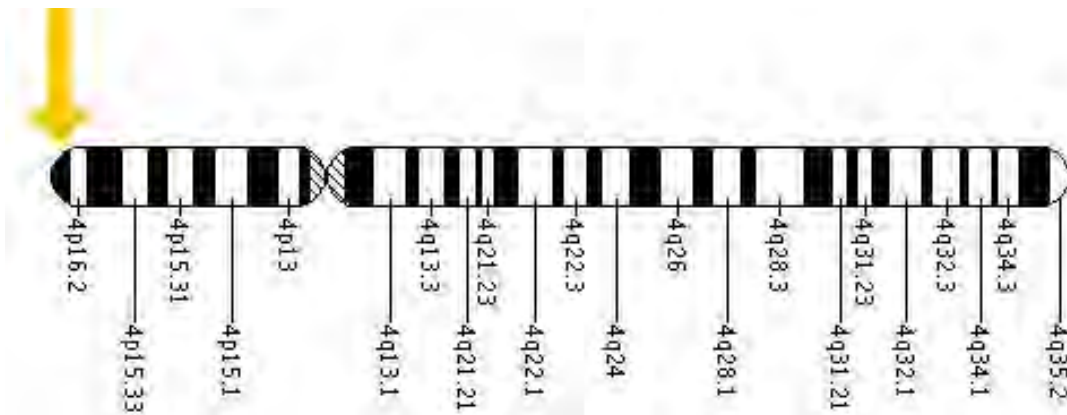


Figura 9 Gene WHC1 localizado en el brazo corto del cromosoma 4p 16.3^{45,32}

Un gene candidato para los defectos craneofaciales orales y dentales es el gene MSX1 que es importante para el desarrollo oral y de los dientes.⁴²

En el síndrome de Wolf Hirschhorn la haploinsuficiencia del gene MSX1 sirve como un mecanismo que provoca la agenesia dental selectiva.

La expresión fenotípica principal es el labio paladar hendido y la falla en el desarrollo de los dientes.⁴²

El gene MSX1 codifica para un factor de transcripción que se expresa en odontología como parte del mesénquima que regula la señalización y las interacciones del tejido durante las primeras etapas del desarrollo de los dientes.⁴²

Entre los componentes más importantes que participan en la interacción epitelio-mesénquima están los pertenecientes a cuatro grupos de familias de proteínas: las proteínas morfogénicas óseas (BMP), los factores de crecimiento fibroblástico (FGF) y Wnt juegan un papel importante en la formación del nudo del esmalte. El nudo del esmalte tiene un papel regulador en la forma del diente y su inducción es un prerrequisito para que el diente avance a la etapa de campana. El nudo del esmalte es una estructura que



desaparece por apoptosis. Luego de su apoptosis en dientes con varias cúspides, se forman nuevos nudos en el lugar donde van a aparecer las cúspides, por lo cual podemos llamarlos primeros y segundos nudos del esmalte respectivamente. La apoptosis de estos nudos está asociada con la expresión de BMP4 en la célula del nudo. Los nudos secundarios son la primera señal para los patrones cúspideos.⁴⁸

El desarrollo del diente se ve afectado en la etapa de casquete si se produce la anulación de los genes *Lef1*, *Msx1*, *Pax9* mientras que los factores de transcripción BMP, FGF y Wnt son dependientes de las vías de señalización durante la formación del diente en la etapa de campana. La proteína BMP-4 es una buena candidata para la señal mesenquimal induciendo la transformación desde la etapa de casquete a campana.⁴⁸

La odontogénesis es un proceso complejo que involucra la participación e interacción de muchos genes, en diferentes etapas del desarrollo. La investigación en esta área avanza rápidamente, sin embargo todavía permanecen sin aclarar algunos procesos que ocurren durante la morfodiferenciación dental y la alteración de cualquiera de las proteínas necesarias en las etapas de iniciación o morfogénesis temprana pueden producir la agenesia.



5. EPIDEMIOLOGÍA

PREVALENCIA

La frecuencia se estima en 1 caso por cada 50.000 nacimientos a 1 caso por cada 20.000 nacimientos con una proporción 2:1 femenino-masculino respectivamente. Puede aparecer en cualquier estrato social y no tiene predilección étnica.³⁷

Sin embargo, como en muchas condiciones genéticas la enfermedad puede ser diagnosticada o no diagnosticada en todos los individuos que se ven afectados, especialmente si la condición se traduce en la pérdida del embarazo o pérdida en el período neonatal precoz. Se ha estimado que aproximadamente el 35% de las personas con este síndrome mueren dentro de los dos primeros años de vida. Además, con el advenimiento del diagnóstico prenatal, algunos fetos con ultrasonido pueden ser detectados con anomalías antes del nacimiento y los padres pueden optar por prescindir el embarazo. Aproximadamente dos tercios de los casos notificados han sido mujeres.

5.1 Mortalidad / morbilidad

La tasa de mortalidad se estima en un 35% en los 2 primeros años de vida. Sin embargo, debido a que muchos niños afectados mueren antes de que la anomalía se diagnostique o se sospecha, se subestima la tasa de mortalidad. La causa más frecuente de muerte es un defecto del corazón, neumonía, Infección, o convulsiones.

La tasa de mortalidad prenatal de Síndrome de Wolf-Hirschhorn no es significativamente alta debido a que las supresiones del cromosoma 4p no se registran como un aumento de los abortos espontáneos.

La morbilidad asociada a la edad adulta incluye defecto cardíaco congénito, retraso del crecimiento marcado; contractura de las manos, muñecas y pies;

escaso desarrollo de las características sexuales secundarias y grave deterioro intelectual.

El promedio de vida de los pacientes con síndrome de Wolf- Hirschhorn es de 25 años aunque se han reportado casos de vida hasta los 40 años.¹⁹

PRONÓSTICO

Los bebés que presentan Síndrome de Wolf Hirschhorn puede nacer muertos o morir en el período de recién nacido y el pronóstico durante el período de recién nacido depende de los defectos de nacimiento presentes. Se ha estimado que aproximadamente el 35% de las personas con Síndrome de Wolf Hirschhorn mueren dentro de los dos primeros años de vida. Muchas personas sobreviven hasta la edad adulta. Figura 10 Aunque presentan retraso del desarrollo, muchas personas afectadas son capaces de caminar y algunos son capaces de hablar en oraciones cortas. Es evidente que muchos pacientes parecen ir más lejos lo que se creía posible.

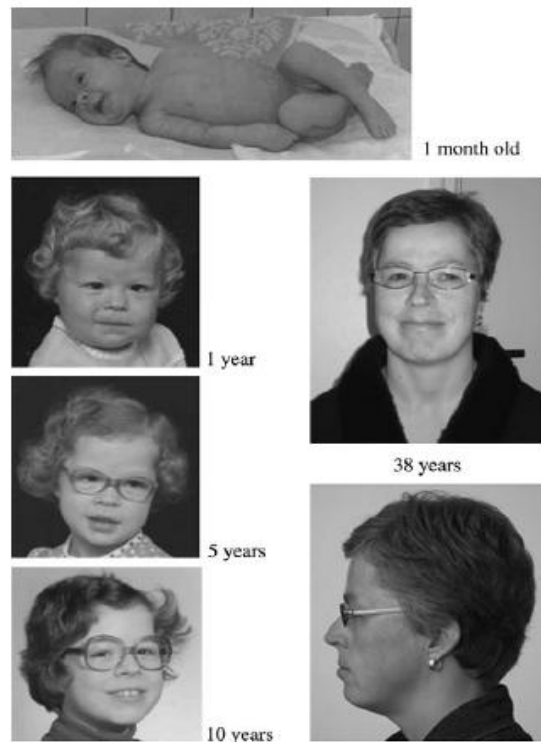


Figura 10. Paciente con Síndrome de Wolf Hirschhorn de 38 años de edad.³¹



SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN Y SUS MANIFESTACIONES BUCALES.

6. CUADRO CLÍNICO

Un síndrome (del griego *syndromé*,) es un cuadro clínico o conjunto sintomático que presenta alguna enfermedad con cierto significado y que por sus características posee cierta identidad; es decir, un grupo significativo de síntomas y signos, que concurren en tiempo y forma, Todo síndrome es una entidad clínica, que asigna un significado particular o general a las manifestaciones que la componen.

6.1 Características generales

- El historial de embarazos
 - Retraso del crecimiento intrauterino.
 - Disminución de los movimientos fetales.
 - Placenta hipotróficos.
- Historia del desarrollo
 - Retraso del desarrollo psicomotor.
 - Dificultad para caminar, a menudo con marcha atáxica.
- Comportamiento
 - Balbuceos y sonidos guturales, a veces modulada en una forma comunicativa.
 - Ausencia de expresión.
 - Comprensión limitada a órdenes simples o para un contexto específico.
 - Caminan con o sin apoyo.
 - Ayuda al vestirse y desvestirse.
 - Mejora de las habilidades y la adaptación a nuevas situaciones.

- Habilidades comunicativas y la comprensión verbal con la ampliación del repertorio de gestos y disminución de la ocurrencia de las conductas de abstinencia y la ansiedad.⁷

Defectos del Sistema Nervioso Central.

