



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE MARSHALL SMITH.

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:

GABRIELA ALEJANDRA SÁNCHEZ SILVA.

TUTORA: C.D. MARIA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

ASESORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AGRADECIMIENTOS

*“En primer lugar, doy gracias a **Dios** por permitirme concluir mis estudios universitarios y poder disfrutarlo con la gente que quiero”.*

*“A mis padres, **Marielena y Salvador**, que siempre han velado por mí y mi bienestar hasta el día de hoy. Por su esfuerzo, cariño y apoyo pude llevar a cabo este sueño y por ser los mejores padres que pudieron ser para mí. Los amo”.*

*“A mis hermanos, **Andhra y “Chava”** por compartir momentos de nuestras vidas juntos, y ser parte importante de mi apoyo. Los quiero mucho.”*

*“A ti **Gabriel** por ayudarme y apoyarme en lo que he necesitado, por no dejarme caer cuando decaigo y creer en mí. Por ser más que mi amigo. Te amo”.*

“A mis amigos que han compartido tanto a mi lado, por estar ahí y creer en mí. Caro, Marlen, Fanny, Marthina, Eli, Lucy, Eli J., Salvador, Champy, Laura, Meli, Kary y Andrea. Por su amistad, por los que siguen y los que no siguen a mi lado, tienen un lugar importante en mi corazón. Los quiero mucho”.

“A mi Universidad y en especial a la Facultad de Odontología, por haberme abierto las puertas de esta Casa de Estudios y permitirme pasar una de las etapas más importantes de mi vida”.



“A mi jefe de enseñanza, C.D. Alfonso Bácame Bustamante “el viejito” de la periférica Oriente, gracias por sus enseñanzas que siempre recordaré a lo largo de mi quehacer profesional”.

“A mi tutora C.D. María Elena Velázquez Romero que sin conocerme se tomó el tiempo para hacer aportaciones que llevaron a mejorar este trabajo”.

“A mi asesora Esp. Rosa Isela Lupercio Luna por sus sugerencias y observaciones, gracias”.

“A la Dra. Luz del Carmen González García por su tiempo, dedicación y enseñanzas con cada uno de nosotros los alumnos del seminario de Medicina Bucal”.

“A Posgrado de Odontología UNAM, por haber aportado información valiosa para realizar este trabajo, en especial a Cinthya G.”

“A cada uno de los amigos y personas que me faltó mencionar y que forman parte importante de esta etapa”.

¡Y gracias a la vida por dejarme vivir este momento!!

“Por mi raza hablará el espíritu”

Noviembre 2011



ÍNDICE

Introducción	6
---------------------------	---

Capítulo 1

Desarrollo embrionario de cabeza y cuello, sistema óseo y aparato respiratorio.

1.1 Cabeza y Cuello.....	7
1.2 Arcos Faríngeos.....	10
1.3 Bolsas Faríngeas.....	12
1.4 Hendiduras Faríngeas.....	12
1.5 Lengua.....	13
1.6 Cara.....	16
1.6.1 Estructuras Óseas.....	17
1.7 Aparato respiratorio.....	21
1.7.1 Laringe.....	22
1.7.2 Tráquea, bronquios y pulmones.....	23
1.8 Sistema Óseo.....	25
1.8.1 Desarrollo del cráneo.....	29

Capítulo 2

Síndrome de Marshall Smith

2.1 Antecedentes Históricos.....	31
2.2 Definición.....	31
2.3 Incidencia.....	33
2.4 Perfil Genético y etiología.....	33



2.5 Manifestaciones Clínicas.....	35
2.5.1 Afectación del crecimiento y desarrollo.....	38
2.5.2 Cráneofaciales.....	38
2.5.3 Bucales.....	39
2.5.4 Extremidades.....	39
2.5.5 Anomalías Ocasionales.....	39
2.6 Diagnóstico.....	39
2.7 Tratamiento.....	40
2.8 Pronóstico.....	41
Capítulo 3	
Manejo Odontológico.....	42
Conclusiones.....	46
Referencias Bibliográficas.....	47



INTRODUCCIÓN

El presente trabajo pretende reunir la información sobre la enfermedad de Marshall-Smith aunque hay poca literatura escrita, y es considerada nueva por los pocos casos descritos.

No obstante, para el Cirujano Dentista es importante expandir sus conocimientos para establecer sus límites, tener una visión más amplia del padecimiento y ofrecer de forma adecuada la atención odontológica a éstos pacientes, junto con un equipo disciplinario de otras áreas médicas.

Aunque no es deber del cirujano dentista saber cuál es el transcurso de todas las enfermedades, si es deber de éste informarse si se llegará a dar el caso. De esto también dependerá el buen diagnóstico buco-dental.

En el presente trabajo describiré la atención dental que se le ofreció a una paciente que acudió a Posgrado de Odontología, UNAM hace unos años con ésta enfermedad, y junto con la revisión bibliográfica contribuirá al conocimiento de la enfermedad de Marshall-Smith.



Capítulo 1

DESARROLLO EMBRIONARIO DE CABEZA Y CUELLO, SISTEMA ÓSEO Y APARATO RESPIRATORIO.

1.1 Cabeza y cuello

El mesénquima que interviene en la formación de la región de la cabeza deriva del mesodermo paraxial y la lámina del mesodermo lateral, de la cresta neural y de regiones engrosadas de ectodermo conocidas como plácotas ectodérmicas. El mesodermo paraxial (somitas y somitómeras) forma el piso de la caja craneana y una pequeña porción de la región occipital, todos los músculos voluntarios de la región craneofacial, la dermis y los tejidos conectivos de la región dorsal de la cabeza, y las meninges caudales al prosencéfalo. La lámina del mesodermo lateral forma los cartílagos laríngeos (aritenoides y cricoides) y el tejido conectivo de esta región. Las células de la cresta neural se originan en el neuroectodermo de las regiones del cerebro anterior, del cerebro medio y del cerebro posterior, y emigran en dirección ventral hacia los arcos faríngeos y en dirección rostral alrededor del cerebro anterior y la cúpula óptica hacia la región facial. En estos sitios forman las estructuras esqueléticas de la región media de la cara y de los arcos faríngeos y todos los otros tejidos de estas regiones, como el cartílago, la dentina, el tendón, la dermis, la piamadre y la aracnoides, las neuronas sensitivas y la estroma glandular.^{1, 2}

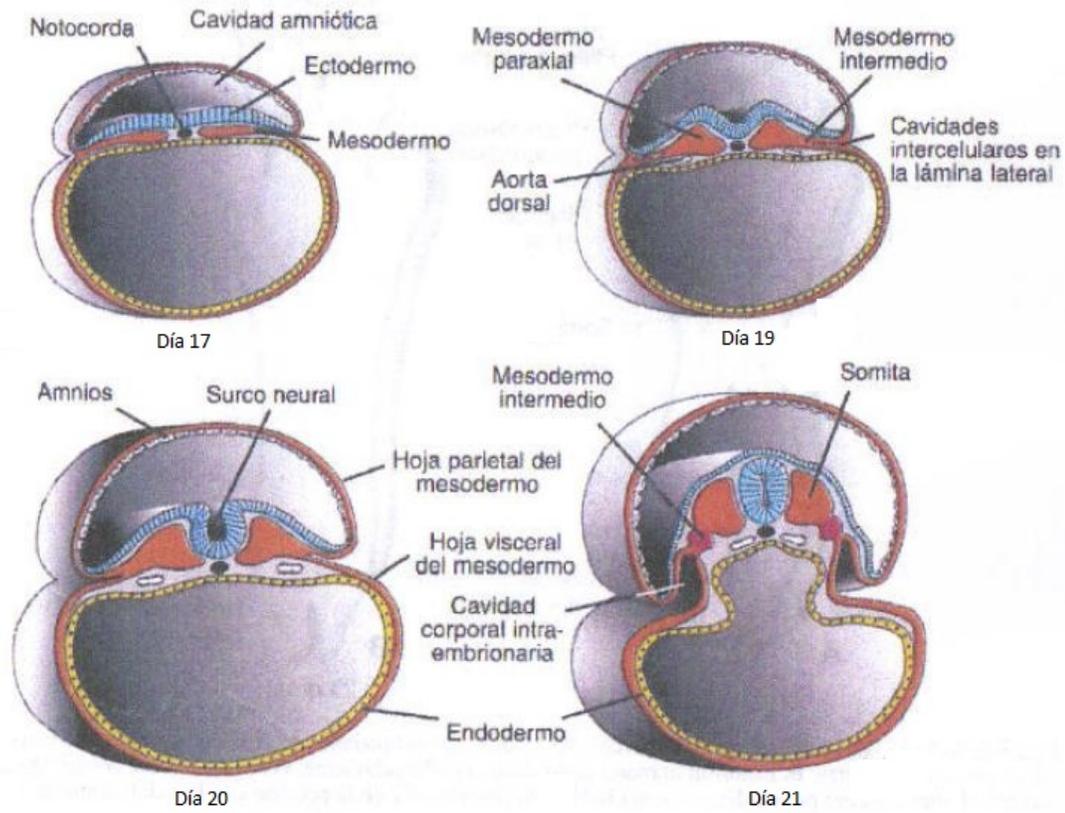


Fig. 1. Mesodermo paraxial. Al día 27 las células próximas a la línea media forman el mesodermo paraxial.³

La característica más saliente del desarrollo de la cabeza y el cuello es la formación de los arcos branquiales o faríngeos. Estos arcos aparecen en la cuarta y quinta semana del desarrollo y contribuyen en gran medida al aspecto externo característico del embrión. Al comienzo están constituidos por barras de tejido mesenquimatoso separadas por surcos profundos, las hendiduras branquiales o faríngeas.

Simultáneamente con el desarrollo de los arcos y las hendiduras, aparecen algunas evaginaciones, las bolsas faríngeas, a lo largo de las paredes laterales del intestino anterior.^{1, 2}

Los arcos faríngeos no sólo contribuyen a la formación del cuello, sino que también desempeñan un papel importante en la formación de la cara. Al final de la cuarta semana, el centro de la cara está constituido por el estomodeo, rodeado por el primer par de arcos faríngeos. Cuando el embrión tiene 42 días se identifican cinco formaciones mesenquimatosas: los procesos mandibulares (primer arco faríngeo), caudales al estomodeo, los procesos maxilares, laterales al estomodeo; y la prominencia frontonasal, una elevación ligeramente redondeada craneal al estomodeo. El desarrollo de la cara se complementa más adelante con la formación de los procesos nasales.

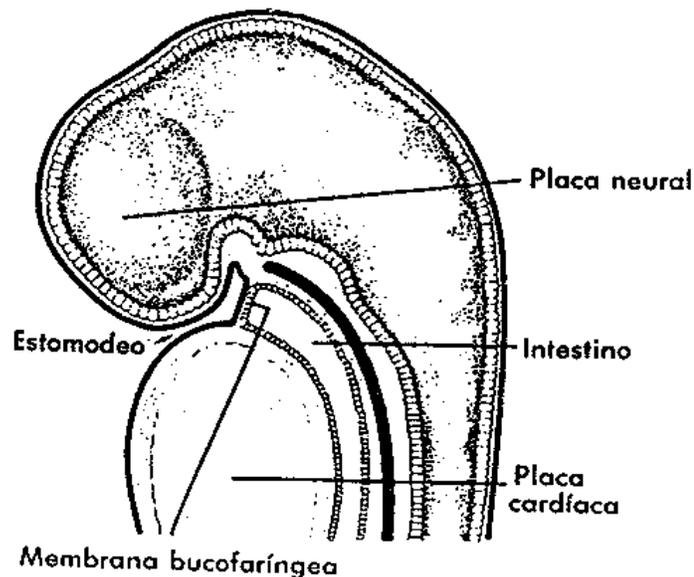


Fig.2.- El estomodeo se halla delimitado por arriba por la placa neural, y caudalmente por la placa cardíaca en desarrollo. Se halla separado del intestino anterior por la membrana bucofaríngea.⁴



1.2 Arcos faríngeos

Cada arco faríngeo está compuesto por un núcleo central de tejido mesenquimatoso, cubierto por ectodermo superficial y revestido en su interior por epitelio de origen endodérmico. Además del mesénquima derivado del mesodermo paraxial y de la lámina del mesodermo lateral, la parte central de los arcos recibe un aporte significativo de células de la cresta neural que emigran hacia aquéllos para constituir los componentes esqueléticos de la cara. El mesodermo original de los arcos forma los músculos de la cara y el cuello. De tal manera, cada arco faríngeo consta de sus propios componentes musculares, cada uno de los cuales tiene su nervio craneal, y cualquiera que sea el sitio donde emigren las células musculares, llevarán con ellas su componente nervioso.

