



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE SOTOS Y SUS MANIFESTACIONES
BUCODENTALES.

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:

ALEJANDRA GUERRERO OCAMPO

TUTOR: CD. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI



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.

A MIS PADRES: Leonarda Socorro Ocampo Gómez y Alejandro Guerrero Bravo, por seguir siendo parte fundamental en mi vida y en mi formación educativa y profesional. Por ser parte de un gran esfuerzo, físico, mental y económico y permitirme escalar en esta cima. Se que no fue fácil por muchas circunstancias, pero hoy estamos viviendo este proceso de titulación juntos y con amor.

A MI HERMANA: Gabriela Guerrero Ocampo, mi gemela, que aparte de mi amiga es mi compañera de vida familiar, escolar y profesional y que ahora además también comparto con orgullo el poder presentar por las mismas fechas nuestro examen profesional, en diferente área en la 47ª promoción del seminario de titulación. Con la cual tuve la oportunidad de compartir unidad en la clínica periférica, lo cual fue un gran reto. Simplemente gracias por ser una parte mayoritaria y reconfortante de mi formación profesional.

A Alfredo Zendejas Guevara: por ser un gran amigo y compañero, que confió en mi y me ayudo lo mas que pudo para salir adelante en la carrera, mostrando siempre su carácter altruista con mi hermana y conmigo, además de que tuvo fe en mi y confianza en mi criterio, dejando que yo le atendiera en varias clínicas de la facultad. Gracias Alfredo, porque parte de esta culminación es tuya, por tu dedicación, confianza y compromiso.

A MIS AMIGOS: Raúl Alejandro Ruvalcaba Campos, Ernesto Hernández Quiroz, Juan Carlos Zavala Pérez, Rosa María Yañez López, Agustín Ramírez Monje, Yadira Ivonne Guardia Lucero, Fabiola Hernández Alavez, Eric Tobón Osornio, Erica Castrejón Villaseñor, Sandra Álvarez Dávila, Sarai Figueroa Rafael, Mónica Hernández González. Gracias a todos ustedes, por haberme alentado en las diferentes etapas de la carrera, me apoyaron mucho cada uno de una manera muy especial.

A MI TUTOR: el C.D. Eduardo Andrade Rodríguez, gracias por ayudarme en la elaboración de mi tesina, ya que su objetividad me ayudo mucho a aterrizar mis ideas y entender mejor el tema. Además de que como profesor siempre nos alentó a mis compañeros y a mi a seguir estudiando y no quedarnos, con lo que sabemos, es un ejemplo a seguir.

A MI ASESOR: El Mtro. Octavio Godínez Neri por su apoyo en el asesoramiento de mi tesina, haciéndome ver los puntos importantes que se tienen que abarcar para entender la magnitud de mi tema. Así como sus valiosas observaciones en mejora de nuestro trabajo, Gracias doctor, por alentarnos a ser mejores en nuestra vida profesional.

A la doctora: Luz del Carmen García: por el apoyo brindado a todos los compañeros del seminario, en las clases semanales y los martes en el cubículo, gracias por su paciencia con todos además de su disposición para aclarar nuestras dudas.

A los doctores: Concepción Ramirez Soberón, Ma. Cristina Heredia Lavín, José Luis Cortés Basurto, Jorge Pimentel Hernández, Elizabeth Quintino Cíntora, Alejandro Hevia Marmolejo, Alicia Valentí González, Juan Medrano Morales, Arturo Flores Espinoza, Rosario Lazo García, gracias por su valioso apoyo en la carrera, porque a ustedes y a los demás profesores que estuvieron en mi formación académica les debo lo que soy.

Solo me queda decir que soy orgullosamente
UNAM!!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES HISTORICOS DEL SINDROME DE SOTOS 7

POSIBLE VINCULACION CON LAS RADIACIONES
EMITIDAS POR LAS BOMBAS ATÓMICAS

DETONADAS EN HIROSHIMA Y NAGASAKI 10

CAPITULO 1. ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO 14

1. ADN EN HUMANOS 14

2. GENERALIDADES DE LAS ENFERMEDADES GENETICAS 17

a) ALTERACIONES CROMOSÓMICAS 17

b) ALTERACIONES MONOGÉNICAS O MENDELIANAS 17

c) ALTERACIONES MULTIFACTORIALES. 18

3. CAMBIOS EN EL ADN. 19

1. DIVERSIDAD GENETICA 19

2. MUTACIONES 20

CAPÍTULO 2. SÍNDROME DE SOTOS GENERALIDADES 25

1) DEFINICION 25

2) SÍNDROME DE SOTOS 25

3) ETIOLOGÍA 28

4) SINONIMIA 29

5) MANIFESTACIONES CLINICAS Y RADIOGRAFICAS 29

6) FACIES Y APARIENCIA EN GENERAL 30

a) CRANEO Y CARA: 30

b) COLUMNA VERTEBRAL 31

c) LOS PIES Y LAS MANOS. 32

5) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 33

CAPÍTULO 3. GENE NSD1	46
1) ESTUDIOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES	52
a) FLUORESCENCIA DE HIBRIDACIÓN IN SITU (FISH)	52
b) REACCIÓN DE LA CADENA POLIMERASA (PCR)	53
c) PRUEBA DE AMPLIFICACIÓN POR LIGADURA MÚLTIPLE (MLPA)	54
CAPÍTULO 4. ATENCIÓN MÉDICA A LOS PACIENTES CON EL SÍNDROME DE SOTOS POR LAS MANIFESTACIONES SISTÉMICAS QUE PRESENTAN.	55
A) GÁSTRICAS	55
B) HEPÁTICAS	55
C) NEUROLÓGICAS	56
D) CARDIOVASCULARES	59
E) RENALES O GENITOURINARIAS.	63
CAPÍTULO 5. MANIFESTACIONES BUDODENTALES EN EL SÍNDROME DE SOTOS.	65
1) MANIFESTACIONES BUCODENTALES MÁS FRECUENTES.	65
2) TIPO DE OCLUSIÓN DENTAL.	72
CAPÍTULO 6. CONSIDERACIONES EN LA ATENCIÓN DENTAL DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SOTOS.	73
1. PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO.	73
2. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIBIÓTICOS Y ANALGÉSICOS NO ESTEROIDEOS EMPLEADOS EN ODONTOLOGÍA.	74
GLOSARIO	78
CONCLUSIONES	90
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93

INTRODUCCIÓN

El propósito de este trabajo es conocer las generalidades y las manifestaciones que se presentan en el Síndrome de Sotos, es de gran importancia obtener la mayor cantidad de información posible de este tipo de pacientes ya que no existe mucha información.

La genética es la ciencia que estudia los principios y mecanismos de la herencia, desde los progenitores a su descendencia. En la actualidad nos aporta información que nos permite conocer donde se presenta el problema a nivel cromosómico o intragénico.

El C.D. deberá estar capacitado para atender este tipo de pacientes y debe de incluirse en un equipo multidisciplinario, ya que son requeridas diferentes especialidades a la vez.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL SÍNDROME DE SOTOS

El Síndrome de Sotos es una condición de aumento de talla en la niñez, descrito por primera vez por Juan Sotos (endocrinólogo alicantino) y colaboradores en 1964, cuando reportaron características de sobrecrecimiento, retraso en el desarrollo psicomotor en 5 pacientes. A pesar de que es posible que el primer paciente descrito pudiera haber sido reportado en 1931 por Bernard Shrelinger, que reportó el caso de una niña de 8 años con macrocefalia y pies relativamente grandes, y su primer diente erupcionó al primer mes de vida.^{1,2}



Fig. 1 Juan Sotos.³

Victor A. Makcusic, considerado icono de la genética moderna, tuvo la oportunidad de observar un caso de un niño afectado, cuyo padre no pudo ser estudiado.⁴

Desde el nacimiento las manos y los pies son grandes. El crecimiento es rápido en los primeros años de vida, pero la talla final puede no ser excesiva, suele haber edad ósea avanzada. Se menciona dolicocefalia con prognatismo moderado, con leves dilataciones de los ventrículos cerebrales, cambios no específicos en el electroencefalograma y



convulsiones. Bejar y colaboradores en 1970 encontraron alteraciones dermatoglíficas, niveles normales en la hormona del crecimiento, altos niveles de valina, isoleucina y leucina en la sangre.⁴

Hoofft y colaboradores describieron “Gigantismo Cerebral” en 1968 en 2 primos hermanos.⁴

Zonana y colaboradores en 1976 estudiaron el caso de una madre afectada y sus dos hijos (hombre y mujer) y el padre de la mamá pudo haber estado afectado.⁴

Rosenbaum en 1977 junto con Victor A. Mackusick, tuvieron la oportunidad de conocer un caso de una madre y su hija con gigantismo cerebral, ambas presentaban erupción dental prematura.⁴

Zonana y colaboradores en 1982 tuvieron 3 casos familiares de transmisión hereditaria vertical, donde las mujeres y hombres presentaban la misma severidad de daños, además reportaron un caso de una madre e hijo afectados.⁴

Bale y colaboradores en 1985 reportaron un caso de Síndrome de Sotos en una madre y 2 hijas afectadas. Ellos sugirieron que bajo las instancias de aparentemente una herencia autosómica recesiva, podían ser ejemplos de una penetrancia incompleta, mosaicismo gonadal o heterogenicidad genética.⁴

Winship en 1985 describió una familia negra con un padre afectado y sus 4 hijos, de dos esposas diferentes. Kaneko en 1987 encontró defectos cardiovasculares congénitos en 5 de 10 pacientes con Síndrome de Sotos.⁴

Goldstein y colaboradores en 1988 describieron 2 niños sin relación familiar con macrocefalia, talla excesiva, estrabismo, hipotonía



muscular, retraso del desarrollo psicomotor. Cambios menores fueron observados en la madre de cada infante, por lo que sugirieron la herencia autosómica dominante del Síndrome de Sotos. Fryns en 1988 refirió casos de síndrome de la fragilidad del cromosoma X. Donde el Síndrome de Sotos había sido diagnosticado, sugirió que este desorden podía estar relacionado con el Síndrome de Sotos o con el retraso mental y el sobre crecimiento.⁴

Nance y colaboradores en 1990 describieron el caso de un bebé de 15 meses de edad con un neuroblastoma paraespinal.⁴

Coles y Hudghes en 1990 estudiaron que las desventajas del Síndrome de Sotos son algunas de las que ya se mencionaron previamente y tienden a mejorar con la edad. Lo cual hace que la identificación de los adultos sea difícil.⁴

Shrander y Stumpel en 1990 estudiaron el caso de un niño de 6 años con Síndrome de Sotos, donde aparece una translocación aparentemente balanceada (3,6) (p:21;p:21). Ellos sugirieron que el gene autosómico dominante para el Síndrome de Sotos tiene posibilidad de estar alojado en cualquiera de las dos ubicaciones 3p21 y 6.p21.⁴

En 1994, los cuatro principales criterios de diagnóstico fueron establecidos por Cole y Hughes y se basaron con el apoyo de 41 casos típicos: de aumento en la talla, la edad ósea es avanzada, macrocefalia facies características y dificultades de aprendizaje. Este criterio clínico permaneció como la piedra angular para el diagnóstico del síndrome hasta 2002. Kurotaki y colaboradores reportaron un caso de una mutación de novo implicado en la translocación (5,8), (q35; q 24) e Imazumi y colaboradores identificaron microdeleciones relacionadas al gene NSD1 y mutaciones truncantes intragénicas en algunos casos



esporádicos de Síndrome de Sotos, lo que demostró la influencia directa del gene NSD1 ^{1,5,6}

La reciente identificación de las mutaciones en el gene NSD1 y las deleciones en el cromosoma 5q35 permitió la revaluación de los factores. En 2005 Tatoon-Brown y el Consorcio de Colaboración de Crecimiento de la Niñez revisaron las características clínicas de 239 pacientes con Síndrome de Sotos con alteraciones en el gene NSD1, donde confirmaron que las condiciones de sobre crecimiento (incluyendo la estatura y el diámetro occipitofrontal), el dimorfismo facial y las dificultades de aprendizaje estaban presentes en el 90% de los individuos NSD1 positivo. Con características asociadas con macrocefalia, edad ósea avanzada, ictericia neonatal e hipotonía, convulsiones, escoliosis, defectos cardíacos y anomalías genitourinarias. ¹

Por más de cuarenta años la descripción de este síndrome se realizó de manera subjetiva y estaba basada en las características fenotípicas de los pacientes, mientras que las alteraciones a nivel sistémico no habían sido clasificadas.

POSIBLE VINCULACIÓN LAS RADIACIONES EMITIDAS POR LAS BOMBAS ATÓMICAS DETONADAS EN HIROSHIMA Y NAGASAKI.

Al término de la Primera Guerra Mundial los países que intervendrían mas tarde en la Segunda Guerra Mundial, ya estaban haciendo experimentos nucleares, para desarrollar un prototipo de arma nuclear que podrían utilizar más tarde. ^{7,8}

La posible vinculación del Síndrome de Sotos con el término de la Segunda Guerra Mundial fueron los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki el 6 y 9 de agosto de 1945, considerados mundialmente



como un acto de agresión inhumana por parte de las fuerzas armadas de los Estados Unidos por órdenes del presidente Harry Truman, se manifestaron malformaciones congénitas como: defectos en las válvulas cardíacas, riñones enquistados, macrocefalia. El síndrome fue descrito por Juan Sotos en 1964.

Los pacientes de nacionalidad Japonesa con Síndrome de Sotos en un alto porcentaje presentan deleciones en el cromosoma 5 q35. Cabe mencionar que los pacientes de otras nacionalidades el Síndrome de Sotos es atribuido a mutaciones en el gene NSD1 alojado en el cromosoma 5q35. ¹

Los materiales radiactivos contenidos en las bombas detonadas en Hiroshima y Nagasaki en 1945, fueron uranio 237 y plutonio, a consecuencia de la radiación emitida por estos elementos, se estima que hacia finales de 1945, las bombas habían matado a 140.000 personas en Hiroshima y 80.000 en Nagasaki, aunque sólo la mitad había fallecido en los días posteriores a los bombardeos. Entre las víctimas, del 15 al 20% murieron por lesiones o enfermedades atribuidas al envenenamiento por radiación. Se presentaron casos de leucemia y distintos tipos de cáncer en sobrevivientes al bombardeo. ⁸



Fig. 2 Nube de hongo sobre Hiroshima después de haber detonado la bomba Little boy⁸

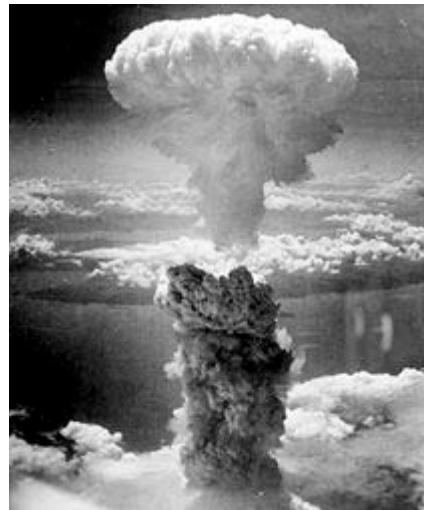


Fig. 3 La nube de hongo creada por la bomba Fat Man como resultado de la explosión nuclear sobre Nagasaki.⁸

La era atómica fue una expresión usada durante un tiempo en la década de 1950, en la que se creía que las fuentes de energía del futuro serían nucleares. Había un sentimiento general de que todo usaría energía nuclear de alguna clase.

México cuenta con un reactor nuclear en Laguna Verde que funciona con uranio 235, fue conectado a la electricidad en 1989, por lo cual Veracruz y algunos estados cercanos pueden ser una zona de riesgo.

Las manifestaciones sistémicas de los pacientes con Síndrome de Sotos pueden ser consecuencia del mal manejo del uranio y el plutonio.



Fig. 4 Reactor Nuclear Laguna Verde⁹



CAPITULO 1: ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO.

1. ADN EN HUMANOS

El ADN (ácido desoxirribonucleico) contiene la información determinante de las proteínas estructurales reguladoras, así como de los factores que intervienen en los procesos de reproducción, crecimiento, desarrollo y diferenciación celular.¹⁰

Químicamente los ácidos nucleicos, denominados así por la reacción ácida que dan al suspenderse en agua, y porque se encontraron por primera vez en los núcleos de las células, son moléculas muy grandes formadas por una secuencia de polinucleótidos. Estas unidades están constituidas por bases nitrogenadas azúcares y fosfatos.^{10,11}

De la unión de una base nitrogenada y un azúcar se origina un nucleósido y si se le agrega un fosfato se convierte en nucleótido.

La estructura molecular del ADN consta de una escalera en doble espiral en la cual los peldaños están conformados por uniones entre las cuatro bases nitrogenadas, adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G), la adenina siempre se une a la timina, mediante dos uniones o puentes de hidrógeno y la citosina a la guanina mediante tres puentes de hidrógeno.¹¹

La secuencia variable de las 4 bases nitrogenadas a lo largo de la cadena de ADN es el fundamento de la información genética y sus posibles variaciones casi infinitas, ya que cada una de nuestras células contiene cerca de 3,000 millones de bases nitrogenadas.¹¹

El material genético al reproducirse pasa la información genética a la siguiente generación. Cuando la célula se divide los cromosomas se duplican y entonces toda la escalera del ADN se abre en dos por el centro como si fuera una cremallera, todas las adeninas se separan de las timinas y las citosinas de las guaninas y enseguida sobre cada mitad de la escalera se forma una nueva mitad; las antiguas adeninas se unen a las nuevas timinas recién formadas y las antiguas guaninas se unen a las nuevas citosinas y al final se formaron completamente dos escaleras de ADN. ¹¹

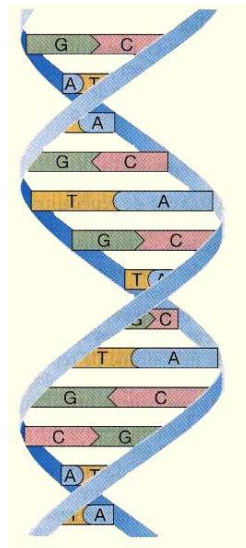


Fig. 5 ADN doble hélice unión de bases nitrogenadas ¹²

En las células eucariotas, el ADN se encuentra principalmente en el núcleo, dentro de los cromosomas y en las mitocondrias.

