

La importancia de la nutrición clínica en pacientes con alteraciones genéticas diagnosticadas en 4617 estudios genéticos

Juan Manuel Aparicio Rodríguez

Departamento de Genética, Hospital para el niño Poblano
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

jmapar@telmexmail.com

Resumen

Mutaciones y aberraciones cromosómicas son consideradas alteraciones en el número y estructura; son consideradas secundarias a errores del nacimiento (meiosis) o durante la primera división celular del cigoto. Todas estas alteraciones deben de ser observadas durante la metafase del ciclo celular en donde las pérdidas son vistas (proceso clastogenico) debido a la deficiencia en la reparación del ADN o ausencia total, entre otras. 4617 estudios cromosómicos se llevaron a cabo en el Hospital para el Niño Poblano. Durante 19 años (desde 1992 a 2011) fue un 34.6% (1596 pacientes) mostraron diferentes alteraciones cromosómicas, entre la población en estudio con diferentes alteraciones genéticas fueron seleccionados. Estos cambios cromosómicos son clasificados como alteraciones numéricas y estructurales respectivamente. Otro grupo de alteraciones genéticas se conocen como mutaciones y son heredadas en diferentes generaciones. Una amplia variedad de pacientes pediátricos con enfermedades genéticas por alteraciones cromosómicas son descritas en este estudio analizando las características clínicas, médicas o procedimientos quirúrgicos y su evolución médica de acuerdo a la enfermedad genética.

Abstract

Mutations or chromosome aberrations are considered alterations in the chromosome number or structure. They are mainly considered due to gametogenesis inborn error (meiosis) or during the zygote first cellular divisions. All these alterations might be observed during metaphase from the cellular cycle, where DNA losses are seen (clastogenic processes) due to DNA repair processes deficiency or total absence, among others. 4617 chromosomal studies were performed at Hospital Para El Niño Poblano (Pediatric Hospital) in Mexico. During 19 years period of time (from 1992 to 2011) were 34.6% (1596 patients) showed different chromosomal alterations. Among the studies population, male and female pediatric patients with different genetic diseases were chosen. These chromosome changes are classified as numeric or structural alterations, respectively. Another group of genetic alterations are known as mutations and can be inherited among generations. A wide variety of pediatric patients with genetic diseases due to chromosome aberrations are described in this study analyzing their clinical characteristics, medical or surgical treatments and their medical evolution according to the genetic disease.

Palabras clave/ Keyword: relacionadas: mutación cromosómica, Aberración cromosómica, cambios estructurales y numéricos, cariotipo y ADN/ chromosome mutation, chromosomal aberration, numerical and structural changes, karyotype and DNA

I. Introducción

1.ALTERACIONES CROMOSÓMICAS. Las mutaciones y alteraciones cromosómicas son consideradas alteraciones en el número y estructura y secundarias a errores del nacimiento (meiosis) o durante la primera división celular del cigoto. Todas estas alteraciones deben de ser observadas durante la metafase del ciclo celular en donde las pérdidas son observadas (proceso clastogénico) debido a la deficiencia de los procesos de reparación del ADN o ausencia total. Para poder tener una incidencia de las alteraciones cromosómicas en el estado de Puebla se realizaron 4617 estudios cromosómicos en el Hospital para El Niño Poblano, en un periodo de 19 años (de 1992 a 2011) **Figura 1**.

El 34.6% (1596 pacientes) del total de pacientes estudiados, mostraron diferentes alteraciones cromosómicas. Otro grupo de alteraciones genéticas se conocen como mutaciones y son heredados en diferentes generaciones. Una amplia variedad de pacientes pediátricos con enfermedades genéticas por alteraciones cromosómicas y son descritas en este capítulo. Se analizan las características clínicas, estomatológicas, nutricionales, médicas o procedimientos quirúrgicos y su evolución de acuerdo a la enfermedad genética se valora su relación en el área de la salud.

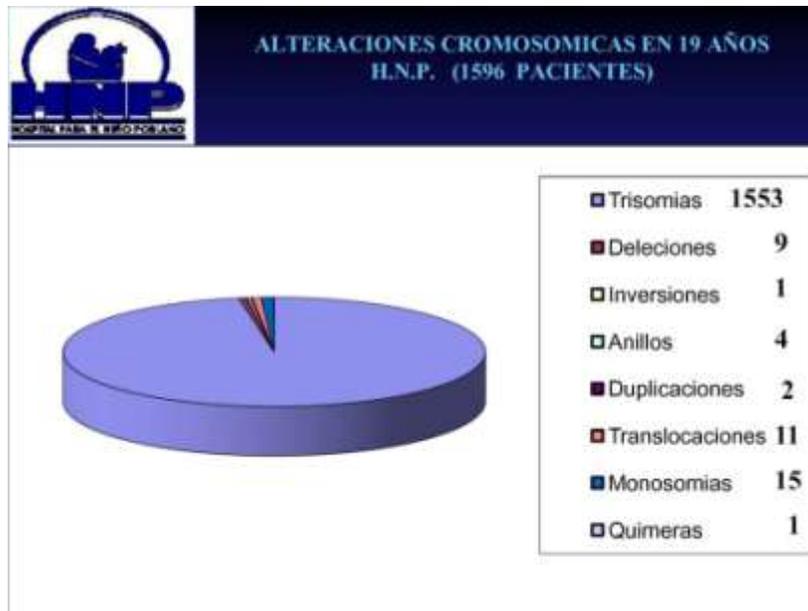


Figura 1. Alteraciones cromosómicas en 19 años, muestra 1596 pacientes (34,6%) con diferentes aberraciones. De estos, 1553 (33,6%) pacientes con trisomías.

La palabra cromosoma proviene del griego (chroma, color) y (soma, cuerpo) por sus propiedad de teñirse con partículas específicas de tinción. Un cromosoma es una estructura compuesta de Ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteína dentro de las células. Es una pieza simple de ADN con genes, elementos regulatorios y otras secuencias de nucleótidos. Los cromosomas también se encuentran unido a proteínas, que sirven como paquetes de ADN y controla su función^{1,2,3,4}. Los Cromosomas son diferentes de acuerdo a cada variedad de organismos. La molécula de ADN puede ser circular o lineal y estar compuesto de 100,000 a 10,000,000,000⁵ de nucleótidos en una cadena larga. Normalmente las células eucariotas⁶ tienen cromosomas lineales y células procariontas^{7,8,9}, tiene pequeños grupos de cromosomas circulares. También, las células contienen más de un tipo de cromosomas; por ejemplo, la mitocondria en la mayoría de Eucariotas y cloroplastos en plantas sus cromosomas son pequeños.