Primer arco faríngeo

En el curso del desarrollo, el cartílago de Meckel desaparece, excepto por dos pequeñas porciones en su extremo dorsal que persisten y forman, respectivamente, el yunque y el martillo. El mesénquima del proceso maxilar dará origen a los huesos premaxilar, maxilar superior y cigomático y a una parte del hueso temporal por osificación membranosa.

La mandíbula (maxilar inferior) se forma de manera análoga por osificación membranosa del tejido mesenquimatoso rodea al cartílago de Meckel. Además, el primer arco contribuye a la formación de los huesos del oído medio.

La musculatura del primer arco faríngeo está constituida por los músculos de la masticación.^{1,2}

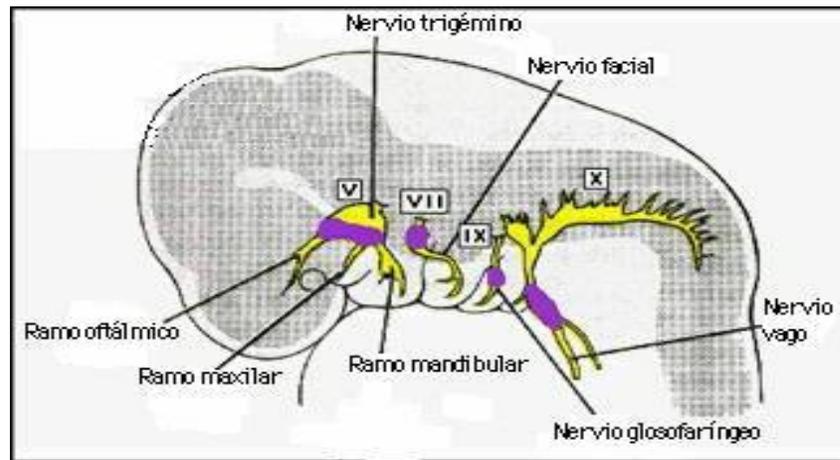


Fig. 3.- Nervios espinales se pueden ver apareciendo en relación a los somitos.⁴

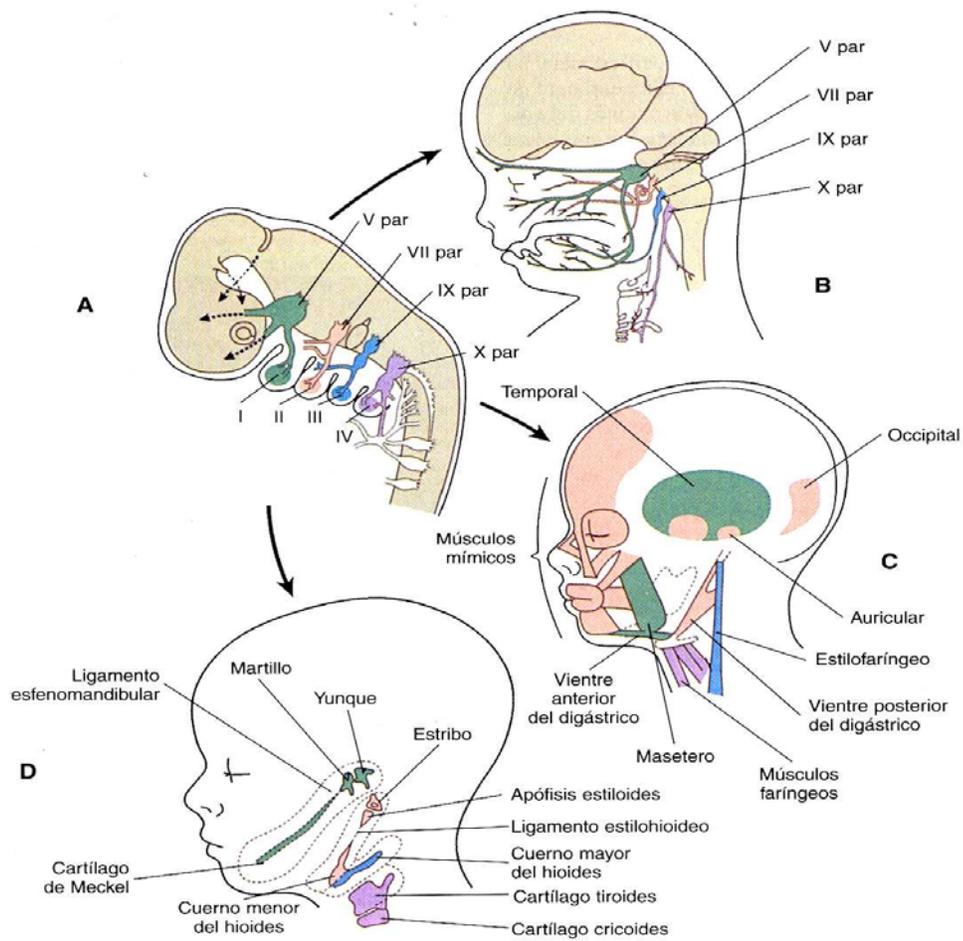


Fig.4.- Sistema de los Arcos Braquiales.⁴



1.3 Bolsas faríngeas

El embrión humano tiene cinco pares de bolsas faríngeas. La última es atípica y a menudo se le considera parte de la cuarta. Dado que el revestimiento epitelial endodérmico de las bolsas da origen a algunos órganos importantes.¹

1.4. Hendiduras faríngeas

El embrión de 5 semanas se caracteriza por la presencia de cuatro hendiduras, de las cuales solamente una contribuye a la estructura definitiva del embrión. La porción dorsal de la primera hendidura se introduce en el mesénquima subyacente y origina el conducto auditivo externo. El revestimiento epitelial en el fondo del conducto contribuye a la formación del tímpano.

La proliferación activa del tejido mesenquimatoso en el segundo arco ocasiona su superposición sobre los arcos tercero y cuarto. Por último se fusiona con el llamado relieve epicárdico en la parte inferior del cuello, y la segunda, la tercera y la cuarta hendidura pierden contacto con el exterior.^{1, 2,}

5

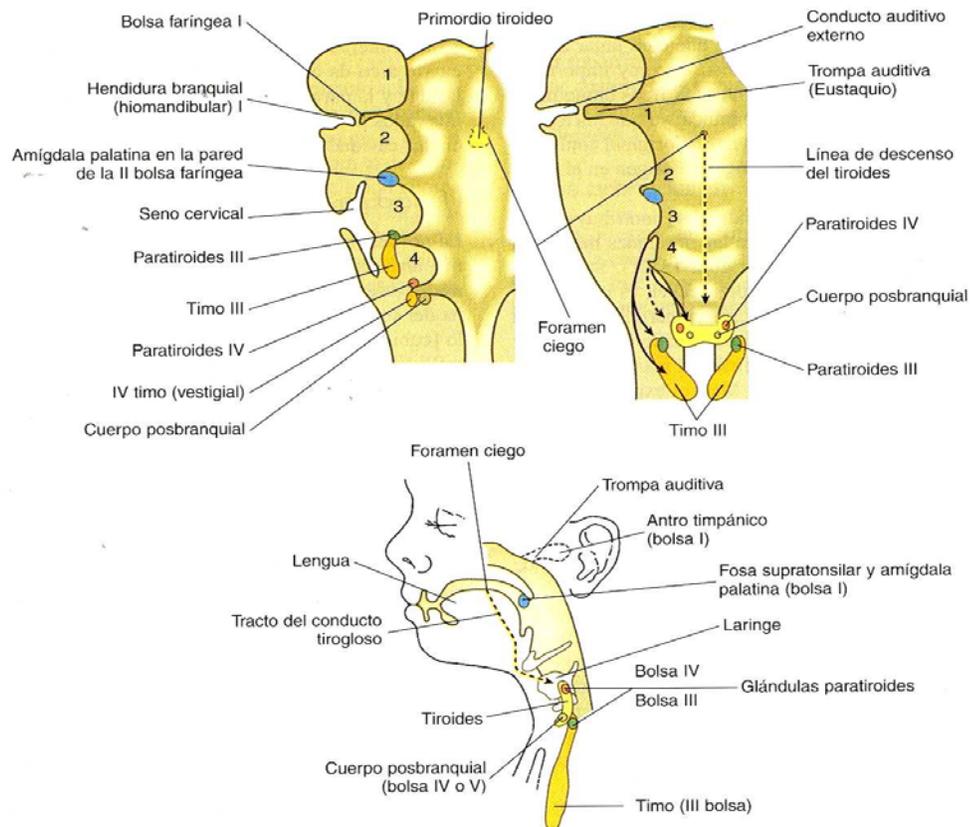


Fig.5 Orígenes embrionarios y trayectos de los primordios derivados de las bolsas faríngeas.⁶

1.5 Lengua

La lengua aparece en el embrión de 4 semanas, aproximadamente, como dos protuberancias linguales laterales y una prominencia media, el tubérculo impar. Los tres abultamientos se originan en el primer arco faríngeo. Una segunda protuberancia mediana, eminencia hipobronquial, está constituida por mesodermo del segundo y tercer arco y parte del cuarto. Por último, un tercer abultamiento medio, formado por la porción posterior del cuarto arco, señala el desarrollo de la epiglotis. Inmediatamente por detrás de esta formación se encuentra el orificio laríngeo o, flanqueado por las prominencias aritenoides.^{1, 2, 5}

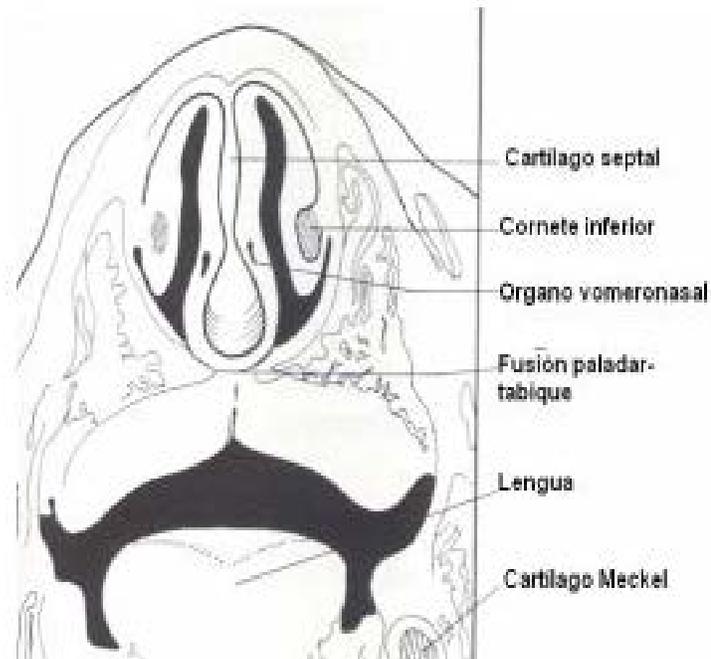


Fig. 6.- Las extremidades del primer arco branquial se bifurcan formando el mamelón del maxilar superior por arriba y el mamelón inferior o mandibular por abajo, entre estas zonas anatómicas se encuentra la lengua.⁷

Como consecuencia del crecimiento de las protuberancias linguales laterales, éstas exceden el volumen del tubérculo impar y se fusionan entre sí formando los dos tercios anteriores o cuerpo de la lengua. Puesto que la mucosa que cubre el cuerpo de la lengua proviene del primer arco faríngeo, la inervación sensitiva de esta zona deriva de la rama mandibular (maxilar inferior) del nervio trigémino. Los dos tercios anteriores, o cuerpo de la lengua, están separados del tercio posterior por un surco en forma de V llamado surco terminal.