En las células somáticas, se encuentran 46 cromosomas en forma de 23 pares de homólogos (dotación diploide 2n); 22 pares son autosomas y un par de gonosomas o cromosomas sexuales.¹⁰

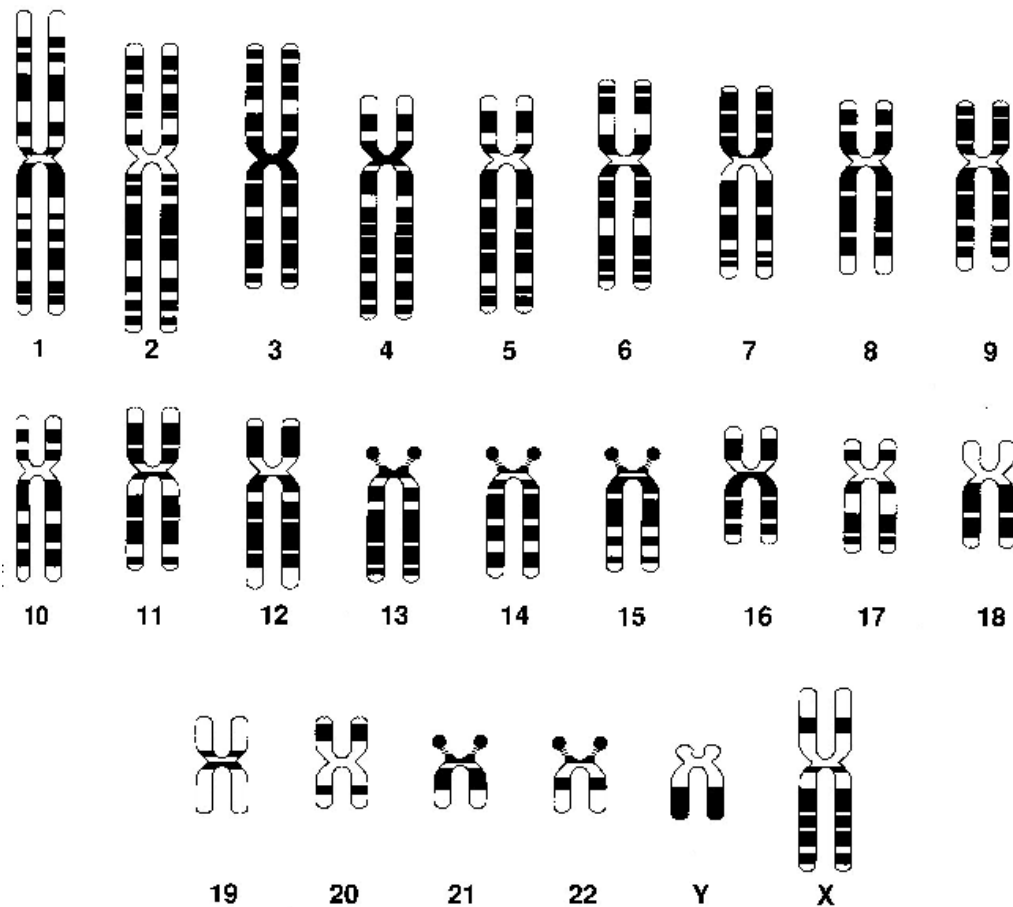


Fig. 6 esquema de cariotipo humano normal¹³



2. GENERALIDADES DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Clásicamente las enfermedades por la alteración de la información genéticas se dividen en:

a) ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Son secundarias a la carencia, el exceso o la configuración anormal de uno o más cromosomas, produciendo material genético deficiente o excesivo que afecta a muchos genes. Son relativamente frecuentes.¹¹

b) ALTERACIONES GENÉTICAS (MONOGÉNICAS O MENDELIANAS).

Se producen por la mutación de un único gene. Su prevalencia global al nacimiento es de 1%. Estas enfermedades presentan un patrón de herencia simple o mendeliano que se clasifica en autosómico dominante por ejemplo: (acondroplasia, neurofibromatosis I, esclerosis tuberosa, entre otras), autosómico recesivo por ejemplo: (fibrosis quística, fenilcetonuria, atrofia muscular espinal, etc.) y ligado al cromosoma X por ejemplo: (distrofia muscular de Duchenne o las hemofilias).¹⁰

La alteración bioquímica básica de estas enfermedades reside en defectos de una gran variedad de proteínas, como: enzimas, receptores, proteínas de transporte, hormonas, inmunoglobulinas, factores de coagulación, de transcripción o colágeno.¹⁴



El concepto tradicional de enfermedad monogénica asume la estabilidad de las mutaciones, la transmisión de un alelo de cada progenitor para un determinado locus autosómico, la misma expresión de ambos alelos en un locus autosómico y la transmisión al azar de cualquier alelo a la descendencia. ¹¹

c) ALTERACIONES MULTIFACTORIALES.

Resultado de la interacción de múltiples genes y factores exógenos ambientales. Los defectos congénitos (labio y paladar hendido, fisura palatina, espina bífida, cardiopatía congénita) y las típicas enfermedades crónicas (diabetes mellitus, enfermedad coronaria, hipertensión esencial) están en este grupo. ^{10, 15, 16}

La existencia de una gran proporción de genes con alelos polimórficos sugiere una respuesta diferente de cada uno de ellos a distintos factores ambientales. Hasta ahora, el complejo mayor de histocompatibilidad, situado en el brazo corto del cromosoma 6 y formado por distintos loci (A, B, DR, DQ, y DP), es el que está más frecuentemente asociado a la predisposición a ciertas enfermedades. ¹⁰

Esta clasificación, aunque útil para aproximarnos a la etiopatogenia, diagnóstico y consejo genético de cada uno de los tipos de enfermedad, es una simplificación de la realidad.

Por ejemplo, existen deleciones cromosómicas pequeñas que causan síndromes de genes contiguos con la presencia simultánea de múltiples enfermedades monogénicas. ¹⁰



3. CAMBIOS EN EL ADN.

No todos los cambios del ADN son patogénicos. Las enfermedades genéticas están producidas por mutaciones genómicas.

1. DIVERSIDAD GENETICA

Comparando dos genomas humanos escogidos al azar, existe una enorme variación normal entre sus secuencias de ADN. Se producen cambios en una de cada 100-200 pares de bases del genoma.¹⁰

Estos cambios pueden producirse en las regiones codificantes (exones) dando lugar a múltiples variaciones múltiples de un gen (alelos) en un locus determinado que originan varias formas de la misma proteína.¹⁰

Los diferentes alelos derivan de los cambios producidos durante la evolución, generalmente de dos bases, a partir de un único alelo precursor.¹⁰

En la mayoría de casos, suele ser un cambio neutral, que no afecta al aminoácido y, por tanto, no altera la proteína.

El concepto de polimorfismo genético se refiere a la existencia de múltiples alelos en un locus, donde al menos dos alelos se presentan con una frecuencia mayor del 1%.¹⁰

Los polimorfismos del ADN ocurren con mayor frecuencia fuera de las regiones codificantes y en regiones del genoma con efecto nulo o escaso en la expresión génica.



Además de los cambios de una sólo base, los polimorfismos pueden consistir en inserciones, deleciones y variaciones en el número de secuencias repetitivas.¹⁰

2. MUTACIONES

Se considera mutación a cualquier cambio permanente del ADN. No todos los cambios en el ADN son necesariamente patogénicos. Existen cambios que no provocan efecto fenotípico manifiesto o que alteran el fenotipo sin afectar la susceptibilidad a la enfermedad (diferencias en la talla, el color del pelo, etc.).

Otros, sin embargo, pueden contribuir de forma menor en el proceso de la enfermedad (como en las enfermedades multifactoriales) o ser causantes directos de la misma (como en las enfermedades monogénicas).¹⁴

a) Mutaciones cromosómicas: incluyen grandes alteraciones del tipo de deleciones, duplicaciones o translocaciones de una porción de un cromosoma a otro.¹⁴

Son menos frecuentes y se estima una mutación de este tipo por cada 1.700 divisiones celulares.

b) Mutaciones genómicas: las más frecuentes, que provocan aneuploidias como triploidia (donde existe una tercera copia de la constitución cromosómica completa) o trisomías.^{10, 14}

Se producen por mala segregación cromosómica durante la división celular y aumenta su frecuencia a medida que avanza la edad materna. Se calcula un suceso de mala segregación por cada 25-50 divisiones meióticas, aunque la frecuencia puede ser



mayor y no registrarse por ser incompatible con la vida en fases precoces tras la concepción.^{10, 14}

c) Mutaciones génicas: Hereditarias; en su mayoría son compatibles con la vida y con una reproducción normal. Se originan por errores en el proceso normal de la replicación del ADN o por mutágenos que inducen cambios de bases.¹⁴

Las mutaciones génicas pueden ser de varios tipos:

a) Cambios de base o mutaciones puntuales: Cuando se produce un cambio de base en una determinada posición, es posible que se cambie el codón pero codificando el mismo aminoácido (mutación silente, que ocurre en el 23% de los casos), que se incorpore un aminoácido distinto del original (mutación de sentido equivocado, comprende el 73% de los cambios en las regiones codificantes) o que este cambio codifique un codón de parada o stop (mutaciones sin sentido, que acontecen en el 4% de los casos aproximadamente).¹¹

b) Deleciones/Inserciones. Si estas alteraciones son múltiplo de tres bases (cada tres nucleótidos codifican para un aminoácido) la proteína resultante tendrá un número de residuos menor en el caso de deleciones o mayor en el de inserciones. Si no es múltiplo de tres, la pauta de lectura cambiará y los aminoácidos variarán a partir de ese punto.¹¹

c) Inversiones /Duplicaciones La mayoría de inversiones se dan en las células germinales masculinas. Las duplicaciones pueden ser de todo el gene o sólo exones y se suelen producir por



entrecruzamiento desigual entre homólogos en la división celular.¹⁰

d) Mutaciones por expansión de repeticiones de trinucleótidos. La inestabilidad de ciertas repeticiones de trinucleótidos y su expansión en determinados genes puede causar enfermedades hereditarias, como: síndrome de X frágil, distrofia miotónica, atrofia muscular espinobulbar, enfermedad de Huntington o ataxia espinocerebelosa, entre otras. La repetición de tripletes es polimórfica en la población.¹⁰

Tipos de herencia:

Las enfermedades hereditarias son un conjunto de enfermedades genéticas caracterizadas por transmitirse de generación en generación, es decir de padres a hijos, en la descendencia y que se puede o no manifestar en algún momento de sus vidas.¹⁴

No debe confundirse enfermedad hereditaria con:

Enfermedad congénita: es aquella enfermedad que se adquiere con el nacimiento y se manifiesta desde el mismo. Puede ser producida por un trastorno durante el desarrollo embrionario o durante el parto.¹³

a) Enfermedad genética: es aquella enfermedad producida por alteraciones en el ADN, pero que no tiene por qué haberse adquirido de los progenitores; así ocurre, por ejemplo, con la mayoría de los cánceres.¹⁴

b) Enfermedad autosómica dominante. Sólo se necesita una copia mutada del gene para que la persona esté afectada por una enfermedad autosómica dominante. Normalmente uno de los dos progenitores de una persona afectada padece la enfermedad y estos progenitores tienen un 50% de probabilidad de transmitir el gen mutado a su descendencia, que padecerá la enfermedad.¹⁴

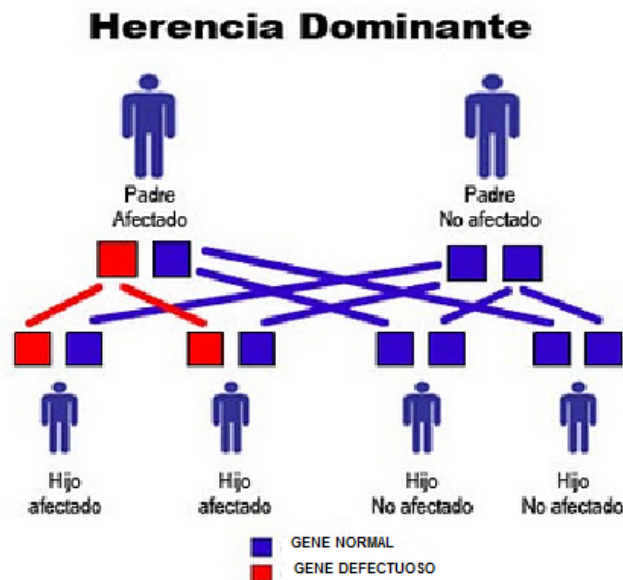


Fig. 7 Cada hijo tendrá el 50 % de probabilidades de heredar la enfermedad genética, sin importar su género.¹⁷

c) Enfermedad autosómica recesiva. Para que la enfermedad se manifieste, se necesitan dos copias del gene mutado en el genoma de la persona afectada, cuyos padres normalmente no padecen la enfermedad, pero portan cada uno una sola copia del gen mutado, por lo que pueden transmitirlo a la descendencia. La probabilidad de tener un hijo afectado por una enfermedad autosómica recesiva entre dos personas portadoras de una sola copia del gen mutado (que no manifiestan la enfermedad) es de un 25%.¹⁴

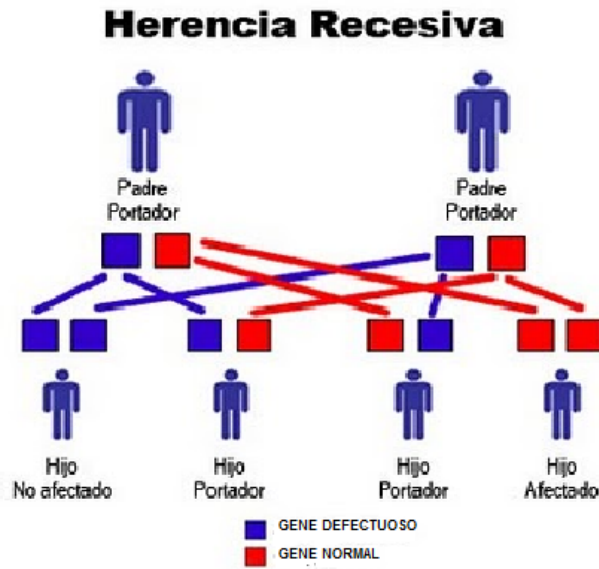


Fig. 8 Cada hijo concebido tendrá un 25 % de probabilidad de ser completamente sano, un 50 % de ser portador y un 25 % de probabilidades de ser afectado por la enfermedad, sin importar el género.¹⁷

d) Enfermedad ligada al cromosoma X. El gene mutado se localiza en el cromosoma X. Estas enfermedades pueden transmitirse a su vez de forma dominante o recesiva.

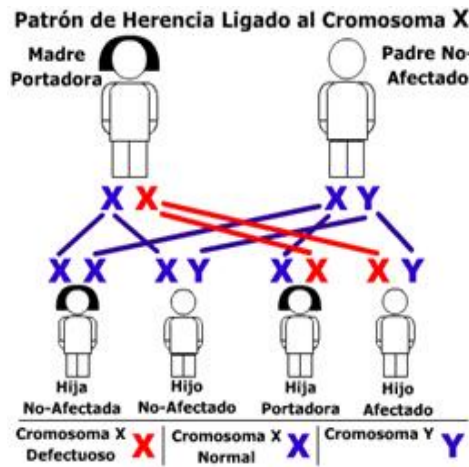


Fig. 8 Cada hijo que conciba una madre portadora tendrá un 50% de probabilidades de ser portadora genética en el caso de ser mujer y un 50% de probabilidades de estar afectado en el caso de ser varón.¹⁷

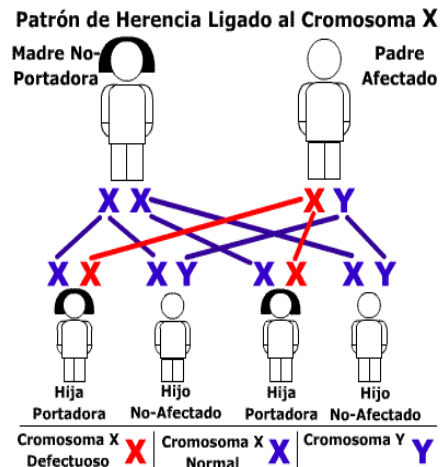


Fig. 9 Toda hija que conciba un padre afectado por una enfermedad en el cromosoma X, será portadora genética. Mientras todo hijo varón que conciba será totalmente sano.¹⁷



CAPITULO 2. SÍNDROME DE SOTOS GENERALIDADES

1. DEFINICION

El Síndrome de Sotos es un síndrome genético que se manifiesta como un conjunto de alteraciones neurológicas, cardiovasculares, gástricas, ortopédicas donde el aumento de talla es muy evidente desde el nacimiento hasta la pubertad, el diámetro occipitofrontal, las manos y los pies son más grandes de lo normal. Este padecimiento está vinculado a ciertas mutaciones que ocurren en el gene NSD1 y a deleciones en el cromosoma 5q35.

1,2,18,19,20,21,22,23,24

2. SÍNDROME DE SOTOS.

Su prevalencia es desconocida pero se estima que es 1:10000 a 1:50000 nacimientos ^{5,25}

Hasta la fecha no se ha encontrado algún mediador químico que inhiba la acción de la hormona del crecimiento. ¹

No se conoce la esperanza de vida de los pacientes existe un caso reportado de una señora que se cree es la más longeva que tiene Síndrome de Sotos, tiene 64 años de edad, tuvo insuficiencia renal y recibió un transplante de riñón a los 63 años, recientemente el dermatólogo le detecto carcinoma baso celular y de las células escamosas, debido a la exposición solar que ha tenido a lo largo de su vida.²⁶



Fig. 10 fotografía de la paciente que se cree es la
más longeva con Síndrome de Sotos.²⁶

Se puede sospechar de la presencia del síndrome en la semana 18 de gestación, ya que los ventrículos cerebrales presentan dilatación.²⁷ Puede diagnosticarse después del nacimiento del bebé, debido a la talla excesiva y al aumento del diámetro occipitofrontal además de que pueden estar presentes: la edad ósea avanzada así como complicaciones neonatales como hipotonía muscular, dificultad para comer y facies de Gestalt^{1, 20}

Otras anomalías que se observan son: escoliosis, malformaciones cardiovasculares como: defectos del septo atrial, defectos del septo ventricular, regurgitación de la válvula mitral, prolapso de la válvula mitral, defectos del septo ventricular con defectos del septo atrial y defecto del septo atrial con prolapso de la válvula mitral.^{18, 28}

Malformaciones del aparato genitourinario como: hipospadias y criptorquidismo, riñones bífidos, dobles o ausentes, reflujo



vesicoureterico. Existen casos de pacientes con riñones poliquisticos y anomalías genitourinarias como hipospadias y criptorquidismo, están presentes en el 15% de los niños con anomalías en el gene NSD1.¹

En algunos casos se presentan: infecciones laringotraquebronquiales, episodios de bronquitis recurrente infantil y apnea del sueño.¹

Neurológicamente se presentan convulsiones y reflejos tendinosos rápidos. También hay presencia de variable retraso psicomotor.^{1,6}

A pesar de que muchos casos son esporádicos, algunos reportes de herencia autosómica dominante se han descrito.¹⁸

La atención médica de estos pacientes es obligadamente multidisciplinaria por las diferentes manifestaciones sistémicas que presentan, durante el periodo neonatal las terapias son sobre todo sintomáticas. Incluyendo fototerapia en caso de ictericia neonatal, el tratamiento de dificultades de alimentación, reflujo gastroesofágico, así como la detección y el tratamiento de la hipoglucemia.^{1,28}

Generalmente el embarazo es normal, a pesar de que en algunos casos puede haber toxemia o preclamsia. Es decir la edad gestacional es normal (39 semanas) pero los bebes son más largos de lo que corresponde a su edad gestacional.¹

En la niñez el crecimiento es pronunciado en el primer año de vida, donde después se estabiliza con el peso entre los 2 a 6 años.^{1,28}

El seguimiento pediátrico es importante durante el primer año de vida para permitir la detección y el manejo de complicaciones clínicas como la escoliosis y las convulsiones febriles.¹

Es conveniente contar con un adecuado programa de rehabilitación psicológica y educacional con terapia de lenguaje y juegos de



estimulación motora, porque juegan un papel fundamental en el desarrollo de los pacientes.