Están presentes en un tercio de las personas afectadas estos defectos incluyen principalmente el adelgazamiento o la ausencia del cuerpo caloso Figura 11 cuya función es la de servir como vía de comunicación entre un hemisferio cerebral y otro, con el fin de que ambos lados del cerebro trabajen de forma conjunta y complementaria asociada en algunos casos con difusa disminución del volumen de materia blanca, hipoplasia marcada / agenesia de los lóbulos posteriores de ambos hemisferios cerebrales, con estrechas circunvoluciones y el acortamiento de la zona H2 del asta de Ammon.⁷

Los pacientes con Síndrome de Wolf Hirschhorn padecen retraso mental que puede ser: Leve 8%, Moderado 25%, Severo 67% microcefalia, crisis convulsivas, hipotonía congénita con hipotrofia muscular en particular de las extremidades inferiores, ausencia de bulbos olfatorios y el tracto olfatorio, microgiria, defectos de la migración.

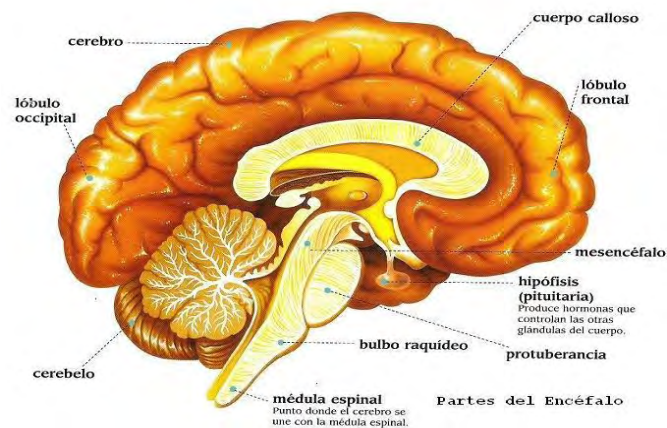


Figura 11. Cerebro.⁵⁰



El 87% de los pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn presentan epilepsia constituyendo un problema importante en los primeros años de vida. El 74% presentan crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas

desencadenadas por fiebre y que suele ser secundaria a infecciones en vías respiratorias y urinarias, 33% de los pacientes epilépticos desarrollan crisis de ausencia atípicas a la edad de 1- 6 años a menudo acompañada de crisis mioclónicas leves, principalmente en los párpados y las manos. Estas crisis son frecuentes y de larga duración durante el día.

Otro tipo de crisis raramente observadas en el síndrome de Wolf Hirschhorn están los espasmos tónicos y convulsiones parciales complejas y clónicas Sin embargo, el resultado de los pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn que presentan epilepsia es favorable por que usualmente se detienen en una media de edad de 4 años y son bien controladas con valproato y fenobarbital.^{20, 21,22}

Cráneo – microcefalia figura 13abombamiento frontal, hemangioma en la frente o el entrecejo, defecto de cuero cabelludo con o sin defecto óseo subyacente por lo general el cráneo es dolicocefalo.

Cara - Características de los dismórficos incluyendo glabella prominente, hipertelorismo, y abombamiento frontal, puede describirse aspecto facial en casco de guerrero griego Figura 12



Figura 12. Niño y niña con Síndrome de Wolf Hirschhorn. Casco de guerrero griego⁵³

Ojos – hipertelorismo ocular (aumento anormal de la distancia interorbitaria), inclinación palpebral, epicanto, estrabismo, coloboma, proptosis ocular , debido a la hipoplasia de las crestas orbitales, exotropía que se caracteriza por una desviación divergente de los ejes oculares, ptosis, microftalmia, megalocórnea, esclerocórnea, cataratas, hipoplasia de la cámara anterior y el cuerpo ciliar del iris, la persistencia de la membrana lenticular, la retina hipoplásico, con formación de rosetas, en forma de copa de discos ópticos, nistagmo congénito, anomalía de Rieger.^{5,7}

Figura 13 microrcefalia⁵⁰



Nariz - Amplia o nariz aguileña, estenosis del conducto nasolagrimal o atresia.

Orejas –implantación baja de las orejas, orejas grandes o deformes; microtia; hoyuelos preauriculares; la otitis media con derrame crónica, pérdida de audición neurosensorial debido a las anomalías congénitas del oído medio e interno, presentan anomalías en el lóbulo de la oreja.

Cardiovascular - El Defecto del tabique auricular es el más frecuente (27%), seguido de la estenosis pulmonar, defecto septal ventricular, La persistencia de vena cava superior izquierda, conducto arterioso persistente, insuficiencia aórtica y Tetralogía de Fallot Figura 14 la cual se clasifica como un defecto

cardíaco cianótico, debido a que la afección ocasiona niveles bajos de oxígeno en la sangre, lo cual lleva la persistente cianosis. La Tetralogía de Fallot abarca cuatro defectos dentro de las estructuras del corazón las cuales son las siguientes.^{7, 24}

- Comunicación interventricular.
- Estrechamiento de la arteria pulmonar.
- Engrosamiento de la pared muscular del ventrículo derecho (hipertrofia ventricular derecha).
- Defecto en la aorta que sale de ambos ventrículos y no exclusivamente del izquierdo.

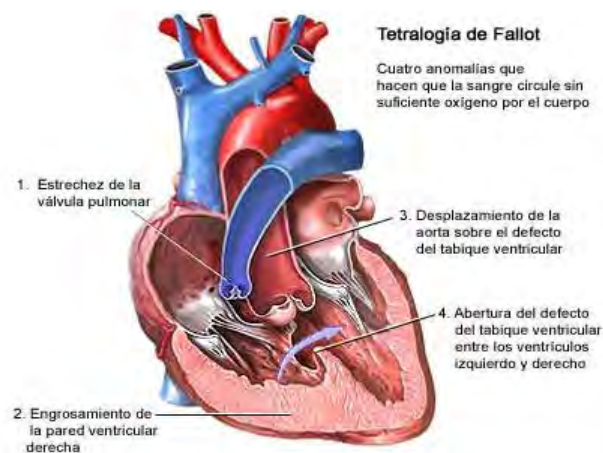




Figura 14 Tetralogía de Fallot⁵⁰

Deficiencias de anticuerpos.-Deficiencia de IgA/ IgG2 subclase, la deficiencia de la IgA deterioran la capacidad de respuesta de polisacáridos al parecer esto puede ser el responsable de infecciones recurrentes del tracto respiratorio y otitis media.

Disfunción hematopoyética -la disfunción en algunos casos va progresando a citopenia y leucemia linfoblástica aguda en otros.

Pulmonar – Pulmones bilobulado o trilobulado, hipoplasia pulmonar secundaria a la hernia diafragmática

Gastrointestinal - hernias umbilical o inguinal, el bazo accesorio, agenesia de la vesícula biliar, hernia diafragmática, mal rotación intestinal.

Genitourinario – En el 25% de los casos presentan hipoplasia renal⁴⁴ caracterizado por la disminución en el número de nefronas y la hipertrofia de todos sus elementos, displasia renal quística, agenesia renal unilateral, hidronefrosis, extrofia de vejiga, genitales externos hipoplásicos, El 50% de los hombres con Síndrome de Wolf Hirschhorn presentan criptorquidia caracterizada por falta de descenso de los testículos, hipospadias como anomalía congénita en el cual el orificio de la uretra desemboca en la superficie inferior del pene. En las mujeres, agenesia de la vagina, el cuello uterino o del útero, el útero hipoplásico o ausencia de útero y gónadas.^{15, 24}

Anomalías esqueléticas del 69 al 70%de los pacientes presentan - dedos largos y delgados, con surcos de flexión adicionales, pecho largo y estrecho, hipoplasia de los pezones, hipoplasia o la duplicación de los pulgares y dedos gordos del pie, pie equinovaro Figura16, hipoplasia de los huesos del

pubis, anomalías vertebrales y costillas, osificación defectuosa, escoliosis figura 15, cifosis, osteoporosis, la maduración ósea retrasada, hoyuelo sacro.¹⁵,
24



Figura 16 pie equinovaro

Figura 15 escoliosis⁵³

Dermatoglifia – hipoplasia de las crestas dérmicas, pliegues palmares transversales (25%), exceso de arcos digitales, T o T'.

Hemangiomas capilares aparecen como zonas abultadas de color rojo brillante cuyo diámetro oscila entre 1 y 10 cm. Estas lesiones suelen aparecer poco después del nacimiento y tienden a crecer lentamente durante los primeros meses de vida. Más de las tres cuartas partes de ellas desaparecen por completo a la edad de 7 años, pero algunas dejan un área arrugada y de color pardusco. Los hemangiomas capilares no suelen necesitar tratamiento, excepto cuando aparecen cerca de los ojos o de otros órganos vitales.³⁴

El crecimiento es en pediatría un marcador de la salud y es una herramienta importante en la atención médica para los niños. El grave retraso del crecimiento es una de las características esenciales del síndrome de Wolf Hirschhorn por lo general son de estatura corta. Puede ser causada por factores genéticos, el estado de la mala alimentación, los factores heredados de los padres y las enfermedades asociadas. Hasta la fecha no existen gráficas de crecimiento específicas disponibles en contraste con otros trastornos cromosómicos.

