



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

TÍTULO:

Síndrome de Rapp-Hodgkin, reporte de un caso.

FORMA DE TITULACIÓN:

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN ODONTOLOGÍA

P R E S E N T A :

Mariana Paulina Rodríguez Vargas.

TUTOR: Mtro. Fernando Tenorio Rocha.

**ASESORES: Mtra. Gabriela Vilar Pineda.
Mtro. Benjamín Sánchez Trocino.**

León, Gto. México, septiembre 2015.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis hermanas Brenda, Lucero y Andrea por estar siempre para mí.

Agradecimientos.

Agradezco a Dios, sin quien nada de esto hubiera sido posible.

A mis papás por su apoyo incondicional y su esfuerzo incansable.

Agradezco a la UNAM por permitirme a través de la ENES Unidad León la enorme oportunidad de formar parte de esta gran institución con excelentes profesores, amable personal y magníficas instalaciones.

Mi sincero agradecimiento al Mtro. Fernando Tenorio por su apoyo y guía en el presente trabajo. Así también a los doctores Benjamín Sánchez, Gaby Vilar, Armando Díaz y Alberto Flores.

Agradezco a Gina por su amistad, apoyo y compañía en este proceso. A Kathy, una gran persona, gracias por su ayuda.

También agradezco al programa becas manutención por el apoyo brindado.

Gracias enormes a la iglesia Peniel por su apoyo, respaldo y oraciones constantes.

Índice

Agradecimientos

Resumen

CAPÍTULO 1

Introducción.....	1
1.1 Objetivo general.....	3
1.2 Objetivos específicos.....	3
1.3 Antecedentes.....	4

CAPÍTULO 2.

Marco teórico.....	6
2.1 Generalidades de genética y herencia	6
Herencia autosómica dominante.....	7
Herencia autosómica recesiva	8
Herencia ligada al cromosoma X.....	9
2.2 Síndrome de Rapp-Hodgkin.....	10
Etiología.....	11
Características clínicas.....	12
Diagnósticos Diferenciales.....	14
2.3 Métodos auxiliares de Diagnostico	17
Hibridación Fluorescente in Situ (FISH).....	17
Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).....	19

Confirmación diagnóstica, otros métodos.....	21
2.4 Pronóstico y tratamiento.....	22

CAPÍTULO 3.

Reporte del caso.....	24
-----------------------	----

CAPÍTULO 4.

4.1 Resultados.....	29
---------------------	----

4.2 Discusión.....	29
--------------------	----

4.3 Conclusiones.....	32
-----------------------	----

Referencias.....	33
------------------	----

Resumen.

El síndrome de Rapp-Hodgkin (SRH) es una alteración poco frecuente que consiste en una displasia presente en tejidos derivados de la capa germinativa ectodérmica, ésta se transmite en forma autosómica dominante pero se han descrito casos espontáneos. Comparte características con otros síndromes que desarrollan displasia ectodérmica. Presenta anomalías en piel, anexos cutáneos, glándulas sudoríparas, atresia de conductos lagrimales y en la cavidad bucal se manifiesta con alteraciones dentales en número y estructura y hendiduras labiales y palatinas.

Se reporta caso clínico de un paciente masculino de 5 años de edad con diagnóstico clínico de SRH, cuyas manifestaciones en el área odontológica y maxilofacial como son labio y paladar hendido, hipoplasia del esmalte y oligodoncia resultan de gran importancia para el diagnóstico y tratamiento estomatológico. En el presente caso el paciente acude para seguimiento en el tratamiento quirúrgico de palatoplastia

Palabras clave.

Displasia ectodérmica, gen TP63, labio y paladar hendido, anomalías dentarias.

Introducción.

El término síndrome se ha utilizado para designar los trastornos caracterizados por series similares de síntomas etiológicamente no específicos. El uso del término se mantuvo razonablemente estable durante más de dos milenios, hasta mediados del siglo XX, cuando se amplió su significado para incluir también todos los estados patológicos caracterizados por una sintomatología compleja, hasta el punto que casi cualquier estado patológico puede ahora clasificarse como síndrome.¹

El término síndrome (de la palabra griega *syndrome* “simultaneidad”) se definió tradicionalmente como un estado patológico asociado a una serie de síntomas que se presentan de manera conjunta, generalmente tres o más. La utilización de esta palabra solía tener un carácter provisional, esperando que una vez confirmado dicho estado la nomenclatura sería remplazada por un término más preciso. Muchos síndromes recibieron denominaciones epónimas fundamentalmente porque su complejidad no admitía nomenclaturas descriptivas simples y en parte, para procurar otorgar el reconocimiento adecuado a aquellos que fueron los primero en describirlos.^{1,2}

El síndrome de Rapp-Hodgkin es una entidad que presenta muy poca prevalencia, si bien no se encuentra una cifra concreta de reportes de casos del síndrome en México, se describe que la frecuencia depende de la expresión fenotípica. En EE.UU. se estima que las displasias ectodérmicas hipohidróticas son de 1: 100 000 nacimientos; por otra parte internacionalmente se estima que su frecuencia es de 7:10 000 nacimientos. De tal manera que es importante poder reconocer los síntomas, para también auxiliarse de algún método para confirmación del diagnóstico.³

Al conocer los datos necesarios del padecimiento puede brindarse un tratamiento multidisciplinario para que el paciente adquiera una mejor calidad de vida.

Se reporta caso clínico de un paciente masculino de 5 años de edad, quien presenta características clínicas propias del síndrome de Rapp-Hodgkin como cabello con implantación irregular, reseco, áspero, delgado y frágil, alopecia parcial, frente amplia, puente nasal corto, atresia de conductos lacrimales, labio y paladar hendido completo bilateral, oligodoncia, hipoplasia en el esmalte, hipohidrosis y uñas distróficas.

Objetivo general.

Presentación de caso clínico de un paciente que presenta síndrome de Rapp-Hodgkin, que acudió a la clínica de atención integral a pacientes con labio y paladar hendido dentro del programa asistencial “¡TiENES que sonreír UNAMos esfuerzos!” de la Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León.

Objetivos específicos.

Dar a conocer datos relevantes acerca del síndrome de Rapp-Hodgkin, como características clínicas, diagnósticos diferenciales, métodos auxiliares de diagnóstico y algunos tratamientos llevados a cabo dependiendo las manifestaciones clínicas. Como el papel que representan los procedimientos en cirugía maxilofacial y odontología. La importancia del reporte del presente caso recae en su mayoría en que se trata de una entidad que raramente se presenta.

Antecedentes.