Es difícil predecir la estatura, pero el crecimiento parece normalizarse después de la pubertad.¹

El diámetro occipitofrontal está aumentado en la mayoría de los pacientes con el Síndrome de Sotos, la estatura en la edad adulta tiende a normalizarse, sin embargo la dolicocefalia que presentan persiste.^{5,19, 29}

Otras alteraciones que se presentan con menos frecuencia son: glaucoma, vertebra plana, cifoescoliosis, uñas quebradizas, sindactilia, megacolon funcional.³⁰

Cohen hizo una revisión de las neoplasias reportadas en el síndrome de Sotos, estudios retrospectivos sugieren una frecuencia tumoral de 3.9 % entre los tumores que se presentan están: tumor de Wilms, carcinoma hepatocelular, neuroblastoma, carcinoma epidermoide vaginal, carcinoma de las células pequeñas del pulmón, teratoma sacrocoxígeo, granuloma mandibular de células gigantes, la leucemia linfocítica aguda y los linfomas son las más frecuentes^{5,6,30}

3. ETIOLOGÍA

No está claro lo que determina la variabilidad clínica del Síndrome de Sotos tal vez, el ambiente intrauterino, polimorfismos funcionales que interactúan con el gene NSD1 o la regulación genética del gene NSD1 pueden estar implicados.²⁸

Se desconoce la causa del Síndrome de Sotos, pero se sabe que está relacionado a mutaciones en el gene NSD1 en su mayoría en los pacientes europeos o de origen no japonés, mientras que en los

japoneses la mayoría de los casos están relacionados a deleciones en el cromosoma 5q35 (lugar donde se alberga el gene NSD1).^{5, 31}

4. SINONIMIA

El Síndrome de Sotos también es conocido como gigantismo craneal.¹

5. MANIFESTACIONES CLINICAS Y RADIOGRAFICAS

La edad ósea es avanzada en el 74 % de los casos. Las radiografías de las manos son útiles para establecer perfiles metacarpales.¹



Fig. 11 Radiografía metacarpal de una niña de 1 año y 8 meses.³²



Fig.12 Radiografía metacarpal de una paciente de 11 meses de edad con edad ósea avanzada de 4 años.³⁰

6. FACIES Y APARIENCIA EN GENERAL

a) CRANEO Y CARA

Los signos craneofaciales en su mayoría son distintivos entre el primer año de vida y los 6 años de edad. Se han publicado casos de craneosinostosis por fusión prematura de las suturas lamboidal y coronal.^{1,20}

En estos pacientes se encuentra aumentado el diámetro occipitofrontal, las manifestaciones craneofaciales reportadas son: dolicocefalia, fisuras palpebrales marcadas de inclinación baja, orejas de implantación baja nariz pequeña. La línea del nacimiento capilar se encuentra retrocedida.^{1,21,30,33}

El abombamiento frontal inicial del nacimiento se hace menos evidente en la edad adulta, la mandíbula y el mentón se acentúan.²⁶

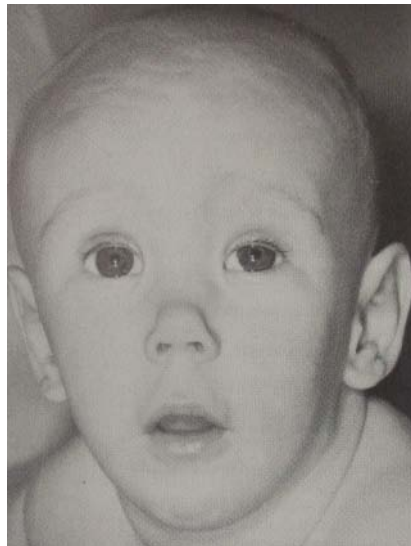


Fig.13 niña de 6 meses de edad con facie característica.³⁰

b) COLUMNA VERTEBRAL

Se han encontrado algunos casos de escoliosis y espina bífida, no se tiene un porcentaje de los casos con esta alteración ^{1, 28,34}



Fig. 14 en la figura izquierda se muestra una columna con escoliosis y en la derecha una columna normal. ³⁵

c) LOS PIES Y LAS MANOS

Son grandes, al igual que la cabeza en proporción al resto del cuerpo. En algunos casos puede haber manifestación de pie plano. ^{1,2,20,28}

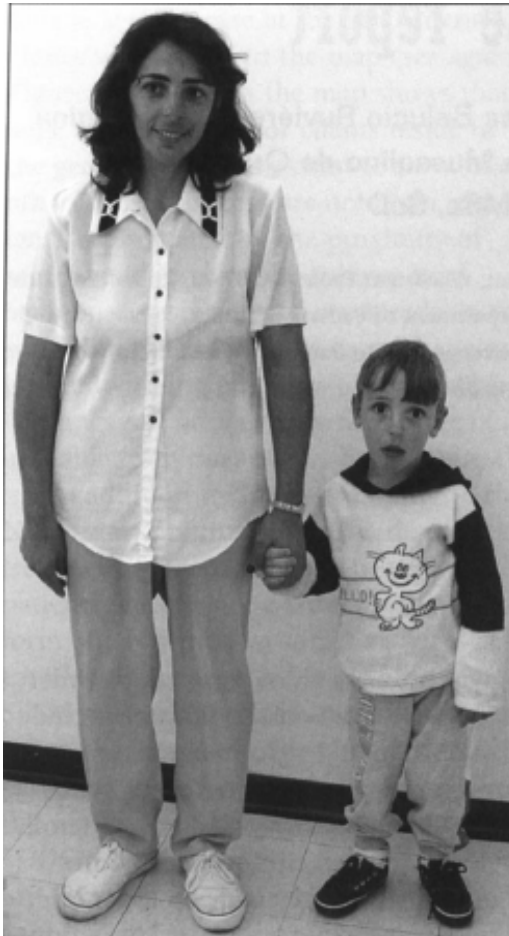


Fig.15 nótese el tamaño de la cabeza de los pacientes así como el de las manos y los pies. ²



7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El Síndrome de Sotos pertenece a un grupo de síndromes vinculados al aumento de la talla pre y post natal y edad ósea avanzada.

Dentro de las entidades que pueden ser consideradas para establecer el diagnóstico diferencial del Síndrome de Sotos son: el Síndrome de Weaver, el Síndrome de Beckwith Wiedemann, el Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, El Síndrome de fragilidad del cromosoma X, El Síndrome de Banayan-Zonana, mutaciones PTEN (gen de la supresión tumoral) El Síndrome de Nevo, La Neurofibromatosis 1, El Síndrome de Marshall Smith, El Síndrome de Marfan, la Homocistinuria y la Acromegalia.¹

SÍNDROME DE WEAVER

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque también puede transmitirse de padres a hijos. El peso aproximado al nacimiento es de 4.7 kg y la talla es de 56 cm, pueden manifestar leve hipertonia o hipotonia muscular. El desarrollo motor puede estar retrasado en forma leve o moderada. Entre sus manifestaciones clínicas están: la dificultad para deglutir y respirar y la atrofia cerebral.³⁰

Las manifestaciones craneofaciales son: macrocefalia, frente ancha, orejas largas, hipertelorismo, puente nasal deprimido, leve asimetría craneofacial, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba o hacia abajo, estrabismo, bóveda del paladar alta, filtrum largo.³⁰

En cuanto al esqueleto pueden tener anomalías en la columna vertebral, edad ósea avanzada y deformidades en los pies.³⁰



Fig. 16 nótese que la frente es amplia. Las orejas grandes, hipertelorsimo y filtrum largo.³⁰



Fig. 17 nótese la frente amplia, hipertelorismo, orejas grandes, filtrum largo y micrognatia.³⁰

SÍNDROME DE BECKWITH WIEDEMANN

Está asociado a alteraciones en el cromosoma 11p15. La producción de hormona del crecimiento es normal. El gigantismo no siempre está presente en el nacimiento. Después de la pubertad estos pacientes miden aproximadamente 13.2 cm más que sus padres.³⁰

La edad ósea puede estar avanzada. Se presenta microcefalia leve, algunos casos de deficiencia mental, hipoglucemia en la infancia, convulsiones, inteligencia normal, hepatomegalia, cardiomegalia, pancreatomegalia. Pueden tener defectos de la pared abdominal: hernia umbilical u onfalocele.³⁰

Las manifestaciones craneobucodentales que se presentan son: anomalías en el oído externo e implantación baja de las orejas. Los ojos son grandes y prominentes, la lengua es grande y en algunas ocasiones se encuentra protruida, hay malformaciones renales y uretrales, estenosis pilórica y del ileón, hernia inguinal. Se da un caso

entre 2500 y 3000 nacimientos. Se han reportado casos de herencia autosómica dominante y también casos esporádicos.³⁰



Fig. 18 nótese la lengua larga y el onfalocele.³⁰

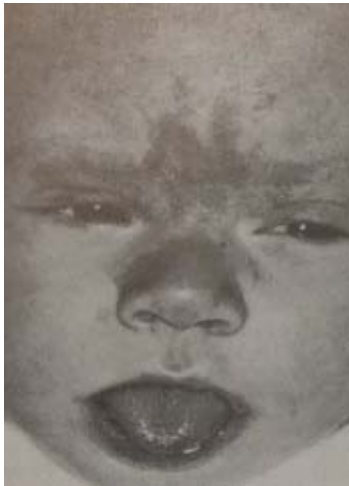


Fig. 19 nótese el nevo glabelar



Fig. 20 nótese la macroglosia.³⁰

SÍNDROME DE SIMPSON GOLABI BEHMEL.

Este síndrome tiene relación con el cromosoma X se caracteriza por mayor crecimiento pre y postnatal puede haber deficiencia mental³⁰

Sus manifestaciones craneofaciales son: nariz ancha, los labios son anchos, puede haber labio y paladar hendido.³⁰

Se presentan pigmentaciones periorales y palatales así como mal oclusión dental.³⁰

También pueden haber riñones quísticos, anomalías músculo esqueléticas, estrabismo y pectus excavatum.³⁰

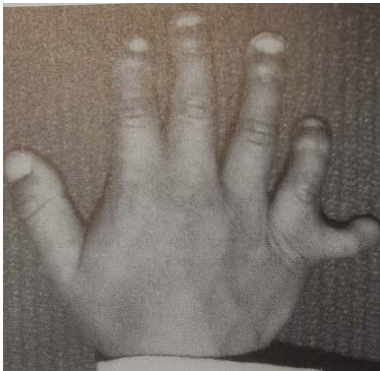


Fig. 21 hexodactilia de la mano derecha, leve sindactilia entre el segundo y tercer dedo.³⁰



Fig. 22 nótese el amplio puente nasal plano, la nariz es corta y respingada además la boca es grande.³⁰

SÍNDROME DE FRAGILIDAD DEL CROMOSOMA X:

También es conocido como Síndrome del cromosoma X ligado al retraso mental. La frecuencia de la fragilidad del cromosoma X está calculada de 1/4000 hombres y 1/8000 mujeres. La prevalencia entre los hombres mentalmente retardados y está calculada entre el 2% y 6

% de los casos. El peso al nacimiento suele ser elevado, la cabeza es grande y también se presenta dolicocefalia.³⁰

El tamaño de los pies y de las manos se encuentra reducido. Solo el 60% de los casos presentan retraso mental, macrorquidismo y facies características. Son de cara delgada y larga, la frente es alta, la longitud palpebral esta aumentada mientras que la distancia intercantal disminuida. Los tejidos son laxos, especialmente en los dedos pulgares, los metacarpos, las rodillas y los tobillos. En la boca la bóveda del paladar es alta y estrecha y hay asimetría en el diámetro de los dientes.³⁰



Fig. 23 nótese la cara larga y estrecha con la frente cuadrangular grande, y la parte media de la cara poco desarrollada, la base de la nariz amplia, el mentón es prominente y las orejas son grandes.³⁰

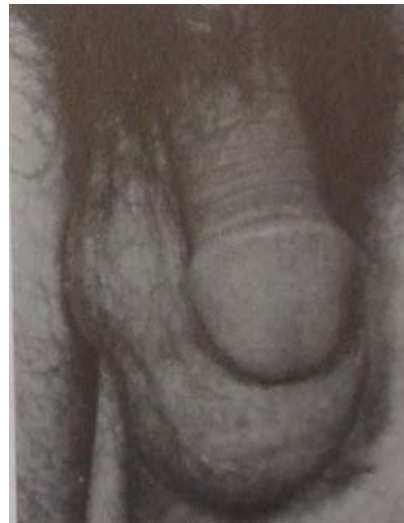


Fig. 24 nótese el macroquidismo testicular.³⁰

SÍNDROME DE BANAYAN-ZONANA:

Se transmite por herencia autosómica dominante, se han reportado más casos de hombres que de mujeres. El síndrome tiene alteraciones en el

cromosoma 10 q23 en un gene PTEN (de supresión tumoral, una fosfatasa dual). El peso al nacimiento es de 4 kilogramos, con una longitud arriba del 97 percentil. El crecimiento posnatal es menos acelerado.³⁰

El diámetro occipitofrontal esta aumentado, presentan hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales marcadas hacia abajo, estrabismo y ambliopía. Los hombres presentan manchas en el pene, que pueden aparecer en la pubertad, además de presencia de pólipos hamartomatosos en el colon.³⁰

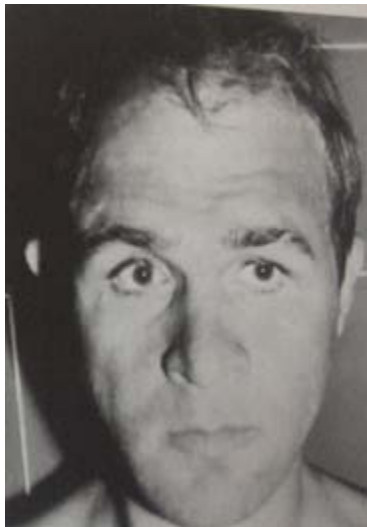


Figura 25 nótese la macrocefalia y la mandíbula prominente.³⁰



Figura: 26 nótese la presencia de pigmentaciones en el pene.³⁰

SÍNDROME DE NEVO:

Este síndrome fue observado por Nevo y Colaboradores en 1974 observaron el caso de tres hermanos entre una gran familia

consanguínea de Israel, mientras que Nevo y colaboradores pensaban que se trataba de un caso de gigantismo cerebral, Cohen señaló que se trataba de una variante y la denominó síndrome de Nevo. Las características del síndrome de Nevo son similares a las del síndrome de Sotos incluyendo el aumento de talla pre natal, la edad ósea es avanzada, dolicocefalia, las extremidades son largas, manifiestan torpeza y retraso psicomotor, edema generalizado al nacimiento, hipotonía muscular severa, contracturas del pie y de las muñecas y clinodactilia.³⁰



Fig. 27 niño de talla larga y con contracturas en las manos y los pies, nótese que las manos están inflamadas.³⁰



Fig. 28 niño de talla larga y con contracturas en las manos y los pies, nótese que las manos están inflamadas.³⁰

NEUROFIBROMATOSIS 1

Se da un caso entre 2500 y 3000 nacimientos, se transmite por herencia autosómica dominante, pueden existir casos esporádicos. Las manifestaciones pueden presentarse al nacimiento o a partir del segundo año de vida. Presentan: pseudoartrosis, coartación de la aorta rabdomiosarcoma, leucemia.³⁰

Durante el primer año de vida aparecen “manchas café con leche” y en la pubertad pecas axilares, y neurofibromas cutáneos (pubertad), en el diámetro occipitofrontal se encuentra muy aumentado en proporción al resto del cuerpo, donde el crecimiento es lento.³⁰

Intrabucalmente se pueden desarrollar neurofibromas, lesiones óseas y las papilas fungiformes de la lengua están alargadas.³⁰



Fig .29 nótese las “manchas café con leche.”³⁰

SÍNDROME DE MARSHALL SMITH

Los pacientes con el Síndrome de Marshall Smith tienen problemas respiratorios, deben de mantener su cabeza erecta debido a que tienen hipoplasia en la laringe, también manifiestan hipotonía muscular, retraso psicomotor, habla deficiente, insuficiencia en la hormona del crecimiento.³⁰

En los aspectos faciales característicos de este síndrome están:

La nariz pequeña con narinas antevertidas, la implantación de las orejas es baja, los ojos son prominentes (abultados), la mandíbula es pequeña, el paladar es alto, en algunos casos se presenta pérdida de la audición. La edad carpal y tarsal es mayor a la edad real. Las orbitas oculares son poco profundas. Los huesos largos son delgados y los huesos cortos son gruesos. En algunos casos presentan hernia umbilical.³⁰