6.2 Características bucales

La gran mayoría de los pacientes afectados con este síndrome presentan subdesarrollo de los maxilares micrognatia, especialmente inferior y retrognatia.⁴⁰ Figura 17



Figura 17 Paciente con síndrome de Wolf Hirschhorn Perfil facial retrognata .⁴⁰

Boca - labio superior corto y el filtrum corto profundo y estrecho con pilares marcados que parecen hacerlo surgir de las narinas, boca con apariencia de pescado con las comisuras dirigidas hacia abajo, más del 50% de estos pacientes presentan labio paladar hendido o fisurado completo o incompleto, labio paladar hendido o la combinación de labio y paladar hendido bilateral o unilateral y úvula bífida.^{38, 39, 40,41}



Dientes –

Taurodontismo (dientes de los bovinos), es un trastorno del desarrollo que afecta principalmente a los molares aunque también se afectan los premolares. Pueden afectarse tanto los dientes temporales como los permanentes pero la afectación de éstos parece ser más frecuente. El trastorno se identifica fácilmente en la radiografía y se caracteriza por dientes que presentan una forma aproximadamente rectangular, mínima constricción y definición del borde cervical y una bifurcación desplazada hacia el ápice que origina una cavidad pulpar extremadamente grande que muestra una altura apical-oclusal exagerada y canales cortos de la pulpa radicular. La rara forma de la raíz es probablemente el resultado de la invaginación tardía de la vaina radicular de Hertwig, mecanismo que determina la forma de las raíces de los dientes. El taurodontismo era relativamente común en el hombre Neanderthal por ello puede constituir una forma de atavismo (presentación de formas ancestrales). El taurodontismo no requiere tratamiento pero puede complicar los procedimientos que impliquen el canal radicular. Los pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn presentan persistencia de los dientes deciduos, dientes en forma de clavija y desgaste de los mismos.^{38, 40,47, figura18}

En la segunda dentición encontramos Hipodoncia principalmente la agenesia de los incisivos mandibulares laterales y cúspides maxilares retraso en la erupción de los dientes permanentes, hipoplasias del esmalte que puede ser focal (o localizada) que implica solo uno o dos dientes que puede ser consecuencia de inflamación o traumatismo localizados durante el desarrollo del diente. Ejemplos típicos de este fenómeno se producen cuando un diente temporal desarrolla un absceso por caries o traumatismo que lesiona al diente sucesor permanente que se está desarrollando bajo aquél. Según la gravedad de la lesión la corona afectada puede tener un área de hipoplasia del esmalte relativamente lisa con áreas foveales o estar visiblemente deformada, algunos pacientes con el síndrome de Wolf Hirschhorn presentan decoloración de la dentición a color marrón o hipoplasia



generalizada del esmalte.^{41,42,43} Los factores ambientales sistémicos de duración breve inhiben a los ameloblastos funcionantes en un periodo específico durante el desarrollo del diente y se manifiestan clínicamente como una línea horizontal de pequeñas fositas o surcos sobre la superficie del esmalte que corresponden a la etapa del desarrollo y a la duración de la agresión. Si la duración de la agresión ambiental es corta la línea de hipoplasia es estrecha, mientras que una agresión prolongada produce una zona de hipoplasia más ancha o puede afectar mas dientes.^{41, 47}

La agenesia dental es un término utilizado para describir la ausencia de uno o más dientes deciduos permanentes es poco lo que se conoce acerca del defecto genético en los terceros molares siendo los segundos premolares los más afectados²⁹

La ausencia dentaria se conoce con diferentes términos, los cuales están dados según la cantidad de dientes ausentes e incluyen, agenesia, hipodoncia, oligodoncia y anodoncia. El término hipodoncia es usado para indicar una entidad más compleja que involucra no sólo aberraciones en fórmula dental, tamaño y forma de los dientes remanentes, sino también anormalidades en el tiempo de erupción. La oligodoncia, literalmente significa “pocos dientes” y se aplica en situaciones clínicas de ausencia de seis o más dientes. Finalmente, La anodoncia es la expresión extrema de la oligodoncia que denota ausencia completa de dientes.²⁹

La agenesia dental ha sido observada en más de 50 % de los pacientes con Síndrome de Wolf Hirschhorn Figura 18 como una condición multifactorial con influencias genéticas, ambientales, patológicas y evolutivas. A la fecha se sabe que existen aproximadamente 250 genes involucrados en el desarrollo del diente, cuya formación está genéticamente determinada mediante la migración de las células de la cresta neural. La migración de éstas y su especificación para formar diferentes tipos de dientes, se da bajo el control de una familia de genes conocida como genes homeobox, específicamente el gene MSX1, MSX2 y PAX9.^{24, 29}

Se han identificado mutaciones responsables de distintos patrones de agenesias. Entre los genes actualmente identificados están el gene *MSX1*, *PAX9* y *PITX2*, los cuales codifican para factores de transcripción.^{24, 29}

El gene *MSX1* está ubicado en el cromosoma 4p16, regula la señalización e interacción de tejidos durante las etapas tempranas del desarrollo dental, sugiere un papel en la expresión de derivados del ectodermo; es el responsable de un patrón específico de herencia de agenesia dental autosómica dominante y así mismo parece ser el responsable de la agenesia en el Síndrome de Wolf Hirschhorn siendo los incisivos laterales, los segundos premolares y terceros molares los más afectados. La ausencia de uno o dos dientes es explicada por mutación del gene *MSX1*, éste se relaciona en el caso de oligodoncia.²⁹

Figura 18 (A) Dentición maxilar paciente con síndrome de Wolf Hirschhorn obsérvese la microdoncia (B) dentadura mandibular microdoncia, frenillo prominente.⁴⁰

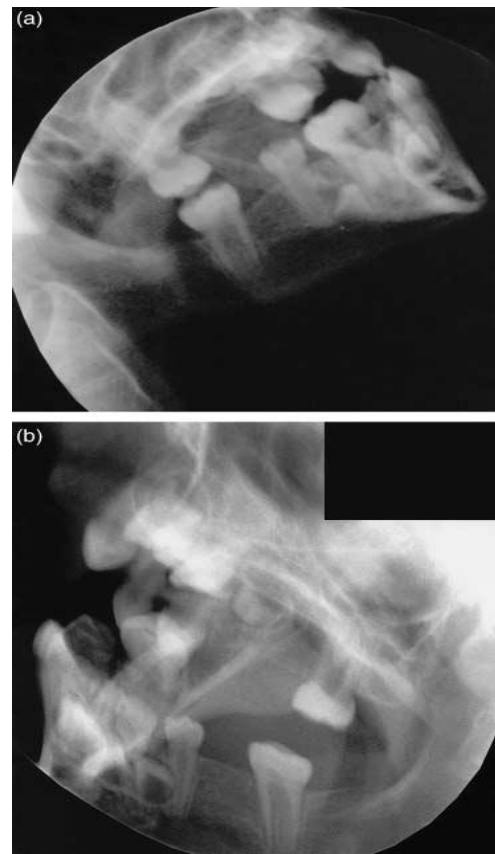
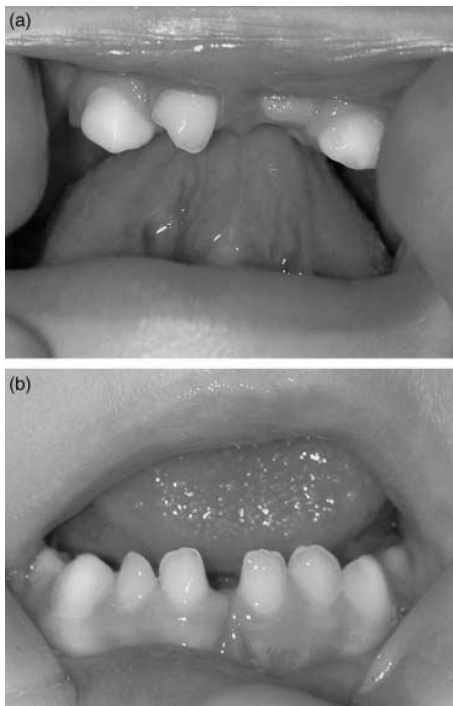




Figura 19. Radiografía oblicua lateral derecha mostrando grave Hipodoncia y taurodontismo (B) lateral oblicua muestra Hipodoncia y taurodontismo paciente con síndrome de Wolf Hirschhorn.⁴⁰

HENDIDURAS DEL LABIO

Estas lesiones pueden ir desde un defecto mínimo que afecta solo el reborde rojo hasta un defecto completo que se extiende desde el límite del reborde rojo hasta la base de la nariz y divide el alvéolo. El paladar primario se forma por delante del agujero incisivo. El defecto consiste en una hendidura submucosa a nivel de la banda muscular del labio superior, quedando únicamente recubierto por mucosa, piel y tejido conjuntivo fibroso. En el lado de la hendidura el cartílago del ala de la nariz queda desplazado y aplanado en mayor o menor medida. La punta de la nariz tiende a desviarse hacia el lado contrario.

La hendidura puede ser unilateral o bilateral, en el segundo caso puede ser simétrica o asimétrica.

LABIO LEPORINO Y PALADAR HENDIDO

Las hendiduras del labio y paladar pueden ser unilaterales y bilaterales completas e incompletas. figura.20

Labio leporino y paladar hendido unilaterales. Se pueden observar hendiduras labiales y leporinas de extensión variable y en un gran número de combinaciones. En las hendiduras completas existe una comunicación



directa entre las cavidades oral y nasal en el lado de la hendidura. El grado de separación de la placa palatina puede ser muy variable.