El sector posterior o raíz de la lengua tiene su origen en los arcos faríngeos segundo, tercero y parte del cuarto.^{1, 2, 5}

El extremo posterior de la lengua y la epiglotis están inervados por el nervio laríngeo superior, de manera que se desarrollan a partir del cuarto arco faríngeo. La mayoría de los músculos de la lengua deriva de mioblastos originados en los somitas occipitales. Los músculos de la lengua son inervados en consecuencia por el hipogloso.

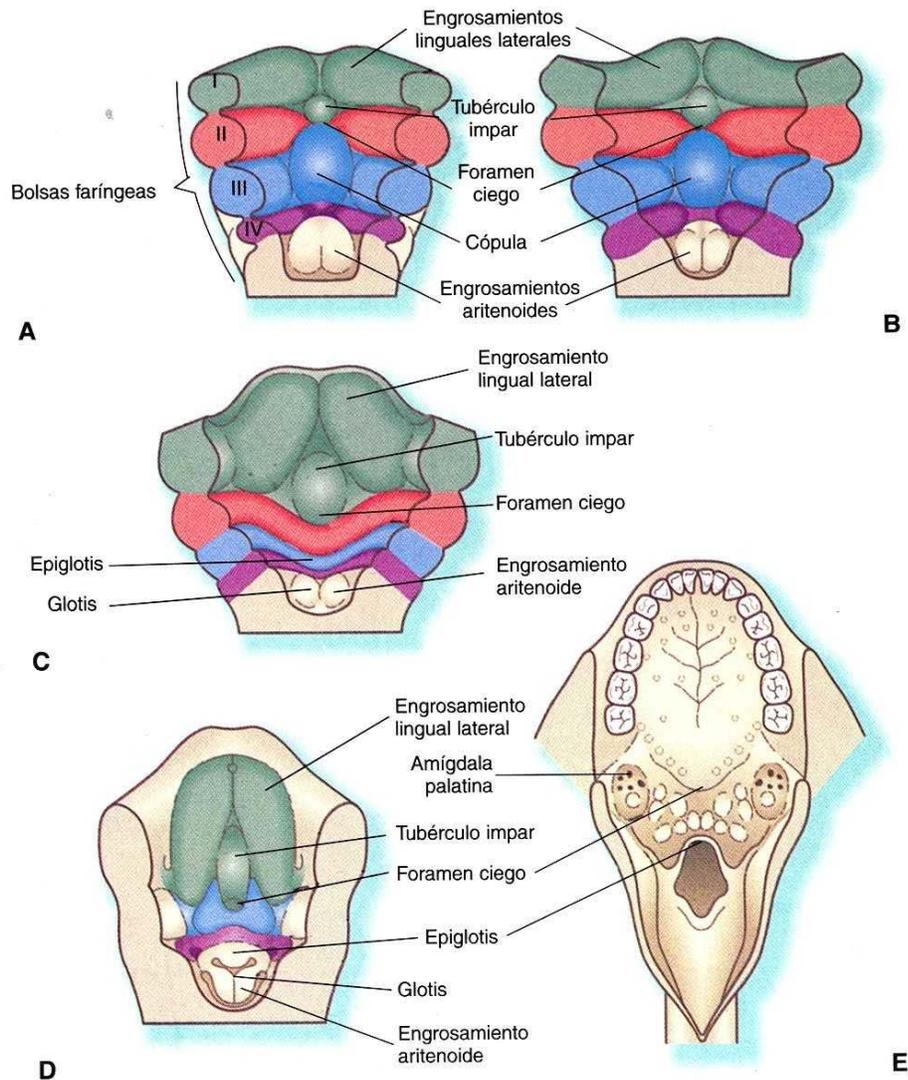


Fig. 7.- Desarrollo de la lengua vista desde arriba. A) A las 4 semanas, B) Hacia el final de las 5 semanas, C) al comienzo de las 6 semanas, D) a la mitad de las 7 semanas. ⁴

1.6 Cara

Al final de la cuarta semana aparecen los procesos faciales, que consisten en su mayor parte en mesénquima derivado de la cresta neural y están formados principalmente por el primer par de arcos faríngeos. Los procesos maxilares se advierten lateralmente al estomodeo, y los procesos mandibulares pueden distinguirse caudales a éste. La prominencia frontonasal, formada por proliferación del mesénquima ventral a las vesículas cerebrales, constituye el borde superior del estomodeo.^{1, 2, 5}

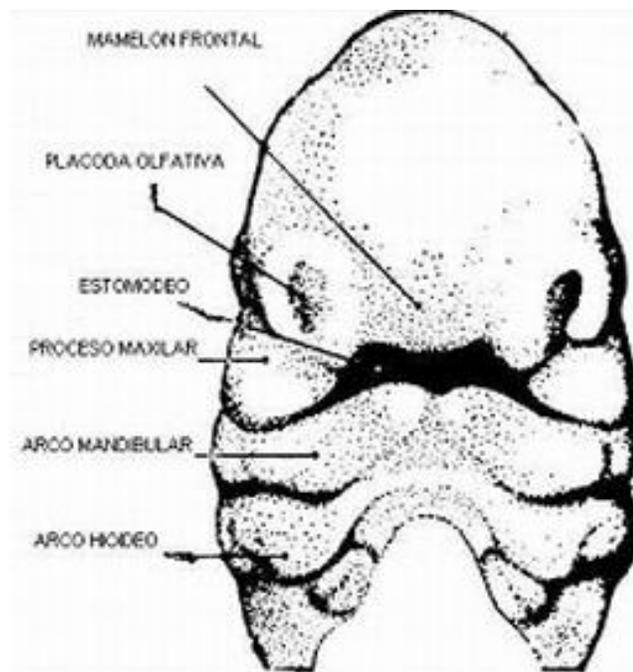


Fig. 8.- Vista frontal de un feto de 5 semanas donde se observan el estomodeo, el proceso maxilar y el arco mandibular.⁷

En el curso de las dos semanas siguientes, los procesos maxilares continúan aumentando de volumen y simultáneamente crecen en dirección medial y comprimen a los procesos nasales mediales hacia la línea media. Más adelante queda cubierta la hendidura entre el proceso nasal medial y el maxilar, y ambos se fusionan. Por lo tanto el labio superior es formado por



los dos procesos nasales mediales y los dos procesos maxilares. Las prominencias nasales laterales no participan en su formación. El labio inferior y la mandíbula se constituyen a partir de los procesos mandibulares, que se fusionan en la línea media. En un principio, los procesos maxilares y nasales laterales están separados por un surco profundo, el surco nasolagrimal. Después del desprendimiento del cordón, los procesos maxilar y nasal lateral se une entre sí. El conducto nasolagrimal se extiende entonces desde el ángulo interno del ojo hasta el meato inferior de la cavidad nasal, y los procesos maxilares se ensanchan para formar las mejillas y los maxilares superiores.

La nariz procede de las cinco prominencias faciales: la prominencia frontonasal da origen al puente; los procesos nasales mediales fusionados forman la cresta y la punta, y los procesos nasales laterales constituyen las alas de la nariz.

1.6.1 Estructuras óseas

Segmento intermaxilar

Como resultado del crecimiento medial de los procesos maxilares, las dos prominencias nasales mediales se fusionan no solamente en la superficie, sino también a un nivel más profundo. Las estructuras formadas por la fusión de estos procesos reciben en conjunto el nombre de segmento intermaxilar que está compuesto por un componente labial, que forma el surco subnasal del labio superior; un componente maxilar superior, que lleva los cuatro incisivos, y un componente palatino, que forma el paladar primario triangular.

1, 2, 5

El segmento intermaxilar se continúa con la porción rostral del tabique nasal formado por la prominencia frontonasal.

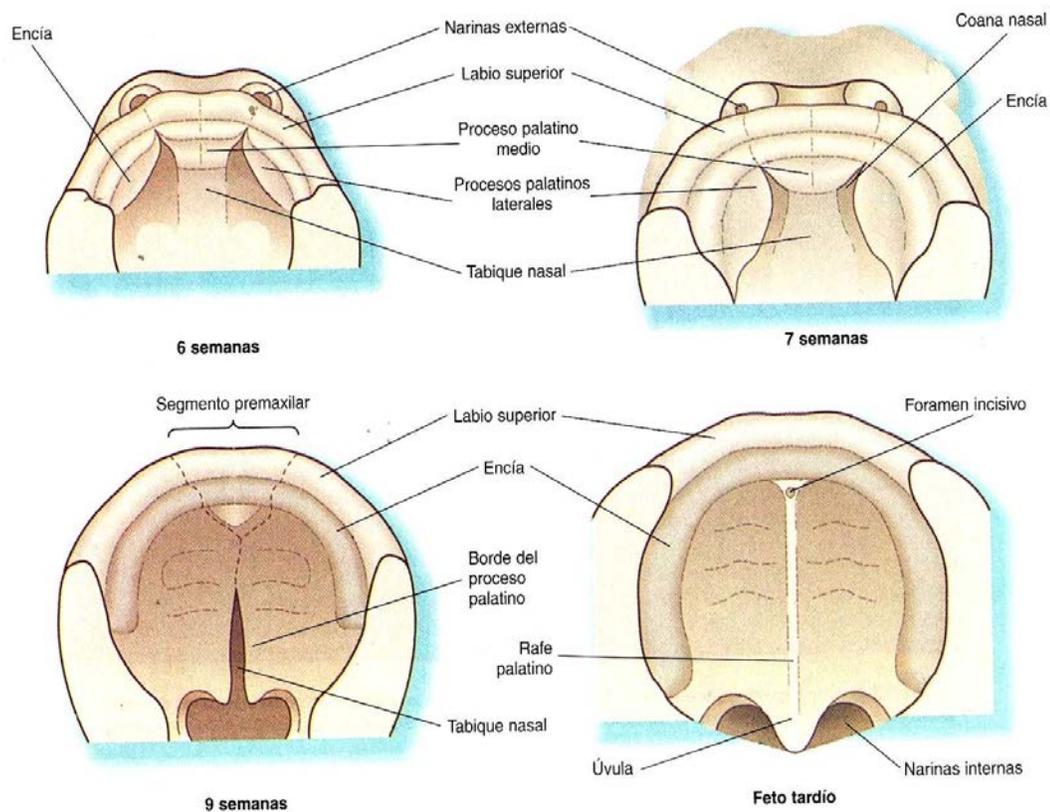


Fig.9.- Desarrollo del paladar. ⁴

Paladar secundario

Mientras que el paladar primario deriva del segmento intermaxilar, la porción principal del paladar definitivo es constituida por dos evaginaciones laminares de los procesos maxilares. Estas elevaciones, llamadas crestas palatinas, aparecen en la sexta semana de desarrollo y descienden oblicuamente a ambos lados de la lengua. Sin embargo, en posición horizontal por encima de la lengua y se fusionan entre sí: se trata del paladar secundario. ^{1, 2, 5}

Anteriormente las crestas se fusionan con el paladar primario triangular, y el agujero incisivo puede considerarse el reparo de la línea media entre los paladares primario y secundario. Al mismo tiempo que se fusionan las

crestas palatinas, el tabique nasal crece hacia abajo y se une con la superficie cefálica del paladar neoformado.