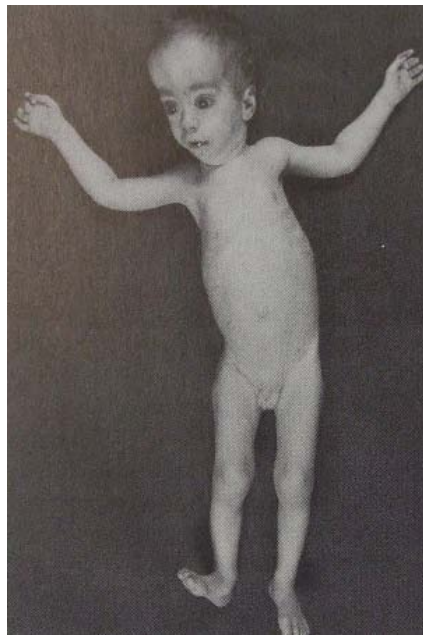


Fig. 30 nótese la frente prominente, cejas pobladas, abombamiento ocular.³⁰

SÍNDROME DE MARFAN

Causado por mutaciones del gene de la fibrilina 1. Estas personas tienden a ser altas y delgadas, con articulaciones flexibles. Tienen problemas cardiacos y en los vasos sanguíneos, tales como debilidad en la aorta o fugas en las válvulas cardíacas. También pueden tener problemas con los huesos, en los ojos puede manifestarse luxación del cristalino, la piel, el sistema nervioso y los pulmones, manifiestan pectus excavatum.³⁰

Sus brazos y sus piernas son relativamente largos. Su brazada es mayor que la talla. Tienen las manos grandes con dedos largos y sus articulaciones son laxas. Bucalmente tienen el paladar ojival y estrecho, los dientes tienden a estar apiñados son largos y estrechos y en ocasiones con mal oclusiones.³⁰

Son de cara larga con ojos profundos. También manifiestan retrognatia y dolicocefalia, es común el prognatismo mandibular y los senos maxilares son grandes.³⁰



Fig.31 facie característica: presentan enoftalmos, las figuras palpebrales son bajas marcadas, hipoplasia malar, maxila estrecha, retrognatia.³⁰



Fig. 32 Paciente con Síndrome de Marfan nótese la estatura excesiva y la presencia de pectus excavatum.³⁰

HOMOCISTINURIA :

Es causado por la insuficiencia de la cistationina, la esperanza de vida para estos pacientes es hasta los 50 años. Es una enfermedad autosómica recesiva.³⁰

Pueden presentar miopía, astigmatismo, cataratas, glaucoma, tienen aracnodactilia, pueden presentar genu valgo o genu varo. Sus huesos son alargados y delgados. Tienen el riesgo de presentar trombosis y embolismo en grandes o pequeños vasos. Tienen razgos marfanoides. El paladar es alto y estrecho, presentan apiñamiento dental. Manifiestan enrojecimiento malar.³⁰

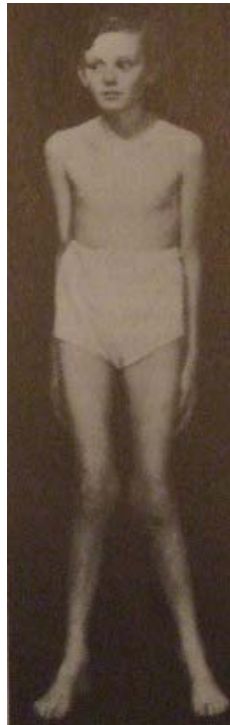


Fig. 33 paciente masculino con homocistinuria, de rasgos marfanoides y genu valgo. ³⁰

ACROMEGALIA:

Se presenta en aproximadamente 6 de cada 100.000 adultos. La producción excesiva de la hormona del crecimiento en los niños produce gigantismo y en el adulto acromegalia. La causa del aumento en la liberación de la hormona es, generalmente, un tumor no canceroso (benigno) de la hipófisis.

Presentan: Síndrome del túnel del carpo, disminución de la fuerza muscular (debilidad), fatiga fácil, agrandamiento de los huesos faciales, agrandamiento de los pies y agrandamiento de las manos, agrandamiento de las glándulas en la piel (glándulas sebáceas), prognatismo y de la macroglosia. ³⁰

Tienen estatura excesiva, sudoración excesiva, cefalalgia, dolor articular, su movimiento articular es limitado, manifiestan apnea del sueño, inflamación de las áreas óseas alrededor de las articulaciones, además hay engrosamiento cutáneo y se pueden presentar papilomas cutáneos. Como manifestación dental los dientes se encuentran muy espaciados. Los dedos de las manos y los pies están inflamados.^{30, 36}



Fig. 34 nótese que las manos están inflamadas³⁶

CAPITULO 3. GENE NSD1

1. GENE NSD1

El gene NSD1 se encuentra alojado en el cromosoma 5q35, codifica una proteína de 2696 aminoácidos, esta proteína es un factor transcripcional que puede actuar como un correpresor o un coactivador nuclear con el dominio ligando de unión de los diferentes receptores nucleares de hormonas y se expresa en el cerebro, hígado, riñón, musculo esquelético, timo y pulmón.^{1,19,29,31,33}

Las mutaciones y deleciones del gene NSD1 son responsables de la mayoría de los casos de Síndrome de Sotos, existen casos raros de otras aberraciones cromosómicas asociadas con el crecimiento excesivo y algunas mutaciones de novo son reportadas, donde se incluye una aparentemente translocación balanceada en los cromosomas (3;6)(p21;21) y una translocación Robertsoniana (15q;15q)(qter p11,q12,q13) con una deleción de 15q12,o q 13.^{1,29}

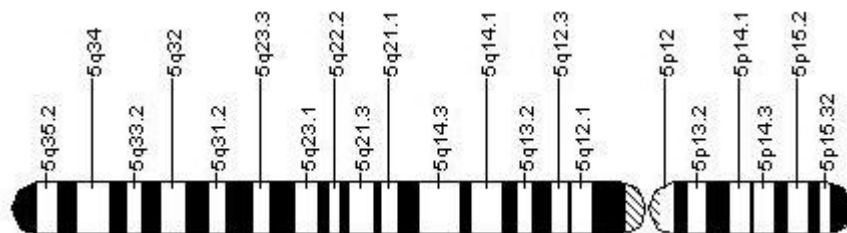


Fig. 35 Esquema del cromosoma 5, las alteraciones están en el brazo largo en el segmento 35.³⁷

Contiene por lo menos 12 dominios funcionales que incluyen por lo menos dos dominios funcionales de interacción NID^{-L} y NID^{+L} , dos dominios prolina-triptófano- triptófano- prolina, 5 homeo dominios de planta y un dominio SET (su var) 3-9 cerca del dominio zester del tritorax.^{1,15, 20, 31, 28}

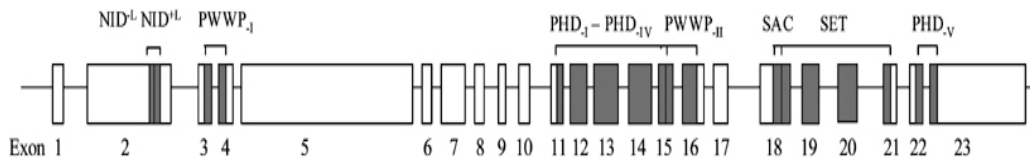


Fig. 34 representación esquemática del gene NSD1.²⁸

Lo que más distingue a estos dominios son el SET asociado al SAC (SET vinculado al cys rich) que se encuentran en la histonmetiltransferasa regulando los estados de la cromatina.^{1, 20, 31, 28,38}

Los dominios PHD (dedos de zinc) se encuentran en las proteínas que regulan el estado de la cromatina.¹

Los PWWP se implican en las interacciones proteína- proteína que se encuentran en la metiltransferasa. Los receptores nucleares NID^{-L} y NID^{+L} son típicos de los que se encuentran en los correpresores o coactivadores. La presencia de estos dominios característicos ha permitido sugerir que el gene NSD1 es una histonmetiltransferasa, que actúa como un factor intermediario de transcripción capaz de influir positiva y negativamente la transcripción dependiendo del contexto celular del que se trate.^{1, 38}

Imazumi y colaboradores en 2002 identificaron microdeleciones en el gene NSD1, así como mutaciones truncantes intragénicas en algunos



casos esporádicos de Síndrome de Sotos, lo que demostró su participación en el Síndrome.^{2,31}

Piccione y colaboradores reportaron un caso de un paciente con Síndrome de Sotos que tenía una delección en el gene NSD1 en el exón 14. La delección abarcó el dominio PHDIII que es una zona crítica de la regulación de cromatina. El paciente a los 4 años, tenía una edad ósea de un paciente de 8 años, pesaba 30 kg y media 1 metro con 21 centímetros, en la resonancia magnética intracraneal se observó dilatación ventricular.⁶

Fagali y colaboradores encontraron delecciones asociadas a alteraciones neurológicas y cardiovasculares. En un paciente con delección completa del gene NSD1 y del gene FGFR⁴ que manifestó retraso psicomotor y trastornos de conducta, además presentó defecto del septo atrial y foramen oval patente. Mientras que el paciente dos manifestó un defecto en el septo auricular y tenía una delección completa del gen FGFR⁴ y una delección hasta el exón 17 del gen NSD1.¹⁹

Miyake y colaboradores estudiaron 20 familias y vieron que en 18 de 20 familias la microdelección en el cromosoma 5q35 era de origen paterno.²¹

Tatoon Brown y colaboradores hicieron un estudio a 266 personas con mutaciones intragénicas en el gene NSD1 o microdelecciones en el cromosoma 5q35, las microdelecciones truncantes ocurrieron a lo largo del gene NSD1, mientras que las mutaciones patogénicas solo sucedieron en los dominios funcionales. De las 266 personas en 233 habían 180 mutaciones intragénicas diferentes y las otras 33 tenían microdelecciones en el cromosoma 5q35. De todas las mutaciones encontradas 11 estaban dirigidas a los residuos de cistidina e histidina,



el rango de la deleción era 3pb en el dominio funcional PHD. Además encontraron 7 mutaciones sin sentido y un caso de gemelos monocigotos con deleción del cromosoma 5q35.^{19,28}

Visser y colaboradores llevaron a cabo un esquema de escaneo en 10 pacientes con una deleción común para detectar segmentos de repetición bajo copia, estos eran negativos para los puntos calientes de SOS.²³

Los fragmentos de deleción unión se analizaron en comparación de la estabilidad del ADN dúplex y su estabilidad con la región de los elementos SMARS.²³

Mapearon un punto de ruptura en cuatro pacientes con Síndrome de Sotos, dos con una deleción del cromosoma materno. Estos puntos estaban localizados a una distancia de ~46 kb, ~9.6 kb, ~27.2kb teloméricos a los puntos calientes se les confinaron 164pb, 46pb y 154 pb respectivamente. Dos de las regiones fueron mapeadas con elementos alu (secuencias repetidas cortas y dispersas de DNA, que se encuentran en las zonas mas ricas en genes activos), todos los elementos de entrecruzamiento ocurrieron en zonas próximas o en una zona de ADN altamente inestable, con una alta probabilidad de elementos SMARS.²³

Los puntos calientes del Síndrome de Sotos y otros puntos calientes de desórdenes genómicos en recombinación fueron mapeados en las zonas estables de ADN helicoidales.²³

Las deleciones comunes en el Síndrome de Sotos son atribuidas a una recombinación homóloga no alélica situada entre los elementos de repetición bajo copia y se supone que la



localización de estos puntos de ruptura es de baja recurrencia en los pacientes con Síndrome de Sotos.²³

Tatton Brown y colaboradores en un estudio vieron que los individuos con microdeleciones en el cromosoma 5q35 tenían discapacidades de aprendizaje más graves. Además de que encontraron 2 casos de nefrocalcinosis en pacientes con microdelección en el cromosoma 5q35.²⁸

Tatton- Brown y colaboradores también reportaron que hubo una tendencia hacia más anomalías cardiovasculares en individuos con microdeleciones en el cromosoma 5q 35.²⁸

Dentro de las mutaciones en el gene NSD1 Se encuentran mutaciones truncantes, sin sentido, deleciones parciales y microdeleciones. Las mutaciones truncantes son el resultado de pequeñas inserciones o deleciones de nucleótidos o en el sitio de empalme que son el resultado de codones de parada prematura o sustituciones de base que generan codones de parada (mutaciones sin sentido)³⁸

No existe una correlación entre la posición de la mutación y el fenotipo clínico, la variabilidad clínica es muy amplia, los casos con mutaciones idénticas suelen tener diferentes manifestaciones clínicas.³⁸

Kamimura y colaboradores identificaron 3 mutaciones de novo intragénicas, estudiaron 22 exones de 23 de la región codificante del gene NSD1 (región del exón 2 al 23), utilizando la reacción de la cadena polimerasa, 1 inserción, tres deleciones pequeñas, y 4 mutaciones sin sentido. Las edades de los pacientes variaron de los 3 meses a los 14 años. Los pacientes eran de diferentes



nacionalidades: Japonesa, Arabe- Israeli, Canadiense, Brasileña, Croata y Austriaco.³⁹

Exones	Tamaño de la mutación	Manifestaciones encontradas
1-2	~15 kb	Hidrocefalia
1-2	23.8kb	Criptorquidismo
1-2	11.4kb	Convulsiones
1-2	n-c	Craneosinostosis
9-13	14.95 kb	Fobias
19-21	7.9 kb	Escoliosis , reflujo vesico uretral
22	2.5 kb	Escoliosis, convulsiones

Fig. 36: exones del gene NSD1 con delección en 7 pacientes, manifestaciones asociadas.⁴⁰

Douglas y colaboradores encontraron 8 delecciones parciales en los exones (1-2), en el exón (3-5) y una entre los exones (9-13), una entre los exones (19-21) y otra en el exón 22. Reportaron sus hallazgos en la siguiente tabla.⁴⁰

Tei y colaboradores describen un caso de 1 mutación transmitida de una madre a sus tres hijos con manifestaciones similares de hipotonía muscular, vómito los primeros meses de vida y retraso psicomotor, la mutación en común ocurrió en el sitio donador de empalme del exón 13 en el gene NSD1⁴²

Los efectos epigenéticos sobre el gene NSD1, no solamente causan el Síndrome de Sotos, también puede estar implicado en casos de neuroblastoma esporádico.^{26,41}

1. ESTUDIOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES.

a) Prueba de fluorescencia de hibridación in situ (FISH):

Sirve para examinar la ausencia o presencia de una determinada secuencia de ADN o para evaluar el número o la organización de un cromosoma o una región cromosómica.

Una de las aplicaciones más importantes de la prueba citogenética de FISH es que por medio de fluorocromos se pueden detectar sondas de manera simultánea. De manera sistemática se utilizan 3 colores para detectar deleciones, duplicaciones o reordenamientos en preparaciones de la prometafase, la metafase o la interfase.¹⁶

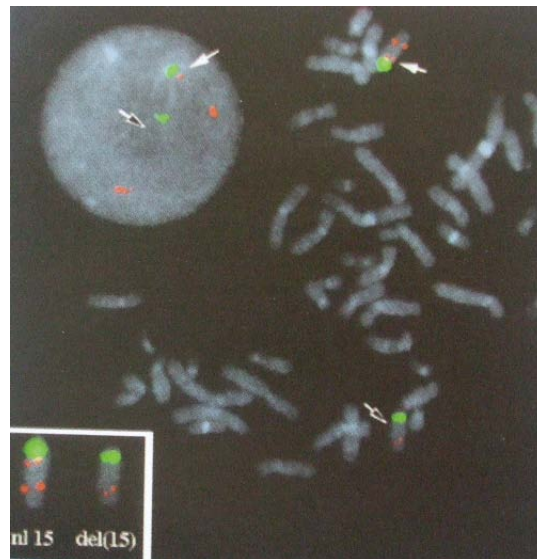


Fig. 37 Prueba de Fluorescencia de Hibridación in Situ, donde se determina una deleción del cromosoma 15q11-q13 en un homólogo (paciente con síndrome de Prader Willi), la señal verde es la hibridación del ADN alfa satélite del centrómero del cromosoma 15, en la parte 15 q distal es la sonda de control de copia simple. La señal roja en la parte 15 q proximal es una sonda para el gene SRNRDN, que está presente en el cromosoma 15 (flecha blanca), pero está deleciónado en el otro (flecha negra).¹⁶

b) Reacción de la cadena polimerasa (PCR):

El procedimiento de reacción de cadena polimerasa, consiste en la amplificación de un segmento de ADN. El procedimiento de la PCR tiene 3 pasos. Primero se separan las cadenas de ADN por calentamiento. Posteriormente se hibridan con un exceso de cebadores de ADN sintéticas cortas (azul), que flanquean la región que se debe de amplificar. El ADN nuevo se sintetiza por polimerización. Los tres pasos se repiten de 25 0 30 ciclos.^{43, 44}

En cada reacción se van a obtener 2 copias idénticas de ADN. Para llevar a cabo la prueba de PCR se requiere de una enzima capaz de soportar la temperatura del proceso de desnaturalización (la cual es obtenida de una bacteria llamada termofilus aquaticus)^{43,44} La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa tiene como aplicación es la transcripción inversa de Acido Ribonucleico mensajero.