Rapp y Hodgkin (1968) describieron a una mujer juntamente con su hijo e hija; todos ellos con displasia ectodérmica anhidrótica, labio y paladar hendido, además de nariz y boca pequeños. La combinación de estas características no había sido previamente registrada. Casos similares fueron reportados por Summit y Hiatt (1971) y Wannarachue y cols. (1982), quienes reportaron dos pacientes de género femenino afectadas; madre e hija. La menor presentaba pili torti, cabello reseco y escaso. La misma familia fue reportada por Stasiowska y cols. (1981). Montes-G y Salinas (1986) reportaron dos familias; en una la madre y dos hijas de diferente padre afectadas; en la otra, 5 personas en 4 generaciones fueron afectadas. Presentando características en el cabello antes descritas, hipodoncia, cambios en las uñas de las manos e hipospadias en hombres. En algunos pacientes encontraron paladar hendido submucoso, anomalías en el cabello que progresaban a alopecia en la adultez, ptosis palpebral, conductos auditivos atrésicos. Otros casos descritos por Schroeder y Sybert (1987). Santos y cols. (1990). Rodini y cols. (1990) observaron 11 afectados en 4 generaciones de una familia brasileña. Breslau-Siderius y cols. (1991) reportaron una familia holandesa con cuatro miembros afectados en tres generaciones. Moerman y Fryns (1996) describieron a una mujer con manifestaciones del síndrome de Rapp-Hodgkin y su hijo recién nacido con características de síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y hendidura labial/palatina (EEC), por sus siglas en inglés: Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia and Cleft, además de anquiblefarón filiforme, asociado a síndrome de anquiblefarón, displasia ectodérmica y hendidura labial/palatina (AEC), por sus siglas en inglés: Ankyloblepharon, Ectodermal dysplasia and Cleft. Lo cual sugirió que se trataba fundamentalmente del mismo desorden. Kantaputra y cols. (2003) reportó el caso de paciente masculino de 14 años de edad con características de SRH. También

identificaron la mutación en el gen TP63. Dianzani y cols. (2003) sugirieron que AEC Y SRH se trataba de la misma entidad clínica. En un paciente con AEC previamente descrito por Bertola y cols. (2000), Bertola y cols. (2004) identificaron mutación en gen TP63. Encontraron la misma mutación en un paciente con SRH por lo que concluyeron que ambos representan una expresión variable de un solo desorden genético. Holder-Espinasse (2007) también identificaron mutaciones en TP63. Prontera y cols. (2008) reportan que AEC Y SRH son expresión variable de un solo desorden genético, y sugieren que fenotipos intermedios con posibles.¹⁵

Van Straten y Butow reportaron 10 pacientes con síndromes ligados a mutaciones del gen p63; 6 de ellos con EEC, 3 con SRH y 1 con AEC atendidos en el periodo agosto 1983 a julio 2010 en el departamento de cirugía maxilofacial. La mayoría de los casos presentaba labio y paladar hendido bilateral, y esto aparecía sólo en hombres y sólo mujeres con paladar hendido. Describieron y reportaron complicaciones asociadas con la reparación de las hendiduras. Por lo cual sugirieron que existe un incremento en la incidencia de complicaciones debido al desorden genético, que tiene una influencia negativa directa en la reparación de heridas y que debe ser considerada en la cirugía de hendiduras.¹⁹

Marco Teórico.

Generalidades de Herencia y genética.

El síndrome de Rapp-Hodgkin se presenta de forma autosómica dominante; la cual se encuentra dentro de los patrones de herencia Mendeliana.

Un trastorno monogénico es el que está determinado principalmente por los alelos localizados en un único locus. Los síndromes mendelianos son los debidos a un defecto de un solo gen (dominante) o a una pareja de defectos genéticos (recesivo) o ligado al cromosoma X. ⁴ (tabla 1)



Tabla 1. Patrones de herencia mendeliana. ^{Fuente directa}

Herencia Autosómica Dominante.

La herencia autosómica dominante es un modo de herencia de transmisión vertical a la siguiente generación con un riesgo de 50% sin preferencia de sexo para la transmisión ni para la afectación. Uno de los padres suele poseer el alelo (gen) patógeno, dominante en un solo cromosoma (Fig. 1). Los genes implicados son con frecuencia genes del desarrollo y estructurales. Es muy característica la enorme variabilidad en la expresión de estas enfermedades. No es necesario que haya antecedentes familiares para sospechar la herencia dominante, puesto que muchos de los casos se producen por mutaciones *de novo*.^{4, 5}

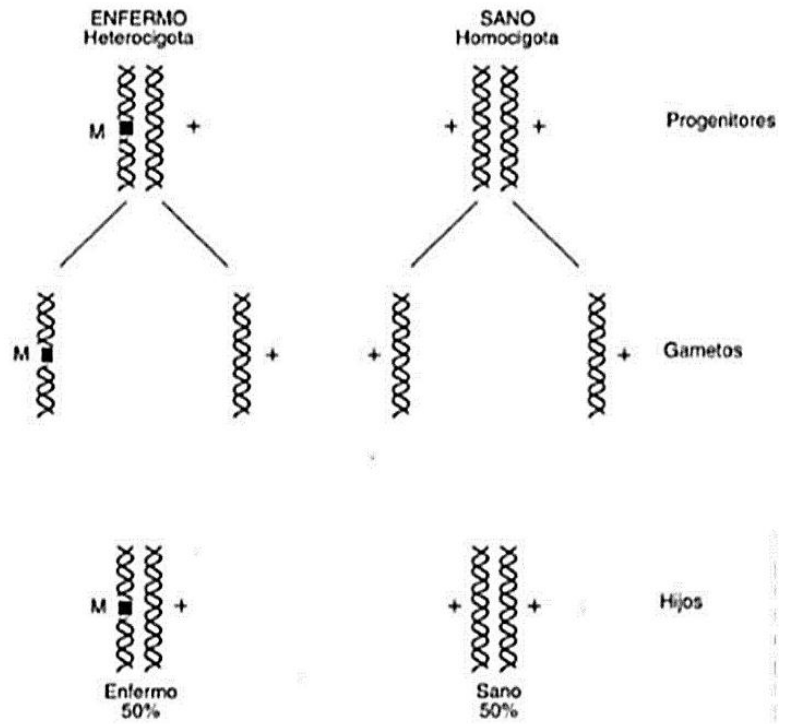


Fig. 1 Esquema del tipo de herencia dominante con 100% de penetrancia. Se esquematiza una molécula de ADN por cada cromosoma homólogo. El signo + corresponde al gen normal.

Fuente: Solari, A. *Genética Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina*. (2004) 3ª Ed. Panamericana

Herencia Autosómica Recesiva.

En la herencia recesiva es necesario que haya mutaciones en los dos alelos de un gen para que se produzca la enfermedad. Los heterocigotos no están afectados y son portadores sanos. El riesgo de transmisión de la pareja formada por dos portadores es del 25% sin preferencia por el género (Fig. 2). Los portadores de alelo heterocigoto no se diferencian de los individuos homocigotos sanos. Así pues, la manifestación fenotípica del carácter sólo la encontramos en homocigotos enfermos. La consanguinidad favorece mucho la presencia de este tipo de enfermedades. Si uno de los padres es heterocigoto y el otro homocigoto sano, todos los hijos serán sanos (50 % homocigotos y 50% heterocigotos). Si ambos padres son heterocigotos sanos, el riesgo de enfermedad para los hijos es el 25% Por su parte, el 50%

de los hijos será a su vez heterocigoto sano, portador y trasmisor de alelo recesivo. Finalmente, el 25% será homocigoto sano.^{5,6}