Segmento premaxilar y tabique nasal. Desde el punto de vista frontal el segmento premaxilar se inclina hacia arriba y hacia la hendidura palatina. El tabique nasal cartilaginoso también se desvía en la misma dirección. El orificio nasal del lado contrario a la hendidura esta estrechado y puede ser funcionalmente obstruido. Esta constricción se debe a la suma de la desviación del tabique nasal y la aproximación de la base alar y la columela(se encuentra entre los orificios nasales). El segmento alar del lado derecho puede estar estirado y aplanado.

Labio y columela. Está alterada la anatomía del músculo orbicular de la boca. Las fibras musculares discurren horizontalmente desde la comisura de la boca hacia la línea media.

LABIO LEPORINO Y PALADAR HENDIDO BILATERALES

La hendidura puede ser simétrica o asimétrica. En las hendiduras bilaterales completas ambas cámaras nasales quedan comunicadas directamente con la cavidad oral. Los procesos palatinos están divididos en dos partes iguales y los cornetes son claramente visibles en ambas cavidades nasales. El tabique nasal forma una estructura en la línea firmemente anclada a la base del cráneo pero bastante móvil en su parte anterior, que soporta el premaxilar y la columela.

Existe una malformación del premaxilar que se caracteriza por su protrusión en relación con el tabique nasal. La columela suele faltar y el labio se une directamente a la punta de la nariz. La mitad labial del segmento medial contiene solo tejido conjuntivo colágeno. Por consiguiente su volumen es muy mermado y carece de los rasgos que suelen afectar los músculos.



Figura 20 a) labio leporino Unilateral incompleto b) bilateral completo c) unilateral completo.³⁷

PALADAR HENDIDO

La hendidura puede afectar solo el paladar blando o también el paladar duro, puede afectar en forma variable la úvula, desde una úvula bífida hasta una hendidura en forma de V que recorre todo el paladar duro hasta el orificio incisal. La principal característica de las hendiduras del paladar duro es la deficiencia de mucosa y hueso.

En el paladar blando la deficiencia de mucosa se combina con un acortamiento de la musculatura velar, que presenta unas inserciones anómalas. También pueden observarse hendiduras submucosas de extensión variable en el paladar blando y duro. En tales casos, la mucosa está intacta pero existe una deficiencia de hueso o músculo.

Labio y paladar hendido. Estos pacientes tienen alta prevalencia de agenesia (37%) comparada con el resto de la población y aumenta con la severidad de la hendidura. El área del incisivo lateral superior es la más afectada en ambas denticiones. El incisivo lateral también se ve afectado, estando ausente o de tamaño disminuido.



También presentan microdoncia cuando los dientes en ambas arcadas dentarias son menores de lo normal, la alteración se denomina microdoncia generalizada. Si todos los dientes son uniformemente más pequeños de lo normal. La microdoncia que afecta uno o dos dientes es más frecuente en especial los incisivos laterales superiores y suelen tener forma cónica.

Los pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn presentan gingivitis y cálculo dental en las superficies posteriores de los dientes.

Sin embargo las investigaciones sobre las características dentales que presentan estos pacientes continúan ya que las manifestaciones clínicas dependen del sitio específico de supresiones en el cromosoma 4.³⁸



7.- MÉTODOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Síndrome de Wolf-Hirschhorn es sugerida por la apariencia facial caracterizada por una cara peculiar en forma de “casco griego”, microcefalia, asimetría craneal, hipertelorismo, coloboma bilateral, retrognatia, boca en forma de carpa, orejas displásicas y de implantación baja sin embargo es importante el diagnóstico prenatal para la prevención de malformaciones congénitas y del Síndrome de Wolf Hirschhorn ya que el asesoramiento genético juega un papel importante, a través de éste se proporciona la información adecuada sobre el curso, evolución y pronóstico del padecimiento o la malformación.⁸

El diagnóstico prenatal se sugiere por la presencia del crecimiento intrauterino retardado asociado a la ausencia de anomalías en la ecografía Doppler, normalidad del líquido amniótico, defecto de la línea media y una desviación inferior de la boca. Para el caso del síndrome de Wolf Hirschhorn se puede utilizar:

La ultrasonografía que es una técnica imprescindible en el diagnóstico prenatal, ya que permite la localización de la placenta, sirve como guía para la toma de vellosidades coriales es un procedimiento no invasivo que utiliza sondas ultrasónicas de alta frecuencia y baja intensidad permitiendo el diagnóstico de algunas malformaciones congénitas.

La fetoscopia que consiste en observar al feto a través de una fibra óptica pasada por una aguja a la cavidad amniótica, se realiza entre las 18 y 21 semanas de embarazo.

La amniocentesis figura 21. Es la punción en el abdomen de la mujer embarazada para extraer líquido amniótico, que contiene células del feto,

para analizarlo. Útil para el diagnóstico de anomalías cromosómicas. Se realiza entre la semana 12 y 18 del embarazo. ⁸

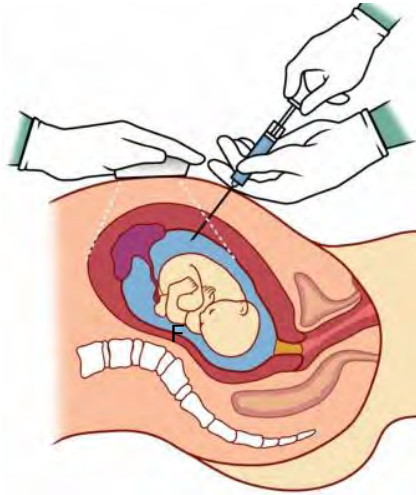


Figura 21 Procedimiento de amniocentesis⁴

La biopsia de vellosidades coriales, otra técnica de diagnóstico prenatal que consiste en realizar a la octava o décima semana de la gestación una biopsia de las vellosidades coriales, y hacer en forma directa, el análisis cromosómico del producto.

El diagnóstico genético se realiza a través de estudios citogenéticos convencionales.

La citogenética es la rama de la genética que estudia los componentes de las células implicadas en la herencia biológica: El cariotipo de un individuo puede realizarse por diversas técnicas:

El bandeo G en linfocitos de sangre periférica que es una de las técnicas de elección ya que permite mediante un análisis detallado de todos los cromosomas, detectar anomalías numéricas y estructurales.



Mediante un cariotipo pueden diagnosticarse prenatalmente el Síndrome de Wolf Hirschhorn , las técnicas de cariotipo de alta resolución cromosómica ha permitido la identificación de las microdeleciones cromosómicas (tabla 4) , esta técnica consiste en el análisis de los cromosomas en profase y prometafase incrementando así el número de bandas visibles en el microscopio estas células se obtienen a través de un cultivo de linfocitos sincronizado, mediante el agregado de reactivos, de esta manera al producirse una elongación de los cromosomas es posible la detección de las microdeleciones duplicaciones y traslocaciones. Es importante aclarar que ciertas deleciones muy pequeñas pueden escapar a esta técnica y dar falsos negativos por lo que cualquier deleción y para identificar el Síndrome de Wolf Hirschhorn se debe confirmar por la técnica citogenética de FISH (técnica de hibridación fluorescente in situ).figura 22

La técnica de FISH utiliza moléculas fluorescentes Figura 23 para localizar genes o fragmentos, consiste en preparar secuencias cortas de ADN de una sola hebra, llamadas sonda que son complementarias de las secuencias de ADN que se quieren marcar o examinar, se marcan con moléculas fluorescentes (por ejemplo con biotina o fluoresceína) Estas sondas se hibridan o se unen al ADN y como están marcadas con células fluorescentes, permiten localizar las secuencias en las que se encuentran a diferencia de otras pruebas que necesitan estudiar los cromosomas requieren que las células se encuentren en división activa, la técnica de FISH puede ser llevada a cabo en células no activas.^{24, 27,30}