En eucariotas, los cromosomas nucleares son empaquetados por proteínas dentro de una estructura condensada conocida como cromatina. Esto permite que la completa molécula de ADN se encuentre dentro del núcleo. La estructura de los cromosomas y cromatina varía a través del ciclo celular. Los cromosomas se consideran la unidad esencial en la división celular y deben replicarse, dividirse y pasar en forma satisfactoria a las nuevas células para preservar a su descendencia. Los cromosomas existen como duplicados o no duplicados. Cromosomas no duplicados son cadenas lineales simples, diferente de cromosomas duplicados (copiados durante la fase de síntesis) contienen dos copias unidas por un centrómero. La compactación de los cromosomas duplicados durante la meiosis y mitosis. La recombinación cromosómica juega un rol vital en la evolución y diversidad genética. Si estas estructuras inician a través de procesos conocidos como inestabilidad cromosómica y mutación, las células podría morir o evitar el inicio de apoptosis iniciando un riesgo del inicio del cáncer.

Los cromosomas humanos se dividen en dos tipos; autosomas y cromosomas sexuales. Algunas características genéticas están ligadas al cromosoma X y se pasan a través de este cromosoma. Los autosomas contienen toda la información hereditaria. Los gametos se producen por meiosis de una línea celular. Durante la meiosis, los cromosomas homólogos de los padres pueden intercambiar material cromosómico entre ellos (crossover), y dan como resultado nuevos cromosomas.

DISCUSIÓN. Las aberraciones cromosómicas son interrupciones en las estructuras cromosómicas normales y es considerada una causa importante de las condiciones genéticas en los seres humanos, conocidas como enfermedad genética que puede tener o no un patrón de herencia, tales como el síndrome de Down, considerada como la trisomía cromosómica más frecuente observada en este estudio con un número de 1511 pacientes, *Tabla 1 y figura 2*.

Aberraciones Cromosómicas	(%) pacientes
1. Trisomía	1553
2. Deleciones	9
3. Inversiones	1
4. Anillos	4
5. Duplicaciones	2
6. Translocaciones	11
7. Monosomías	15
8. Chimeras	1
Aberraciones Cromosómicas	(34.6%) 1596
Total de Trisomías	(33.6%) 1553
Trisomía21	(32.8%) 1511
1. T21	1127
2. T21;14	260
3. T21;21	43
4. Mosaicismo	81
Varias Trisomías	(0.90%) 42
Diferentes Aberraciones Cromosómicas:	(0.93%) 43
Total (cariotipos en 19 años)	(100%) 4617
Total cariotipos normales	(65.4%) 3021
Total de Aberraciones Cromosómicas	(34.6%) 1596

Tabla 1. Diferentes alteraciones cromosómicas en 19 años en el Hospital para el Niño Poblano, México.

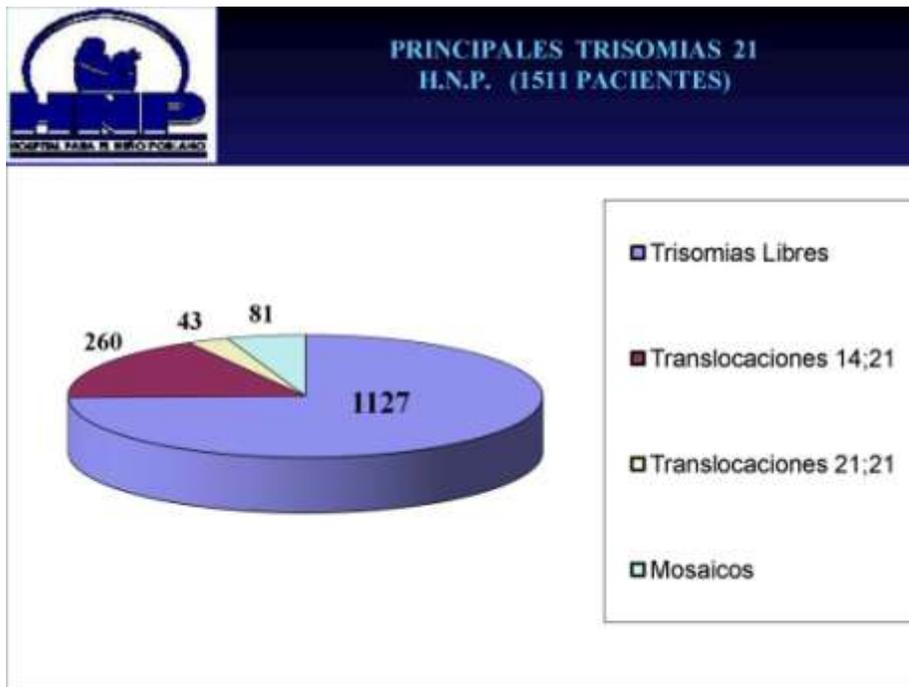


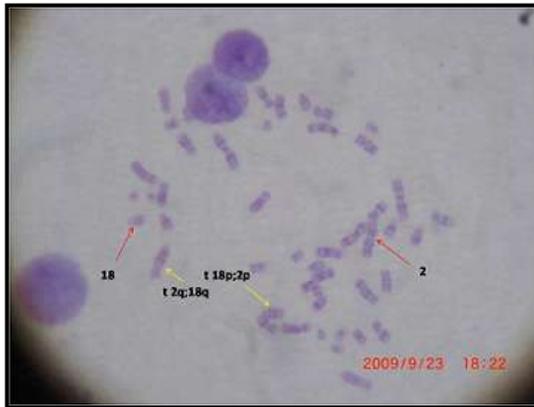
Figura 2. De todas las trisomías cromosómicas 1553 (33,6%), se observan 1511 (32,7%) eran diferentes tipos de trisomía 21.

La investigación sobre el cariotipo humano tomó muchos años para resolver la cuestión más básica. Se cuestionaron cuántos cromosomas contiene una célula humana diploide normal. En ¹⁰ informó 47 cromosomas en espermatozonias y 48 en oogonia, concluyendo un mecanismo de determinación del sexo XX/XO^{10, 11} no estaba seguro si el número diploide del hombre era de 46 o 48 y posteriormente insistió en los seres humanos tienen un sistema XX/XY ^{12, 13,14} Teniendo en cuenta las técnicas de ^{10, 11, 15} que mostró en chimpancés (el pariente vivo más cercano a los seres humanos actuales) 48 cromosomas. Algunos cambios cromosómicos no provocan la enfermedad padres portadores sanos, tales como translocaciones o inversiones cromosómicas, aunque puede llevar a una mayor probabilidad de un niño con un trastorno de cromosomas como se encontró en este estudio

Tabla 1

En este primer capítulo se analizaron las diferentes aberraciones cromosómicas desde el cromosoma 1 al cromosoma 22 y cromosomas sexuales.