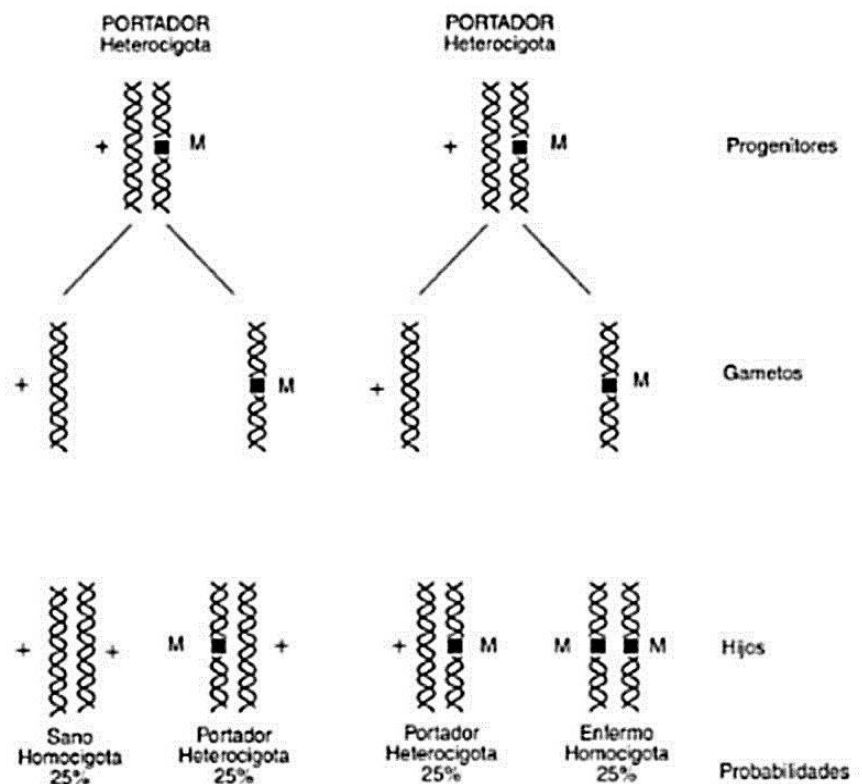


Fig.2 Esquema de la herencia de tipo recesivo.

Fuente: Solari, A. *Genética Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina.* (2004) 3ª Ed. Panamericana

Herencia Ligada al Cromosoma X.

Se habla de herencia ligada al sexo en el caso de caracteres cuya información genética está localizada en el cromosoma X. Como portadores de numerosos genes, los cromosomas X no tienen alelo homólogo en el cromosoma Y (Fig. 3). Pueden ser distinguidas herencias recesivas y dominantes ligadas al cromosoma X. En esta herencia interesa señalar que los descendientes masculinos heredan su cromosoma X exclusivamente de la madre, y que nunca los transmiten a sus hijos varones. Una mujer puede ser homocigoto o heterocigoto para un alelo del cromosoma X, mientras que un varón posee siempre un único alelo de todos los genes del cromosoma X, siendo por tanto hemocigoto.⁵

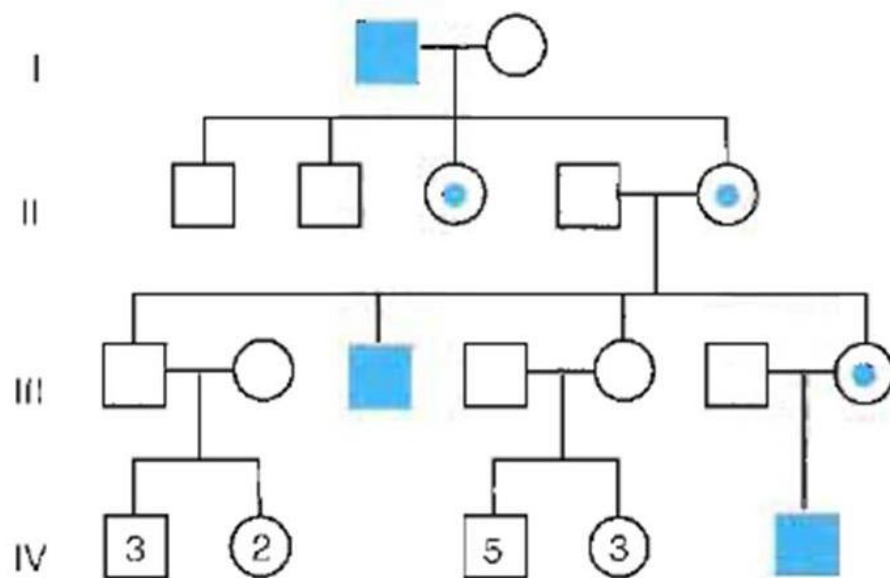


Fig. 3 Ejemplifica un patrón genealógico de un trastorno recesivo ligado a X como lo es la hemofilia A, transmitido desde un individuo masculino afectado a través de los individuos de sexo femenino hasta un nieto y bisnieto de sexo masculino.

Fuente: Nussbaum, R. McInnes, R. Willard, H. Thompson & Thompson Genética en medicina. 7ª Ed. Saunders

Síndrome de Rapp-Hodgkin.

El síndrome de Rapp Hodgkin, descrito por primera vez en 1968 es de herencia autosómica dominante. Se caracteriza genéticamente por desórdenes de los alelos asociados con la mutación del gen TP63. Es una displasia de tejidos derivados de la capa germinativa ectodérmica, se manifiesta fenotípicamente con piel seca, uñas distróficas, anomalías dentarias como hipodoncia, hipoplasia del esmalte, cabello fino y áspero y alopecia parcial. Así como también conductos lacrimales atrésicos, manifestaciones como conjuntivitis, hipoplasia del maxilar, nariz pequeña generalmente, hendidura labial, palatina o ambas, boca pequeña, hipospadias en el género masculino.⁷

Desde el punto de vista genético, se ha descrito que la mutación heterocigótica en TP63 causa un amplio espectro defectos del desarrollo autosómicos dominantes; afectando variablemente la piel, las extremidades y la cara. TP63 codifica p63, una proteína expresada en seis isoformas con roles críticos en la diferenciación y el desarrollo celular.⁷

El síndrome de Rapp-Hodgkin corresponde a una forma rara de displasia ectodérmica hipohidrótica.^{8,9}

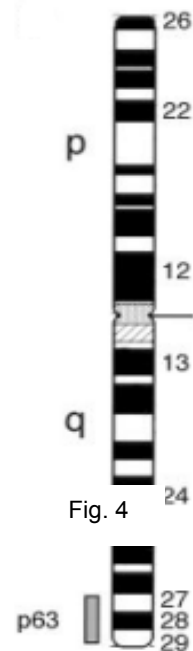
Las diferentes isoformas de TP63 hace difícil poder predecir las consecuencias biológicas de la mutación.⁹

Las displasias ectodérmicas forman un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por anomalías del desarrollo de estructuras ectodérmicas, llámese piel, pelo, uñas, dientes y glándulas sudoríparas.^{11, 12,14}

Etiología.

El síndrome descrito por Rapp y Hodgkin consiste de labio hendido, paladar hendido o labio y paladar hendido, cabello escaso, boca pequeña e hipospadias en hombres. Forma parte del espectro de fenotipos asociados con mutaciones del gen TP63 localizado en 3q27. ¹⁰ (Fig.4)

El síndrome de Rapp-Hodgkin es una genodermatosis compleja, es decir aquellas afecciones en las que se ha demostrado que las mutaciones genéticas representan el factor predominante en el desarrollo de la enfermedad. Las genodermatosis pueden afectar cualquier componente de la piel y en ciertos casos sus efectos cutáneos forman parte de síndromes que comprometen otros sectores del organismo. La considerable importancia de las genodermatosis queda demostrada por la enumeración de 166 enfermedades mendelianas (monogénicas) de la piel que afectan por lo menos 139 genes. La genodermatosis presente en el SRH pertenece al grupo de displasias ectodérmicas hipohidróticas asociado a paladar hendido, labio hendido o bien, labio y paladar hendido, pelo escaso, boca pequeña, talla pequeña e hipospadias en varones. ^{13, 14}



Se transmite en forma autosómica dominante pero se han descrito casos espontáneos; sin antecedentes familiares y que se explicaría por una mutación espontánea. El síndrome de Rapp-Hodgkin tiene asignado el número MIM #129400. MIM está destinado primeramente para ser usado por médicos y otros profesionales a los cuales les concierne o se interesan por los desórdenes genéticos, hecho y administrado por investigadores y estudiantes avanzados en ciencias y medicina. Mientras OMIM (Herencia

Mendeliana en el Hombre En línea), por sus siglas en inglés; es una base de datos abierta al público.¹⁵

Características Clínicas.