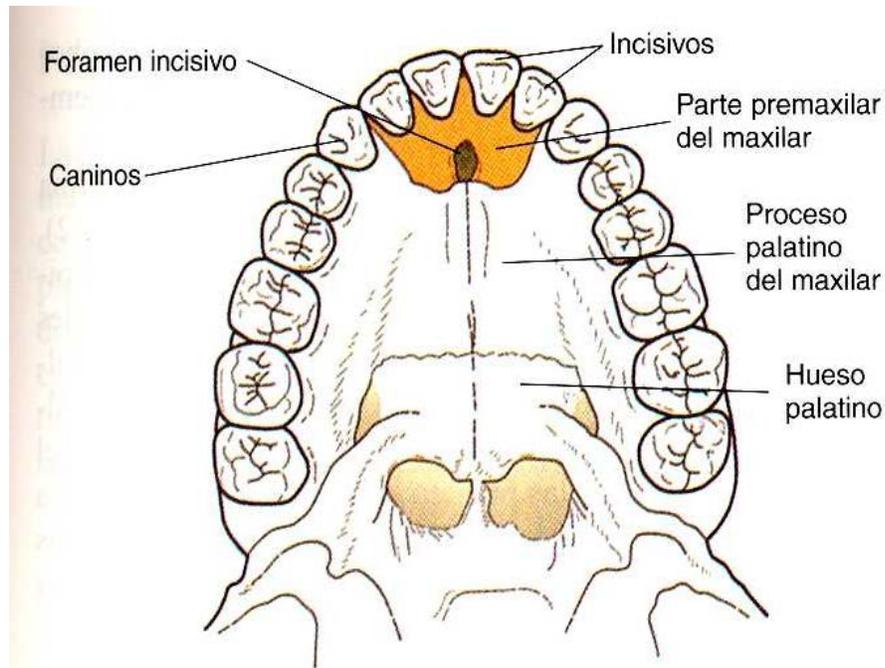


Fig. 10.- Paladar óseo posnatal, dónde puede apreciarse el segmento premaxilar.⁴

Cavidades nasales

Durante la sexta semana del desarrollo, las fositas olfatorias se profundizan considerablemente, en parte a causa del crecimiento de los procesos nasales que las rodean y en parte porque se introducen en el mesénquima subyacente. En un principio, la membrana buconasal separa las fositas de la cavidad bucal primitiva, por medio de los orificios neoformados, las coanas primitivas.^{1, 2, 5}

Estas coanas están situadas a cada lado de la línea media e inmediatamente por detrás del paladar primario. Más adelante, con la formación del paladar secundario y el desarrollo posterior de las cavidades nasales primitivas, las coanas definitivas se sitúan en la unión de la cavidad nasal con la faringe.

Los senos paranasales se desarrollan en forma de divertículos de la pared lateral de la nariz y se extienden dentro de los huesos maxilar superior, etmoides, frontal y esfenoides. Alcanzan sus dimensiones máximas durante la pubertad y contribuyen a la forma definitiva de la cara.^{1, 2, 5}

Dientes

La forma de la cara no sólo está determinada por el crecimiento de los senos paranasales, sino también por el desarrollo de la mandíbula (maxilar inferior) y el maxilar superior para alojar a los dientes. Los dientes se originan a partir de la interacción epiteliomesenquimatosa entre el epitelio bucal y el mesénquima subyacente, derivado de las células de la cresta neural, esto representa el comienzo del desarrollo de los dientes deciduos. Los botones dentarios se invaginan en el mesénquima, que penetra en la invaginación y se denomina papila dentaria, de donde se desarrollarán la dentina y la pulpa.^{1, 8}

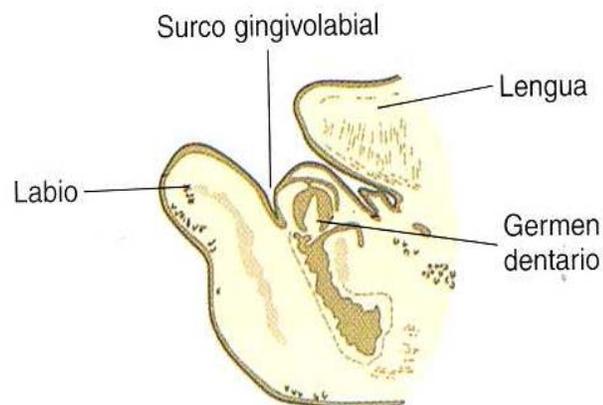


Fig. 11.- Corte sagital de un embrión humano de 14 semanas dónde se localiza el germen dentario.⁶

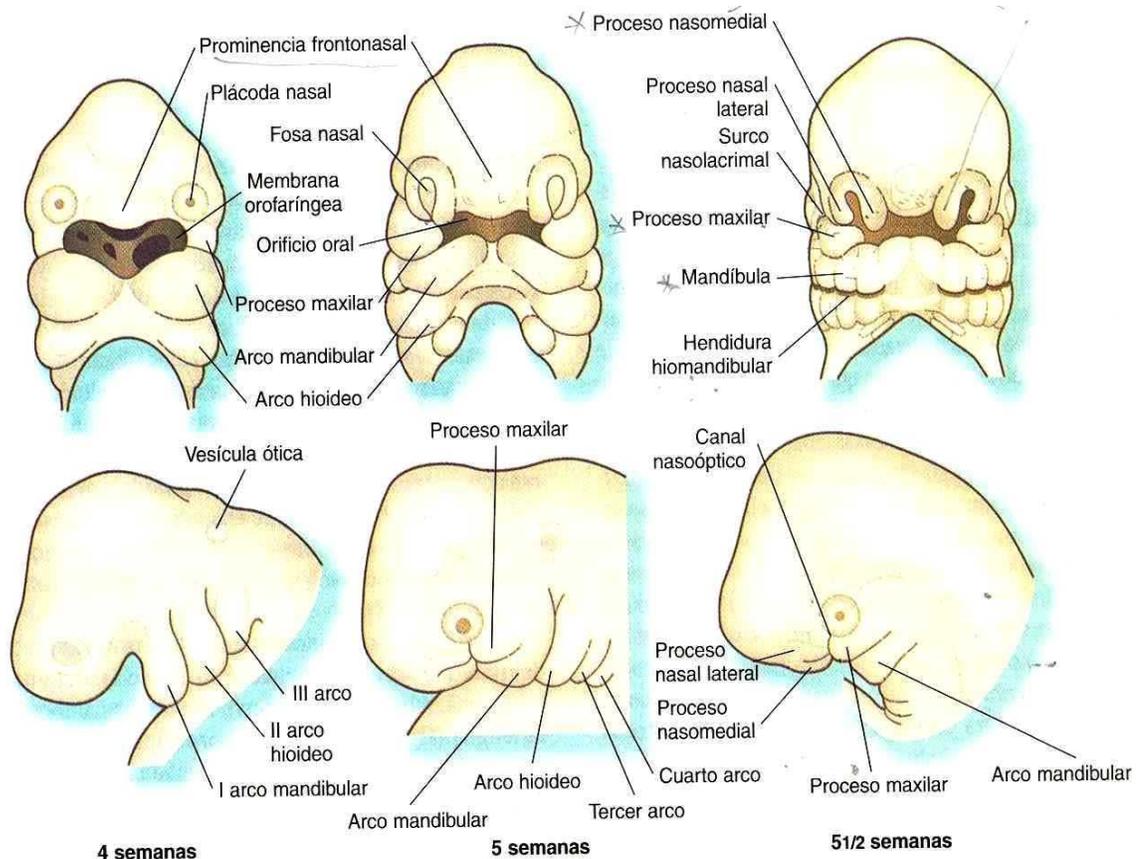


Fig.12.- Vistas frontales y bilaterales de embriones humanos de las 4 a las 8 semanas de vida.⁶

1.7. Aparato Respiratorio

Formación de los esbozos pulmonares.

Cuándo el embrión tiene aproximadamente 4 semanas, aparece el divertículo respiratorio (esbozo pulmonar) como una evaginación de la pared ventral del intestino anterior.

El epitelio de revestimiento interno de la laringe, la tráquea y los bronquios, lo mismo que el de los pulmones, tiene un origen endodérmico.

El primordio respiratorio se mantiene en comunicación con la faringe a través del orificio laríngeo.^{1, 2, 5}

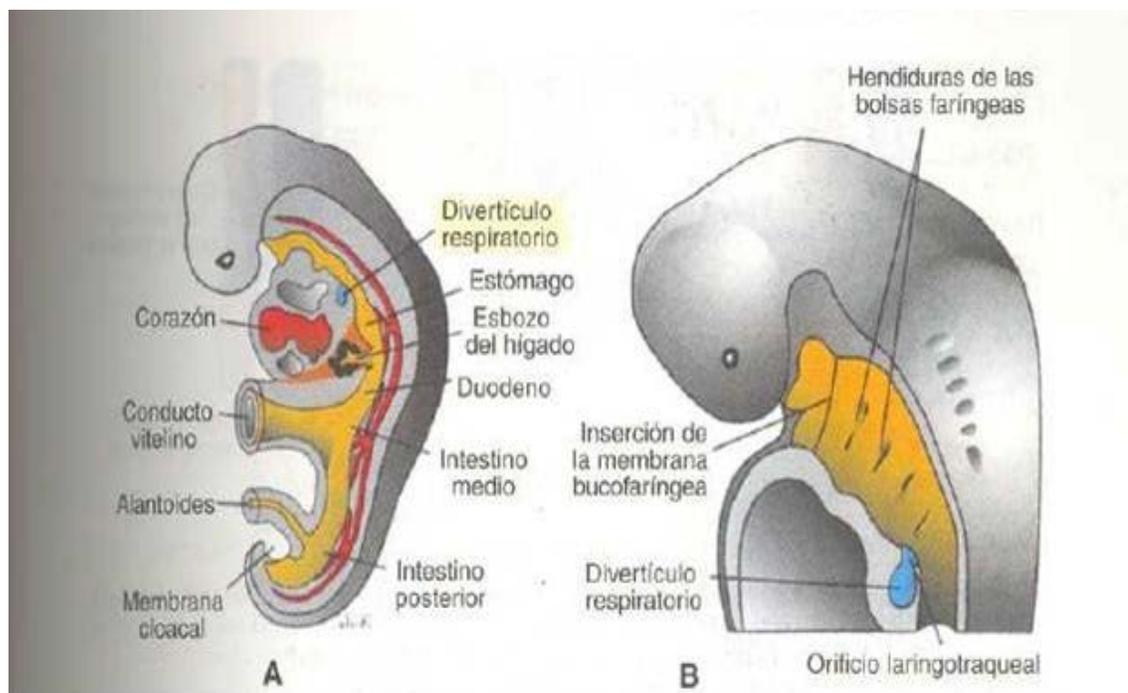


Fig. 13.- A) Embrión de 25 días. Muestra la relación divertículo respiratorio con el corazón, el estómago y el hígado. B) Muestra las aberturas de las bolsas faríngeas y el orificio laringotraqueal.⁴

1.7.1. Laringe

El revestimiento interno de la laringe es de origen endodérmico, pero los cartílagos y los músculos provienen del mesénquima de los arcos faríngeos cuarto y sexto. Como consecuencia de la rápida proliferación de este mesénquima, se modifica la conformación del orificio laríngeo, que de una hendidura sagital adquiere la forma de T. Posteriormente cuando el mesénquima de los arcos se transforma en los cartílagos tiroideos, cricoides y aritenoides, puede identificarse la forma característica del orificio laríngeo en el adulto.^{1, 2, 5}

Como los músculos de la laringe derivan del mesénquima del cuarto y sexto arco faríngeo, todos ellos están inervados por ramos del décimo par craneal,

el nervio vago. El nervio laríngeo superior inerva a los derivados del cuarto arco faríngeo y el nervio laríngeo recurrente a los del sexto arco faríngeo.

1.7.2. Tráquea, Bronquios y Pulmones

En el curso de su separación del intestino anterior, el esbozo pulmonar forma la tráquea y dos evaginaciones laterales, los esbozos bronquiales. Al comienzo de la quinta semana, cada uno de estos esbozos se agranda y forma los bronquios secundarios, y el izquierdo en dos, lo cual anuncia la presencia de tres lóbulos derechos y dos izquierdos.^{1, 2, 5}



Fig. 14.-Etapas de desarrollo del esbozo pulmonar.⁹

Al producirse el crecimiento en dirección caudal y lateral, los esbozos pulmonares se introducen en la cavidad corporal. Estos espacios para los pulmones, los canales pericardioperitoneales, son bastante estrechos. Se encuentran a cada lado del intestino anterior y son ocupados gradualmente por los esbozos pulmonares en crecimiento. Por último, los pliegues pleuroperitoneal y pleuropericárdico separan a los canales pericardioperitoneales de las cavidades peritoneal y pericárdica, respectivamente, y los espacios que se quedan forman las cavidades pleurales primitivas. El mesoderma, que reviste la parte externa del pulmón, se desarrolla hasta convertirse en la pleura visceral. La hoja somática de

mesodermo, que cubre la pared del cuerpo desde el interior, se transforma en la pleura parietal. El espacio que queda entre la pleura parietal y la visceral es la cavidad pleural.