Los pacientes es este capítulo como se mencionó en la ^{figura 1}, son el resultado de 4617 cariotipos que se llevaron a cabo desde 1992 a 2011, mostrando las diferentes alteraciones cromosómicas 33,6% (1553 pacientes) mostraron una trisomía cromosómica. De estos 33.6% de la población trisomica, 32.8% (1511 pacientes) fueron diagnosticados como síndrome de Down (trisomía 21) ^{figura 2} y 0.90% tienen otro tipo de trisomía ^{Tabla 1}. Similares al resto de las aberraciones cromosómicas 0.93% (43 pacientes) ^{Tabla 1 y figura 1}. En relación a translocaciones cromosómicas; un paciente masculino con varios tumores orales, diagnosticado por estudios de histopatología oral como Cementoma Gigantiforme (siendo evaluado por histopatología bucal y cada 6 meses por oncología para evitar metástasis celular) con una translocación 46, XY, t(1;4) (q11q11) ^{16,17} Este caso es diferente al de una paciente con varios procesos de aborto en sus antecedentes médicos sin alteraciones craneofaciales ^{figura 3, A, B y C}, con una translocación cromosómica t(2;18).



C

Figura 3. Paciente con varios procesos de aborto, sin **A. B** dimorfismo cráneo facial. **C.** El cariotipo muestra una translocación cromosómica t(2;18)

Otro paciente con alteración cráneo facial y aparato estomatognático diagnosticado como síndrome Opitz G/B.B.B, con hipertelorismo, labio paladar hendido unilateral y asimetría facial y bucal, con una translocación inesperada entre los brazos largos de los cromosomas 3 y 4, $t(3q;4q) 46XX$ ¹⁸. También se analizó a un paciente masculino con hipertelorismo, sinofris, nariz pequeña e hipoplasia de alas nasales con una translocación del brazo corto del cromosoma 6 al brazo largo del cromosoma 9 $t(6;9)$ que se ha asociado a la predisposición de cáncer ^{17, 19}. Dos padres portadores sanos fueron observados en este estudio, uno de ellos una madre portadora sana con translocación $46XX, ins (10;7) (q21;q23q35)$. Sin embargo su hijo con retraso mental reveló una translocación del brazo largo del cromosoma 10 $t(10q+)$, dando lugar a una trisomía parcial 7, ²⁰. Esta familia fue comparada con un familiar donde una madre portadora afectada al igual que ambos hijo e hija sin malformaciones fenotípicas. La madre se le diagnosticó cáncer de mama habiéndole practicado mastectomía. El cariotipo de la familia reveló en todos los miembros (madre, hijo e hija), tenían una translocación entre los cromosomas 13 y 15 $t(13;15)$, Este cáncer también se ha asociado a esta aberración cromosómica ¹⁷. Varios pacientes fueron diagnosticados con labio y paladar fisurado bilateral, sin dimorfismo cráneo facial. Así como el paciente masculino que reveló una trisomía parcial del cromosoma 14, $(14q24 qter)$ debido a una translocación $t(11;14) (p25; q24.1)$ ^{figura 4. A y B}.

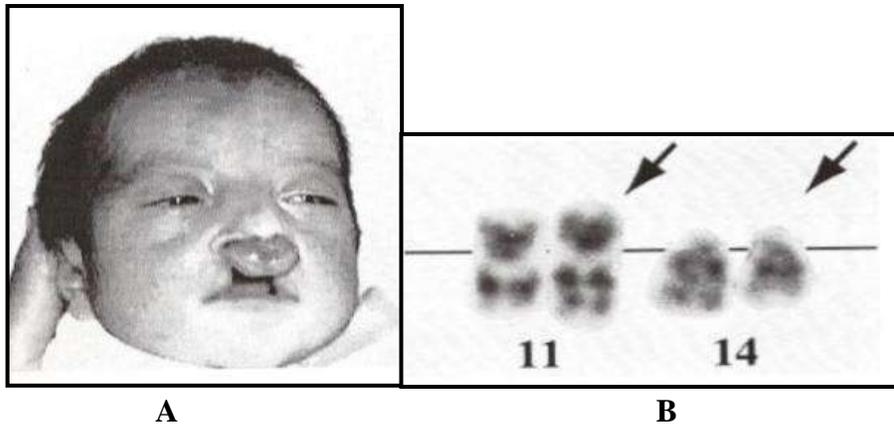


Figura 4A. Paciente masculino con labio y paladar hendido bilateral y dimorfismo craneofacial **B.** El cariotipo reveló una trisomía parcial del cromosoma 14, (14q24 qter) debido a una t(11;14) de translocación balanceada (p25; q24.1).

Ya que el cromosoma 11 está asociado a varios síndromes genéticos²¹. Caso similar como el paciente recién nacido con paladar hendido y displasia de pabellones auriculares con una translocación cromosómica 21;14 debido a una trisomía 14, aunque el paciente como se observa no muestra malformaciones craneofaciales asociadas **figura 5, A, B y C.**

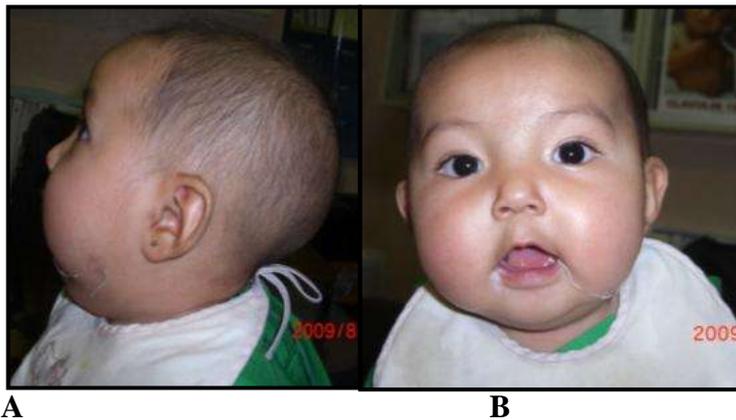
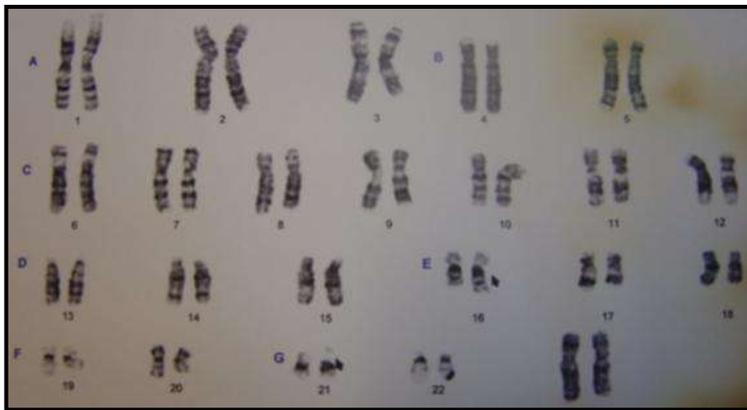


Figura 5A. Paciente recién nacido con paladar hendido **B.** Y pabellones auriculares displásicos **C.** Reveló una translocación cromosómica balanceada 21;14 debido a una trisomía 14.

Sin embargo varios pacientes con asimetría facial asociados al cromosoma 16 se observaron, por ejemplo, dos casos donde un paciente masculino con dimorfismo craneofacial diagnosticada como síndrome de Parry Romber y duplicación del brazo largo del cromosoma 16 (16q +) ²², similares hallazgos cromosómicos fueron observados en un paciente.