FIGURA 22. Hibridación fluorescente in situ.³⁰

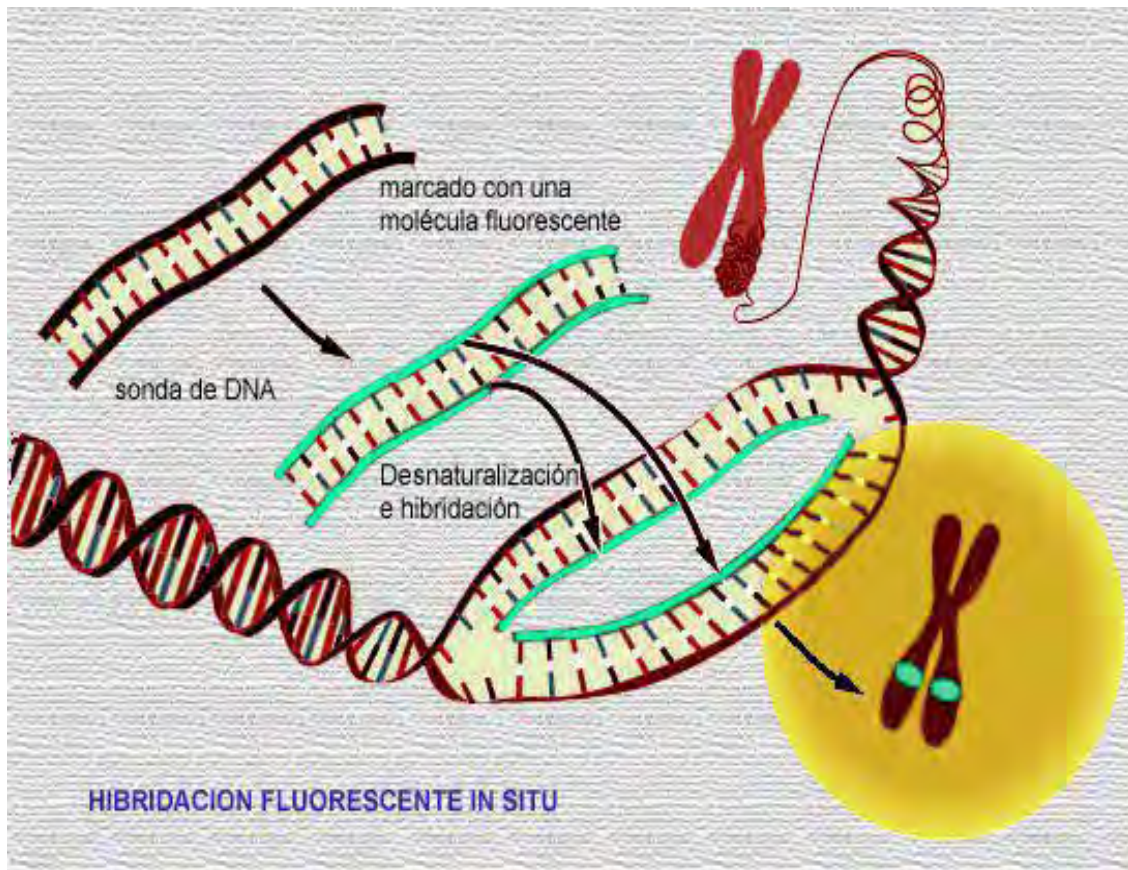


Figura 23. La prueba de FISH puede usarse también sobre células en metafase haciendo que el cromosoma emita fluorescencia.³⁰

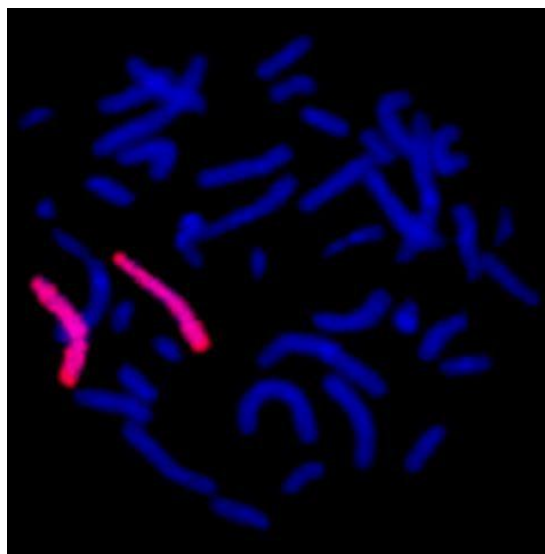




Tabla 4. Indicaciones para realizar un cariotipo. ³⁰

<p>1. Período prenatal:</p> <ul style="list-style-type: none">- Edad mayor de 35 años- Ansiedad materna- Triple <i>screening</i> alterado- Retraso de crecimiento intrauterino (CIR)- Arteria umbilical única- Sospecha ecográfica de cromosopatía- Antecedentes de cromosopatía balanceada en un progenitor <p>2. Período neonatal:</p> <ul style="list-style-type: none">- Malformaciones mayores aisladas- Presencia de 3 o más defectos congénitos menores- Recién nacido con rasgos dismórficos- Recién nacido con genitales ambiguos- Parto con producto muerto de causa inexplicable- Muerte neonatal de cauda inexplicada <p>3. Período de lactancia:</p> <ul style="list-style-type: none">- Niños con dificultades para el aprendizaje- Niños con rasgos dismórficos- Niños con retraso psicomotor	<p>4. Períodos preescolar-escolar:</p> <ul style="list-style-type: none">- Trastornos del crecimiento- Retraso psicomotor- Rasgos dismórficos <p>5. Período de adolescencia:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ginecomastia- Falta de desarrollo puberal- Amenorrea primaria o secundaria- Retraso mental- Rasgos dismórficos <p>6. Período del adulto:</p> <ul style="list-style-type: none">- Padres de niños con anomalías cromosómicas estructurales- Abortos de repetición- Infertilidad inexplicable- Diagnóstico prenatal (líquido amniótico y biopsia de corion) <p>7. En todas las edades:</p> <ul style="list-style-type: none">- Procesos malignos (cariotipo constitucional y tumoral)- Control de trasplantes de médula ósea
--	---

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe realizar con todas aquellas entidades que cursen con facies peculiares, micorcefalia, asimetría craneal y retardo mental ya que algunas personas son mal diagnosticadas debido a las características que coinciden con otros síndromes tales como:²⁴

Delecion 5p Síndrome de Lejeune o Cri-du-chat

Se estima que tiene una prevalencia de 1 caso por cada 20.000-50.000 nacimientos. Principalmente afecta a las niñas y se han descrito casos dentro de todos los grupos raciales. El origen del síndrome se halla en una deleción parcial del brazo corto del cromosoma 5. Forman parte del cuadro clínico cara redonda (cara de luna llena), microcefalia, hipertelorismo, los pabellones auriculares son de implantación baja puente nasal ancho y aplanado retraso mental severo. Normalmente presenta retraso de crecimiento intrauterino con peso bajo al nacimiento y llanto característico que recuerda al maullido de gato.^{24, 15, 49} Figura 24



Figura 24. Características faciales de un niño con Síndrome de Criduchat A) a los 8 meses B) los Dos años. C) cuatro años D) nueve años.⁵¹

Trisomía 13 o síndrome de Patau.

El Síndrome de Patau consiste en la presencia de un cromosoma 13 de más, que como resultado otorgará 47 cromosomas. Se caracteriza por presentar múltiples defectos congénitos sobre todo de tipo estructural. Pueden presentar hipoplasia cerebelar y agenesia del cuerpo calloso. Son frecuentes las alteraciones neurológicas funcionales como la hipotonía e hipertonía, la primera se da en etapas tempranas y la segunda durante la niñez. Las convulsiones están presentes en un 25-50% de los casos, tienen microftalmía, anoftalmía y colobomas. Figura 25

Las manifestaciones oculares asociadas a la holoprosencefalia son ciclopía e hipertelorismo. Cerca del 80% de los casos tiene labio paladar hendido. Otros hallazgos importantes incluyen cataratas y opacidades corneales, pueden desarrollar glaucoma. Estos pacientes fallecen en su mayoría por problemas cardiorrespiratorios. La supervivencia media suele situarse alrededor de los 12 meses de vida, oscilando entre los 4 meses en varones y 20 meses en mujeres.^{15, 49}



Figura 25. Síndrome de Patau⁵¹

Trisomía 18 o síndrome de Edwards

Los pacientes con este síndrome son delgados y frágiles. Tienen dificultad para desarrollarse y padecen problemas de alimentación. Presentan microcefalia, con la parte posterior de la cabeza prominente. Las orejas suelen encontrarse más abajo de lo normal en la cabeza. La boca y la mandíbula suelen ser pequeñas y el esternón es más corto.

Cuando nacen, estos bebés son pequeños para su edad, aún cuando hayan nacido en término, y poseen un llanto débil. Presentan una disminución en la respuesta al sonido y suelen existir antecedentes de actividad fetal poco frecuente durante la gestación, poseen defectos cardíacos. Aprietan los puños de una manera característica y les resulta difícil extender los dedos por completo. Figura 26

Suelen presentar contracturas en las articulaciones donde los brazos y las piernas se encuentran flexionados en lugar de extendidos. Los pies pueden llamarse "de base redondeada" debido a su forma.

Los bebés con trisomía 18 presentan problemas oculares, labio leporino y paladar hendido y pérdida de la audición. También son muy frecuentes los problemas para alimentarse, el crecimiento lento, las convulsiones, En un 30% de los casos el paciente muere el primer año de vida.^{15, 49}



Figura 26 Paciente con síndrome de Edward⁵¹



Tabla 5. Otros síndromes que deben ser considerados:

SINDROME	ETIOLOGIA	PRINCIPALES CARACTERISTICAS
Síndrome de Apert.	Descrito en 1906 se hereda como rasgo autosómico dominante.	Deficiencia mental pero en algunos casos se observa inteligencia normal. Hipertelorismo ocular. Con o sin paladar hendido, criptorquidea, craneosintosis, sindactilia
Síndrome de Crouzon.	Descrito en 1912 enfermedad autosómica dominante por mutación en el brazo corto del cromosoma 10.	Malformaciones asociadas al cierre prematuro de las suturas craneanas. Orbitas poco profundas, hipertelorismo, hipoplasia de los maxilares.
Síndrome de Pitt Roger Danks.	Descrito en 1865 desorden autosómico recesivo.	Baja estatura, microcefalia, un rostro característico, retraso mental y convulsiones. La similitud fenotípica de este síndrome con el síndrome de Wolf Hirschhorn sugiere que representan el espectro clínico asociado con un síndrome único con manifestaciones clínicas menos severas.
Síndrome de Angelman.	Descrito en 1965 causada por deleción del cromosoma 15q materno.	Deficiencia posnatal de crecimiento, retraso mental grave, ataques de risa inadecuados. Anormalidades oculares que incluyen disminución en la pigmentación del iris. Ataxia y movimientos repentinos de los brazos.
Síndrome de Smith-lemli-optiz.	Descrito en 1964 Es causada por la deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa. Se trata de un desorden autosómico recesivo.	Hipocrecimiento pre y posnatal anomalías faciales y genitales caracterizado por el pre-y retraso del crecimiento postnatal, microcefalia, retraso mental de moderado a severo, y múltiples malformaciones mayores y menores. Las malformaciones incluyen rasgos faciales característicos, defectos cardíacos, en hombres, genitales externos subdesarrollados.