Durante el desarrollo, los bronquios secundarios se dividen repetidamente por dicotomía y forman diez bronquios terciarios (segmentarios) en el pulmón derecho y ocho en el izquierdo, con lo cual se crean los segmentos broncopulmonares del pulmón del adulto. Al final del sexto mes se han originado aproximadamente diecisiete generaciones de subdivisiones. Antes de que el árbol bronquial alcance su forma definitiva, sin embargo, se forman seis divisiones adicionales en el período posnatal.^{1, 2, 5}

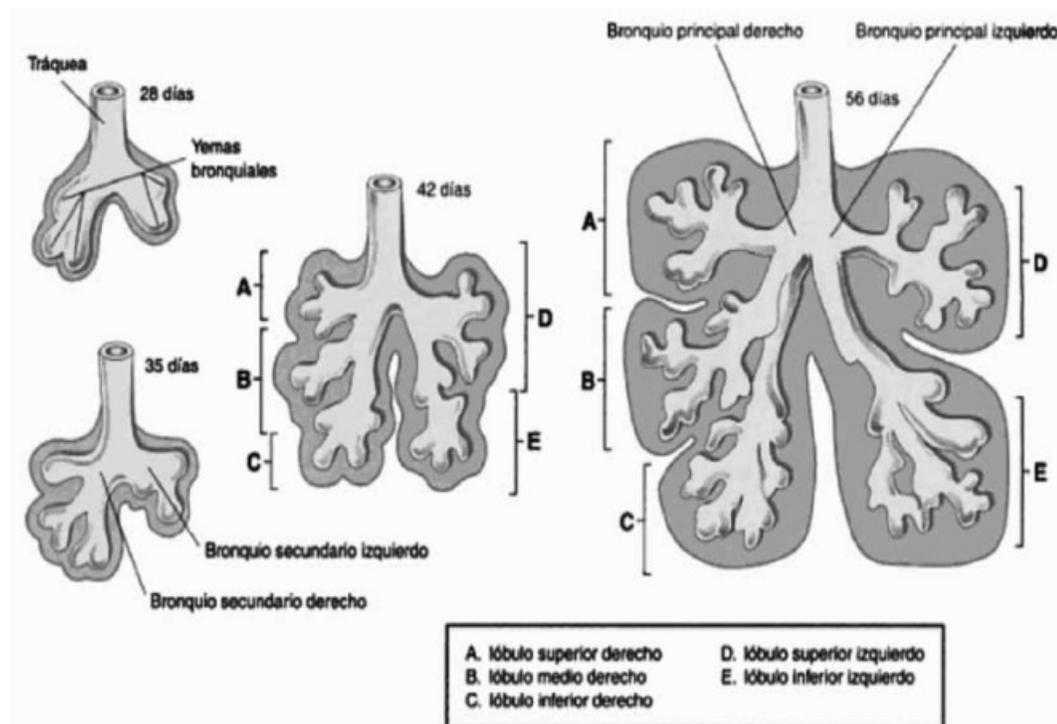


Fig. 15.- Etapas del desarrollo y pulmones.⁹



Maduración de los pulmones

Hasta el séptimo mes de desarrollo intrauterino los bronquiolos se dividen continuamente en conductos cada vez más pequeños (fase canalicular) y su vascularización aumenta en forma constante. La proporción de surfactante en el líquido aumenta sobre todo durante las 2 últimas semanas de la vida intrauterina.^{1, 2, 5}

1.8 Sistema Óseo

Las células mesodérmicas originan el mesénquima, un entramado de tejido conjuntivo embrionario con estructura laxa. Los huesos aparecen como condensaciones de células mesenquimatosas que forman modelos óseos. La condensación marca el comienzo de la actividad génica selectiva, que precede a la diferenciación celular. La mayoría de los huesos planos se forman en el mesénquima con cubiertas membranosas preexistentes. Existen dos tipos formación ósea, intramembranosa y endocondral.

Formación del cartílago

El cartílago se forma a partir del mesénquima y aparece en el embrión durante la quinta semana. En las zonas en las que se va a formar cartílago se condensa el mesénquima para formar centros de condricación, estas células se diferencian en condroblastos que segregan fibrillas colágenas y la sustancia fundamental (matriz extracelular)

Existen tres tipos de cartílago según el tipo de matriz formada:

- Cartílago hialino, el más abundante
- Fibrocartílago
- Cartílago elástico.^{8, 10, 11}

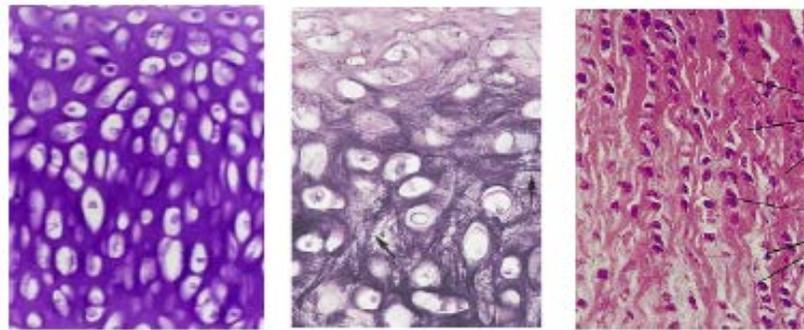


Fig.16.- Tipos de cartílago, de izq. a derecha cartílago hialino, fibrocartílago y cartílago elástico. ¹²

Formación del hueso

El hueso procede principalmente de dos tipos de tejido conjuntivo, mesénquima y cartílago, pero puede formarse en otros tejidos conjuntivos. Igual que el cartílago, el hueso está formado por células y sustancia intercelular orgánica (matriz ósea) que contiene fibrillas de colágeno inmersas en un componente amorfo. ⁶

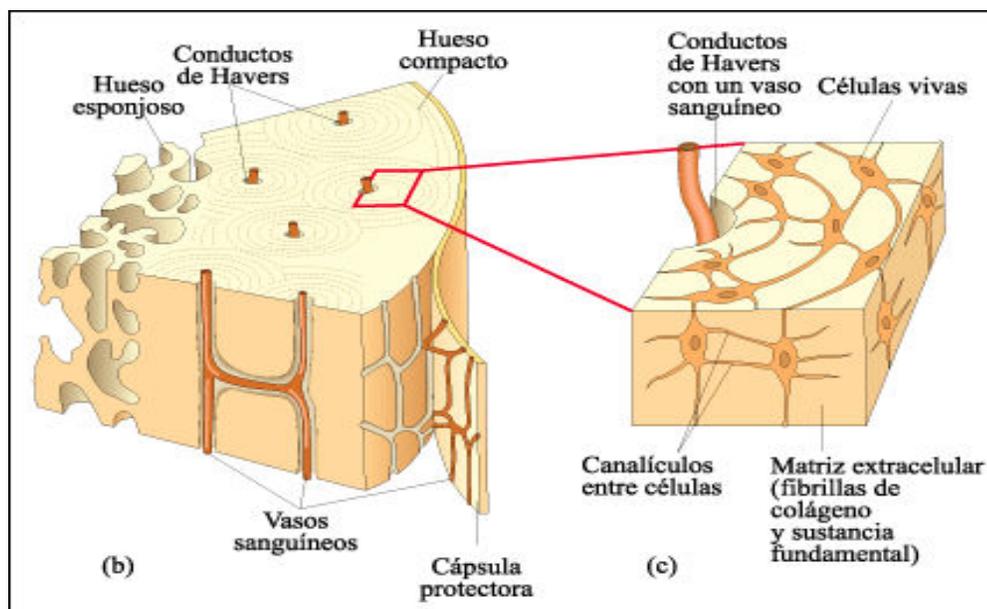


Fig.17.- Conformación del sistema óseo. ¹²

Osificación intramembranosa

Este tipo de formación ósea tiene lugar en el mesénquima que ha formado una cubierta membranosa, de ahí su nombramiento. El mesénquima se condensa y aumenta su vascularidad; algunas células se diferencian en osteoblastos y comienzan a depositar matriz no mineralizada (osteóide), se deposita fosfato cálcico en el tejido osteóide conforme se organiza el hueso. Los osteoblastos quedan atrapados en la matriz y se convierten en osteocitos. Al principio, el hueso nuevo no tiene una estructura organizada., luego se organizan en espículas y se unen en láminas. El hueso interpuesto entre las láminas superficiales sigue siendo espiculado o trabecular. Este ambiente trabecular se ve acentuado por la acción de unas células que reabsorben hueso, los osteoclastos.^{8, 10, 11}

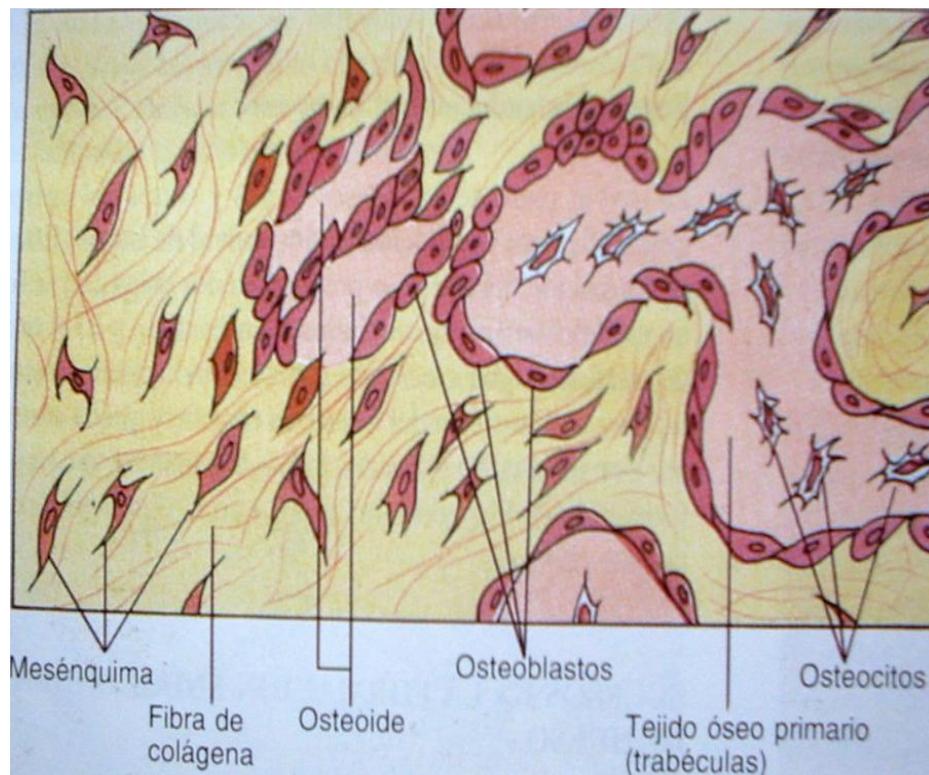


Fig.18.- Osificación intramembranosa.¹³

Osificación endocondral

La osificación endocondral (formación ósea cartilaginosa) es un tipo de formación ósea que tiene lugar en modelos cartilagosos preexistentes. El centro de osificación primario aparece en la diáfisis, en este centro de osificación, los condrocitos aumentan de tamaño, se calcifica la matriz y las células mueren. De forma simultánea se deposita una fina capa de hueso bajo el pericondrio que rodea la diáfisis, de modo que el pericondrio se convierte en el periostio.^{8, 10, 11}

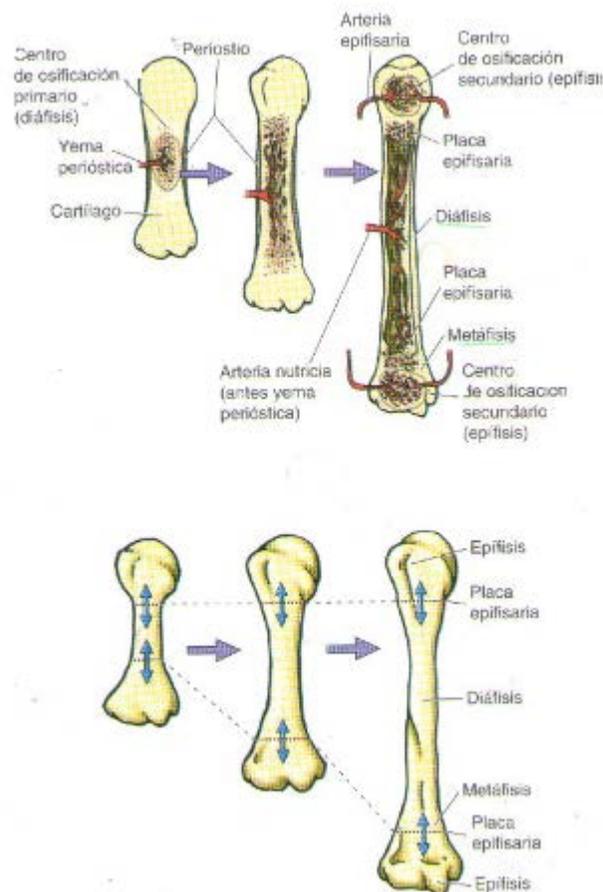


Fig.- 19.-Osificación endocondral.¹⁴

La osificación de los huesos de las extremidades comienza al final del período embrionario y más adelante aumenta la demanda de aporte materno de calcio y fósforo. Al nacer, casi todas las diáfisis están osificadas, pero la mayoría de las epífisis continúan siendo cartilaginosas.