Mediante el uso de una enzima de origen viral denominada transcriptasa reversa puede usarse como molde una molécula de Acido Ribonucleico mensajero, transcribirla a una secuencia de ADN, y luego ser amplificada como cualquier otra secuencia por la reacción en cadena de la polimerasa, con lo que se obtiene una gran cantidad de ADN a partir de unas pocas moléculas de Acido Ribonucleico mensajero.⁴³

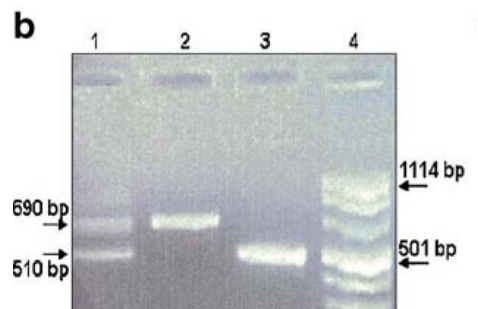


Fig. 38 ampliación de la región codificante involucrando a los exones 13-17: la línea 1 DNA del paciente mostrando un alelo normal (banda más pesada) y alelo con delección (banda mas clara), en la línea 2 hay una muestra de ADN normal de control, la línea 3 corresponde a la reamplificación del fragmento purificado con la delección mostrado en la primer línea.⁶

c) Prueba de amplificación por ligadura múltiple (MLPA)

Es útil para la detección de deleciones y de duplicaciones completas de un gene. Es una técnica de alto rendimiento, para detectar variaciones de números de copia en secuencias genómicas. El kit MLPA P026B contiene 24 sondas que cubren todos 23 exones del gene NSD1, dos sondas para el gene FGFR4, una prueba para el gene FLT4, una prueba para el gene TRIM52 y 16 pruebas de control para los otros cromosomas.^{2,19,38,40}

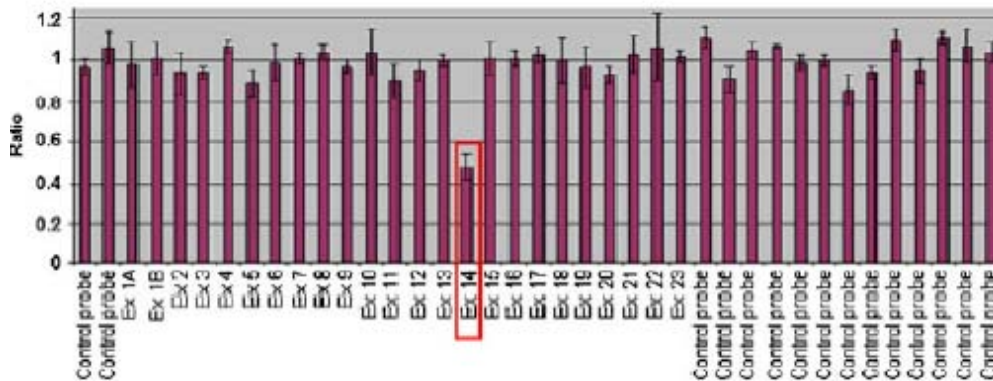


Fig. 39 Resultado de una prueba MLPA que muestra la aparente deleción del exón 14 del gene NSD1 de un paciente.⁶

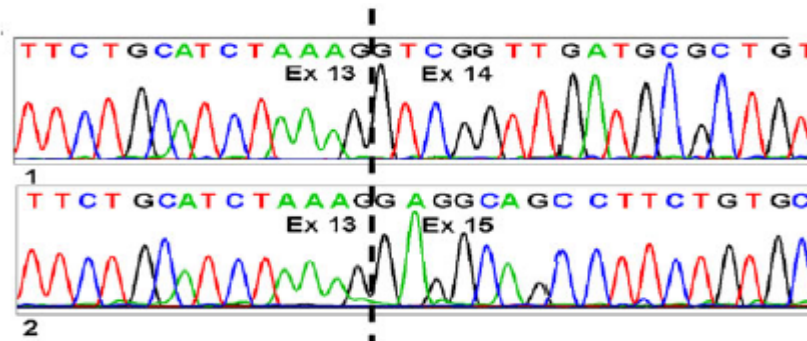


Fig. 40 Electroferograma de un DNAc de control 1, y un fragmento de DNA mostrando la deleción del exón 14 del gen NSD1 de un paciente.⁶

CAPITULO 4. ATENCIÓN MÉDICA A LOS PACIENTES CON EL SINDROME DE SOTOS POR LAS MANIFESTACIONES SISTÉMICAS QUE PRESENTAN.

a) GÁSTRICAS:

En el periodo neonatal los bebés presentan dificultad para succionar y deglutir cerca del 83 % requiere alimentación por sonda nasogástrica.^{1, 28}

28

Otro problema común es el reflujo gastroesofágico que causa problemas de acidez, vómitos, irritación del esófago y las vías respiratorias.^{1, 4, 1, 28}

El médico valorara que tratamiento seguir, dependiendo de la evolución de cada caso, puede ser de carácter medicamentoso o quirúrgico.⁴⁵

b) HEPÁTICAS

El 71 % de los casos presenta ictericia neonatal a causa de hiperbilirrubinemia la cual es tratada por medio de fototerapia.^{1, 28}



Fig. 41 lámparas de halógeno separadas, para abarcar una mayor zona de cobertura.⁴⁶



Algunos casos presentan hipoglucemia, la cual se trata mediante alimentación y cuidados.

c) NEUROLÓGICAS:

Es común el retraso psicomotor, comienzan a caminar después de los 15 meses de edad y a hablar a los 2.5 años de edad. Recientemente se reportó una familia con segregación de una mutación del gene NSD1, con sobre crecimiento importante, pero sin deficiencia mental.¹ Otro defecto neurológico que se incluye es la torpeza en los movimientos en general gruesos y finos.^{1, 28}

Las convulsiones se encuentran aproximadamente en el 50% de los pacientes, y en la mitad de los casos, son febriles,^{19,28}

El déficit de atención y un comportamiento plácido e indiferente, pueden ser parte de la alteración, también ha habido manifestaciones psiquiátricas como inhibición social o psicosis, trastorno de hiperactividad y rabietas.^{1, 2,5}

Los individuos que presentan microdeleciones en el cromosoma 5q35 tienen problemas de aprendizaje más marcados.^{4 28}

En algunos casos el autismo se presenta en pacientes con Síndrome de Sotos.^{12 47}

El sistema nervioso se encuentra compuesto por un gran número de células especializadas, las cuales tienen la función de recibir impulsos sensoriales y de transmitirlos a los órganos efectores, musculares o glandulares.⁴⁸

En el sistema nervioso central, el encéfalo y la médula espinal son los principales centros donde se correlaciona e integra la información nerviosa; se encuentran suspendidos en el líquido cefalorraquídeo y

están protegidos por los huesos craneales y por los de la columna vertebral. Está compuesto por varias células nerviosas que poseen prolongaciones, estas se encuentran sostenidas por un tejido especializado denominado neuroglia.^{48,49}

A la célula nerviosa y con sus prolongaciones se le denomina neurona. Las prolongaciones largas de la célula son llamadas axones.⁴⁹

Los dos hemisferios cerebrales, se encuentran separados por una profunda fisura, pero unidos por su parte inferior por un haz aplanado de fibras nerviosas de 10cm llamado cuerpo calloso que permite la comunicación entre ambos hemisferios.^{48,49}

Este líquido cefalorraquídeo se forma en los ventrículos laterales, en unos entramados vasculares que constituyen los plexos coroideos.⁴⁹

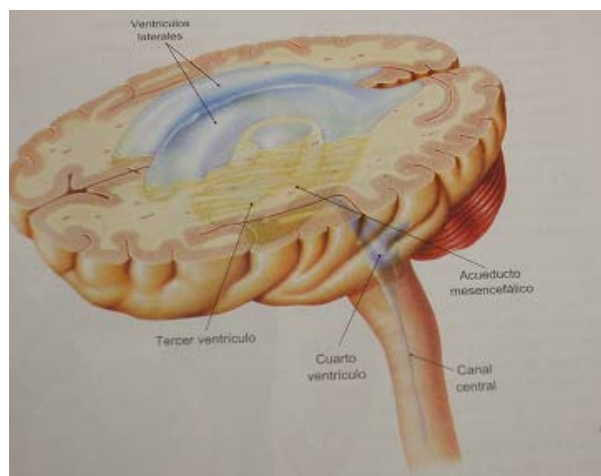


Figura 42 ubicación de los ventrículos cerebrales.⁵⁰

Entre las alteraciones neurológicas más frecuentes en el Síndrome de Sotos están:

La dilatación de los ventrículos cerebrales, los surcos corticales están marcados, quistes en el *cavum septum pellucidum* y en el *cavum velum interpositi*.¹

Estas anomalías se encuentran a la altura de la línea media que divide al cerebro en hemisferio derecho e izquierdo. Y son observables mediante resonancia magnética intracraneal.

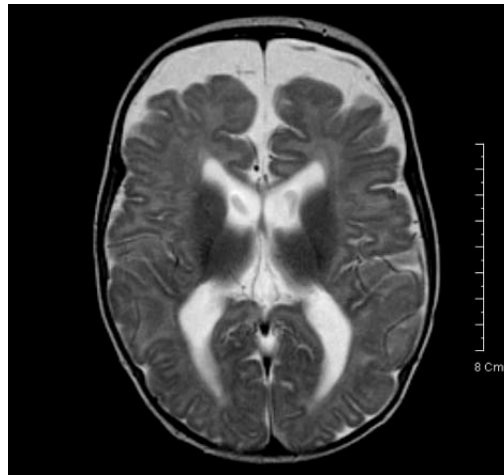


Fig. 43 Resonancia magnética que muestra un higroma subdural en el área bifrontal.²⁵

Lim y Yoon reportan haber utilizado la derivación del líquido cefalorraquídeo de los ventrículos cerebrales al peritoneo por medio de una sonda y válvula subcutánea en 2 pacientes y una derivación de líquido subdural al peritoneo por el mismo sistema. Los dos pacientes mejoraron en los signos y síntomas que presentaron, les desapareció la siringomielia, mejoró su atención al igual que el aprendizaje.²⁵

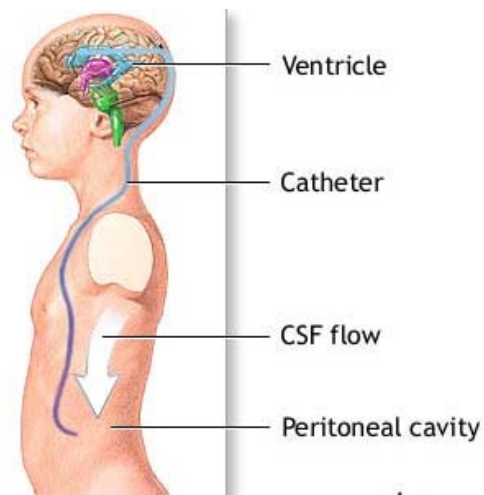


Fig. 44 de la derivación de líquido cefalorraquídeo ventricular al peritoneo⁵¹

El coeficiente intelectual de los pacientes es de 75 a 95, en su mayoría, siendo el rango normal de inteligencia de 100.⁵²

d) CARDIOVASCULARES

Las anomalías cardiovasculares que se reportan en los pacientes con Síndrome de Sotos están: los defectos del septo atrial, los defectos del septo ventricular, la regurgitación de la válvula mitral, el prolapso de la válvula mitral, los defectos del septo ventricular con defectos del septo atrial y el defecto del septo atrial con prolapso de la válvula mitral.⁵⁰

El corazón está constituido por dos bombas que se llaman hemicardios (derecho e izquierdo). El lado derecho recibe la sangre del cuerpo, la bombea a la circulación pulmonar, para regresar posteriormente al “corazón izquierdo”. El corazón está localizado en la cavidad torácica, (entre la tráquea, los pulmones, y el esófago), en el mediastino. Sus funciones son: generar la tensión sanguínea arterial, impulsar la sangre, (acción émbolo) asegurar el flujo sanguíneo en un sentido y regular el abastecimiento de sangre.⁵⁰



El corazón está constituido por 4 cámaras: dos atrios o cámaras de entrada, y dos ventrículos o cámara de salida. Las delgadas paredes de los atrios forman las paredes superiores y posteriores del corazón, las gruesas paredes de los ventrículos constituyen las porciones anterior e inferior.⁵⁰

Los atrios están comunicados con los ventrículos por medio de los conductos atrioventriculares. Cada ventrículo posee un conducto grande, ubicado en sentido superior en la ruta de salida, cerca de la línea media del corazón.⁵⁰

Los dos ventrículos están separados por el tabique o septo intraventricular, el cual posee una parte muscular muy gruesa hacia el ápice y una parte delgada y membranosa hacia los atrios. Cada conducto atrio ventricular posee una válvula atrioventricular, compuesta por dos cúspides, la del lado izquierdo (mitral) y tres la del lado derecho (tricúspide).⁵⁰

Los ventrículos poseen pilares musculares en forma de cono, conocidos como músculos papilares, que se encuentran entrelazados a las válvulas atrioventriculares por unas cuerdecillas fuertes y delgadas de tejido conectivo, llamadas cuerdas tendinosas. La sangre que fluye, durante la diástole del atrio al ventrículo empuja a la válvula para que se abra hacia al ventrículo pero, cuando el ventrículo se contrae, la sangre empuja la válvula de regreso al atrio y el conducto atrioventricular se cierra cuando las cúspides de las válvulas se cierran impidiendo el retroceso de la sangre hacia la aurícula.

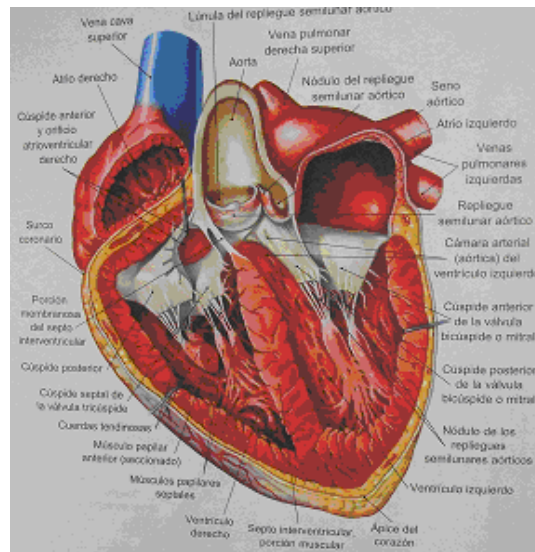


Fig.45 configuración interna del corazón

Adentro del tronco de la arteria pulmonar y la arteria aorta se encuentran las válvulas sigmoideas aórticas y pulmonares. Cada válvula posee 3 cúspides sigmoideas como bolsitas o nidos de paloma, cuyos bordes internos libres se encuentran en el centro de la arteria para bloquear el reflujos de la sangre y el flujo de sangre hacia afuera es empujado contra cada válvula forzándola a abrirse, pero cuando la sangre fluye de regreso desde la aorta o desde el tronco de la arteria pulmonar hacia los ventrículos, estas válvulas se cierran e impiden el regreso de la sangre hacia los ventrículos.⁵⁰

A continuación se muestra un ecocardiograma y una ecocardiografía de Doppler de un paciente con Síndrome de Sotos que mostró engrosamiento de la pared del inferior del ventrículo izquierdo, en los segmentos posterior y anterolateral del ápice con una estructura de bicapa, la capa del epicardio era compactada y la capa del endocardio no se encontraba compactada manifestándose en trabéculas prominentes separados por profundas hendiduras intratrabecular, comunicadas.²²

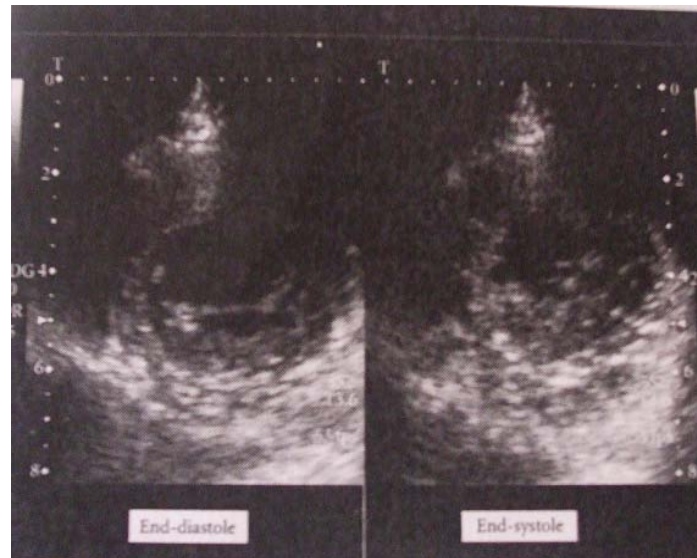


Fig. 46: ecocardiograma donde esta la vista de eje corto que muestra los segmentos apicales del ventrículo izquierdo durante el término de la sístole y el término de la diástole ²²

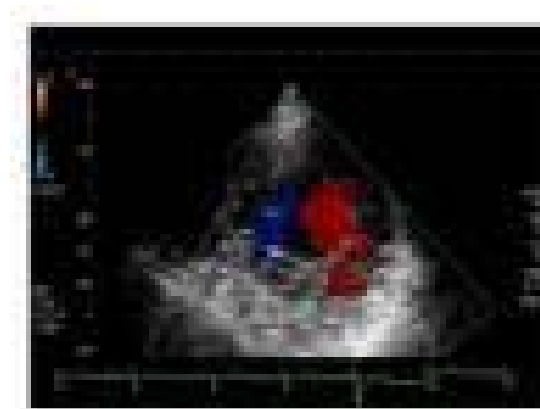


Fig.47 : Ecocardiografía Doppler transtorácico (vista de eje corto): se llenan los espacios intertrabecular por el flujo de sangre directa de la cavidad ventricular. ²²

El médico de acuerdo a los síntomas de los pacientes dará tratamiento médico y dependiendo de la evolución del paciente se decidirá si se realiza o no un tratamiento quirúrgico para la reparación del defecto. ^{53,54,55,56,57,58}

e) RENALES O GENITOURINARIAS

Los riñones son los principales órganos excretorios del cuerpo. Sin embargo, la piel, el hígado, los pulmones y el intestino también eliminan desechos. Se encargan de filtrar la sangre de forma que las moléculas grandes como las proteínas y las células de la sangre, se retienen en la sangre y los iones y las moléculas pequeñas entran en el proceso de filtración.⁵⁰

La mayor parte del volumen filtrado es retenido por la sangre en la que permanecen moléculas como iones útiles. En cambio los desperdicios metabólicos, las moléculas tóxicas y el exceso de iones permanecen en el volumen pequeño, junto con los desechos adicionales con lo cual se forma la orina.⁵⁰

Regulan la concentración de solutos en la sangre, se encargan de la síntesis de glóbulos rojos y de la vitamina D. Tienen forma de frijol y están situados detrás del peritoneo a ambos lados de la columna vertebral.⁵⁰

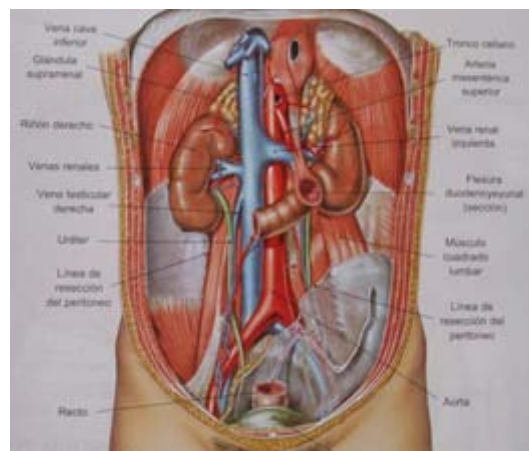


Figura: 48 ubicación de los riñones.⁵⁰

Las anomalías genitourinarias incluyendo las anomalías anatómicas de los riñones (riñones bífidos, dobles o en herradura o ausentes, reflujo

vesicoureterico, obstrucción de la unión pélvico ureterica). Existen casos de pacientes con riñones quísticos y anomalías genitourinarias como hipospadias y criptorquidismo, están presentes en el 15% de los niños con anomalías en el gene NSD1.¹

El tratamiento de alteraciones como hipospadias, criptorquidismo es quirúrgico. El reflujo vesicoureterico puede tener tratamiento médico quirúrgico, dependiendo de la severidad del caso.^{59,60,61,62}

Cuando hay presencia de riñones quísticos el tratamiento es médico. Puede requerirse la extirpación de alguno de los riñones y utilizarse diálisis. No existe cura para el riñon en herradura.^{63,64}

Para detectar alteraciones anatómicas y de funcionamiento se utilizan: la ecografía renal, el cistouretrograma miccional, examen general de orina, urocultivo.^{63,64}

Se recomienda que la dieta de los pacientes con alteraciones renales sea baja en sodio.