Presencia de hendidura palatina con o sin labio hendido (Fig. 5), hipohidrosis, en casos raros hipertermia franca, vello anormal con pili torti (cabellos retorcidos) en algunos casos, alopecia parcial o progresiva, uñas distróficas (Fig. 6). El rostro en el SRH es llamativo, con una columnela nasal corta e hipoplasia maxilar (Fig. 7). Los puntos lagrimales son aplásicos en casi un tercio de los individuos afectados, conjuntivitis, blefaritis y fotofobia (Tabla 2).¹⁶



Fig. 7 Características de paciente con síndrome de Rapp-Hodgkin. Cabello, cejas y pestañas escasos. Agujero lacrimal ausente. Ectropión de párpados inferiores. Hipoplasia de las alas nasales. Hendidura labial.

Fuente: Gorlin, R; Cohen, M; Hennekam, M. *Syndromes of Head and Neck*. (2001) 4th Edition, Oxford



Fig. 5 Hendidura labial y palatina.

Fuente: Gorlin, R; Cohen, M; Hennekam, M. *Syndromes of Head and Neck*. (2001) 4th Edition, Oxford



Fig.6 Uñas distróficas

Fuente: Sybert, V. *Genetic Skin Disorders*. (2012) 2nd Ed. Oxford

Categoría	Subcategoría	Características
Herencia	Monogénica	Autosómico dominante.
Cabeza y cuello	Cara	Hipoplasia maxilar, frente alta.
	Orejas	Canales atrésicos, hipoacusia, otitis media recurrente.
	Ojos	Ptosis, agujero lacrimal ausente, escasas pestañas.
	Nariz	Puente nasal bajo, nariz pequeña, alas nasales hipoplásicas.
Boca	Boca	Pequeña, labio/paladar hendido, úvula bífida, incompetencia velofaríngea.
	Dientes	Hipodoncia, dientes pequeños y cónicos.
Genitourinario	Genitales externos	Hipospadias, hipoplasia de labios mayores.
Piel y anexos	Piel	Piel delgada, escasos poros sudoríparos y folículos pilosos, hipohidrosis.
	Uñas	Distróficas.
	Cabello	Escaso, alopecia progresiva.

Tabla 2. Características clínicas generales del síndrome de Rapp-Hodgkin. ^{Fuente directa}

Diagnósticos Diferenciales.

Son varios los síndromes que presentan displasia ectodérmica y hendidura de labio y/o paladar. Los descritos más frecuentemente además del síndrome de Rapp-Hodgkin (SRH) son el síndrome EEC y el síndrome de Hay-Wells o síndrome AEC. Además del síndrome de Bowen Armstrong.¹⁴

Síndrome de Displasia Ectodérmica, Ectrodactilia y Hendidura labial/palatina (EEC).

El síndrome de Displasia Ectodérmica, Ectrodactilia y Hendidura palatina y/o labial (Fig. 8); cuando no presenta alteraciones en las extremidades y expresa hipoplasia del tercio medio facial se denomina entonces SRH por sus características clínicas.¹⁴

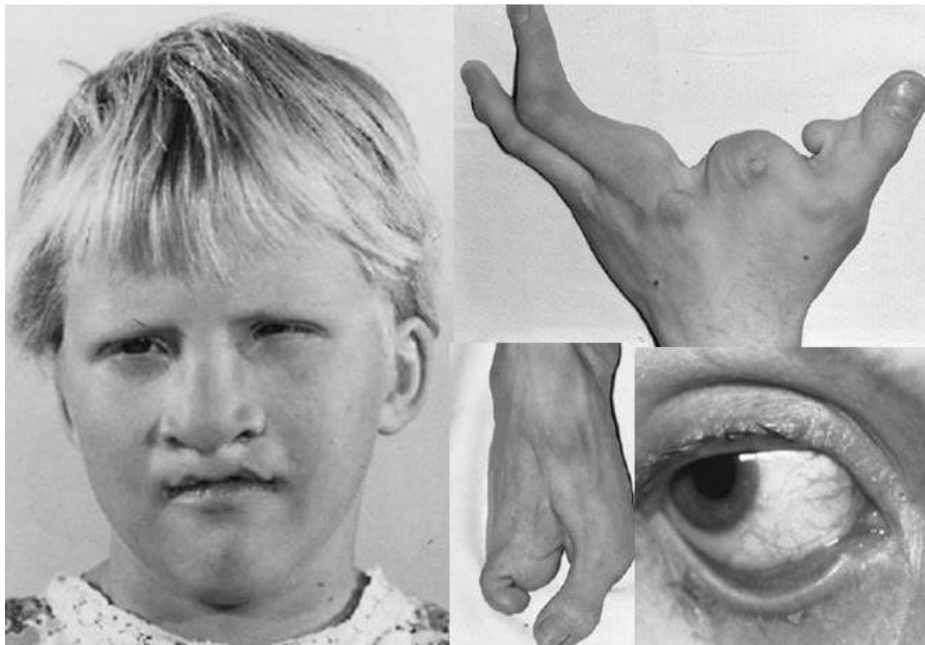


Fig. 8 Síndrome EEC. Cabello Delgado. El paciente presenta fotofobia. Blefaritis. Labio y paladar hendido. Ectrodactilia en manos y pies. Ausencia de agujero lacrimal.¹¹

Sistémicamente, aproximadamente el 10% de los pacientes con síndrome de EEC se han reportado con microcefalia y discapacidad intelectual. En el sistema genitourinario existen malformaciones en uretra y riñones, infecciones de vías urinarias recurrentes. Criptorquidia. Ausencia de conductos auditivos ha sido reportada en un 30%.¹¹

Síndrome de Displasia ectodérmica, Anquiloblefarón y Hendidura labial/palatina (AEC).

En 1976 Hay y Wells describieron siete pacientes de cuatro familias con herencia autosómica dominante de anquiloblefarón, atresia de los ductos lacrimales, uñas distróficas o ausentes, cabello grueso y escaso, lesiones en cuero cabelludo, pestañas escasas, labio y paladar hendido, oligodoncia, y dientes con coronas cónicas, hipoplasia maxilar e hipohidrosis moderada. Podría decirse tanto que se habla de otra entidad diferente al SRH al encontrar el dato clínico de anquiloblefarón en el síndrome de AEC (Fig. 9). Estudios han demostrado que los tres síndromes mencionados, EEC, AEC y SRH estarían relacionados a mutaciones del gen TP63. Éste es un gen que participa en el desarrollo embrionario y diferencias de tipo de mutación o locus de la mutación explicarían el distinto espectro fenotípico pudiendo ligarse un tipo de mutación con un síndrome o signo específico.^{9, 11, 14}



Fig. 9 Síndrome AEC. Alopecia. Anquiloblefarón. Labio y paladar hendido. Lesiones en cuero cabelludo. Distrofia ungueal.

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría. www.salud.gob.mx/unidades/pediatria/asmedica_4.html

Síndrome de Bowen-Armstrong.

También una Displasia ectodérmica causada por una mutación que afecta al PT63 gen 2. También conocido como: Síndrome de Zlotogora-Ogur o Síndrome de Rosselli-Gulienetti.