9. TRATAMIENTO

La atención médica es fundamental y debe realizarlo un equipo multidisciplinario como:

- Genetista clínico
- Pediatra del desarrollo
- Neurólogo
- Cardiólogo
- Oftalmólogo
- Ortopedista
- Terapeuta físico
- Terapeuta ocupacional
- Terapeuta del lenguaje / del habla
- Audiólogo
- Cirujano dentista

El tratamiento está encaminado a la rehabilitación personalizada. La inscripción en un programa de rehabilitación personalizado con atención al desarrollo motor, la cognición, la comunicación y las habilidades sociales es apropiado para pacientes con el Síndrome de Wolf Hirschhorn. El uso de la lenguaje de signos mejora las destrezas de comunicación y no inhibe la aparición del lenguaje incluyendo terapia de lenguaje.^{13, 15, 37}

Desde el momento del nacimiento evaluar las dificultades en la alimentación y reflujo gastroesofágico y la utilización de sonda nasogástrica o gastrostomía. La terapia de alimentación con la atención a las habilidades motoras orales también es adecuado. El uso de técnicas de alimentación especiales es importante: existe toda una variedad de biberones especiales para la alimentación de un bebé hipotónico / niño sin paladar hendido o aquellos con un paladar hendido antes de la reparación quirúrgica por ejemplo el biberón mead Johnson Figura 27 para bebés con hendidura del paladar éste es un biberón de plástico blando que se debe apretar suavemente mientras el bebé succiona, haciendo una pausa mientras el

bebé traga. El chupete tiene un corte en forma de cruz para brindar un fácil flujo de la leche.^{15,}



a)



b)

Figura 27 a) Biberón mead Johnson y b) chupete odontológico de Ross⁵²

CHUPETE ODONTOLÓGICO ROSS

Este chupete tiene una base ancha y un corte en forma de cruz para brindar un flujo rápido. Algunos bebés tienen mejores resultados con este chupete figura 26. Se puede usar junto al biberón Mead Johnson Nurser para bebés con hendidura.

BIBERÓN HABERMAN

Este biberón tiene un chupete blando con un corte. No es necesario apretar el biberón. El chupete tiene 3 marcas de líneas en relieve que controlan la rapidez con que fluirá la leche. Mientras más larga sea la línea, mayor será el flujo. También se puede presionar suavemente el chupete en caso de que fuera necesario para promover un mejor flujo y alimentación. Figura 28



Figura 28. Biberones Haberman⁵²

El control de convulsiones con ácido valproico utilizado para las crisis de ausencia atípica, y las benzodiacepinas se indican en el estado epiléptico.

La atención para las anomalías esqueléticas, (por ejemplo, pie zambo, escoliosis, cifosis) si las anomalías están presentes, evaluar si se requiere de cirugía ortopédica. Las alteraciones oftalmológicas, defectos congénitos del corazón, y la pérdida de audición deben ser abordadas de forma individual.

La función del audiólogo dentro del equipo es diagnosticar, controlar y rehabilitar la pérdida de la audición, así como también dar recomendaciones y modificaciones educativas, además de derivaciones médicas según sea necesario. El audiólogo trabaja estrechamente con el otorrinolaringólogo debido a la alta incidencia de infecciones del oído medio en niños con hendidura en el paladar. Los exámenes de audición comienzan al nacer (prueba de emisiones otoacústicas /examen de diagnóstico de potenciales auditivos del tronco encefálico con controles y reevaluaciones frecuentes más adelante. Al menos dos veces al año o con mayor frecuencia si fuese necesario, se realizan evaluaciones al oído medio (timpanometría) y de la conducta en la mayoría de los niños. Un diagnóstico y tratamiento precoz de la pérdida de la audición es fundamental para tener un óptimo desarrollo social, educativo y del habla.¹⁵



10. TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

Revisiones dentales periódicas y el asesoramiento son necesarios para garantizar que la dentición siga siendo saludable. Se recomiendan exámenes regulares cada seis meses.

El asesoramiento en la higiene bucal es importante ya que los niños con Síndrome de Wolf Hirschhorn no se cepillan solos los dientes deberán contar con la ayuda de sus padres y de auxiliares como cepillos eléctricos. La asistencia preventiva es fundamental para estos pacientes por lo que se debe incluir:^{40, 41}

- ✓ Cepillado dental
- ✓ Sellado de fisuras en dientes primarios y permanentes
- ✓ Enseñanza de métodos de higiene oral.
- ✓ Aplicación de fluoruro.

TRATAMIENTO DE LAS HENDIDURAS

Necesidad de tratamiento.

- por razones estéticas
- por dificultades para alimentar al niño a causa del cierre defectuoso y el reflujo nasal.
- Por problemas graves del habla a causa del cierre laríngeo defectuoso o la comunicación oronasal.
- Por problemas crónicos del oído medio a causa de la fusión defectuosa de la trompa de Eustaquio.



Generalmente el tratamiento es llevado a cabo por un equipo coordinado, el equipo terapéutico para paladares hendidos incluye: Cirujanos plásticos, odontólogos infantiles, ortodoncistas, logopedas, cirujanos maxilofaciales asistentes sociales otros especialistas como genetistas. Existen tantas modalidades de técnica de programación y planificación del tratamiento como equipos terapéuticos no obstante existen algunos objetivos y principios terapéuticos universalmente aceptados.⁴⁸

El objetivo final consiste en conseguir una forma y una función (especialmente del habla y de la masticación), causando el menor daño posible al crecimiento y el desarrollo durante el tratamiento quirúrgico. Los objetivos son conseguir un paladar alargado y móvil que pueda separar la orofaringe de la nasofaringe.

Conseguir un labio superior completo con un arco simétrico así como reconstruir la columela y la arquitectura alar de la nariz. Conseguir una arcada dental intacta y correctamente alineada así como una oclusión estable.

Si existe una discrepancia esquelética entre ambos maxilares se recurrirá a la cirugía ortognática. Las hendiduras completas de labio y paladar requieren de tratamiento ortodóncico. El tratamiento ortodóncico se divide en tres fases: ortopedia prequirúrgica tratamiento de la dentición mixta y corrección de la dentición permanente completa.

Ortopedia prequirúrgica. Se obtiene una impresión con alginato de la arcada superior. Se construye un aparato pasivo de plástico acrílico Figura 29 para:

- ✓ Para normalizar la función oral (alimentación deglución y posición lingual)
- ✓ Reaproximar los segmentos maxilares muy divergentes y facilitar la reparación primaria.



Figura 29. Paciente con Síndrome de Wolf Hirschhorn aparato prequirúrgico. La placa se sujeta a las mejillas con micropore, Dependiendo del caso estos aparatos se usan en caso de labio leporino bilateral y aquellos con hendiduras unilaterales muy amplias.⁵³

El tratamiento durante la fase de dentición mixta comienza unos 12 meses antes de proceder al injerto óseo alveolar, que se efectuará cuando el canino permanente del lado de la hendidura haya desarrollado la mitad a dos tercios de su raíz, la secuencia del tratamiento es:

- ✓ Expansión inicial de los segmentos colapsados de la arcada superior
- ✓ Colocación de aparatos fijos limitado para alinear los incisivos superiores. El aparato se mantiene durante 4 o 6 meses posterior al injerto para estabilizar la reparación; después de este tiempo se puede sustituir por un retenedor pasivo.

Una vez que se ha asentado la dentición permanente completa, se procede a la alineación y la interdigitación final de los dientes.

A los 12-16 años se valoran las condiciones dentales. Se procede entonces a una expansión palatina acelerada o tratamientos ortodóncico fijos en el momento más apropiado.