1.8.1 Desarrollo del cráneo

El cráneo procede de mesénquima alrededor del encéfalo en desarrollo. Esta formado por:

El neurocráneo, un casco protector para el encéfalo.

El viscerocráneo, o esqueleto facial.^{8, 10, 11}

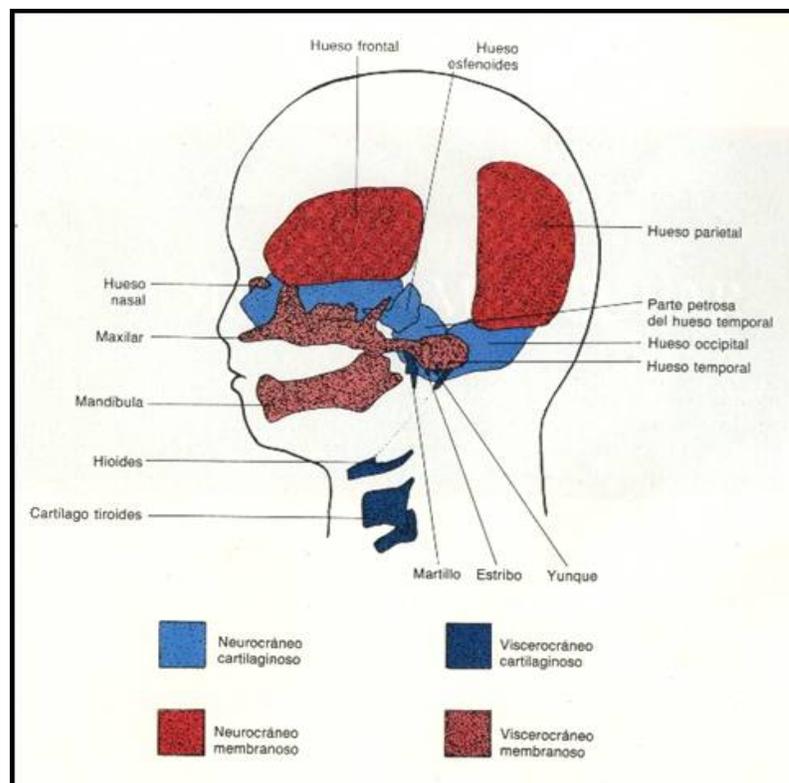


Fig. 20.- Cráneo fetal a las 20 semanas. Indica la derivación de los huesos.¹⁵



Neurocráneo cartilaginoso o condrocáneo: está formado por la base cartilaginosa del cráneo en desarrollo, que se forma por la fusión de varios

cartílagos. Más adelante, la osificación endocondral del condrocáneo forma los huesos en la base del cráneo. El modelo de osificación de estos huesos tiene una secuencia definida, comenzando por el hueso occipital, cuerpo del esfenoides y etmoides.

Neurocráneo membranoso: la osificación intramembranosa ocurre en el mesénquima en los lados y cima del encéfalo, formando la calota (bóveda craneal).

Viscerocráneo cartilaginoso: la mayor parte del mesénquima de la región de la cabeza deriva de la cresta neural. Las células de la cresta neural migran los arcos faríngeos y forman los huesos y el tejido conjuntivo de las estructuras craneofaciales.

Viscerocráneo membranoso: la osificación intramembranosa aparece en la prominencia maxilar del primer arco faríngeo y después forma los huesos escama temporal, maxilar y cigomático. La escama temporal forma parte del neurocráneo. El mesénquima en la prominencia mandibular del primer arco faríngeo se condensa alrededor de su cartílago y presenta una osificación intramembranosa para formar la mandíbula. También se produce cierta osificación endocondral en el plano medio del mentón y en el cóndilo mandibular.^{8, 10, 11}



Capítulo 2

SÍNDROME DE MARSHALL SMITH

2.1 Antecedentes históricos

El síndrome de Marshall–Smith (crecimiento y maduración ósea acelerados, órbitas poco profundas, falanges medias anchas) con sus siglas en inglés MSS, fue descrito por Marshall, Graham, Scott y Smith, en 1971, ellos notificaron cambios a nivel esquelético en dos pacientes varones, ambos tenían dificultades respiratorias y ambos murieron a los 20 meses de edad. En la actualidad al menos 43 casos existen con el fenotipo y se han sido descrito en la literatura, la entidad se empieza a conocer como el síndrome de Marshall-Smith (Marshall-Smith síndrome MSS).¹⁶⁻⁴⁵

2.2. Definición

Los huesos maduran antes de tiempo. Específicamente los huesos de estos niños tienen más cartílago y menos depósitos de calcio por lo cual en las radiografías se observan con menor “densidad”. Una característica constante del síndrome es la maduración ósea acelerada que progresa con la edad, ésta es de causa desconocida y de origen prenatal.¹⁶⁻⁴⁵

En 1993 el nacimiento de un niño con MSS de aproximadamente 2 semanas, al hacerle los estudios radiográficos se encontró tenía la edad ósea de un niño de 3 años.^{16, 43}



Fig. 21.-Radiografías de las manos: (A) recién nacido; (B) 5 años; (C) 12 años.³³

Los rasgos faciales específicos en el MSS incluyen una frente ancha, prominente y saliente, ojos muy separados, un mentón muy pequeño y una pequeña nariz respingona. Debido a que los individuos pueden no aumentar de peso o crecer bien a menudo son más pequeños que otros niños de su misma edad. También hay problemas con las estructuras en las vías respiratorias (como la laringe y la tráquea) esto puede conducir a la dificultad con la respiración. La neumonía o una infección pulmonar son comunes debido a estas anomalías. La mayoría de estos pacientes fallecen a los 20 meses de edad por complicaciones pulmonares (atelectasias, aspiración o hipertensión pulmonar).¹⁶⁻⁴⁵

No existen dos pacientes de MSS con los mismos síntomas, ya que existe una cierta variabilidad con la condición. No hay nombres alternativos para el síndrome de Marshall-Smith, aunque es a veces incorrectamente denominado Síndrome de Weaver, una condición independiente con síntomas similares.^{16, 23, 33, 41}



Fig. 22.- características fenotípicas del síndrome de Marshall Smith.³³

2.3. Incidencia

El síndrome de Marshall-Smith es muy poco frecuente en la población en general. De hecho, las tasas de estadísticas no están disponibles para esta condición. Parece estar presente en todo el mundo, afectando a hombres y mujeres por igual.^{16, 33}

2.4 Perfil Genético y etiología

La gran mayoría de los pacientes con MSS son únicos en su familia, normalmente no hay antecedentes familiares de la enfermedad. Debido a esto se piensa que cuándo se produce el MSS es un evento esporádico y al azar. Un gen no específico se ha asociado con el MSS. Otros antecedentes genéticos siguen siendo desconocidos.¹⁶



Las pruebas genéticas estándares, como el análisis de los cromosomas y los estudios metabólicos por lo general, son normales para los pacientes con MSS.^{16, 32, 37}

Aunque se clasifica como un síndrome de sobrecrecimiento, evidencias recientes sugieren que, más que una hiperplasia celular localizada o generalizada, en este trastorno existen anomalías bioquímicas o estructurales intrínsecas del cartílago, el hueso o tejido conjuntivo.¹⁷

En 1999, un grupo de Arabia Saudita informó de una joven con las características del MSS en la cual había una anomalía cromosómica. En ella se encontró que tenía una duplicación del material genético en una región del cromosoma 2. Esto ha llevado a los investigadores a creer que el gen para el MSS puede ser en realidad el cromosoma 2. Esta es la única persona con MSS en la que se ha encontrado una anomalía cromosómica.²⁸

El primer gen que podría causar el síndrome es descrito recientemente y es llamado NF1X (cromosoma 19: 19p13) aunque la investigación actual está en curso para determinar la causa genética exacta para el MSS.^{16, 32, 37}

2.5. Manifestaciones Clínicas



Fig. 23.- Niño de 50 días de nacido, muestra la prominencia frontocraneal, protrusión ocular, depresión del puente nasal y micrognacia.⁴⁰

La complicación médica más grave en el MSS es la asociada con los problemas respiratorios. Las estructuras en el sistema respiratorio tales como la laringe y la tráquea pueden no funcionar adecuadamente debido a que pueden ser débiles, suaves y contener menos músculo que lo usual. Debido a esto las vías aéreas se pueden obstruir o taponar, ya que el aire no se mueve a través de la luz como de costumbre. El moco puede empezar a segregarse causando un aumento en la cantidad de bacterias que pueden conducir a la neumonía.



Fig.-24.- Pacientes recién nacidos con el MSS que presentan problemas respiratorios³²

Las infecciones del oído son comunes, porque las bacterias pueden propagarse a las orejas. Las coanas pueden ser más estrechas y plantean dificultades con la respiración.¹⁶⁻⁴⁵

Los niños con MSS pueden tener dificultades para alimentarse y respirar. El reflejo de “chupar” y “tragar” que normalmente esta bajo el control de los movimientos musculares puede ser débil. Como se mencionó anteriormente, otra característica es la falta de un adecuado crecimiento y aumento de peso.¹⁶⁻⁴⁵



Fig. 25.- Paciente de 4 meses y medio con problemas de vías respiratorias.³⁶

Esto puede ser debido en parte a la dificultad en la alimentación.

La edad ósea acelerada está presente en todas las personas con MSS y suele ser generalizada. También pueden tener las falanges medias de la mano grandes.^{16, 32, 34, 35, 36, 37}



Fig. 26.- Radiografía cronológica de muñeca/mano de 18 semanas. La misma paciente a los 2 años 9 meses. ³⁶

Las características faciales incluyen las mencionadas anteriormente, pero otras características a veces también pueden estar presentes.

En ocasiones, los pliegues en las manos son “más profundas” de lo habitual. El primer dedo (“grande”) de los pies también puede ser más largo y más grande de lo habitual. Las características adicionales incluyen hirsutismo y una hernia umbilical. La pérdida de audición puede ocurrir algunas veces. ^{16, 17, 33, 45}

Los oídos pueden ser más grandes, tienen un aspecto “arrugado”, o ser más pequeños. Los cambios en el cerebro pueden ocurrir. En 1997 se informó de un individuo con un nervio óptico más pequeño que de costumbre, y como resultado había algunos problemas de visión.¹⁹ En algunos niños puede estar ausente el cuerpo calloso, una estructura en el cerebro. Suelen presentar retraso físico y mental bastante severo. ^{16, 17, 33}



Fig. 27.- Vista de perfil y lateral de la misma paciente a los 3 años 8 meses.³⁶

2.5.1 Afectación del Crecimiento y desarrollo

Se altera la aceleración del crecimiento lineal y existe una intensa aceleración de la maduración ósea de inicio prenatal, los pacientes no aumentan de peso y presentan un peso bajo en relación con su estatura. Deficiencia mental y motora e hipotonía.