Tiene manifestaciones clínicas como labio y paladar hendido, uñas ausentes, blefaritis, fotofobia y cabello escaso (Fig.10). Anomalías dentales como hipodoncia e hipoplasia del esmalte datos relacionados con el SRH, sin embargo presenta discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento óseo. Pigmentación en áreas genitales (Fig.11) y axilares. Anomalías genitales incluidas hipoplasia de labios menores. ¹¹



Fig. 10 Cabello escaso, Delgado, reseco. Escasas cejas y pestañas.



Fig. 11 Anomalías genitales y cutáneas congénitas.

Métodos auxiliares de Diagnóstico.

Mapeo.

Por hibridación fluorescente in situ, Yang y cols. (1998) localizaron el gen TP63 humano en el cromosoma 3q27-q29. Utilizando análisis de ligadura, mapearon el gen de ratón al cromosoma 16 en una región que se conoce que es sintética con 3q27-q29 humano. Yang et al. (1999) Produjeron ratones con deficiencia en p63. Los ratones tenían defectos en extremidades, craneofaciales y del desarrollo del epitelio. p63 es expresada en la superficie ectodérmica de las yemas de las extremidades, arcos faríngeos. La epidermis embriogénica de p63 con disrupción en los ratones derivó en un inusual proceso de diferenciación no regenerativa, culminando en una llamativa ausencia de epitelio escamosos y sus derivados, incluyendo glándulas mamarias, lagrimales y sudoríparas. Concluyeron que p63 es crítica para el mantenimiento de la producción de la población celular que es necesaria para sostener el desarrollo epitelial y la morfogénesis.¹⁵

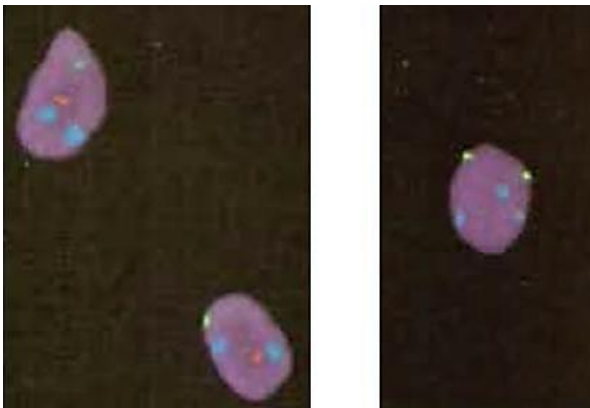


Fig. 12 Análisis mediante hibridación in situ fluorescente multicolor de células de líquido amniótico en interfase. A. células 46, XY (cromosoma 18, azul; cromosoma X, verde; cromosoma Y, rojo). B. célula 47, XX de la trisomía 18 (cromosoma 18, azul; cromosoma X, verde).

Fuente: Nussbaum, R. McInnes, R. Willard, H. Thompson & Thompson Genética en medicina. 7ª Ed. Saunders

Hibridación Fluorescente in Situ (HFIS).

La FISH (por sus siglas en inglés) permite la observación directa de la porción de un marcador en un cromosoma o una molécula de ADN extendida. El marcador en una secuencia de ADN, que se visualiza por hibridación con una sonda fluorescente (Fig. 12). La posición en el cromosoma en la que se produce la hibridación aporta información acerca de la localización en el mapa de la secuencia de ADN empleado como sonda. Para que el método funcione, el ADN del cromosoma se debe descomponer en una sola cadena (“desnaturalizar”) rompiendo los pares de bases que mantienen unida la doble hélice. Sólo entonces, el ADN cromosómico podrá hibridarse con la sonda. El método convencional para desnaturalizar el ADN cromosómico consiste en secar la preparación sobre un portaobjetos de vidrio y, después, tratarla con formamida. Los marcadores fluorescentes combinan alta sensibilidad con alta resolución y son ideales para la hibridación in situ. ¹⁷

La técnica fue desarrollada por Gall y Pardue en 1969 e independientemente por Jonh et al., en el mismo año. Hibridación *in situ* es una técnica que detecta secuencias de ácidos nucleicos en células, cromosomas o tejidos preservados. La detección *in situ* provee una visualización directa de la localización espacial de secuencias específicas que es crucial para dilucidar la organización y función génica, por lo que el método de hibridación *in situ* se ha convertido en una técnica importante en diversos campos, incluyendo diagnóstico de re arreglos cromosomales, detección de infecciones virales y análisis de la función génica durante el desarrollo embrionario. ¹⁷

Reacción en Cadena de la Polimerasa.

La reacción en cadena de la polimerasa es un método auxiliar de diagnóstico molecular que ha sido útil para someter a estudio muestras de pacientes con diagnóstico clínico compatible con síndrome de Rapp-Hodgkin. Ya que se han llegado a ampliar los 16 exones del gen TP63 mediante PCR llevando a la comprobación de la mutación.⁹

La reacción en cadena de la polimerasa o PCR (siglas de su nombre en inglés Polymerase Chain Reaction) permite generar una gran cantidad de copias de un fragmento de ADN. El requisito fundamental para poder llevar a cabo la reacción es disponer de fragmentos cortos de ADN de cadena sencilla complementarios a los extremos del fragmento a amplificar. Estos fragmentos servirán como cebadores para que una enzima polimerasa sea capaz de incorporar nucleótidos complementarios a la cadena molde. Una vez completada la reacción la cantidad fragmento amplificado se puede visualizar mediante técnicas sencillas de separación de fragmentos de DNA. La reacción en cadena de la polimerasa fue desarrollada por Mullis K en 1983, el proceso se lleva a cabo en tres fases: desnaturalización, hibridación y elongación.¹⁸ (Fig. 13). En primer lugar es necesario que el ADN se desnaturalice, es decir, que las dos cadenas de ADN se separen. Se lleva a cabo elevando la temperatura a alrededor de 94°C. La hibridación consiste en un descenso de la temperatura para permitir que los cebadores se unan por complementariedad al ADN molde. A temperaturas oscilan entre 35 y 60°C. Por último, en la fase de elongación o extensión, la enzima polimerasa incorpora nucleótidos complementarios a partir del extremo 3' libre de la región en que han hibridado los cebadores. La temperatura suele ser de 72°C. La PCR se basa en el uso de la ADN polimerasa para copiar un molde de ADN en ciclos repetidos de replicación. Puede utilizarse sólo para clonar un ADN del que se conocen sus secuencias de comienzo y terminación. Durante cada ciclo de replicación se separan las dos cadenas del molde de

ADN y se copian de modo independiente. Después de varios ciclos de replicación se formarán muchas copias de la secuencia. La PCR es extremadamente sensible, puede detectar una sola copia de una secuencia de ADN en una muestra al amplificarla tanto que se torna detectable. Es el método de elección para clonar fragmentos de ADN relativamente cortos. El molde original de la reacción puede ser ADN o ARN, de modo que puede usarse para obtener una copia genómica completa (con intrones y exones).¹⁷