Sin embargo, en lugar de malformaciones fenotípicas, obesidad y retraso mental fueron los principales resultados clínicos, como se observa a continuación en la figura 6A, B y C., donde el cariotipo reveló una duplicación en la región heterocromática del cromosoma 16, XX16qh + cromosoma 21 (46, XX, 16qh + 21PSTK +).



C

Figura 6A. Paciente femenina con obesidad y retraso mental **B.C.** Sin malformaciones fenotípicas, cariotipo reveló una duplicación en la región heterocromática del cromosoma 16, 46, XX 16qh + cromosoma 21 (46, XX, 16qh + 21PSTK +).

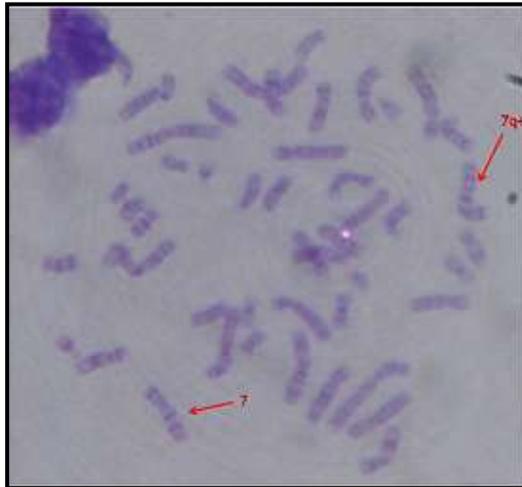
1553 pacientes fueron diagnosticados como una trisomía cromosómica, donde 32.8% (1511 pacientes) ^{figura 2} se diagnosticaron como síndrome de Down (trisomía 21). Esta alteración es provocada por una copia adicional del cromosoma 21 (trisomía 21). Las características incluyen tono muscular disminuido, cráneo asimétrico y leve a moderado desarrollo discapacitado ²³. También se observaron translocaciones cromosómicas; 260 pacientes 46XY t(14;21) o 46XXt(14;21q) entre el brazo largo del cromosoma 21 y el cromosoma 14, 43 pacientes 46XY t(21;21) o 46XX t(21;21) y 81 pacientes con mosaicismo. Además, 0.90% tienen otro tipo de trisomías en diferentes cromosomas ^{Tabla 1} como el caso de trisomía completa del cromosoma 6 en un paciente femenino diagnosticado sin malformaciones fenotípicas ni craneofaciales, tomando en consideración que la trisomía 6 es una extremadamente rara y se ha asociado a la anemia aplásica ^{24, 19} y desnutrición secundaria.

La hipoplasia facial se ha relacionado con una trisomía parcial del cromosoma 7, 46XY, 7q + fue diagnosticado en un paciente masculino e hipotelorismo, sinofris, maxilar hipoplásico con movimiento restringido y limitado de la apertura bucal como se observa a continuación en la ^{figura 7 A, B y C,} por lo que tuvo que valorarlo el grupo de nutriólogas del Hospital por desnutrición secundario a una mala técnica de alimentación.



A

B



C

Figura 7A. Paciente masculino con hipoplasia facial, tienen hipotelorismo y sinofris e hipoplasia **B.** Maxilar con movimiento restringido y limitación bucal, el cariotipo **C.** reveló una trisomía parcial del cromosoma 7, 46XY, 7q +.

En cambio la hipoplasia facial asociada con asimetría facial se han relacionado con trisomías parciales del cromosoma 7, 46XX, 7q +. ^{Figura 8 A, B y C.}

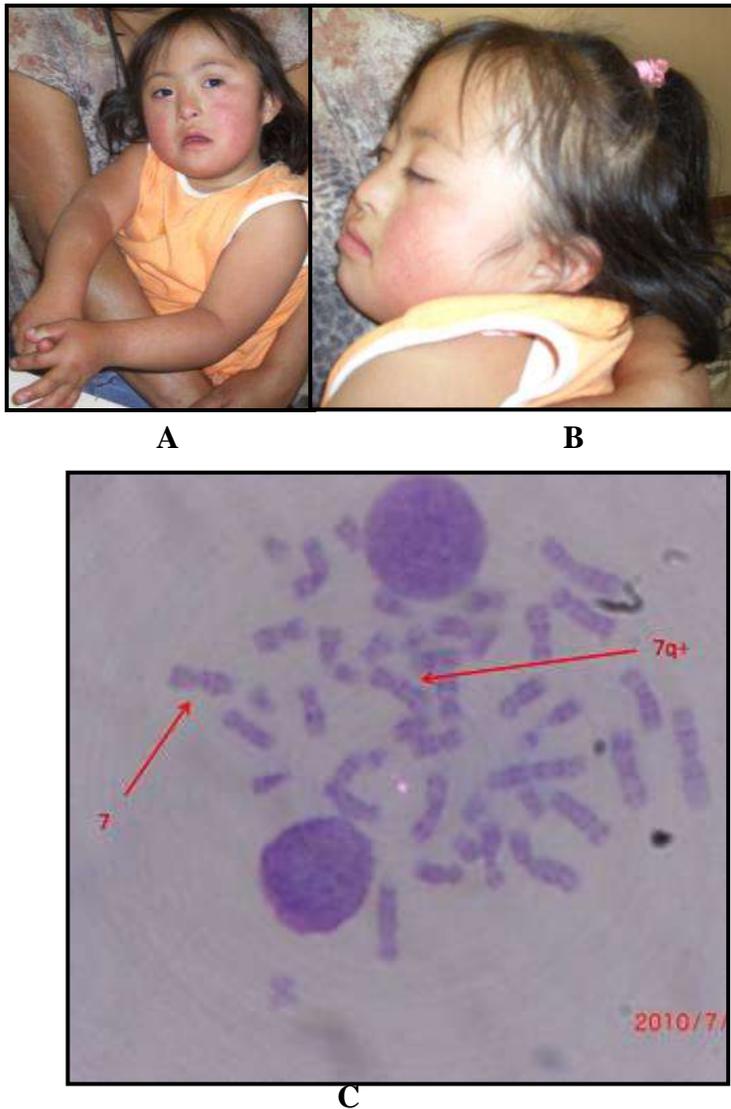


Figura 8 A. Paciente con una hipoplasia facial y desviación oblicua de ambos ojos, boca pequeña **B.** Hipoplasia facial y maxilar hipoplasico **C.** Cariotipo reveló una trisomía parcial del cromosoma 7, 46XX, 7q +.

Los síndromes de Edwards y Patau raramente se diagnostican en pediatría clínica, tomando en cuenta que ambos síndromes comparten síntomas similares. Se valoró una paciente con trisomía del cromosoma 13 o síndrome de Patau con cara hipoplásica, labio y paladar hendido bilateral y dimorfismo cráneo facial, nariz pequeña, flexión de los dedos de ambas manos. La trisomía 13, es la menos común de las trisomías autosómicas, después del síndrome de Down (trisomía 21) y el síndrome de Edwards (trisomía 18). La copia extra del cromosoma 13 en el síndrome de Patau provoca graves defectos faciales, neurológicos y cardiovasculares que hacen difícil para los recién nacidos sobrevivir. Sin embargo en el síndrome de Edwards se observa datos clínicos como, hirsutismo, microcefalia, sinofris, hipoplasia de mandíbula, flexión de los dedos de ambas manos.