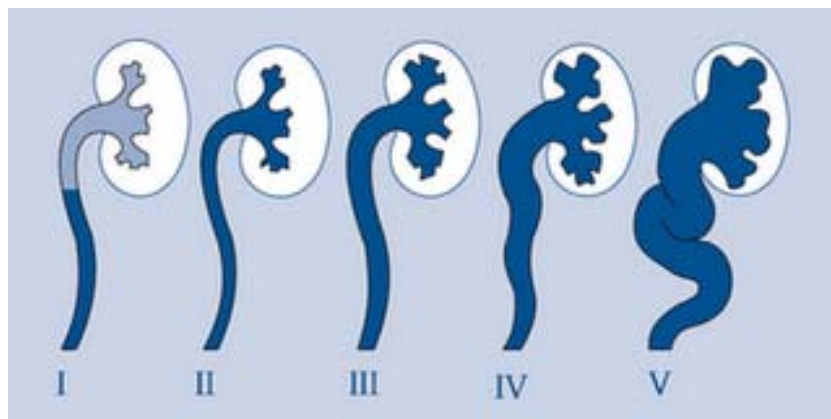


Fig. 49: diferentes grados de reflujo vesicoureterico.⁶²



CAPÍTULO 5: MANIFESTACIONES BUDODENTALES EN EL SINDROME DE SOTOS.

Los dientes temporales erupcionan de manera prematura a los 4 meses o unos días antes cumplirlos.^{5,2,33}

1. MANIFESTACIONES BUCODENTALES MÁS FRECUENTES.

La manifestaciones bucodentales más frecuentes en este Síndrome son: la hipodoncia, los dientes más afectados son los segundos premolares, la bóveda del paladar es estrecha y alta, en algunos casos los dientes temporales están desgastados y hay hipoplasia del esmalte.^{2,20,33}

También se hace mención de casos de gingivitis generalizada a consecuencia de la higiene oral deficiente, estos pacientes necesitan ayuda por parte de sus padres o tutores para realizar la higiene oral, ya que por sus problemas psicomotores no tienen una técnica de cepillado adecuada.^{2,20,33,65}

Gómes Silva y colaboradores reportaron un caso donde detectaron radiográficamente las cúspides espolonadas sobre los incisivos centrales mandibulares permanentes; el incisivo lateral derecho mandibular temporal y el incisivo central temporal aparecieron como un diente fusionado; y hubo agenesia de un incisivo permanente, la bóveda del paladar era alta.²



Fig. 52 Radiografía periapical donde se observa una cúspide espolonada en el incisivo central permanente sin erupcionar, además de la fusión dental de los incisivos central y lateral inferiores derechos temporales.²



Fig. 53 Apariencia intraoral antes del tratamiento, se observan lesiones cariosas en los dientes primarios.²

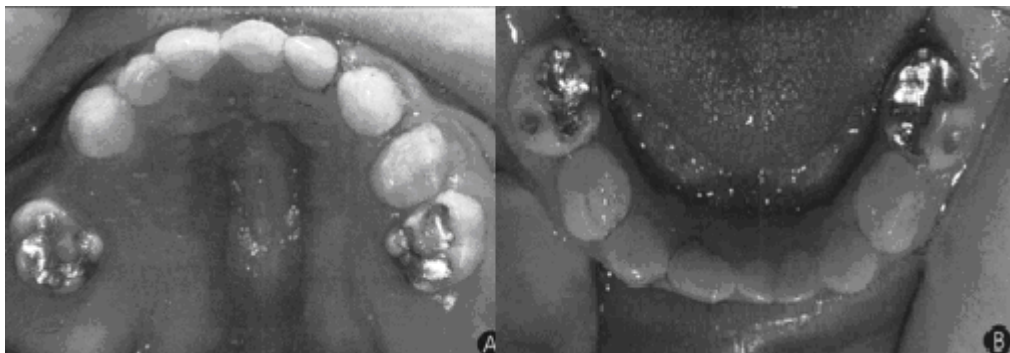


Fig. 54 Apariencia intraoral después de la atención dental.²



El tratamiento consistió en la eliminación de caries con excavador, obturaciones con ionómero de vidrio, pulpectomia de los dientes anteriores temporales fusionados y su obturación con resina, y obturaciones con amalgama en los molares temporales, justifican no haber utilizado coronas acero cromo, por ser retenedoras de placa dentobacteriana.²

Cole y Hughes en 1994 en sus estudios vieron que la erupción dental era pronta en la dentición primaria en 54% y que los dientes temporales en el 75% de los pacientes con Síndrome de Sotos sufrían desgaste excesivo y decoloración.²⁰

Kotilainen y colaboradores hicieron un estudio donde examinaron 13 niños y adolescentes con Síndrome de Sotos. En la exploración bucodental, se evaluó la agenesia dental apoyándose en ortopantomografías. Se obtuvo información de los dientes extraídos de los expedientes de los pacientes. Así mismo la edad dental se evaluó con las ortopantomografías de los pacientes, por el método del séptimo diente. [Demirjian y Goldstein, 1976] en 10 pacientes menores de 5,7 años 14.3 de edad, para pacientes con agenesia de los 4 premolares se calculó con las ecuaciones de Nystrom.²⁰

Sus resultados fueron: Nueve pacientes (69%) tenían agenesia de los premolares. Todos los segundos cuatro premolares estaban desaparecidos en cinco pacientes y dos de ellos también tenían agenesia de dos primeros premolares. Uno de los nueve pacientes también carecía de un incisivo central inferior derecho. Uno de los cuatro terceros molares no estaban presentes radiográficamente en 10 pacientes, 3 de los cuales tenían los demás dientes erupcionados.²⁰

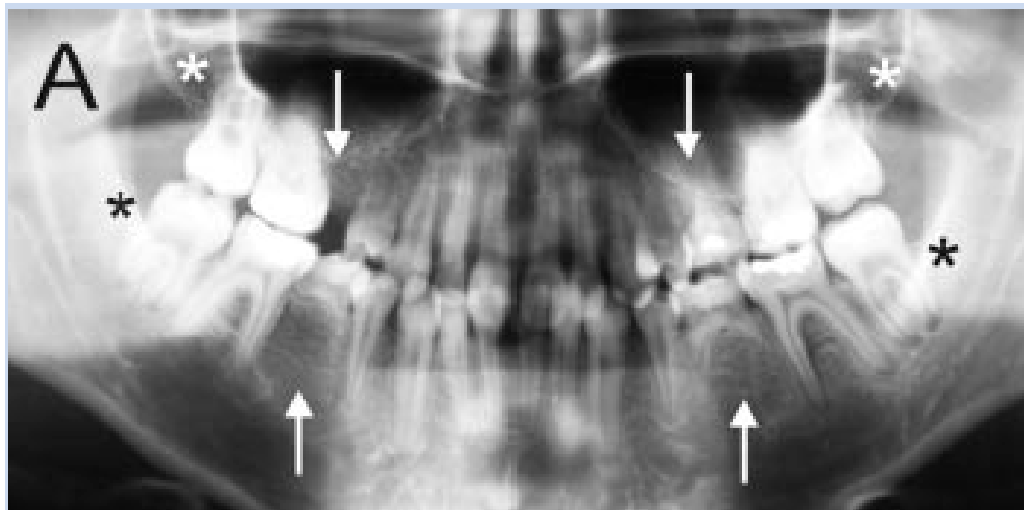


Fig. 50 Ortopantomografía de un paciente con Síndrome de Sotos , A : paciente femenino de 11.2 años de edad , con agenesia de todos los segundos premolares, no se observan los terceros molares. Segundo molar temporal superior izquierdo y los segundos molares temporales inferiores están presentes.¹⁶

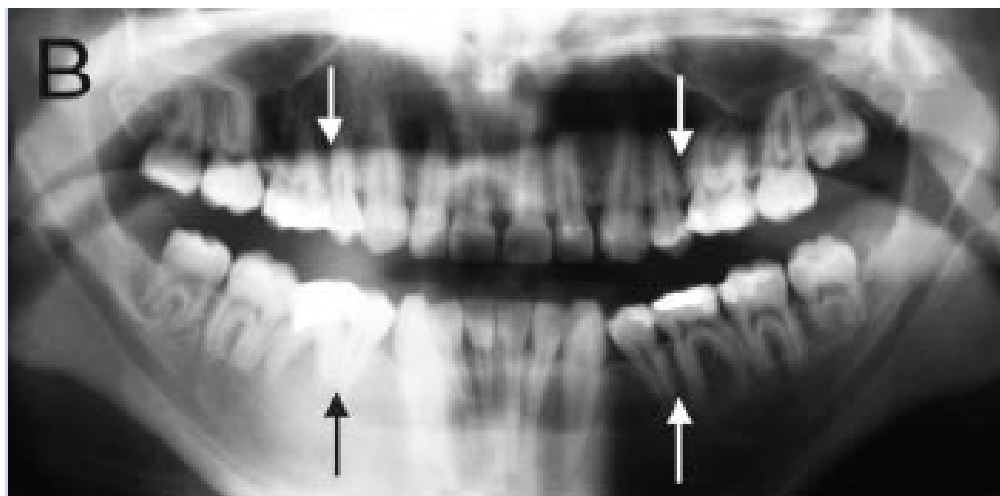


Fig. 51 Ortopantomografía B paciente masculino con Síndrome de Sotos de 17.9 años de edad con agenesia de los 4 segundos premolares, todos los terceros molares están presentes.²⁰

La edad promedio de dental relativa fue -0.13 desviación estándar, en un rango de -1.1 hasta $+ 0.7$ desviación standard en 10 de los pacientes que pudieron ser examinados. El retraso de desarrollo dental era pronunciado (-1.4 años, -1.1 desviación standard) en una sola persona (paciente 9). Ella tenía desarrollados todos los otros dientes

pero los terceros molares no estaban presentes en la radiografía a la edad de 12.3 años.²⁰

La edad dental fue ligeramente avanzada en el paciente 3, que no tenía hipodoncia.²⁰

Callanan y colaboradores reportaron un caso de un paciente de 10 años de edad que presentaba dentición mixta. Al examen bucodental presentaba caries dental y la pérdida de superficie dental estaba presente en todos los primeros molares permanentes. Los molares primarios mostraban pérdida de superficie extensa dental y caries dental que afectaba a la dentina y la pulpa.³³



Fig. 55 Fotografía intraoral de los dientes en oclusión mostrando gingivitis generalizada crónica marginal una mal oclusión dental clase I con apiñamiento dental inferior³³

El paciente tuvo una maloclusión Clase I con apiñamiento dental severo en los dientes anteriores de la zona mandibular, la bóveda del paladar era alta.³³



Fig. 56 Ortopantomografía confirmando la ausencia de los incisivos laterales maxilares permanentes, todos los premolares, el segundo molar mandibular izquierdo y los terceros molares.³³

En el examen radiográfico se observó que tenía ausencia congénita de todos los premolares, todos los terceros molares, maxilares incisivos laterales y el segundo molar mandibular izquierdo permanente.³³

Debido al comportamiento poco cooperativo del paciente, el antecedente de un defecto atrio ventricular septal, reparado 8 años atrás y la magnitud del tratamiento dental, se rehabilitó bajo anestesia general.³³

El tratamiento consistió en la extracción de el primer molar inferior permanente que se encontraba severamente cariado, así como los dientes temporales estaban cariados y desgastados, debido al riesgo del paciente de manifestar endocarditis infecciosa, la terapia pulpar estaba contraindicada. También fue extraído el incisivo central superior derecho ya que se encontraba posicionado labialmente en la arcada.³³

Raitz y Laragnoit reportaron un paciente con Síndrome de Sotos de 11 años de edad con 3 mesiodontes (dientes ubicados en la

línea media del paladar) superiores y un premolar maxilar derecho supernumerario, un premolar maxilar izquierdo supernumerario así como el inicio de la formación de un premolar mandibular izquierdo.⁶⁵

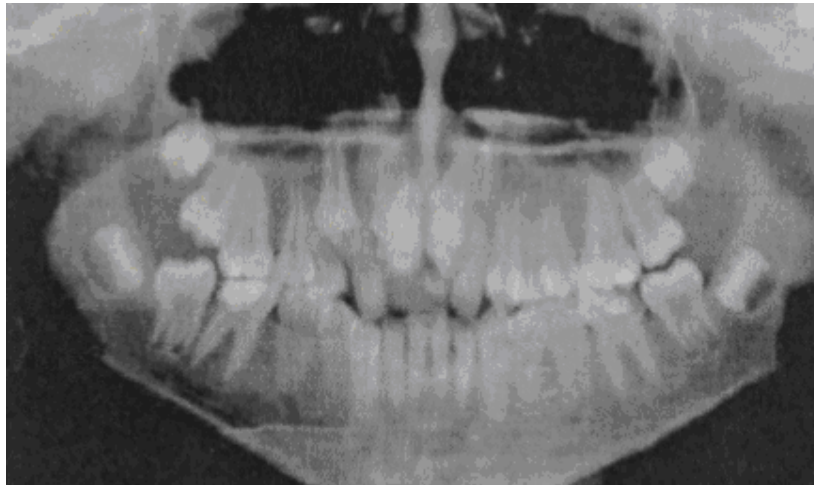


Fig.57 Ortopantomografía inicial del paciente donde se observan un premolar superior derecho supernumerario y un premolar mandibular izquierdo supernumerario.⁶⁵

Refieren que en los controles de placa no se utilizó profilaxis con antibiótico porque la Asociación Americana del Corazón excluye a la disfunción de las válvulas cardíacas como un factor de riesgo para la endocarditis infecciosa.⁶⁵

Los mesiodentes fueron retirados quirúrgicamente al igual que los dos dientes premolares supernumerarios. El incisivo central superior fue ferulizado con un retenedor rígido fijo con resina debido a que presentó movilidad, después de que se retiraron los tres mesiodentes.²⁸



Fig.58 Radiografía periapical donde se hacen más evidentes los tres mesiodentes , el incisivo central superior derecho ya erupción.⁶⁵

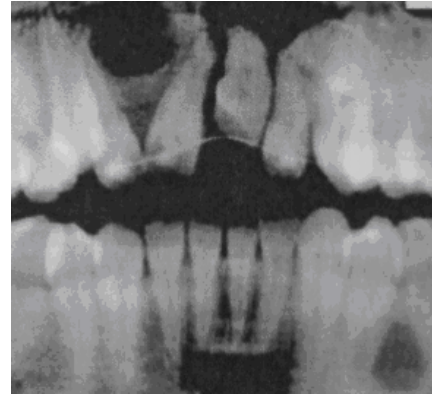


Fig.59 Acercamiento a la radiografía panorámica post operatoria, donde se aprecia el retenedor rígido fijo en los incisivos superiores. Así como la neoformación de un premolar maxilar supernumerario.⁶⁵

2. TIPO DE OCLUSIÓN DENTAL.

El crecimiento facial se da en sentido vertical. No existe un patrón oclusal determinado, es decir en estos pacientes hay maloclusiones Clase I, Clase II y Clase III y la incidencia no varía respecto a la población en general.^{20,66}



CAPITULO 6 CONSIDERACIONES EN LA ATENCIÓN DENTAL DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE SOTOS.

Si hay agenesia del diente permanente debemos de hacer lo posible por mantener sano o en las mejores condiciones posibles el diente primario. El tratamiento odontológico debe tener un enfoque preventivo, restaurativo.^{2,33}

1. PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO:

Actualmente la Asociación Americana del Corazón recomienda únicamente la profilaxis con antibiótico en las situaciones, donde existan reemplazo y reconstrucción valvular o endocarditis infecciosa previa.⁶⁵

Vía de administración	Fármaco	Dosis en adultos	Dosis en niños
Oral	Amoxicilina	2g	50 mg/kg
Intramuscular	Ampicilina	2g	50 mg/kg
Intravenosa			
Intramuscular	Ceftriaxona	1g	50 mg/kg
Intravenosa			
Intramuscular	Clindamicina	600 mg	20 mg/kg
Intravenosa, oral			
Oral	Azitromicina	500 mg	15 mg/kg
Oral	Claritromicina	500 mg	15 mg/kg

Fig. 60 régimen profiláctico para los tratamientos dentales según la Academia Americana del Corazón, en rosa se encuentran los medicamentos que pueden ser utilizados en caso de alergia a la penicilina, en verde se encuentran las penicilinas recomendadas, para los pacientes que son incapaces de tomar por vía oral los medicamentos, se administran en forma intravenosa e intramuscular.⁵⁸



2. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIBIOTICOS Y ANALGÉSICOS NO ESTEROIDEOS EMPLEADOS EN ODONTOLOGÍA.