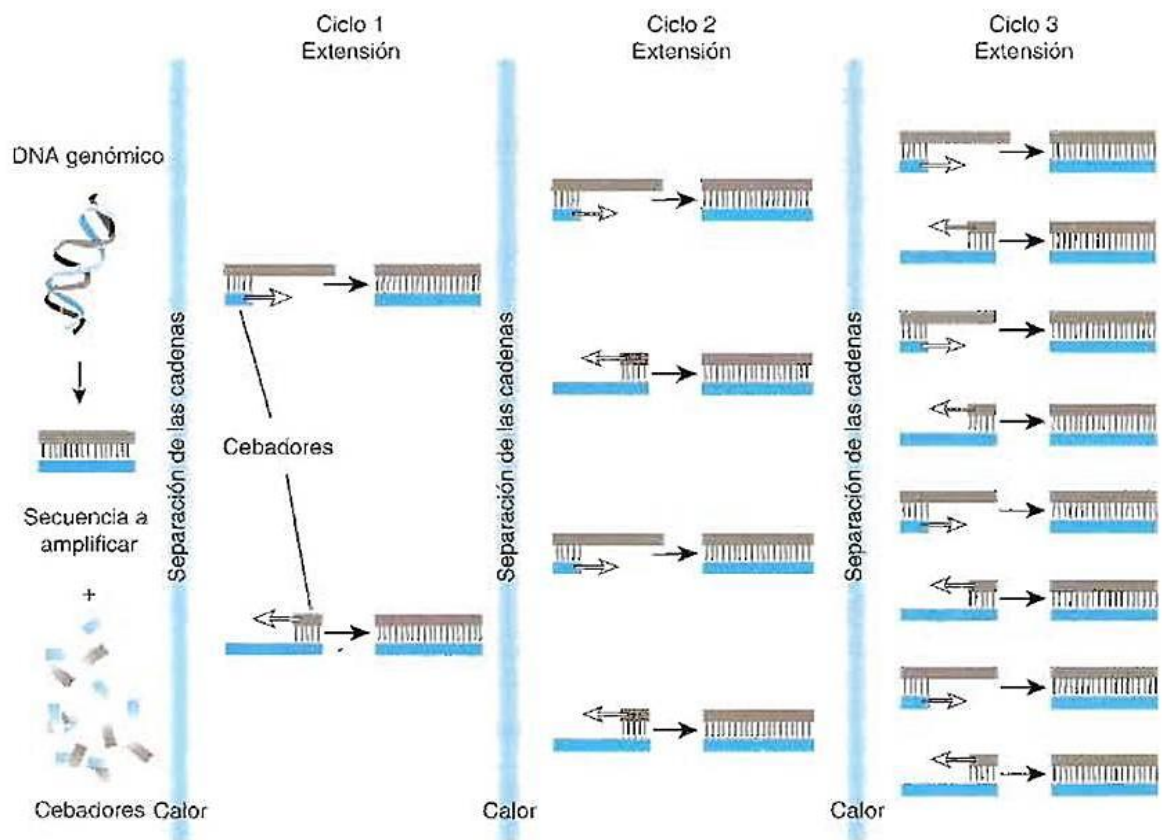


Fig. 13 Reacción en cadena de la polimerasa. Mediante repetidas síntesis de una región de ADN localizada entre dos cebadores de ADN, esta región es amplificada selectivamente de forma exponencial. Se muestran tres rondas sucesivas de amplificación que producen ocho copias de la secuencia sondeada. Tras 30 rondas de amplificación se generan más de mil millones de copias de la secuencia.

Confirmación diagnóstica

Otros métodos

Radiografía de maxilares para detectar ausencia de gérmenes dentarios. Ortopantomografía para verificar hipodoncia o anomalías dentales.

Radiografía de manos y pies para demostrar deformidades específicas como en el síndrome EEC.

Biopsia de piel y recuento de glándulas sudoríparas pueden documentar el déficit de sudoración. Los hallazgos histológicos demuestran disminución de glándulas sudoríparas, folículos pilosos y glándulas sebáceas. En la displasia hipohidrótica la epidermis es fina y aplanada. Las glándulas sudoríparas son escasas y poco desarrolladas. Por otra parte las glándulas mucosas del tracto respiratorio superior y bronquios están disminuidos en número. Las glándulas salivales pueden mostrar ectasia y fenómenos inflamatorios.³

Pronóstico.

Bueno para la vida y reservado para la función. La condición de los pacientes que presentan síndrome de Rapp-Hodgkin no compromete actividades fisiológicas vitales. Dentro de este punto cabe mencionar la importancia de la expresividad, que se refiere a la gravedad o el grado de expresión fenotípica en individuos que presentan el mismo genotipo causante de la enfermedad, por lo cual habrá pacientes que requieran mayor atención en los cuidados indicados. Si la hipohidrosis es bien manejada, no existe evidencia que la expectativa de la vida de las personas afectadas con displasia ectodérmica sea menor que el promedio. Aunque habrá algunos casos raros dentro de esta clasificación.³

En cuanto a los tratamientos quirúrgicos, como son cirugías plásticas o maxilofaciales, oftalmológicas y otorrinolaringológicas; además de los tratamientos dermatológicos, dentales y estomatológicos buscarán la atención de los pacientes de la mejor manera posible, lo que incluye crear y/o rehabilitar estructuras anatómicas para así devolver funcionalidad y estética. El componente psicosocial resulta también de gran importancia por lo que en este tenor se recomienda dar seguimiento terapéutico.

Los tratamientos no garantizan total éxito y satisfacción por lo que el paciente y los familiares deben estar informados y conscientes. El bienestar y comodidad del paciente estarán dados también a la medida que los pacientes sigan las indicaciones y recomendaciones proporcionadas por el o los tratantes.

Tratamiento.

El manejo depende de las estructuras comprometidas. El padecimiento en sí no tiene algún tratamiento específico, puesto que se presenta un conjunto de diversas manifestaciones simultáneas que han de ser tratadas integralmente. Por lo que el tratamiento está destinado a aminorar lo más posible las anomalías y sintomatología que el paciente presente. Algunos pacientes con displasia ectodérmica hipohidrótica necesitarán aire acondicionado en casa o trabajo. Disminución de la actividad física vigorosa. Proteger la mucosa nasal con soluciones salinas. No existe tratamiento medicamentoso específico.³

En relación con las hendiduras labiopalatinas, el paciente puede cursar con problemas otológicos, infecciones recurrentes, como faringoamigdalitis o del tracto gastrointestinal. Por ende se han de llevar a cabo tratamientos como labioplastia y palatoplastia, otros procedimientos quirúrgicos dentro de los cuales se encuentran las cirugías otorrinolaringológicas y oftalmológicas para corrección de conductos lacrimales atrésicos y disminución de conjuntivitis y blefaritis. Además de tratamiento dermatológico.

Atención estomatológica como aparatología maxilar, procedimientos restaurativos dentales, ortodóncicos, colocación de aditamentos que coadyuven a hacer más funcional es sistema masticatorio.

A grandes rasgos debe ponerse atención a las manifestaciones presentes para poder dar seguimiento y el paciente sea capaz de llevar a cabo sus actividades cotidianas con mejor calidad.

Caso Clínico.

Ficha de identificación.

- Género y edad: masculino 5 años
- Antecedentes heredofamiliares:

Madre asma última crisis a los 14 años

Padre asma última crisis a los 12 años

- Antecedentes personales no patológicos: originario y residente de León, Gto.

Perinatales. Producto 1 de una gesta

- Antecedentes personales patológicos:

Hospitalizaciones: 47 días en incubadora por deficiencia respiratoria.

Tres hospitalizaciones más por cuadros de broncoespasmo y neumonía.

Quirúrgicos: Labioplastia a los dos años de edad. Palatoplastia primaria a los tres años de edad. Palatoplastia secundaria a los 5 años de edad.