2.5.2 Cráneofaciales

Cráneo alargado con frente prominente, órbitas poco profundas con ojos prominentes, hipertelorismo, escleróticas azules, nariz antevertida, puente nasal bajo, rama mandibular pequeña (micrognacia), retrusión hemifacial por la hipoplasia del maxilar.¹⁶⁻⁴⁵

2.5.3 Bucales

Dientes displásicos, paladar muy arqueado, agrandamiento de la lengua, hipertrofia gingival, el filtrum puede ser muy largo en la infancia, pero con el tiempo empieza a ser corto y evertido. En niños más grandes los labios son frecuentemente voluminosos y evertidos haciendo hipertróficas las encías y posiciona los dientes en forma irregular que es visible en la mayoría de los pacientes.



Fig. 28.- Anomalías bucales.³³

2.5.4 Extremidades

Falanges medias y proximales anchas, con falanges distales estrechas.

2.5.5 Anomalías ocasionales

Hipertrichosis, hernia umbilical, atresia de coanas, estenosis o ambas, laringe anormal/laringomalacia, sordera y anomalías de las orejas, anomalías cerebrales, entre las que se incluyen macrogiria, atrofia cerebral y ausencia de cuerpo caloso. Inestabilidad de la unión cráneo-cervical con estenosis espinal grave, esternón corto, escoliosis, sacrocoxis hipersegmentado, epiglotis rudimentario; onfalocele, pliegue profundo entre el dedo gordo y el segundo dedo del pie.¹⁶⁻⁴⁵

2.6 Diagnóstico

Debido a que no hay pruebas genéticas disponibles para el síndrome de Marshall-Smith, todos los individuos que han sido diagnosticados a través de



una exploración física cuidadosa y el estudio de su historial médico. La detección prenatal por ecografía de la edad ósea acelerada es teóricamente posible, aunque no se ha reportado ningún caso.

La edad acelerada del esqueleto puede verse en las radiografías de las manos del paciente y las muñecas, ya que esta es la forma típica para evaluar la edad ósea. Un estudio completo de rayos x del cuerpo es una buena forma de evaluar el grado de osificación. La edad ósea acelerada siempre se ve en el síndrome de Marshall-Smith, pero también puede estar presente en otros síndromes genéticos. El Síndrome de Sotos implica características similares en el esqueleto, pero los individuos son generalmente más grandes de lo normal y pueden tener un retraso mental. El síndrome de Weaver incluye características aceleradas de la maduración ósea, pero los individuos son a menudo mayores de lo habitual y tienen otras características faciales (ojos pequeños).¹⁶⁻⁴⁵

2.7 Tratamiento

Éste es multidisciplinario (genetistas, neonatólogos, pediátras, odontopediatras, entre otros) Como se mencionó anteriormente, las hospitalizaciones largas son comunes para estos pacientes. La mayoría de ellas implican el tratamiento de complicaciones respiratorias graves (distress respiratorio).

Este tipo de complicaciones a menudo requieren que se realice una traqueostomía para ayudarlos a respirar. La extracción manual de la acumulación de moco por aspiración se realiza habitualmente.

La neumonía es común, y para su tratamiento se administran antibióticos por vía intravenosa. No hay tratamiento específico para la edad ósea acelerada.

Debido a que la alimentación puede ser difícil, la gastrostomía es a veces necesaria y la alimentación se realiza directamente a través de una sonda.

Es un reto asegurarse que los niños con MSS mantengan un crecimiento adecuado y, a veces con una gastrostomía es la única manera de lograrlo.^{16,}

24, 26, 29, 33, 36, 45

2.8 Pronóstico

El Síndrome de Marshall-Smith es considerado una condición de la infancia, porque los individuos afectados no suelen sobrevivir más allá de ésta. No hay investigación a largo plazo sobre la enfermedad debido a que es poco frecuente y no suele presentarse en los adultos.

La mayoría de los niños con MSS mueren a temprana edad, a menudo con tres años, en gran parte debido a las severas complicaciones respiratorias y las infecciones que pueden derivarse de ellos. En la actualidad existen pacientes que rebasan los pronósticos de vida ya que la mayoría muere en la infancia. Este es el caso de un paciente con 30 años de edad, entre otros pacientes que se encuentran en la adolescencia. Estos niños dan la esperanza de que la enfermedad es variable, y no todas las personas diagnosticadas con la condición tendrá un pronóstico de vida severamente reducido.^{16,33,45}



Fig.29.- Cambios fenotípicos a través del tiempo de un paciente con MSS de 30 años.³³



Capítulo 3

MANEJO ODONTOLÓGICO

Por la rareza de este síndrome no existe un protocolo a seguir ya que existen diversas manifestaciones bucales y estas varían en cada paciente.

En el capítulo anterior se describieron las que frecuentemente se observan en este síndrome.

Dientes displásicos, paladar muy arqueado, agrandamiento de la lengua, hipertrofia gingival, el filtrum puede ser muy largo en la infancia, pero con el tiempo empieza a ser corto y anterovertido. En niños más grandes los labios son frecuentemente voluminosos y evertidos haciendo hipertróficas las encías y posiciona los dientes en forma irregular que es visible en la mayoría de los pacientes, aunque difiere en cada uno de ellos, no encontrándose todas.^{16, 17, 33, 34, 44, 45}

Para tratar las anomalías de retrusión mandibular se menciona la intervención quirúrgica experimental, puesto que solo se ha realizado en un niño de 4 años de edad. La micrognacia fue tratada con restitución osteogénica mandibular y traqueostomía, con la primera se disminuyó el ángulo mandibular en un total de 15 mm, observando una corrección en la apariencia facial lo que conlleva a una mejor calidad de vida en estos pacientes. Se menciona que puede necesitar cirugía ortognática tiempo después.⁴⁴

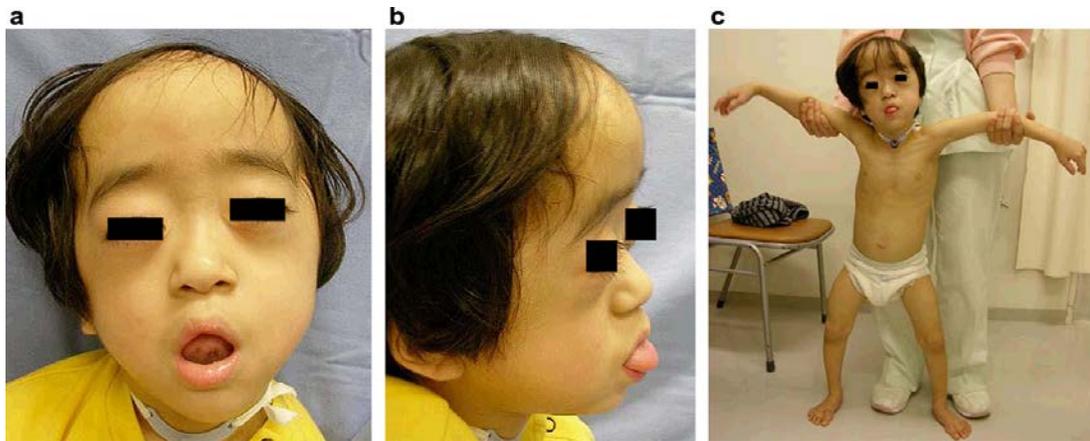


Fig. 30.- Hallazgos preoperatorios, (a) vista frontal (b) vista lateral (c) cuerpo completo. ⁴²

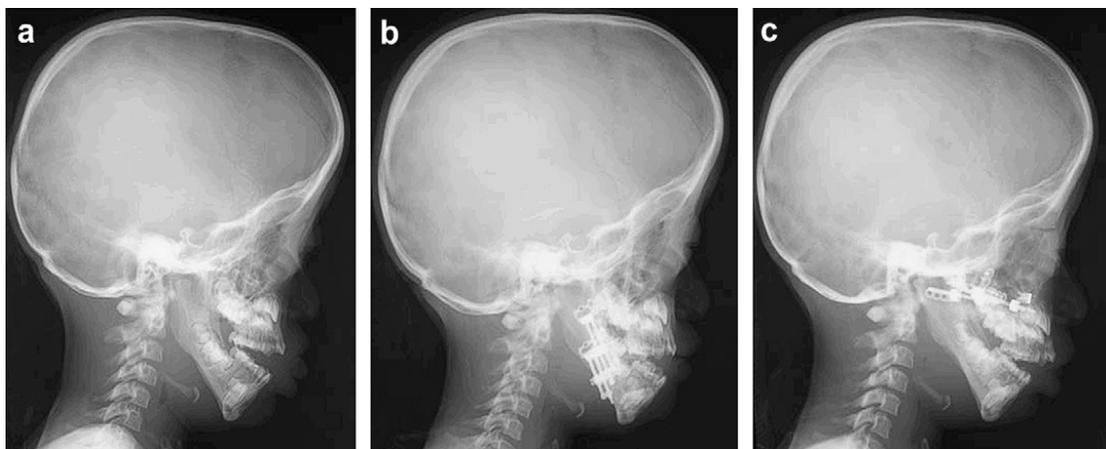


Fig. 31.- Cefalogramas, vista lateral (a) preoperatoria, (b) después de la restitución mandibular y osteogénesis (c) después de la restitución maxilar y osteogénesis. ⁴⁴

Estos niños pueden llegar a presentar caries de la infancia temprana, de diversos grados y atrición, como se observa en la niña de la figura 32. La paciente se presenta en posgrado de odontología/ UNAM, referida del Centro Médico Siglo XXI. El manejo odontológico se llevó a cabo con las técnicas de modulación de voz (decir-mostrar-hacer) y bajo anestesia general, aunque todo depende de cada paciente, si no existe alguna dificultad respiratoria u otra condición se puede realizar bajo anestesia local, en este caso se utilizó bloqueo por infiltración (Lidocaína con epinefrina al 2%) 36 mg/0.0225/1.8 ml. La dosis de anestésico se calculó por kilo de peso.⁴⁵

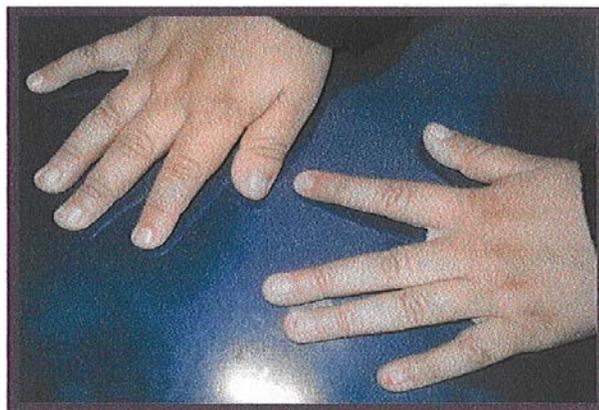
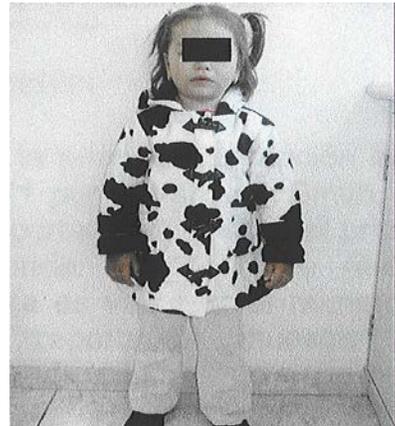
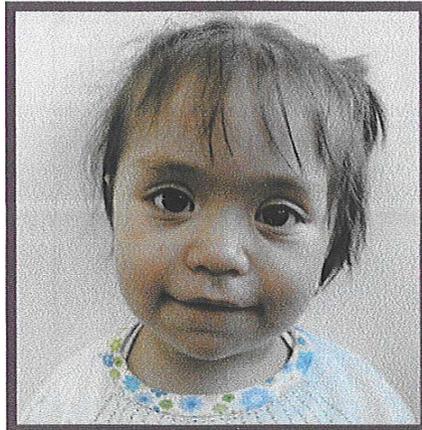


Fig. 32. Paciente Femenina con características típicas del Síndrome de Marshall Smith.⁴⁵



Fig.33.- Foto del maxilar superior e inferior mostrando caries de la infancia temprana con diversos grados y atrición. Fotografía de la misma paciente con los tratamientos terminados.⁴⁵

En el tratamiento odontológico se menciona la fase preventiva, la cual consiste en control de placa y la fase de rehabilitación, en la que se realizaron tratamientos pulpares (pulpotomías, pulpectomías) operatoria dental (obturaciones con resinas), obturaciones temporales con ionómero de vidrio y coronas de acero cromo. No se menciona alguna otra complicación en el tratamiento.⁴⁵

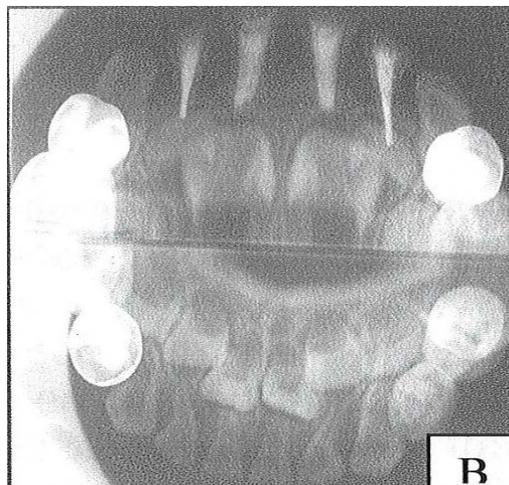


Fig. 34.- Radiografía final con los tratamientos terminados.⁴⁵



CONCLUSIONES

Si bien este tipo de pacientes es raro encontrarlos en la consulta odontológica, puede llegar a darse esta situación.