Los logopedas participan activamente en el tratamiento de los pacientes con hendiduras craneofaciales los pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn presentan problemas para alimentarse ya que presentan labio leporino, pueden lactar, pero las hendiduras palatinas suelen impedir esta posibilidad. El niño es incapaz de conseguir la presión negativa necesaria para que sus esfuerzos de succión den los resultados deseados. Normalmente se recomienda el uso de biberón blando y una técnica especialmente adaptada para facilitar la salida del líquido, conviene que el niño este en posición erguida para reducir el riesgo de regurgitación nasal.⁴⁸



TABLA 6 Protocolo para el tratamiento odontológico de los niños con hendiduras labiales y palatinas.⁴⁸

EDAD	CIRUJANO DENTISTA	ODONTOPEDIATRA	ORTODONCISTA	CIRUJANO
Al nacer		Contacto inicial y entrevista con los padres. Registro del patrón de hendidura palatina. Organización del contacto con grupos de apoyo.	Construcción de un aparato ortopédico si fuera necesario.	Valoración inicial.
3-5 meses		Contacto inicial si no hubo tras el nacimiento.		Reparación quirúrgica inicial del labio.
12 meses		Revisión.		Reparación quirúrgica inicial del paladar.
2-6 años	Consulta inicial posteriormente cada 6 meses para el asesoramiento preventivo, aplicación de fluoruros tópicos y selladores.	Revisión cada 12 meses para valorar el crecimiento y el desarrollo, tratar las caries y asesoramiento preventivo.		Posible corrección de la reparación labial. Faringoplastia si fuera necesario.
6-7 años	Sellado de las fisuras de los primeros molares permanentes. Restauración de los dientes hipoplásicos adyacentes a la hendidura. Asesoramiento preventivo.	Sellado de las fosetas y fisuras.		Miringotomía si fuera necesario
8-10 años	Revisiones cada 6 meses. Dentadura parcial o provisional.	Consulta con los equipos de cirugía y ortodoncia para planificar posibles injertos óseos.	Valoración de la expansión maxilar antes de los injertos óseos. Valoración de la edad esquelética.	Injertos óseos hacia la mitad dos tercios de desarrollo de la raíz del canino.
11-12 años	Revisiones cada 6 meses.	Contención de la expansión palatina.		
12-15 años	Sellado de las fisuras de los premolares y segundos molares.	Revisiones cada 12 meses.	Tratamiento con aparatos complejos.	Revisión y posible corrección quirúrgica si fuera necesario.
16-17 años	Restauración de los dientes presentes en la hendidura. Incluyendo, puentes, coronas e implantes, prótesis.	Restauración de los dientes adyacentes a la hendidura. Envío a cirujano dentista general.	Retención tras el tratamiento ortodóncico.	Valoración de la necesidad de cirugía ortognática.

Para los pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn es conveniente mantener la dentición temporal por el tiempo que sea posible debido a la falta de dientes permanentes, así como mejorar la estética, la deglución, la fonación y la función masticatoria.^{38,39, 40 41}

Realizar un examen radiográfico es importante ya que por medio de este se observará la ausencia de los dientes, su retraso en la erupción además de que ayudará a un buen diagnóstico, obtener modelos de estudio para planear un diseño adecuado del tratamiento. Entre las opciones de tratamiento están:

Para los dientes cónicos y la hipoplasia que presentan los niños con síndrome de Wolf Hirschhorn está la reconstrucción con resina fotopolimerizable. El uso de coronas de celuloide en dientes anteriores con composite proporciona resultados estéticos, resistencia y retención. Figura 30

El empleo de prótesis infantil fija como coronas de acero cromo para dientes posteriores y molares muy hipoplásicos.

En pacientes adultos prótesis parciales removibles o fijas para remplazar los dientes faltantes.



Figura 30. Colocación de coronas de celuloide sobre incisivos anteriores primarios⁵⁵



11.-CONCLUSIONES

Es importante conocer las características específicas del Síndrome de Wolf Hirschhorn con el fin de poder realizar un buen diagnóstico y la correcta selección del tratamiento, para ello se debe contar con la participación de un equipo multidisciplinario y especializado para darles el debido seguimiento, ya que dicha enfermedad carece de tratamiento curativo, el tratamiento de las manifestaciones clínicas es muy importante para mejorar las condiciones y el bienestar del paciente.

Para el cirujano dentista es de vital importancia comprender las alteraciones que presentan en el cráneo, la cara, la boca y otros órganos con el fin de saber las consecuencias de esto y poder actuar con las debidas precauciones.

Indicar las medidas preventivas necesarias como técnicas de cepillado dental, sellado de fosetas y fisuras en dientes primarios y permanentes, aplicación de fluoruro y la enseñanza de métodos de higiene oral, con el fin de mantener la salud bucal lo mejor posible.

El cirujano dentista debe de tener el conocimiento de las demás disciplinas que intervienen en la atención del labio paladar hendido ya que es una de las malformaciones congénitas más frecuentes en el síndrome de Wolf Hirschhorn.

Es sustancial que el equipo odontológico y médico lleven un tratamiento integral con la participación y comunicación entre los diferentes especialistas como: Cirujanos plásticos, odontopediatras, ortodoncistas, cirujanos maxilofaciales para la atención de labio, paladar hendido ya que en la mayoría de los casos el tratamiento es prolongado desde el nacimiento hasta la operación estética final, la conservación de la dentición primaria y permanente permitirá un tratamiento ortodóncico y quirúrgico óptimo para poder obtener resultados satisfactorios a largo plazo.



Considerando que el factor etiológico más importante es una deleción en el cromosoma 4, y en este mismo cromosoma la presencia y alteración del gene MSX1 y de ciertas proteínas como las pertenecientes a las familias BMP, FGF y Wnt nos ayuda a comprender el por qué de la ausencia de ciertos órganos dentales en el síndrome de Wolf Hirschhorn siendo los incisivos laterales, los segundos premolares y terceros molares los más afectados.

El difundir información acerca de éste síndrome es necesario, con el fin de que las familias y los mismos pacientes estén preparados para enfrentar tal condición considerando que el promedio de vida de los pacientes es de 25 años llegando hasta los 40 años.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Gomez de Ferraris ***Histología y Embriología bucodental*** editorial panamericana pag. 22-67.
- 2.Langman ***Embriología médica con orientación clínica*** 10 edición editorial panamericana 2007 pag16-55.
- 3.-James K. Avery Daniel J. Chiego, Jr ***Principios de histología y embriología bucal*** con orientación clínica tercera edición 2007 elsevier mosby.
- 4.-http://portal.reduaz.mx/histo/MorfoEmbrio/Carlson/Cap13/13_02.jpg consultado en internet e febrero /2010 a las 3:45 pm.
- 5.-Callen, P. W .***Ecografía en obstetricia y ginecología*** 5 edición elsevier masson 2009 pag 173-175.
- 6.- <http://www.encyclopediasalud.com/categorias/familia/articulos/pruebas-de-diagnostico-prenatal/> consultado en internet febrero /2010 a la 5:00pm.
- 7.-Harold Chen, MD, FAAP, FACMG, ***Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*** Editor Humana Press 2006 pag 1047-1055.
- 8.-F. Salamanca ***Citogenética humana Fundamentos y aplicaciones clínicas*** editorial panamericana 1993 pags 136, 286-309.
- 9.-Fuentes Santoyo Rogelio ***Corpus anatomía humana y general vol. I*** 1997 pag 82-107.
- 10.- Zollino Marcella*,1, Lecce Rosstta1, Selicorni Angelo 2, Murdolo Marina1, Irene Mancuso1, ***A doublé cryptic chromosome e imbalance is an important factor important to explain phenotypic variability in Wolf – Hirschhorn syndrome*** European Journal of Human Genetics (2004) 12, 797-804.



11.-Dra. Rodríguez Lara Ma. Josefina¹, Dr. Ostoa J. Abelardo Daniel², Dra. Estrada Angélica M. **Manejo anestésico en lactante con síndrome de Wolf-Hirschhorn es resonancia magnética nuclear caso clínico.** Anestesia en México 2009 ;21(1) :65-67.

12.-Zollino Marcella, Lecce Rossetta,¹ Fischetto Rita,² Murdolo Marina,¹ Francesca Faravelli,³ Selicorni Angelo,^{4,5} Cinzia Butte,⁵ Luigi Memo,⁶ Capovilla Giuseppe,⁷ and Neri Giovanni **Mapping the Wolf-Hirschhorn Syndrome Phenotype Outside the Currently Accepted WHS Critical Region and Defining A New Critical Region,** *Am. J. Hum. Genet.* 72:590–597, 2003.

13.-F Juliana. Mazzeu¹, Krepischi-Santos Ana Cristina¹, Carla Rosenberg¹, Charles M. Lourenço², Lezirovitz Karina¹, Karoly. Morgante Viante¹ **Widening the clinical spectrum of Pitt-Rogers-Danks/Wolf-Hirschhorn syndromes** *Genetics and Molecular Biology*, 30, 2, 339-342 (2007).

14.-Flipsen-ten Berg* Klara,¹ Van Hasselt Peter M², Eleveld Marc J¹, Suzanne E van der Wijst¹, Frans A Hol³, Monique AM de Vroede², Frits A Beemer¹, PF Ron Hochstenbach¹ and Martin Poot¹ **Unmasking of a hemizygous WFS1 gene mutation by a chromosome 4p deletion of 8** *European Journal of Human Genetics* (2007) 15, 1132–1138.

15.-Medina Rosario, Rojas Mildred, Guevara Rosa, Cañizales Elizabeth, Jaimes Victor. **Síndrome de Wolf Hirschhorn revisión de la literatura y caso clínico** *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría* 2008; Vol 71 (3): 91 – 95.

16 -M C Maas, G Van Buggenhout, F Hannes, et al. **Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf -Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH)** *J Med Genet* 2008 45: 71-80 originally published online September 14, 2007.