La amoxicilina, la ampicilina tienen como efectos adversos las convulsiones en los pacientes con insuficiencia renal. Puede haber irritación gástrica, diarrea, náuseas, vómito, si llegan a aparecer erupciones cutáneas, el tratamiento debe de suspenderse. Si se administran con tetraciclinas, puede neutralizarse su efecto. Si se administra en conjunto con fenilbutazona o ácido acetil salicílico, retarda su eliminación y potencializa su efecto.^{58,67,68}

La Ceftriaxona: No se requiere ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, tiene como reacciones adversas: náuseas, vómito, exantema prurito, urticaria. No es compatible con fármacos antimicrobianos.^{58,67,68}

Debe evitarse en recién nacidos con ictericia por el riesgo de encefalopatía por hiperbilirrubinemia si se administra con amino glucósidos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.^{58,67,68}

La Clindamicina tiene como efectos adversos: diarrea y colitis pseudomembranosa, no se debe administrar con ampicilina y eritromicina ya que se antagoniza con ellos.^{58,67,68}

La Azitromicina tiene como efectos adversos: pérdida de la audición, sordera, náuseas, vómito malestar abdominal, anorexia, reacciones convulsivas, palpitaciones, arritmias, reacciones alérgicas. No se han reportado interacciones con otros medicamentos.^{58,67,68}

La Claritromicina en caso de insuficiencia renal se deberá reducir la dosis a la mitad, puede aumentar las concentraciones de los anticoagulantes orales, si son administrados al mismo tiempo. Los



efectos adversos que pueden manifestarse: diarrea, náusea, malestar abdominal, vómito, así como urticaria y disfunción hepática.^{58,67,68}

En la consulta odontológica, normalmente se prescriben antiinflamatorios no esteroideos, los más utilizados en la práctica odontológica son:

El paracetamol: entre los efectos adversos están: las erupciones cutáneas ocasionalmente se pueden presentar, náuseas, vómito, somnolencia, ictericia, anemia, daño hepático, daño renal.^{58,67,68}

Está contraindicado en enfermedades hepáticas o en pacientes que estén tomando anticoagulantes. Es buen analgésico y antipirético. Se puede administrar en niños.^{58,67,68}

No se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos en niños menores de 16 años ya que pueden ocasionar Síndrome de Reye.

El ácido acetil salicílico potencializa los efectos de los anticoagulantes, es irritante gástrico.^{58,67,68}

Es un buen antipirético, antiinflamatorio, analgésico.^{58,67,68}

El diclofenaco: tiene como efectos adversos mareo vértigo, náuseas, vómito diarrea dolores abdominales, flatulencia, vértigo, rara vez ocurren hepatotoxicidad, asma, exantemas y toxicidad renal. Es un buen analgésico, antiinflamatorio, pero no un buen antipirético, es irritante gástrico, reduce el efecto de los medicamentos diuréticos.^{58,67,68}

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de: pacientes con antecedentes enfermedad cardiovascular, hepática, renal, úlcera péptica y sangrado gastrointestinal.^{58,67,68}



El metamizol: los efectos adversos son: Pueden presentarse náuseas, vómito, diarrea o estreñimiento, urticaria, hipersensibilidad al fármaco. Rara vez dolor epigástrico, estomatitis. Independientemente de la dosis, puede determinar en ocasiones fenómenos alérgicos como erupciones cutáneas. Es un buen analgésico, antipirético, antiespasmódico ^{58,67,68}

Está contraindicado en pacientes con: insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica activa, insuficiencia cardíaca. ^{58,67,68}

El ibuprofeno: es un buen antiinflamatorio, antipirético, analgésico. puede disminuir el efecto de los diuréticos. Entre sus efectos adversos se encuentran, náusea, vómito, anorexia, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, úlcera péptica y sangrado del tracto gastrointestinal, mareos, cefalea, ansiedad, visión borrosa y disminución de la agudeza visual. Ictericia y hepatitis. ^{58,67,68}

El ketorolaco: tiene como efectos adversos: dolor abdominal, convulsiones, hemorragia digestiva, mareo, somnolencia, hipertensión arterial. Disminuye el efecto de los fármacos diuréticos y anticoagulantes. Es muy buen analgésico de baja acción antiplaquetaria y pirética. ^{58,67,68}

Está contraindicado en caso de insuficiencia renal crónica. ^{58,67,68}

Pueden ocurrir crisis convulsivas si se administra en conjunto con anticonvulsivantes como fenitoína y carbamazepina. ^{58,67,68}

El naproxeno: Los efectos adversos más frecuentes del naproxeno son malestar abdominal, cefalea, náusea, y vértigo. Incluso anafilaxia. En menor grado se pueden manifestar disfunción cognoscitiva, incapacidad para concentrarse y otras. Es un buen antiinflamatorio y analgésico. Debe de valorarse el uso de naproxeno en pacientes con



insuficiencia renal y hepática, ya que es nefrotóxico y hepatotóxico, el uso simultáneo con los anticoagulantes, potencializa el efecto del naproxeno.^{58,67,68}

POSIBLES COMPLICACIONES EN LA CONSULTA DENTAL

Únicamente se han reportado casos de atención odontológica pediátrica, en un paciente se tuvo que hacer el tratamiento bajo anestesia general por su nula cooperación, su edad era 10 años, debido a la magnitud del tratamiento dental requerido y compromiso sistémico se realizó de esta manera su tratamiento.

Hasta la fecha no se han reportado complicaciones en la consulta dental, pero no quiere decir que no puedan presentarse. El Cirujano dentista deberá ser precavido en el uso de los medicamentos y estar preparado, por si se presenta un episodio de convulsiones.



GLOSARIO

Acondroplasia: es un trastorno genético que se presenta en 1 de cada 25.000 niños nacidos vivos. Sin crecimiento normal del cartílago.

ADN complementario: sintético transcrito a partir de un ARN específico mediante la acción de la enzima transcriptasa inversa.

ADN satélite: contiene muchas repeticiones en tándem de una unidad básica corta.

Agenesia dental: ausencia de un diente, no se forma el primordio en el desarrollo embrionario.

Alelos: son formas alternas de un gen, que difieren en secuencia o función. Toda característica genéticamente determinada depende de la acción de cuando menos un par de genes homólogos, que se denominan alelos

Aneuploidia: hace referencia a cambios en el número de cromosomas, que pueden dar lugar a enfermedades genéticas. Un aneuploide es un individuo cuyo número de cromosomas difiere del tipo salvaje en parte de su dotación cromosómica, debido a un cromosoma extra o ausente, que siempre se asocia con una deficiencia en el desarrollo físico, mental o ambos

Atrofia muscular: disminución del tamaño del músculo esquelético, perdiendo así fuerza muscular por razón de que la fuerza del músculo se relaciona con su masa.

Ataxia espinocerebelosa: es un grupo de trastornos genéticos caracterizados por la falta de coordinación lentamente progresiva de la



marcha y, a menudo asociados con una mala coordinación de las manos, el habla y los movimientos de los ojos.

Aracnodactilia: es una afección genética que se origina desde el nacimiento o en edades avanzadas como por ejemplo en la acromegalia, en la cual los dedos de manos y pies, son largos, delgados y curvados, asemejándose a las patas de una araña.

Craneosinostosis: es una alteración congénita en la que se produce el cierre prematuro de una o más de las suturas que separan los huesos del cráneo de un recién nacido.

Cifoescoliosis: desviación compleja de la columna vertebral, consiste en a asociación de una cifosis y de una escoliosis.

Cifosis: desviación anormal hacia atrás de la columna vertebral.

Criptorquidismo: es la falta de descenso testicular completo, tanto unilateral como bilateral, de forma que la gónada se encuentra fuera del escroto.

Clindactilia: son las desviaciones de los dedos en el plano transversal. Pueden ser congénitas o adquiridas, así mismo se pueden dividir en reductibles (nos permiten colocar el dedo en una posición correcta, sin dolor) e irreductibles.

Cromosomas: cada uno de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillos en que se organiza la cromatina del núcleo celular durante las divisiones celulares (mitosis y meiosis). En las células eucariotas y en las archaebacterias (a diferencia que en las células procariotas



Coactivador: es una proteína que incrementa la expresión génica mediante su unión a un activador o un factor de transcripción que contiene un dominio de unión a ADN.

Correpresor: es una proteína que reduce la expresión génica mediante su unión a un activador o un factor de transcripción que contiene un dominio de unión a ADN. El correpresor es incapaz de unir ADN por sí mismo.

Codón: La información genética, en el ARNm, se escribe a partir de cuatro letras, que corresponden a las bases nitrogenadas adn (A, C, G y U), las cuales van agrupadas de tres en tres. Cada grupo de tres se llama codón y está encargado de codificar un aminoácido o un símbolo de puntuación

Convulsiones: trastornos por exceso de motilidad involuntaria de los músculos de la vida con relación al exterior , consisten en una serie de contracciones bruscas e involuntarias de dichos músculos.

Dermatoglífica: referente a los surcos de las yemas de los dedos y de la palma de la mano, cuyo estudio en un dactilograma permite diferenciar a los individuos.

Distrofia muscular: debilidad de los músculos estriados, que son los que producen los movimientos voluntarios del cuerpo humano. Se caracterizan por debilidad muscular y alteraciones en las proteínas musculares que ocasionan la muerte de las células que componen este tejido. Cada una de las enfermedades incluidas en este grupo poseen unas características específicas.

Desnaturalización: es un cambio estructural de las proteínas o ácidos nucleicos.



Distrofia miotónica: es una enfermedad hereditaria multisistémica crónica, de progresión lenta y de heredabilidad altamente variable que se puede manifestar en cualquier momento de la vida desde el nacimiento a la vejez. Se caracteriza por una reducción de la masa muscular (distrofia muscular), cataratas posteriores subcapsulares iridiscentes (opacidad del cristalino) defectos en la conducción del impulso cardíaco, cambios endocrinos y mionía (dificultad para relajar un músculo).

Dominio: región de la secuencia de aminoácidos de una proteína que puede ser asignada a una secuencia determinada.

Ecocardiograma: También conocido como ultrasonido cardíaco usa técnicas estándares de ultrasonido para producir imágenes en rebanadas de dos dimensiones del corazón. Los últimos sistemas de ultrasonido ahora emplean imágenes en tiempo real en 3D.

Endocarditis: es una enfermedad que se produce como resultado de la inflamación del endocardio, es decir, un proceso inflamatorio localizado en el revestimiento interno de las cámaras y válvulas de nacimiento o protésicas cardíacas.

Enfermedad de Huntington: es causada por un defecto genético en el cromosoma N.º 4. El defecto hace que una parte del ADN, llamada repetición CAG, ocurra muchas más veces de lo que se supone que debe ser. Normalmente, esta sección del ADN se repite de 10 a 28 veces, pero en una persona con la enfermedad de Huntington, se repite de 36 a 120 veces.

Epigenético: cualquier factor que puede alterar el fenotipo sin alterar el genotipo.



Escoliosis: condición médica en la que la columna vertebral de una persona se curva en sentido lateral. Aunque es una compleja deformidad tridimensional, en una radiografía vista desde atrás, la columna vertebral de una persona con escoliosis típica puede verse más como una "S" o una "C" que una línea recta.

Esclerosis tuberosa: es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia incompleta, poco frecuente, que produce la formación de masas anormales (tumores no cancerosos) en algunos órganos del cuerpo, como pueden ser: la retina, la piel, los pulmones, los riñones y el corazón.

Estabismo: es la desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro. Implica la falta de coordinación entre los músculos oculares. Esto impide fijar la mirada de ambos ojos al mismo punto del espacio, lo que ocasiona una visión binocular incorrecta que puede afectar adversamente a la percepción de la profundidad.

Estenosis: es un término utilizado para denotar la constricción o estrechamiento de la luz de un orificio o conducto corporal.

Eucariotas: organismos celulares con núcleo verdadero.

Electroferograma: Es un gráfico realizado con los resultados de un análisis por electroforesis. Se pueden realizar electroferogramas con resultados derivados de la secuenciación del ADN.

Efectores: son células para ejecutar respuestas. Todas las células de un animal tienen que responder de forma coordinada. Existen células especializadas (efectoras) en elaborar respuesta, la secreción de sustancias.

Enoftalmos: aspecto hundido que presenta un ojo afectado.



Exones: son las regiones de un gen que no son separadas durante el proceso de empalme y, por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro. En los genes que codifican una proteína, son los exones los que contienen la información para producir la proteína codificada en el gen. En estos casos, cada exón codifica una porción específica de la proteína completa, de manera que el conjunto de exones forma la región codificante del gen.

Fenilcetonuria: es un error congénito del metabolismo causado por la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, lo que se traduce en la incapacidad de metabolizar el aminoácido tirosina a partir de fenilalanina en el hígado.

Fosfatasa: es una enzima del grupo de las esterasas que cataliza la eliminación de grupos fosfatos de algunos sustratos, dando lugar a la liberación de una molécula de ion fosfato y la aparición de un grupo hidroxilo en el lugar en el que se encontraba esterificado el grupo fosfato. Las fosfatasas pueden clasificarse en dos grupos, según su estructura proteica: fosfatasas dependientes de cisteína (es decir, que necesitan este aminoácido en el centro activo para ser funcionales) y metalofosfatasas (metaloenzimas, por tanto, que requieren de moléculas de metales para efectuar la catálisis).

Fototerapia: es la terapia por medio de la luz. La luz que se puede aplicar puede ser infrarrojos, ultravioleta, láser.

Glaucoma: es un grupo de enfermedades de los ojos que tienen como condición final común una neuropatía óptica que se caracteriza por pérdida progresiva de las fibras nerviosas de la retina y cambios en el aspecto del nervio óptico.



Genu valgo: Cuando el individuo está de pie, las rodillas aproximándose hacia la línea media, es decir, los talones de los pies están separados y las rodillas juntas.

Genu varo: es la forma arqueada de las piernas cuando el niño está de pie, es decir, una alineación de las extremidades inferiores en la cual los tobillos se tocan y las rodillas están separadas.

Hamartoma: es un grupo de células maduras desorganizadas en tejidos donde se suelen encontrar. Ej. Masa desorganizada de cartílago, epitelio bronquial y músculo liso situada en el pulmón (hamartoma bronquial).

Haploinsuficiencia: cuando el producto de un gene es la mitad del nivel normal. Esto puede presentarse debido a varios problemas, el más común siendo el que una de las dos copias de un gen falte como producto de una delección.

Hernia inguinal: es una protrusión del contenido de la cavidad abdominal por un punto débil del conducto inguinal.

Hemofilia: es una enfermedad genética recesiva relacionada con el cromosoma X que consiste en la: hemofilia A, cuando hay un déficit del factor VIII de coagulación, la hemofilia B, cuando hay un déficit del factor IX de coagulación, y la C, que es el déficit del factor XI.

Hipodoncia: trastorno congénito que se caracteriza por la ausencia de uno o mas dientes.

Hipoglucemia: es una concentración de glucosa en la sangre anormalmente baja, inferior a 50-60 mg por 100 ml.

Hipospadias: es una anomalía congénita por la que el pene no se desarrolla de la manera usual. El resultado es que la abertura del pene



(el agujero de orinar o, en términos médicos, el *meato urinario*) se localiza en algún lugar en la parte inferior del glande o tronco, o más atrás, como en la unión del escroto y pene.

Ictericia: es la coloración amarillenta de la piel y mucosas debida a un aumento de la bilirrubina (valores normales de 0,3 a 1 mg/dl) que se acumula en los tejidos, sobre todo aquellos con mayor número de fibras elásticas (paladar, conjuntiva). Se hace clínicamente evidente cuando la bilirrubina es mayor de 2 a 2,5 mg/dl.

Locus/ loci: es una posición fija sobre un cromosoma, como la posición de un gen o de un biomarcador (marcador genético). Una variante de la secuencia de ADN en un determinado locus se llama alelo.

Macrorquidismo: aumento del tamaño testicular.

Megacolon: dilatación de una parte o de la totalidad del colon, con engrosamiento crónico, puede ser congénito secundario, funcional u orgánico.

Metafase etapa de mitosis o meiosis en que los cromosomas han alcanzado su máximo grado de condensación y se alinean en el plano ecuatorial celular adosados a las fibras de uso.

Microdelección: deleción cromosómica demasiado pequeña que no puede ser vista a través de microscopio.

Mosaicismo: este término se utiliza para describir la presencia de más de un tipo de células en el cuerpo de un individuo. Por ejemplo una persona puede tener en su cuerpo algunas células de 46 cromosomas, mientras que otras células de su cuerpo pueden tener 47 cromosomas.

Neuroblastoma: tumor maligno del sistema nervioso compuesto principalmente por neuroblastos.



Neuroglia: son células nodriza del sistema nervioso que desempeñan, de forma principal, la función de soporte de las neuronas; intervienen activamente, además, en el procesamiento cerebral de la información en el organismo.

Nefrocalcinosis: es cuando se forman depósitos de calcio en el riñón, se asocia a insuficiencia renal.

Nistagmo: sacudida o movimiento rápido e involuntario del globo ocular que puede ser, vertical, horizontal, rotatorio oblicuo o mixto.

Nucleótido: moléculas orgánica formadas por la unión covalente de un monosacárido de cinco carbonos (pentosa), una base nitrogenada y un grupo fosfato.

Nucleósido: es la parte del nucleótido formado únicamente por la base nitrogenada y la pentosa.

Onfalocele: se desarrolla a medida que el bebé crece dentro del útero de la madre. Los músculos en la pared abdominal (anillo umbilical) no se cierran apropiadamente y, como resultado, el intestino permanece por fuera del cordón umbilical.

Prometafase: primera etapa de división celular se hacen visibles los cromosomas como estructuras aisladas para engrosarse y acortarse se caracteriza por el apareamiento de cromosomas homólogos.

Preclamsia: es una complicación médica del embarazo también llamada toxemia del embarazo y se asocia a hipertensión inducida durante el embarazo; está asociada a elevados niveles de proteína en la orina (proteinuria).

Polimorfismo: es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población.



Prolapso: desplazamiento de órganos.

Prolina: es uno de los aminoácidos que forman las proteínas de los seres vivos. En el ARN mensajero está codificada como CCU, CCC, CCA o CCG.

Reflujo gastroesofágico: Es una afección en los contenidos estomacales (alimento o líquido) se devuelven desde el estómago hacia el esófago, el conducto que va desde la boca hasta el estómago. Esta acción puede irritar el esófago, causando acidez y otros síntomas.

Reflujo vesicouretral: Es el paso de orina desde la vejiga al riñón, es continuo siendo la anomalía urológica más frecuente en edad pediátrica.

Segregación: (en genética) significa, separación de cromosomas homólogos en gametos diferentes (materno, paterno) en la meiosis.

Sindactilia: es la fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí. Puede ser clasificada como simple cuando sólo afecta a tejidos blandos, o compleja cuando envuelve a hueso o uñas de dedos adyacentes.

Síndrome de Reye: Es una afección que suele aparecer en niños de entre 4 a 16 años de edad después del consumo de ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos en procesos febriles virales. La sintomatología aparece una semana después de la infección. Se trata de una encefalopatía de comienzo abrupto asociado a daño hepático. Comienza con vómitos persistentes, seguido de cambios en el comportamiento, habitualmente referido como comportamiento agresivo. Puede haber cambios en el nivel de conciencia del paciente, convulsiones, coma y muerte



Síndrome del túnel carpiano: es una neuropatía periférica que ocurre cuando el nervio mediano, que abarca desde el antebrazo hasta la mano, se presiona o se atrapa dentro del túnel carpiano, a nivel de la muñeca.