También tomando en cuenta retraso mental, microcefalia convulsiones epilépticas e hipoplasias se asoció con trisomía 22, (47 XY + 22). Las deleciones de los cromosomas se han observado en pacientes con daño neurológico y alteración cráneo facial, muestra un paciente varón diagnosticado como síndrome de WolfHirshhorn, con fenotipo típico, dimorfismo facial como "casco griego": glabella prominente, hipertelorismo ocular, pliegues epicánticos y nariz ancha con pico marcado y microftalmia con una pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 4. Un caso probable de mutación de novo con supresión del gen WHSC1 y otras vinculadas a genes contiguos^{25,26}.

Otra alteración cromosómica, rara es la formación en anillo 13 que se puede observar a continuación en la ^{figura 9 A, B y C} donde es posible apreciar un paciente con labio y paladar hendido bilateral, dimorfismo cráneo facial e hipertelorismo caracterizado por la deformidad progresiva de la columna vertebral con hemivertebras y malformación cromosómica en anillo del 13,²⁷.

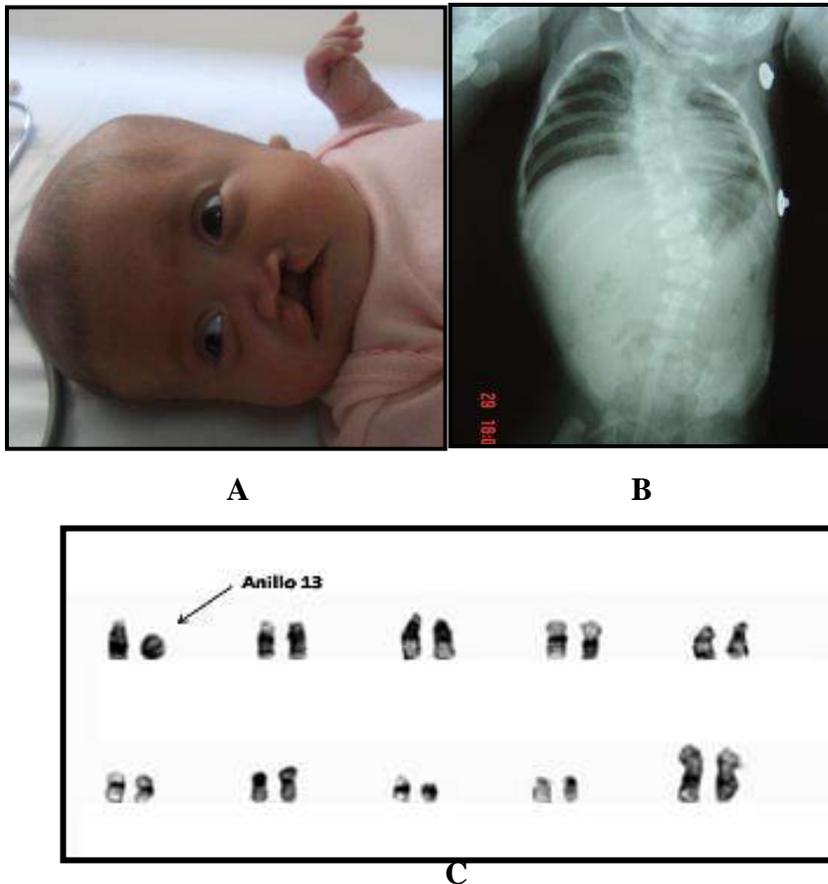


Figura 9 A. Paciente femenino con labio y paladar hendido bilateral, dimorfismo craneofacial e hipertelorismo B. Se caracteriza por deformidad progresiva de la columna vertebral con hemivertebra C. Cariotipo reveló una malformación de anillo del cromosoma 13.

Con relación a los cromosomas sexuales, se observaron varias malformaciones del sistema nervioso central asociado a cambios en la estructura craneofacial, como es el caso de monosomía como síndrome de Turner, quimera, poliploidía XXX y Klinefelter, entre otros.

En este estudio se observa uno de los pacientes, varón diagnosticado como síndrome de Opitz G/B.B.B, hipertelorismo y labio y paladar hendido, dimorfismo craneofacial. Sin embargo el cariotipo revela una duplicación de los cromosomas sexuales X 46, XXY (síndrome de Klinefelter). Masculino con este síndrome es generalmente estéril y tiene una

mayor incidencia de retardo y dislexia. Durante la pubertad, sin tratamiento de testosterona, algunos de ellos pueden desarrollar ginecomastia. Este paciente es evaluado periódicamente por estomatología, cirugía maxilofacial, endocrinología, nutrición y cirugía pediátrica.

En cambio pocas alteraciones bucales presenta la paciente de sexo femenino, diagnosticada como síndrome de Turner, con cuello ancho y talla baja. Su cariotipo reveló sólo un cromosoma X (45XO) síndrome de Turner (X en lugar de XX). En el síndrome de Turner, las características sexuales femeninas están presentes pero subdesarrolladas, diferente a esta paciente, una mujer con dimorfismo craneofacial, ojos pequeños con hipotelorismo, turricefalia e hipoplasia se asoció a trisomía del par de cromosomas sexuales 47, XXX (síndrome de triple X). La paciente con XXX tiende a ser alta y delgada. Tienen una mayor incidencia de dislexia y es más probable que tiene dificultades de aprendizaje y de nutrición por supuesto.

Como información a este tipo de alteración en los cromosomas sexuales es importante aunque no existe una relación directa con las áreas de nutrición y estomatología, donde psicología es importante en eventos cromosómicos como lo es la quimera cromosómica donde dos células diferentes que existen líneas 46, XX/46, XY en el mismo paciente y se asociada a genitales ambiguos en un niño recién nacido. En relación a este paciente se ha debatido entre un grupo médico multidisciplinario, si el paciente debe mantener su identidad sexual como un masculino o femenino, ya que la mitad de la información de los cromosomas sexuales son XX y la mitad XY. Es importante decidir el futuro comportamiento sexual, psicológico, función física y estructura genital externa e interna del paciente. Una decisión que deberá ser tomada por el grupo multidisciplinario de médicos y la familia del paciente para un mejor desarrollo del mismo²⁸. Algunas mutaciones genéticas son neutrales y tienen poco o ningún efecto en estomatología. Sin embargo, otras aberraciones cromosómicas, cambian la vida del paciente y juegan un gran papel en la evolución, física, craneofacial y mental. Por lo tanto, las Asociaciones Internacionales y las Instituciones como el Instituto de Vega presentan los datos del genoma humano. La anotación que se muestra en esta versión de Vega es de una información obtenida de 2008 a 2011 y las estructuras de los genes, presentadas en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Secuenciación (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/>) del ser humano, el genoma ha proporcionado una gran cantidad de información acerca de cada uno de los cromosomas. Esta tabla contiene las estadísticas de los cromosomas, basados en información sobre el genoma humano del Instituto Sanger en la base de datos de anotación de genoma vertebrados (VEGA). Vega.Sanger.ad.uk, 2008.