17 - Helji S1,*, Had`agi-]atibuši F1, Maksi H1, Terzi S1, \ozi M1, Ma~ki M2,]atovi A2 **Wolf-Hirschhorn syndrome: report of two cases in bosnia and Herzegovina** *Balkan Journal of medical* 10/2 (2007) 77-80.



18.-MsC. Viñas Portilla Carlos.1 Dra.De la Torres Santos Maria elena.2 MsC. González García Nereida3 MsC. Vega Conejo Vivina **Síndrome de Wolf-Hirschhorn. A propósito de un caso con un cromosoma 4 con satélites reporte de un caso clínico** Revista Ecuatoriana de Neurología Vol. 18, No1-2, 2009.

19.- O. Lopes, 1 G. Barton. Morgan J. **Wolf-Hirschhorn syndrome – two case-study reports focusing particularly on long-term survival** Journal of Intellectual Disability . Volumen 49 parte 3 228-230 March 2005.

20.-Bergemnan A.D **Distinctive EEG patterns in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome** *Developmental Medicine and Child Neurology*; May 2009; 51, 5.

21.- Kuriko Kagitani Shimono, Katsumi –Imai, Kasumaza Otani **Epilepsy in Wolf Hirschhorn (4p)** *Epilepsia* 46 (1) 150-155 2005.

22.-Stefan Dimmer Kai1, Navoni Francesa1, Alberto Casarin2, Trevisson Eva2, Sabine Ende3,Winterpacht Andreas3, Salviati Leonardo2 and Scorrano Luca1, **LETM1, deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome is required for normal mitochondrial morphology and cellular viability** *Human Molecular Genetics*, 2008, Vol. 17, No. 2 201–214 Advance Access published on October 9 2007.

23.- F Berzal Cantalejo1, A. Paradís Alós1, N. Rausell Fontestad2 **Accessory tragus: a clue to the diagnosis of syndromic anomalies** *Med Cutan Iber Lat Am* 2009;37(2):94-97).

24.-Bataglia Agatino MD, Carey John C CareyMD, Wright Tracy J, PhD **Wolf-Hirschhorn Syndrome 4p- Syndrome, Monosomy 4p. Includes: Pitt-Rogers-Danks Syndrome** *Gene Reviews* September 25, 2006.

25.- Tamar Silva Claudia, Constanza Contreras,Fonseca Janeth• BOGOTÁ, D.C. **Utilidad de la citogenética en la medicina actual Visión histórica y aplicación** Facultad de Medicina. Instituto de Ciencias Básicas. Unidad de Genética. Correspondencia: 24 N° 63C-69. 3101275. BogotáRecibido: 15/VII/08 Aceptado: 27/VIII/08.



26.- Shirwn Mohiuddin MD and James F. Mayhew MD, FAAP Division of Pediatric Anesthesia and Pain Management, Arkansas Children's Hospital, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA **Case report Anesthesia for children with Wolf-Hirshhorn syndrome: a report and literature review** Pediatric Anesthesia 2005 15: 254–255.

27.- T South Sarah*,1,4,Whitby Heidi1, Battaglia Agatino1,2, CareyJonh C1 andArthur R Brothman1 **Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations** European Journal of Human Genetics (2008) 16, 45–52 & 2008.

28.- Belengeanu Valerica1, Rozsnyai Kinga1, Adrian Lacatusu2,Farcas Simona1, Cristina Gug1 **Wolf-Hirschhorn syndrome a case with 4p16 deletion demonstrated by standard chromosome** Received for publication: Apr. 23, 2004. Revised: Jul. 21, 2004.

29.- San Miguel T, Romero S, López-Ginés C, Gil-Benso R. Departamento de Patología. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia. **Estudio de la deleción cromosómica y sus repercusiones fenotípicas en los portadores. Análisis de 16 casos.** Revista CNEM No1 2009.

30.- Catalá V. E. Cuatrecasas C. Garrido A. Serés-Santamaría **Hibridación in situ fluorescente** Progr Diag Trat Prenat 2006;18(3):120-121 36.

31.- Møller RS, Hansen CP, Jackson GD, Ullmann R, Ropers HH, Tommerup N, Tu"mer Z. **Interstitial deletion of chromosome 4p associated with mild mental retardation, epilepsy and polymicrogyria of the left temporal lobe.**Clin Genet 2007: 72: 593–598.

32.- Panasiuk B1, Leńniewicz R1, Spółczyńska A1, Myśliwiec M 1, de Die Smulders Ch 2, Sawicka A1, Midro AT 1***Translocation form of Wolf-Hirschhorn syndrome assessment of recurrence rate probability** Advances in Medical Sciences · Vol. 52 · 2007 · Suppl. 1



33 -Hannelie Engbers*,1, Jasper J van der Smagt1, Ruben van 't Slot1, Joris R Vermeesch2, Ron Hochstenbach1 and Martin Poot1 **Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions** European Journal of Human Genetics (2009) 17, 129 – 132.

34.-Shanske Alan L.,1* Yachelevich Naomi,1 Ala-Kokko Leena,2 Leonard Jay,3 and Brynn Lev **Wolf-Hirschhorn Syndrome and Ectrodactyly: New Findings and a Review of the Literature** American Journal of Medical Genetics Parte A September 2009 203-209.

35- Borsela John Van,*, De Granda Sigrd, Van Buggenhoutb Griet,Pierre Frynsb Jean **Speech and language in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case-study** Journal of Communication Disorders 37 (2004) 21–33.

36 - Aviña F Jorge A.¹, HernandezA Daniel.² **Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4** Rev Chil Pediatr 2008; 79 (1): 50-53.

37.- C. Rodríguez Dehliag, C.MosqueraTenreirob,g, E.García Lópezc,g, J.Fernández Torald,g, A. Rodríguez Fernándezg, I.RianoGalana,g y F.ArizaHeviaf,g **Epidemiología de las fisuras labiales y palatinas durante los años 1990–2004 en Asturias** An Pediatr (Barc) Recibido el 1 de marzo de 2009; aceptado el 6 de julio de 2009.

38 -Babich Sarah, DDS"; Banducci Carla, DMD'; Teplitsky Paul, DMD3 **Dental characteristics of the Wolf-Hirschhorn Syndrome: a case report** Spec Care Dentist 24(4): 229-231, 2004t.

39 - Arboleda Luz Angela.*, Echeverry Jaqueline.**, Gonzalo Vazquez, Catalina Gomez July **Agnesia dental Revision bibliográfica. Y reporte de dos casos clínicos** Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia - Vol. 18 N.º 1 - Segundo semestre, 2006.

40.- Johnston N. J& Franklin N D.J. **Dental findings of a child with Wolf-Hirschhorn syndrome** International Journal of Paediatric Dentistry;16:39–142 2006.



41.-Locker David, Jokovic Aleksandra, Prakash Preet & Bryan **Oral health-related quality of life of children with oligodontia** International Journal of Paediatric Dentistry 2010; 20: 8–14.

42.- . Nieminen^{1 P., 5, *}, Kotilainen j.^{1, 3}, Aalto⁴, Knuutila⁴, Pirinen^{1, 2} y I. Thesleff^{5, 3} **MSX1 Se suprime el gen en el síndrome de Wolf-Hirschhorn pacientes con Oligodontia** Journal of Denatal Reserch Vol. 82, No. 12, 1013-1017 (2003).

43.- Atatürk Üniv. Di_ Hek. Fak. Derg.
Severe hipodontia:four case reports ans review of literature Cilt:17, Say": 1, Y"l: 2007, Sayfa: 51-54.

44 .-Onur Sakallioğlu, Faysal Gok, **Oligomeganephronia in Wolf-Hirschhorn Syndrome** INDIAN PEDIATRICS VOLUME 43 __OCTOBER 17, 2006.

45.- Andrew D. Bergemann¹, Francesca Cole² and Kurt Hirschhorn³ **The etiology of Wolf–Hirschhorn syndrome** TRENDS in Genetics Vol.21 No.3 March 2005.

46 .-Victor A Mackusick **A Catalog of human genes disorders** num 194190 vol II pag 1940090-194200.

47.-Sap J Philip , Lewis **Patología oral y maxilofacial** Harcourt 2002pag 6- 7

48.- Francisco Javier Kolenc Fusé **Agencias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo** Medicina y Patología Oral 2004 385-395.

49.- Kenneth Lyones **Atlas de malformaciones congénitas** interamericana Mc Graw Hill.



50. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/htmhtmlp://es.wikipedia.org/wiki/

51. [http://imagenes.google.=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c9/Criduchat.jpg/sindrome de Edward240px-](http://imagenes.google.=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c9/Criduchat.jpg/sindrome%20de%20Edward240px-) consultado en internet 8:37 20/marzo/2009 8:37.

52.-www.fammed.sunysb.edu/surgery/CPCF-Equipo.html consultado en internet el 20/marzo/2010 a la 9:45.

53.-[http://www.síndrome de Wolf Hirschhorn.com](http://www.síndrome%20de%20Wolf%20Hirschhorn.com) consultado en internet 16/febrero/2010 a la 9:10.

54.-Angus C. Cameron, Richard P. Widmer **Manual de odontología pediátrica** ediciones Harcourt 2003.

55.- Van Waes H. **Atlas de odontología pediátrica** 2 ed. Masson 2009 Barcelona España.