- Exploración física: Dolicocefalo, sin hundimientos ni exostosis, con implantación irregular del pelo, seco y con alopecia parcial, implantación baja de los pabellones auriculares, falta de hidratación ocular, nariz asimétrica, puente nasal corto, presencia de cicatriz de labioplastia bilateral (Fig. 14). Intraoralmente adecuada coloración e hidratación de las mucosas, dentición decidua y oligodoncia, paladar hendido completo bilateral (Fig. 15)
- Inspección general: Edad aparente a la cronológica, alerta, tranquilo.
- Impresión diagnóstica: Síndrome de Rapp-Hodgkin. Labio y paladar hendido completo bilateral. Asma. Atresia de conductos lacrimales.

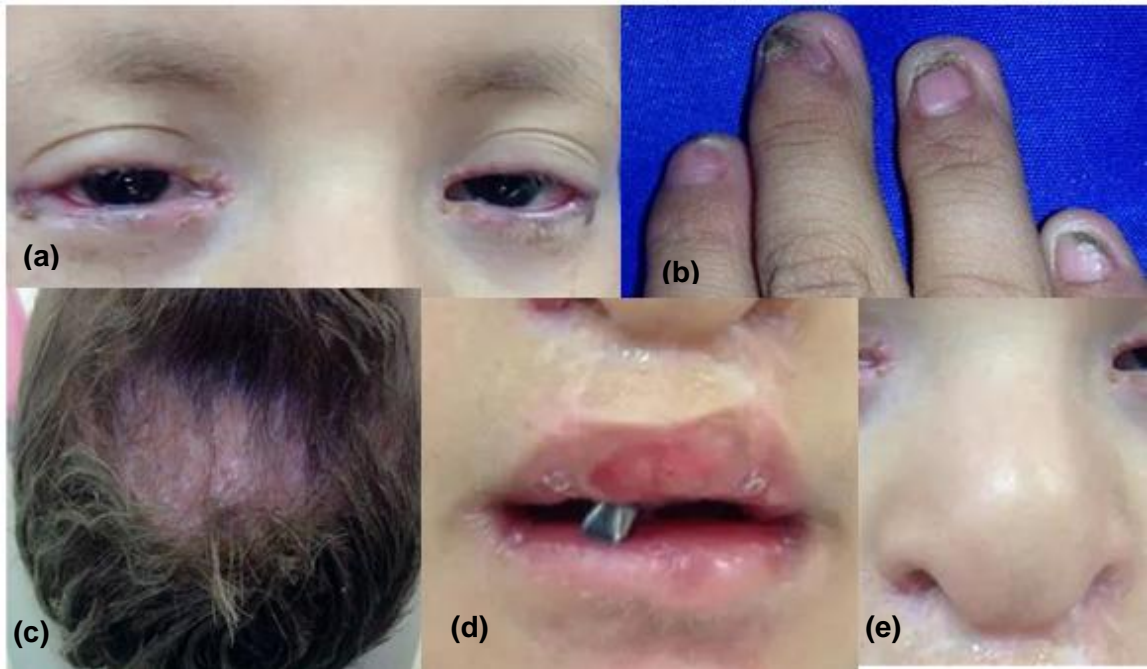


Fig. 14. Características clínicas propias del síndrome como son conjuntivitis, blefaritis y cejas escasas (a). Distrofia ungueal (b). Alopecia parcial (c). Cicatriz de labioplastia bilateral (d). Puente nasal corto (e).



Fig. 15 Fotografías intraorales que muestra la comunicación oroantral así como las restaruciones dentales.

Seguimiento cronológico del caso clínico

Interrogatorio-programa de atención integral a pacientes con labio y paladar hendido “¡TiENES que sonreír UNAMos esfuerzos!” de la Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES) Unidad León. Agosto 2013 (Fig. 16)



Fig. 17. Postoperatorio a las tres semanas de palatoplastia primaria realizada en agosto de 2013.

Se reporta dehiscencia en paladar blando



Fig. 18. Fotografías extraorales, diciembre de 2014. El paciente aún presenta la dehiscencia en el paladar blando.





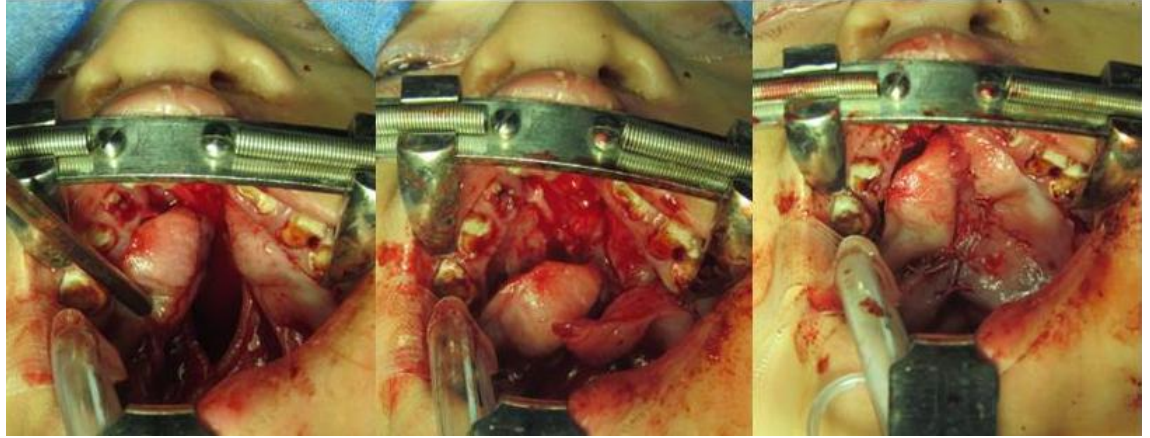
Fig.19. Fotografías control mayo 2015 después de haberse llevado a cabo palatoplastia secundaria en marzo de 2015.

Se observa mejoría ocular y palpebral, habiendo disminución de blefaritis y conjuntivitis.

Adecuada coloración de las mucosas. Erupción de incisivo inferior permanente. Dehiscencia en paladar blando, de menor tamaño que la anterior.

*Nota: En las fotografías clínicas no se cubrieron los ojos del paciente, ya que se encuentran datos clínicos relevantes para el reporte del caso.

■ Tratamientos llevados a cabo en el programa de la ENES.



Palatoplastia primaria en agosto de 2013. (Fig. 20) *Fotografías clínica de cirugía oral y maxilofacial ENES.

Profilaxis dental. Coronas de acero-cromo.

Palatoplastia secundaria en marzo de 2015.

Valoración pediátrica y otorrinolaringológica.

Resultados

Se llevó a cabo la descripción de las manifestaciones clínicas que caracterizan al síndrome de Rapp- Hodgkin tanto intrabucales como extrabucales; y de estas manifestaciones, las que presenta el paciente del caso reportado. Haciendo mención de los diagnósticos diferenciales que se tomaron en cuenta. Como el seguimiento de tratamientos odontológicos y quirúrgicos maxilofaciales.

Discusión.