Cromosoma	Genes	Total de bases	Secuencia de bases
1	4,220	247,199,719	224,999 ,719
2	1,491	242,751,149	237,712 ,649
3	1,550	199,446,827	194,704 ,827
4	446	191,263,063	187,297 ,063
5	609	180,837,866	177,702 ,766
6	2,281	170,896,993	167,273 ,993
7	2,135	158,821,424	154,952 ,424
8	1,106	146,274,826	142,612 ,826
9	1,920	140,442,298	120,312 ,298
10	1,793	135,374,737	131,624 ,737
11	379	134,452,384	131,130 ,853
12	1,430	132,289,534	130,303 ,534
13	924	114,127,980	95,559 ,980
14	1,347	106,360,585	88,290 ,585
15	921	100,338,915	81,341 ,915
16	909	88,822,254	78,884 ,754
17	1,672	78,654,742	77,800 ,220
18	519	76,117,153	74,656 ,155
19	1,555	63,806,651	55,785 ,651
20	1,008	62,435,965	59,505 ,254
21	578	46,944,323	34,171 ,998
22	1,092	49,528,953	34,893 ,953
X (cromosoma sexual)	1,846	154,913,754	151,058 ,754
Y (cromosoma sexual)	454	57,741,652	25,121 ,652
Total	32,185	3,079,843,747	2,857,698,560

Un número anormal de cromosomas o conjuntos de cromosoma, aneuploidía, puede ser letal ^{29, 30, 31, 32, 33}. Algunas de las principales alteraciones cromosómicas en este estudio se observan en la [Tabla 1](#) y [figura 1](#). La asesoría genética puede ser brindada en forma multidisciplinaria con el conocimiento necesario, lo cual es importante para las familias portadoras que llevan este tipo de reorganizaciones cromosómicas.

La ganancia o pérdida de ADN de los cromosomas puede conducir a una variedad de enfermedades genéticas, como es posible observar en este capítulo. Podría ser importante si las aberraciones cromosómicas pueden diagnosticarse no solamente en el consultorio de genética sino también en nutrición, estomatología y pediatría, ofreciendo así un manejo temprano, que contribuirá para un diagnóstico preciso, un tratamiento precoz, una mejor asesoría genética y una mejor calidad de vida para el paciente y la familia.

Cromosomas Autosómicos

Los cromosomas como ya se mencionó, se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q" Denver Conference 1960 ³⁴. Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para hombres, y dos cromosomas X para mujeres. Las personas con una copia tienen un cromosoma adicional agregado a uno de los pares normales ³⁵.

El síndrome de Down (SD) [Fundación Iberoamericana Down 21](#), 2007 ³⁶ es el conjunto de características que se manifiestan en una persona por la presencia en sus células de tres cromosomas 21 en lugar de un par. Por esta razón también se llama trisomía 21. A diferencia del cromosoma 22, ^{34,35}, El material genético de ambos cromosomas (21,22) sólo representa del 1.53.0% del total del ADN genómico. Los genes son las estructuras más pequeñas de los cromosomas humanos. Las secuencias obtenidas del 22 contienen un mínimo de 545 genes y el número estimado de genes que alberga el cromosoma 21 se encuentra entre 200 y 400 genes. Con relación al genoma humano, el cromosoma 21 fue el segundo cromosoma humano en ser totalmente secuenciado, mientras que el conocimiento del cromosoma 22 va a ser de gran utilidad para demostrar otras unidades importantes del

resto del genoma. El interés de nutrición y estomatológica es clínico por las alteraciones morfológicas y numéricas de ambos cromosomas 21 y 22 con datos importantes de desnutrición.

Con relación al SD o trisomía 21, las características clínicas ³⁷ que se han reportado son: talla baja, braquicefalia, frente alta y aplanada, epicanto, en un 50% de casos cursan cardiopatías congénitas ^{38, 39} principalmente comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y persistencia del conducto arterioso (PCA). El nivel cognitivo varía desde 20 hasta 60 (una inteligencia media alcanza el valor 100) pero con una buena terapia nutricional y de rehabilitación temprana se pueden conseguir valores más altos. Existe mayor incidencia de hipotiroidismo congénito ⁴⁰ y alteraciones orgánicas, nutrimentales y estomatológicas en pacientes con Síndrome de Down ⁴¹. La cavidad bucal es pequeña, macroglosia con frecuente hábitos de succión digital, lengua escrotal, fisurada o lobulada, respiración bucal que además de llevar a un inadecuado desarrollo del paladar, produce xerostomía en mucosas, siendo frecuentes las infecciones por gérmenes oportunistas apareciendo estomatitis y queilitis angulares en las comisuras labiales, alteraciones en la erupción dentaria, formación defectuosa del esmalte, microdoncia. Se observa un cambio en el pH de la saliva así como un aumento en el contenido de sodio, calcio, ácido úrico y bicarbonato con una velocidad de secreción disminuida, susceptible a padecer caries y problemas periodontales ⁴¹ que influyen en la formación del bolo alimenticio y desnutrición secundaria. Presentan, además, un riesgo en el desarrollo de patologías médicas y pediátricas como leucemia (leucemia mieloide aguda). En comparación con la Trisomía 22,⁴² se iniciaron investigaciones desde hace 40 años, cuando Martín ^{43, 44} estudiando el cariotipo de un paciente con leucemia crónica granulocítica, describen un diminuto cromosoma 22 ^{45, 46}, que desde entonces recibe el nombre de cromosoma Filadelfia (Ph1), recordando que el trabajo se realizó en esa ciudad. La leucemia granulocítica crónica es una enfermedad maligna de las células tronco pluripotenciales. El cromosoma Filadelfia es actualmente un importante marcador pronóstico y terapéutico esta patología. En el año ⁴⁷ asocian patologías al cromosoma 22. Esta aberración cromosómica, ^{48,49,50}, cursa con deficiencia mental variable, alteraciones del lenguaje y fenotipo dismórfico que se caracteriza por debilidad mental, hipotrofia

pondoestatural, dismorfia craneofacial, micrognatia, orejas grandes en rotación posterior, tubérculos o sinus preauriculares, philtrum largo y profundo y cardiopatía congénita.

Las trisomías que se describen en este capítulo, son enfermedades cromosómicas frecuentes, en donde un cromosoma adicional 21 o 22, está presente en algunas de las células del organismo. La severidad de síntomas es variable.