En la práctica general se debe estar alerta en cualquier cambio que presenten nuestros pacientes, así como no perder detalle de los signos y síntomas, o de cualquier rasgo en particular, ya que esto es determinante para un buen diagnóstico buco-dental, en especial en pacientes con este síndrome ó cualquier otro.

Los hallazgos que se han hecho recientemente en relación a éste son alentadores, aún no teniendo la causa exacta del mal que lo provoca. El manejo odontológico de estos pacientes se puede realizar de manera habitual siempre y cuando éstos no presenten alteraciones graves a nivel respiratorio ó sistémico, que condicionen la consulta odontológica y comprometan la vida del paciente, ya que en los tratamientos realizados no se presentaron complicaciones. Esta misma característica hace que el síndrome sea variable y que no todos los casos reportados tendrán un final fatal. Si bien el odontólogo debe determinar cuales son sus limitantes, si siente que estas rebasan sus habilidades puede remitir al paciente con la especialidad pertinente, en este caso un odontopediatra, pero si no existe inconveniente se puede llevar a cabo la consulta odontológica. Es importante recalcar la participación del odontólogo, ya que contribuye a la rehabilitación de estos pacientes, haciendo un cambio notorio en su apariencia física y esto mejora la calidad de vida de los pacientes con MSS al tener mayor seguridad y autoestima.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadler Langman. ***Embriología Médica Con Orientación Clínica***, 10^a edición, Ed. Med. Panamericana.p.p.204-209, 268-293.
2. Bruce M. Carlson. ***Embriología Humana y Biología del Desarrollo***, 4^{ta} edición, Ed. Elsevier Mosby, p.p. 384-390.
3. <http://elorigen.wikispaces.com/+semana+de+desarrollo>.
4. <http://www.med.ufro.cl>. Page 417.htm.
5. James K. Avery Daniel J. Chiego Jr. ***Principios de Histología y Embriología Bucal con orientación Clínica***, 3^{ra} Edición, Ed. Elsevier, p.p 37-61.
6. <http://www.uaz.edu.mx/histo/MorfoEmbrio/Carlson/cap08/cap08.htm>
7. <http://cardiorespiratoriouq.blogspot.com/2010/02/cavidada-nasal>
8. Finn Geneser. ***Histología sobre Bases Biomoleculares***, 3^{ra} edición, Ed. Médica Panamericana p.p. 263-297.
9. <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1409>
10. Keith L. Moore, T.V.N. Pesaud. ***Embriología Clínica*** 8^a edición, p.p. 338-355.
11. Dow W.Fawcett, M.D. ***Tratado de Histología***, 12^a edición, p.p. 237-243, Ed. Interamericana McGraw Hill.
12. <http://dc388.4shared.com/doc/DwWE4pY0/preview.html>.
13. <http://morfoudec.blogspot.com/2008/07/microscopa-virtual-hueso-compacto-y.html>
14. <http://www.anatomia.og.cr/sistema-esqueletico/index.html>
15. <http://www.monografias.com/trabajos61/anomalias-oseas-congenitas/anomalias-oseas-congenitas2.shtml>.



16. **Marshall Smith Org** (google) Londres: MSS Research Foundation.
<http://www.marshallsmith.org>.
17. Kenneth Lyons Jones, **Smith Características Reconocibles de la Malformación Humana**. Ed. Elsevier España, 2006 p.p.172-173.
18. Robert J. Gorlin, Meyer Michael Cohen, Raoul C.M. Hennekam.
Syndromes of the Head and Neck. Oxford University Press. 2001, p.p.
415-417.
19. http://www.aspb.es/quefem/docs/Catal_sind_polimalformativos.pdf/
Marshall.
20. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=385891&indexSearch=ID>
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13677277>
22. http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=enfermedad%20marshall-smith%20bibliografia&source=web&cd=9&sqi=2&ved=0CFMQFjAI&url=http%3A%2F%2Fwww.seram2008.com%2Fmodules%2Fposters%2Ffiles%2Fdisplasias_seas_como_simuladoras.ppt&ei=pxahTuDjlsuLsAKvro2SBQ&usg=AFQjCNHeogYRkgntgoakSIKgg3aBruDvMw (presentación en pst)
23. <http://www.healthline.com/galecontent/marshall-smith-syndrome-1>
24. Adam MP, Hennekam RC, Keppen LD, Bull MJ, Clericuzio CL, Burke LW, Ormond KE, Hoyme EH. **Marshall-Smith syndrome: Natural History and Evidence of an Osteochondrodysplasia with Connective Tissue Abnormalities**. Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA. *Am J Med Genet A*. 2005 Aug 30;137(2):117-24.



25. Travan L, Oretti C, Zennaro F, Demarini S. **Marshall-Smith syndrome and septo-optic dysplasia: an unreported association.** Neonatal Intensive Care Unit, Institute for Child Health Burlo Garofolo, Trieste, Italy. Am J Med Genet A. 2008 Aug 15;146A(16):2138-40.
26. Chatel C, Maazoul F, Sigaudy S, Fredouille C, Ayme S, Philip N. **Neonatal death in Marshall-Smith syndrome.** Département de Génétique Médicale Hôpital d'Enfants de la Timone, Marseille, France. Genet Couns. 1998;9(1):15-8.
27. Diab M, Raff M, Gunther DF. **Osseous fragility in Marshall-Smith syndrome.** Department of Orthopaedics, Children's Hospital and Regional Medical Center, N.E., Seattle, Washington 98105, USA. ajmg@hsc.utah.edu. Am J Med Genet A. 2003 Jun 1;119A(2):218-22.
28. Seidahmed MZ, Rooney DE, Salih MA, Basit OB, Shaheed MM, Abdullah MA, Abomelha A. **Case of partial trisomy 2q3 with clinical manifestations of Marshall-Smith syndrome.** Department of Pediatrics, Security Forces Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. Am J Med Genet. 1999 Jul 16;85(2):185-8.
29. Cullen A, Clarke TA, O'Dwyer TP. **The Marshall-Smith syndrome: a review of the laryngeal complications.** Department of Otolaryngology, Children's Hospital, Dublin, Ireland. Eur J Pediatr. 1997 Jun;156(6):463-4.
30. Charon A, Gillerot Y, Van Maldergem L, Van Schaftingen MH, de Bont B, Koulischer L. **The Marshall-Smith syndrome.** Centre de Genetique, Institut de Morphologie Pathologique de Loverval, Belgium. Eur J Pediatr. 1990 Nov;150(1):54-5.



31. Johnson JP, Carey JC, Glassy FJ, Paglieroni T, Lipson MH. ***Marshall-Smith syndrome: two case reports and a review of pulmonary manifestations.*** Pediatrics. 1983 Feb;71(2):219-23.
32. Valerie Malan, Diana Rajan, Sophie Thomas, Adam C. Shaw. ***Distinct Effects of Allelic NFIX Mutations on Nonsense-Mediated mRNA Decay Engender Either a Sotos-like or a Marshall-Smith Syndrome.*** The American Journal of Human Genetics 87, 189-198, August 13, 2010.
33. Shaw AC, IDC van Balkom, Bauer M, Cole TRP, Delrue M-A, Van Haeringen A, Holmberg E, Knight SJL, Mortier G, Nampoothiri S, Pu_selji_c S, Zenker M, Cormier-Daire V, Hennekam RCM. 2010. ***Phenotype and natural history in Marshall-Smith syndrome.*** Am J Med Genet Part A 152A:2714–2726.
34. Capt Carl C. Yoder, MC. Ltc Thomas Wiswell., MC, Maj J. Devn Cornish, MC. Col. Billy E. Cunningham, MC, and Capt Deborah H. Crumbaker, MC. The Departments of Pediatrics, Radiology, and Patology, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Tex. ***Marshall-Smith Syndrome: Further Delineation.***
35. D. Sperli, D concolino, C. Barbato, P. strisciuglio, G. Andria. ***Long Survival of a Patient with Marshall-Smith syndrome without respiratory complications.*** J Med Genet 1993;30:877-9.
36. D K Williams, DR Carlton, SH Green, K Pearman, TRP Cole. Marshall-Smith syndrome: ***The expanding phenotype.*** J Med Genet 1997; 34: 843-845.
37. Matthew Salter, Chadoo Kalamat, Henry Kroll, David Kim. ***Treatment of Refractory hip pain with sodium hyaluronate (Hyalgan) in a patient with the Marshall-Smith Syndrome: A case report.*** Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2010, 5:61.



38. A.B. Fernández, C. Quesada, R. Calvo. **Anesthesia out of surgical area in a child with Marshall-Smith Syndrome.** Minerva Anestesiologica, Vol. 77-No1.
39. Sharon M. Cooley, M.P. O'Connell and D. Keane. Marshall National Maternity Hospital, Holles Street, Dublin, Ireland, **Smith syndrome and pregnancy,** Obstetric case report p.181.
40. A.K. Sharma, A. Haldar, S. Phadke, S. S. Agarwal, **Marshall-Smith Syndrome: A Distinct Entity.** The Department of Medical Genetics, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, India. March 31, 1994.
41. Naomi Fitch. **The syndromes of Marshall and Weaver.** Journal of Medical Genetics, 1980, 17, 174-178.
42. G. Dervede MD, Ph. Pendeville MD, F. Veyckemans MD, G. Verellen MD, Y. Gellerot MD, **Anaesthetic management of a child with Marshall-Smith syndrome.** Departments of Anaesthesiology, Paediatrics and Medical Genetics UCL Medical School, Saint-Luc Hospital, Brussels, Belgium. CAN J. ANAESTH 1998/45:7/ pp 660-663.
43. Beatriz Lemos da Silva Mandim, TSA, Neuber Martins Fonseca, TSA, Roberto Araújo Ruzi, TSA, Paulo Cezar Silva Temer. **Anesthesia in a Patient with Marshall- Smith Syndrome.** Case report. Revista Brasileira de Anestesiología Vol. 57, No 4, Julho- Agosto, 2007.
44. Noboyuki Mitsukawa, Kaneshige Satoh. **Maxillomandibular distraction osteogeneses for Marshall-Smith Syndrome.** Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2010) 63, e611-e614.
45. García SCY, López MPS, Yamamoto N JA. II. **Síndrome de Marshall-Smith, reporte de un caso.** Trabajo realizado para obtener el título de



Odontopediatra. Alumna de la Especialidad de Odontopediatría DEPel,
FO UNAM.