Las displasias ectodérmicas son un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos, los cuales están caracterizados por defectos producidos en estructuras derivadas de la capa germinativa ectodérmica, que incluyen alteraciones en cabello, el cual por lo general se presenta escaso, delgado, reseco y quebradizo, las condiciones del cabello en el caso presentado coinciden con las manifestadas en la literatura; así mismo puede encontrarse alopecia parcial o progresiva, que en el caso reportado presenta implantación irregular del cabello, además de alopecia coronal. Las uñas se caracterizan por ser distróficas y en algunos casos como en el síndrome AEC puede manifestarse por ausencia de uñas, el paciente presentado muestra defectos en un 40% de la superficie ungueal. Los dientes en algunos casos presentan coronas de forma cónica, esmalte hipoplásico e identificarse hipodoncia u oligodoncia, como ocurre en el caso reportado, donde la mayor parte de los dientes superiores fueron restaurados ya que en arcada inferior carecía de dientes. El desarrollo embrionario de las glándulas sudoríparas está alterado siendo menor en número así como una función está disminuida; el paciente reportado manifestó una hipohidrosis leve. Sobresalen tres desórdenes

hereditarios con displasia ectodérmica asociadas a labio y paladar hendido incluyendo el síndrome EEC, síndrome AEC y SRH. ^{11, 12, 14}

El síndrome de Rapp-Hodgkin puede ser diferenciado clínicamente de las otras dos entidades ya que en el SRH el tercio medio facial se presenta hipoplásico, frente amplia y puente nasal corto, como se observa en el paciente en cuestión, los diagnósticos diferenciales establecidos en el caso reportado fueron los síndromes AEC y EEC por la similitud en las manifestaciones clínicas. Sin embargo el paciente carece de malformaciones en extremidades como lo es la ectrodactilia en el síndrome EEC. En el síndrome EEC se reportan afecciones en el sistema genitourinario como malformaciones en riñones y uretra, además de criptorquidia, ha sido reportado también hipogonadismo, las cuales fueron negativas en el caso presentado. En el síndrome de Rapp-Hodgkin tampoco se observa anquiloblefarón y tampoco es común encontrar severas lesiones en cuero cabelludo como en el síndrome AEC; dada la similitud entre las manifestaciones clínicas en el síndrome de Rapp-Hodgkin y el síndrome AEC se cree que puede tratarse de una misma entidad con la variante fenotípica del anquiloblefarón filiforme, ausente en el caso reportado. ¹⁴

Desde el punto de vista genético, la alteración en TP63 causa un amplio espectro de defectos del desarrollo autosómicos dominantes. TP63 codifica p63, una proteína expresada en seis isoformas con roles críticos en la diferenciación y el desarrollo celular. Por lo tanto pueden presentarse variantes o cambios en los aminoácidos, dando como resultado las diferentes isoformas de TP63; lo que hará difícil poder predecir las consecuencias biológicas de la mutación. ⁷

El gen p63 es conocido también por ser importante en la integridad de los epitelios y cicatrización de heridas. En relación con este punto resulta interesante que a pesar de que las dehiscencia o fistulas secundarias a

palatoplastias son complicaciones frecuentes. En el presente caso se reporta que tras dos cirugías de paladar hubo dehiscencia de las heridas. Si bien las condiciones del paladar del paciente no son tan desfavorables como las iniciales, se encuentra que los tejidos no presentan continuidad a lo largo de la estructura palatina. Se propone, solamente que en este caso en particular las dehiscencias pueden estar relacionadas con las anomalías en la función de la proteína antes mencionada.^{11, 19} Las anomalías maxilares y dentales, en este caso como son labio y paladar hendido completo bilateral, oligodoncia, hipoplasia del esmalte, coronas de dientes deciduos con forma cónica son manifestaciones del síndrome que deben valorarse para su tratamiento.

El síndrome de Rapp-Hodgkin es una condición que no se presenta con frecuencia por lo que resulta interesante e importante conocer el estado general de salud del paciente para brindar atención estomatológica con los requerimientos adecuados, así como la orientación para el tratamiento y seguimiento de otros datos sintomatológicos.³

Conclusiones.

El síndrome de Rapp-Hodgkin pertenece a un grupo de alteraciones de tejidos provenientes de la capa germinativa ectodérmica, que incluye algunas alteraciones sindrómicas que han de tomarse como diagnósticos diferenciales por la similitud de sus manifestaciones fenotípicas. Y que además están ligados a la mutación de p63, lo que debe ser considerado dado las importantes funciones que han sido reportadas.

Es importante identificar las características clínicas de un paciente con alteraciones congénitas como lo es el caso del Síndrome de Rapp-Hodgkin puesto que presenta manifestaciones cuyo reconocimiento y tratamiento resultan sobresalientes en el área odontológica. Además de que se trata de una entidad poco frecuente, cuyo diagnóstico debe ser realizado de manera multidisciplinaria con el fin de que las anomalías sean manejadas oportunamente y permitir así brindarle al paciente un mejor pronóstico.

Pudo notarse que es esencial la participación del área odontológica y maxilofacial para el reconocimiento y tratamiento de algunas de las alteraciones manifestadas en el síndrome reportado en el presente caso.

Referencias.

1. Jablonski, S. Syndrome-a changing concept. Bull Med Assoc v. 80(4);1992
2. Jablonski, S. Syndrome: le mot du jour. Am J Med Genet 39(3):342-6;1991
3. Hubner MA, Ramírez R, Nazer J. Malformaciones congénitas. Ed Universitaria 2004
4. Niswander KR. Obstetricia Práctica Clínica Ed Reverté, S.A. pp. 287 1987
5. Carrera JM, Kurjak A. Ecografía en diagnóstico prenatal. Ed. Elsevier. Pp. 30-32 2008
6. Faller A, Schünke M, Schünke G. Estructura y Función Del Cuerpo Humano. Ed. Pairotribo. Pp. 60-63 2006.
7. Serra V, Castori M, Paradisi M, Bui L, Melino G, Terrinoni A. Functional Characterization of a Novel TP63 Mutation in a Family With Overlapping Features of Rapp-Hodgkin/AEC/ADULT Syndromes. Am J Med Genet A.; 155(12): 3104–3109. Dec 2011
8. Kantaputra PN, Hamada, Kumchai T, McGrath JA, Heterozygous Mutation in the SAM Domain of p63 Underlies Rapp-Hodgkin Ectodermal Dysplasia. J Dent Res 82(6):433-437, 2003
9. Gaëlle B, Hadj-Rabia S, Faivre L, Sarafan-Vasseur N, Frèbourg T. The Rapp-Hodgkin Syndrome results from mutations of the TP63 gen. Eur J Hum Genet 11, 700–704. 2003.
10. Eichenfield L, Frieden I, Zaenglein A, Mathes E. Neonatal and Infant Dermatology. 3th Ed. Elsevier. 2003
11. Gorlin R, Cohen M, Hennekam M. Syndromes of Head and Neck. 4th Edition, Oxford 2001
12. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral & Maxillofacial Pathology. 2nd Ed. Saunders Company. Pp. 644-645. 2002
13. Solari A. Genética Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina. 3^a Ed. Panamericana 2004
14. Castro R, Chávez M, Catacora J, Ballona R, Cáceres, H. ¿Qué síndrome es? Reporte de un caso. Dermatol Pediatr Lat 3(1): 62-65. 2005
15. #1294000 Rapp-Hodgkin Syndrome; RHS (s.f.) Recuperado el 20 de enero de 2015. <http://www.omim.org/clinicalSynopsis/129400> www.omim.org/entry/603273
16. Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrist, Paller, Leffell, Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Tomo 4. 7^a Ed. Panamericana. Pp. 1345-1346. 2009
17. Brown, T. Genoma. 3rd Ed. Panamericana 2007

18. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Introducción a la Biología Celular. 3ª Ed. Panamericana 2010
19. Van Straten C, Butow KW. Gene p63: In ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting, ankyloblefaron-ectodermal dysplasia, Rapp-Hodgkin syndrome. Ann Maxillofac Surg.; 3(1): 58–61. Jan-Jun 2013