El cromosoma 22 adicional en una trisomía ^{figuras 1 A, B y C}, presenta características clínicas pediátricas; hemidistrofia (el desarrollo desigual de ambos lados del cuerpo), cuello alado y microcefalia, retraso psicomotor y crisis convulsivas. Esta enfermedad se detecta en el nacimiento, y se puede diagnosticar durante el embarazo o después de nacimiento, el cariotipo es definitivo para su diagnóstico.

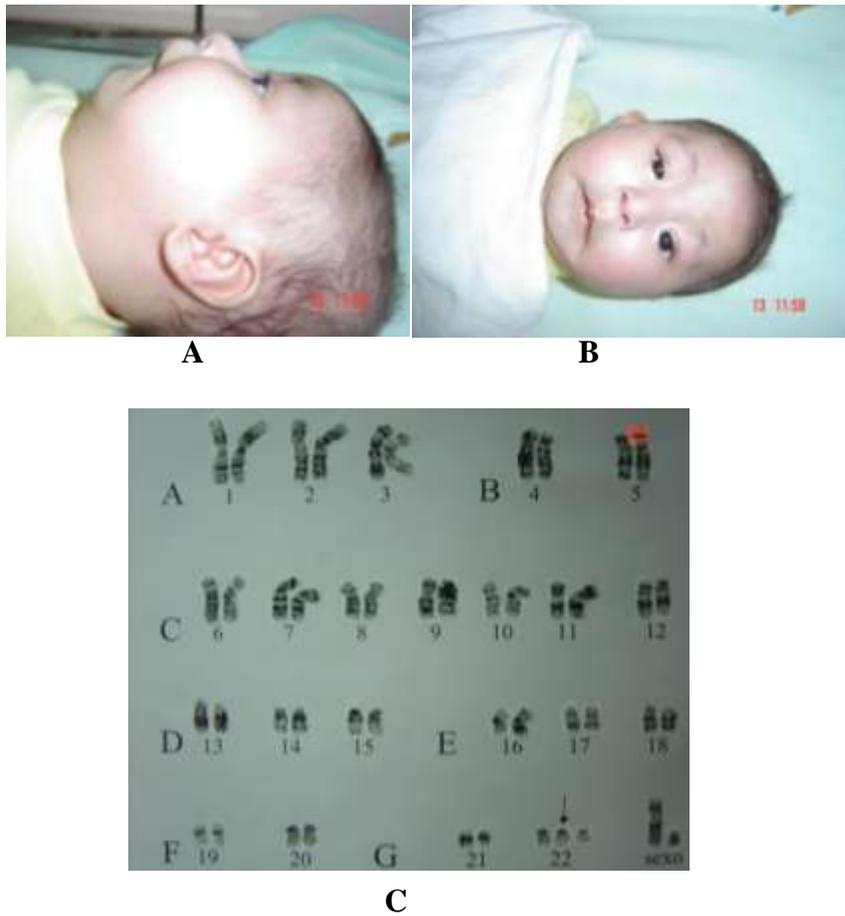


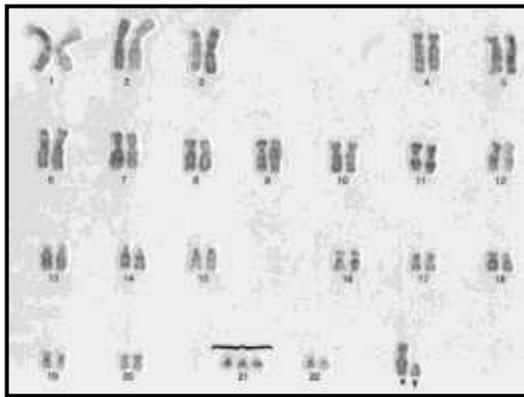
Figura 1 **A.** Paciente masculino con trisomía 22, retraso mental, **B.** Microcefalia epilepsia e hipoplasia, hipoglucemia de 52.4mgr, crisis convulsivas **C.** Cariotipo revela una trisomía 22, 47 XY + 22.

Esto difiere a las características clínicas pediátricas en la trisomía 21 ^{Figuras 2 y 3 A, B y C,} talla baja, frente alta y aplanada, lengua y labios secos, epicantho, se han diagnosticado un 50% de casos con cardiopatías congénita, principalmente comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y persistencia del conducto arterioso (PCA), lo que les ocasiona una desnutrición secundaria.



A

B



C

Figura 2 A. B. Paciente masculino de 6 años con síndrome de Down y retraso mental, **C.** Cariotipo revela una trisomía 21 (47, XX, +21) causada por un evento de no disyunción.

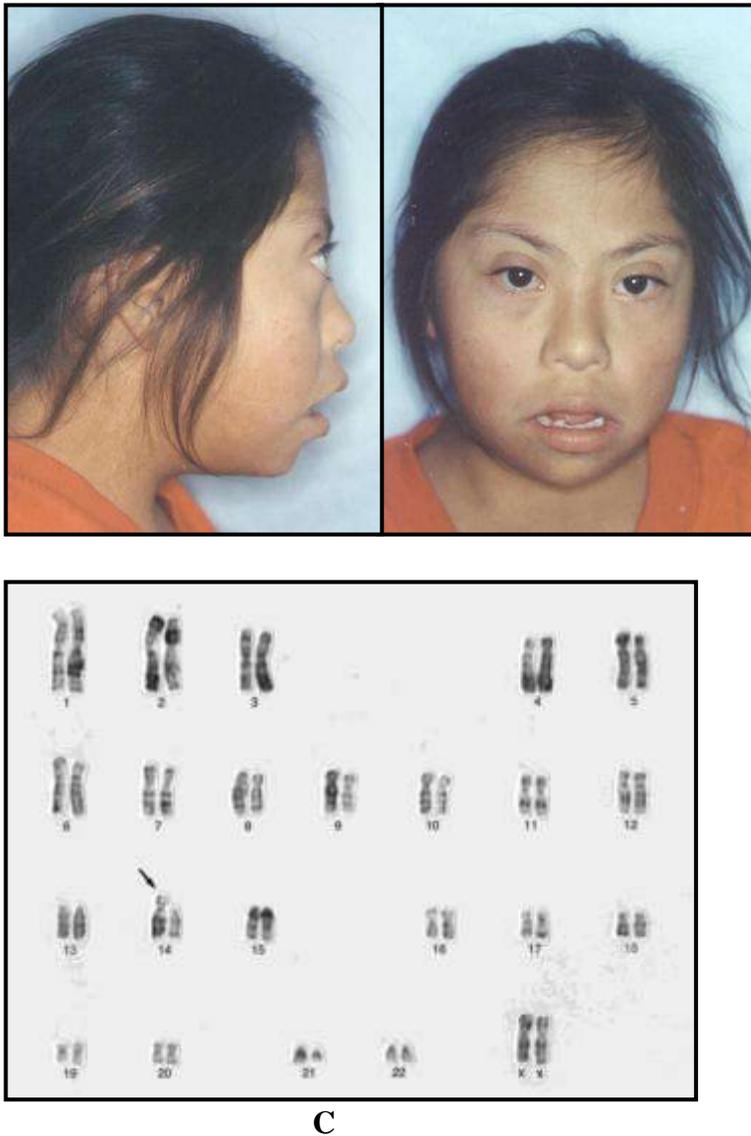


Figura 3 A. B. Paciente femenina de 8 años de edad con síndrome de Down, retraso mental y epilepsia. **C.** El cariotipo revela una translocación Robertsoniana en el brazo largo del cromosoma 14 (46,XX,t(14;21q)).