Siringomielia: trastorno en el cual se forma un quiste dentro de la médula espinal. Este quiste se conoce como siringe o *syrinx*. Con el tiempo, el *syrinx* se expande y alarga, destruyendo el centro de la médula espinal. Puesto que la médula espinal conecta el cerebro con los nervios de las extremidades, este daño causa dolores, debilidad y rigidez en la espalda, los hombros, los brazos o las piernas.

Sonda: en genética molecular secuencia de ADN o ARN marcada que se utiliza para detectar la presencia de una secuencia complementaria por hibridación molecular. Reactivo capaz de reconocer un clon entre muchas secuencias de ADN o ARN.

Translocación Robertsoniana: En este tipo de translocación, se pierden los brazos cortos de dos cromosomas no homólogos y los largos se unen por el centrómero, formando un cromosoma único. Afecta mayoritariamente a los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, pues los brazos cortos de estos cromosomas acrocéntricos son muy pequeños y contienen material genético no esencial.

Teratoma: es un tumor encapsulado con componentes de tejidos u órganos que recuerdan los derivados *normales* de las tres capas germinales. Son raras las ocasiones en las que no se pueden identificar las tres capas a la vez. Los tejidos del teratoma, aunque son normales en sí mismos, pueden ser muy distintos de los tejidos que los rodean.

Toxemia: una complicación del embarazo asociada a hipertensión y proteinuria. En su forma más grave evoluciona a eclampsia.



Triploidia: es la presencia de una dotación cromosómica de $3n$ cromosomas, frente a los $2n$ normales de las células diploides. Se produce por la falta de disyunción en la formación de uno de los gametos de los padres, de modo que uno de los gametos de los padres tendrá carga doble en el gameto que aporte.

Triptofano: es un aminoácido esencial en la nutrición humana. Es uno de los 20 aminoácidos incluidos en el código genético (codón UGG).



Conclusiones:

El Síndrome de Sotos es una condición de sobrecrecimiento, de etiología desconocida; no se conoce la causa de las deleciones en el cromosoma 5q35 o las mutaciones del gene NSD1, que se encuentra alojado en esta localización cromosómica. Es una enfermedad de tratamiento obligatoriamente multidisciplinario.

Cuando el Cirujano dentista sospeche de la presencia del Síndrome de Sotos o que puede haber otro síndrome manifiesto es importante que contacte al médico tratante de ser posible para conocer de manera más precisa sobre el estado de salud del paciente.

Debemos conocer las manifestaciones sistémicas presentes en los pacientes para poder llevar una mejor consulta odontológica, ya que al tener una mala higiene buco dental, es importante establecer si están tomando algún medicamento, para que en el caso de que sea necesario prescribir algún antibiótico o antiinflamatorio elegir el que sea menos dañino para el paciente. Además de que es indispensable conocer si los pacientes tienen algún defecto valvular corregido mediante procedimiento quirúrgico o algún episodio de endocarditis infecciosa previo, para prescribir profilaxis con antibiótico

No necesariamente se presentan todas las alteraciones sistémicas mencionadas en un paciente. No porque en una región génica se presente determinada mutación y se repita en otra persona, necesariamente manifiestan lo mismo.

Es importante crear consciencia en los familiares de los pacientes que ellos necesitan ayuda para realizar su higiene bucodental ya que sus



movimientos finos se encuentran alterados y no pueden realizarla solos.

Las manifestaciones bucodentales predominantes fueron: la bóveda del paladar es alta y estrecha en todos los pacientes, la hipodoncia en los segundos premolares, seguida de los primeros premolares. Y solo se ha reportado un caso de dientes supernumerarios (3 mesiodentes y 3 premolares supernumerarios), en un paciente con Síndrome de Sotos.

Los autores de los casos recomiendan el solicitar a los pacientes una radiografía panorámica a los 7 años de edad para observar si hay alguna alteración dental de número; como la hipodoncia, de ser posible, y si el diente temporal no está cariado tratar de preservarlo. Al finalizar la rehabilitación dental, en las citas posteriores de debe reforzar la técnica de cepillado, para evitar la aparición de nuevas lesiones cariosas y así evitar futuras extracciones dentales.

Se reporto el caso de un paciente de 10 años de edad, debido a su poca cooperación y la magnitud del tratamiento dental requerido; fue tratado bajo anestesia general, además en los demás casos los pacientes han cooperado y reportan que mediante el refuerzo de la técnica de cepillado y la cooperación de los padres se ha visto mejora en la higiene bucodental de los pacientes.

Se realizó una breve revisión histórica, sobre la primera y segunda guerra mundial, se cree que los países que tuvieron posesión de armamento nuclear, los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki y los países que cuentan con reactores nucleares para la generación de energía eléctrica son zonas de riesgo.



En México no existen reportes sobre la atención bucodental de algún paciente con Síndrome de Sotos, pero por los materiales con los que opera el reactor nuclear de Laguna Verde son uranio 235 y plutonio, colocando al estado de Veracruz como una zona de riesgo, además Chiapas y Oaxaca son estados productores de uranio y de plutonio, por lo cual se consideran también como zona de riesgo.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. *Baujat G., Cornier-Daire V, Sotos Syndrome*, OJRD 2007, 2:36
Págs. 1-6
2. *Gomes- Silva J., Beluccio Ruvíere D., Saiani Seggato A., Mussolino de Queiroz A., Campos de Freitas A. Sotos syndrome: case report*. Spec.Care Dentist 2006, 26 (6), Págs. 257-262.
3. <http://www.nationwidechildrens.org/juan-f-sotos>
(consultada 5 de septiembre de 2011 a las 15:00)
4. *Mckusick A. Victor. Mendelian inheritance in man: A catalog of human genes and genetic Disorders*, 11a edición John Hopkins University Págs: 278-279
5. *Leventopulos G., Kitsiou S., Kritikos K., Psoni S., Mavrou A. Kanavakis E., Frissira H. A clinical study of Sotos syndrome Patients With Review of the Literature*. *Pediatr neurol.* 2009, Págs. 357-364.
6. *Piccone M., Consiglio V., Di Fiore A., Grasso M., Cecconi M., Perroni L., Corsello G. Deletion of NSD1 exon 14 in Sotos syndrome: first description*. *J Genet* 2007 (90) Págs. 119-123.
7. http://es.wikipedia.org/wiki/Primera_guerra_mundial
(consultada 10 de septiembre de 2011 20:00 hrs)



8. [http://es.wikipedia.org/wiki/Segunda Guerra Mundial](http://es.wikipedia.org/wiki/Segunda_Guerra_Mundial)
(consultada 13 de septiembre de 2011 16:00 hrs)
9. [http://es.wikipedia.org/wiki/Central Nuclear Laguna Verde](http://es.wikipedia.org/wiki/Central_Nuclear_Laguna_Verde)
(consultada 21 de octubre de 2011 a las 17:05 hrs).
10. [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/ USER /Bases moleculares enfermedades geneticas\(4\).pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/Bases_moleculares_enfermedades_geneticas(4).pdf)
(consultada 10 de septiembre 2011 16:00 hrs.)
11. Salamanca Gómez F. **Citogenética Humana: fundamentos y aplicaciones clínicas**, editorial médica panamericana 1990
Págs 9- 23
12. <http://galabio.blogspot.com/2010/10/trabajo-sobre-el-adn.html>
(18 de octubre de 2011 a las 20:00 hrs)
13. <http://www.ucm.es/info/genetica/AVG/practicas/cariotipo/carioP.htm>
(18 de octubre de 2011 a las 20: 45 hrs.)
14. [http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~23004926/departamentos/biologia/documentos/2bach bio/genetica.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~23004926/departamentos/biologia/documentos/2bach_bio/genetica.pdf)
(10 de septiembre de 2011 18:00 hrs)
15. Solari A. **Génética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina**, editorial médica panamericana 2004. Págs: 173- 178



-
16. *Thompson J. **Génética medica.*** editorial Salvat 2004. Págs: 213- 217, 143-156
17. http://www.distrofiamexico.org/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=224:patronesherencia&catid=47:datosgenetica&Itemid=56
(consultada 12 de septiembre 2011 a las 15: 45 hrs).
18. *Adhami E., Cancio C. **Anaesthesia in a child with Sotos Syndrome.*** Paediatr. Anaesth. 2003 PAGES 835- 840.
19. *Fagali C., Kok F., Nicola P., Kim C., Bertola D. Albano L. Koiffmann C. **MLPA analysis in 30 Sotos síndrome Patients revealed one total NSD1 deletion and two partial deletions not previously reported.*** European journal of Medical genetics. 2009 (52) págs: 333-336.
20. *Kotilainen J., Pohjola P., Pirinen S., Arte S., Niemmen P. **Premolar Hypodontia is a common Feature in sotos Syndrome with a mutation in the NSD1 Gene.*** Am J of med genet jul 2009 págs. 2409 -2414.



-
21. Miyake N., Kurotaki N., Sugawara H., Shimokawa O., Harada N., Kondoh Tatsuro., Tsukahara M., Ishikiryama S., Sonoda T., Nagai T., Kawame H., Kurosawa K., Touyama M., Shiihara T., Okamoto N., Nishimoto J., Yoshiura K., Ohta T., Kishino T., Niikawa N., Matsumoto N. **Preferential Paternal Origin of Microdeletions Caused by prezygotic Chromosome or Chromatid Rearrangements in Sotos syndrome.** Am J. Hum. Genet 2003. (72) págs. 1331-1337
22. Sacucci P., Papetti F., Martinoli R., Dofcaci A., Turdeti U., Marcantonio A., Di Renzi P., Fahim A., Ferrante F. and Banci M. **Isolated left ventricular Non compaction in a Case of Sotos syndrome : A casual o causal link?** Cardiology Research And Practice vol 2011 págs. 1-3.
23. Visser R., Shimokawa O., Harada N., Niikawa N. and Matsumoto N. **Non hot spots related breakpoints of common deletions in Sotos Syndrome are located within a destabilized chromosomal regions** J Med Genet 2005 (42) págs 1-8.
24. Franco L., Ravel T., Graham B., Frenkel S., Van Driessche J., Stankiewicz P., Lupski J., Varmeesch J. and Wai Cheung S. **A syndrome of short stature, microcephaly and speech delay is associated with duplications reciprocal to the common Sotos Syndrome deletion.** European journal of Human genetics (2010)18. págs: 258-261.



-
25. *Joon Lim J., Han Yoon S.* **The first Neurosurgical Analysis of 8 Korean Children with Sotos syndrome.** J Korean Neurosurg Soc 2008 (44) págs: 240-244
26. *Fickie M., Lapunzina P., Gentile J., Tolkoff-Rubin N., Kroshinsky D., Galan E., Gean E., Martorell L., Romanelli V., Fernandez J. y Lin A.* **Adults with Sotos syndrome : review of 21 adults with molecularly confirmed NSD1 alterations , including a detailed case report of the oldest person.** Am J Med Genet Sep 2011;155(9):2105-11
27. http://www.feaps.org/biblioteca/sindromes_y_apoyos/capitulo09.pdf
(consultada 5 de septiembre de 2011 a las 14:00 hrs.)
28. *Tatton-Brown K., Douglas J. , Coleman K. , Baujat G, Cole T., Das S., Horn D., Hudghes H., Temple K., Faravelli F., Waggoner D., Turkmen S., Cormier -Daire V., Irthum A., Rahman N.* **Genotype -Phenotype asocciations in Sotos syndrome : an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations .** Am. J. Hum. Genet. 2005 (77): 193-204
29. *Buxbaum J., Cai G., Nygren Gudrun., Chaste P., Delorme R., Goldsmith J., Rastam M., Silvermann J., Hollander E., Gillberg C., Leboyer M., Betancur C.* **Mutation analysis of the gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly.** BMC Genetics 2007, 8:68
30. *Gorlin R., Cohen M., C.M Raoul.* **Syndromes of the head and neck,** 4th edition , Henekkan págs: 327-331, 399-418



-
-
31. *Tatton Brown K., Rahman N.* **Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome.** *Clinical Dysmorphol.* 2004 (13) No 4 pags 199-204.
32. *Urzúa R.* **Técnicas radiográficas dentales y maxilofaciales** , aplicaciones ed, amolca 2009 p 229
33. *Callanan A.P., Ann and P., Sheeny E.C.* **Sotos syndrome with Hypodontia.** *International journal of Paediatric Dentistry* 2006 (16) pags 143- 146.
34. *C. Tello, E. Galaretto, M. Noel.* **Síndrome de Sotos y escoliosis Tratamiento quirúrgico y seguimiento a los 10 años.** *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.* vol.75 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul./set. 2010
35. <http://www.clinicadam.com/salud/6/9499.html>
(consultada 15 de septiembre de 2011, a las 18:15 hrs.)
36. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000321.htm>
(consultada 28 de septiembre de 2011, 10:30 hrs.)
37. http://elmundodelabiologa.blogspot.com/2007_12_01_archive.htm
(consultada 12 de octubre de 2011, 23: 45 hrs.)



-
38. *Tatton- Brown K, Rahman N.* **Sotos Syndrome** Eur J Hum Genet 2007 (15) pags 264- 271
39. *Kamimura J, Endo Y, Kurotaki N, Kinoshita A, Miyake N, Shimokawa O, Harada N, Visser R, Miyikawa K, Lagace L, Frydman M, Okamoto M, Puttinger R, Raskin S, Resic B, Culic V, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Ishikawa M. Niikawa N y Matsumoto M.* **Identification of eight novel NSD1 mutations in Sotos Syndrome.** J Med Genet 2003 (40): 126
40. *Douglas J.,Tatton-Brown K.,Coleman K., Guerrero S.,Berj J., Cole T.FitzPatrik D.,Hudghes H.,Pilz D.,Raymond F.L. Temple I.K., Irrthum A., Schouten J.P., Rahman N.* **Partial NSD1 deletions cause 5 % of Sotos syndrome and are realy identifiable by multiplex ligation dependent probe amplification.** J Med Genet 2005 (42)
41. *Berdasco M., Ropero S.,Sentien F., Fraga M., Lapunzina P.,Losson R.,Alaminos M., Cheung N., Rahman N., Esteller M.* **Epigenetic inactivation of the Sotos overgrowth síndrome gene histone methyltranferase NSD1 in human neuroblastoma and glioma.** PNAS, Dec 2009 vol 106no 51 pags: 21830-21835.
42. *Tei S., Tsuneshi S. and Masafumi M.* **The First Japanese Familial Sotos Syndrome with a novel Mutation of the NSD1 Gene.** Kobe J. Med. Sci., (52) 1 , 2006 pags. 1-8.
43. *Lehninger A., Nelson L., Cox D.,* **Principios de bioquimica;** Pags. 317-319, 2005, editorial OMEGA



44. http://aportes.educ.ar/biologia/nucleo-teorico/influencia-de-las-tic/tecnologia-del-adn-recombinante/como_amplificar_el_adn_reaccio.php
(consultada 19 de octubre 11:45 hrs.)
45. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000265.htm>
(6 de octubre de 2011.)
46. http://www.prematuros.cl/webenfermerianeonatal/abril07/Fototerapia/fundamentos_fototerapia.htm
(19 de octubre de 2011 a las 14:00 hrs.)
47. **Strour M., Mazer B., Shevell M. Diagnosing Sotos syndrome in the setting of Global Developmental Delay and Macrocephaly. *J child neurol.* 2006 (21) PAGES 287-290.**
48. <http://www.iqb.es/neurologia/visitador/v002.htm>
(1 de octubre 2011 17:00 hrs.)
49. **Snell R. Neuroanatomía clínica, 4^a.** Edición, editorial médica panamericana 1999.
Págs. 67-70, 45-50
50. **Herrera, Barrientos, Fuentes, Alva. Anatomía integral.**
Editorial Trillas 2008. Págs: 703-711



-
-
51. http://www.google.com.mx/imgres?q=SHUNTING+CEREBRAL&um=1&hl=es&sa=N&biw=1366&bih=646&tbm=isch&tbnid=o_MxXjV1fJjaQM:&imgrefurl=http://cerebralpalsyandotherdisorders.com/cerebral-palsy (19 de octubre de 2011. 20:00 hrs).
52. *Sng K., Salyer K and Barceló C. Sotos syndrome: Surgical correction of anormal craneal features.* Am j Plast Surg 2005 Mar;115(3):38e-42e.
53. http://www.drugs.com/cg_esp/regurgitaci%C3%B3n-mitral.html.
(consultada 21 de septiembre de 2011, 19:00 hrs).
54. http://www.allina.com/mdex_sp/SD7060G.HTM
(consultada 21 de septiembre de 2011 19:45 hrs.)
55. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000176.htm>
(consultada 21 de septiembre de 2011 19:00 Hrs)
56. <http://www.carson-appleton.com/id92.htm>
(consultada 10 de octubre de 2011. 23 hrs.)
57. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000180.htm
(consultada 10 de octubre de 2011 23hrs.)
58. *Boj R. Odontopediatría: la evolución del niño al adulto joven*, 2011. Editorial Ripano
Pags 774-784, pags 130 a 136.



-
-
59. <http://es.wikipedia.org/wiki/Hipospadias>
(consultada 6 de octubre de 2011, 15:20 hrs.)
60. <http://es.wikipedia.org/wiki/Criptorquidia>
(consultada 10 de octubre de 2011, 23:00 hrs.)
61. <http://mdjoseantoniointernista.blogspot.com/2011/02/el-reflujo-vesicoureteral-rvu-primario.html>
(consultada 12 de octubre de 2011, 14:24 hrs.)
62. http://www.ciruoped.com/reflujo_vesicoureteral.htm
(consultada 6 de octubre de 2011, 14:24 hrs.)
63. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000502.htm>
(consultada 6 de octubre de 2011, 15:00 hrs.)
64. <http://www.rush.edu/spanish/speds/urology/hsk.html>
(consultada 6 de octubre 2011, 15 :15 hrs.)
65. **Raitz R., Laragnoit A., Supernumerary Teeth and dental managment in Sotos syndrome.** Journal of dentistry for children 76:3,2009



66. *Takei K., Sueshi K., Yamaguchi H., and Otawa Y.* **Dentofacial Growth in Patients with Sotos syndrome.** Bull Tokio Dent (2007) 48 (2) págs. 73-85

67. *Bertram G. Katzung.* **Farmacología básica y clínica.**
Editorial Manual Moderno .2009 págs : 751 a 769

68. BIBLIOTECA MÉDICA DIGITAL THOMSON PLM
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6
(consultada 18 de octubre de 2011^a las 16:00 hrs.)