Existen 3 tipos citogenéticos en las trisomías descritos y ampliamente conocidos:

Regular: Se caracteriza porque existe un cromosoma 21 extra libre ^{figura 2 C}, en otras palabras, hay 3 cromosomas 21 en lugar de un par. Este tipo de alteración es el más frecuente: aproximadamente el 94% de los casos.

Translocación: Después de la trisomía libre, se encuentra la translocación cromosómica. En esta variante el cromosoma 21 extra (o un fragmento del mismo) se encuentra fusionado a otro cromosoma (frecuentemente a uno de los dos cromosomas del par 13 o 14), por lo cual la fórmula cromosómica es de 46 cromosomas. En este caso no existe un problema con la disyunción cromosómica, pero uno de ellos porta un fragmento “extra” con los genes del cromosoma fusionado. A efectos de información genética sigue tratándose de una trisomía 21 ya que se duplica la información genética. La frecuencia es de un 3% de todos los casos con síndrome de Down y se debe descartar si existen portadores sanos en los padres. Aproximadamente un 1% de todos los casos de síndrome de Down, uno de los padres (el padre o la madre) es portador, es decir, no tiene síndrome de Down o trisomía 21, pero por poseer una anomalía en la estructura de sus cromosomas puede transmitirlo a su descendencia.

Mosaicismo: Aparece en el 1.5 % de los niños con síndrome de Down y 1.8% de las trisomías 21. Corresponde a la situación en que óvulo y espermatozoide poseen los 23 cromosomas normales, Pero a lo largo de las primeras divisiones de esa célula y de sus hijas surge en alguna de ellas el fenómeno de la nodisyunción de la pareja de cromosomas 21 o 22 de modo que una célula tendrá 47 cromosomas, tres de los cuales serán del par 21 o 22, a partir de ahí, todos los millones de células que deriven de esa célula anómala tendrán 47 cromosomas (serán trisómicas) y el resto normales.

La edad de los padres (menores de 20 o mayores de 40 años) es muy importante para tener un bebé con trisomía 21 o 22, aunque la frecuencia en la población es mayor con relación al síndrome de Down en comparación con la trisomía 21.

No existe un tratamiento pediátrico, nutricional o estomatológico específico para ambas trisomías. Sin embargo algunos recién nacidos pueden necesitar cirugía cardiovascular como en la trisomía 21. La terapia nutricional es una gran ayuda para estos pacientes con capacidad diferente, para alcanzar su máximo potencial.

Con relación a la rehabilitación oral, se ha realizado una amplia gama de estudios y manejo estomatológicos principalmente en el síndrome de Down, reportando que estos pacientes pueden ser atendidos en el consultorio de estomatología ^{51, 52}. Se valoró el índice de caries dental, pérdida de piezas dentarias, higiene oral, el tratamiento nutricional y pediátricos ⁵². Se ha enfatizado en la salud bucal de pacientes con discapacidades físicas y psicológicas ⁵³ y existen programas de higiene oral y de prevención de enfermedades dentales y periodontales ⁵⁴. En diferentes estudios se ha documentado que pacientes con síndrome de Down y habilidades disminuidas, con tratamiento dental y cuidados dentales regulares, así como desnutrición secundaria tienen una salud oral no satisfactoria. Algunos de ellos ameritan un manejo estomatológico, médico y nutricional más especializado ⁵⁵. Respecto a las necesidades dentales de estos pacientes, un estudio en pacientes con trisomía 21 demostró la importancia de mayores cuidados en comparación con una población normal ⁵³. Ya que tienen mayor predisposición para presentar enfermedades periodontales ⁵⁶ estudiaron a 30 personas con el SD comparándolas con otro grupo Control, se observó un incremento en la frecuencia de cuadros de periodontitis (gingivitis) y la falta de dientes (edentulismo) era más frecuente en el grupo con SD.

El hecho de que los errores paternos y maternos ⁵⁰ contribuyan en un porcentaje similar a los fenómenos de no disyunción de los gametos contrasta con la mayor frecuencia de errores maternos como en las trisomías 21 y 22. Esto es importante para poder ofrecer consejo genético para valorar si la familia afectada tenga más probabilidades de presentar un nuevo caso que la población general.

En conclusión ambas trisomía, 21 y 22 presentan un incremento en la predisposición y un riesgo superior al de la población general, para el desarrollo de patologías pediátricas como leucemia ya encontrado en pacientes con síndrome de Down ^{43, 44} este tipo de leucemias crónica granulocítica se han asociado con el cromosoma 22 que recibe el nombre de cromosoma Filadelfia (Ph1) ^{45, 46, 57}. Es importante brindar consejo genético oportuno y certero a los padres y valorar el riesgo de recurrencia para poder prevenir otra alteración genética en un futuro embarazo.

El 95% de casos corresponden a trisomía regular libre producto de no disyunción, siendo el resto trisomía ⁵⁹ por traslocación. La trisomía parcial y el mosaicismo en esta trisomía, se observa un fenotipo incompleto, con ausencia de algunas de las anomalías típicas del ⁶⁰. No se ha identificado una región cromosómica única, crítica, responsable del síndrome.

Parece que es necesaria la duplicación de dos zonas, 18q1221 y 18q23 para que se produzca el fenotipo típico de SE, con una zona, 18q12.3q21.1 con fuerte influencia en el retraso mental e hipoplasia facial, principalmente del primero y segundo arco branquial, maxilar superior e inferior y en ocasiones con micrognacia o retromicrognacia lo que da una desnutrición secundaria a esta alteración genética ^{60, 61}.

Características clínicas principales.

1. Crecimiento prenatal lento con datos de desnutrición
2. Características faciales hipoplásicas.
3. Sobre posición de las 4 falanges sobre la falange media.
4. Cardiopatía congénita (malformaciones cardíacas 95%).
5. Hernia diafragmática
6. Retraso mental de moderado a severo, hipertensión generalizada, dolicocefalia con microcefalia, micrognacia.

Otras características clínicas secundarias en estos pacientes son:

Pelvis estrecha, pie equinovaro uni o bilateral, Implantación baja de pabellones auriculares, esternón corto, pliegues de manos acentuados, talón prominente, criptorquidia o hipertrofia de clítoris, malformaciones renales y digestivas (entre otras múltiples alteraciones internas).

Con relación a la supervivencia es de 50% de mortalidad a 1 mes y 10% vivos a 1 año. Es muy importante mantener una nutrición adecuada de ser posible con la intervención de gastrostomía para asegurar una buena alimentación. La relación de género es un varón por cada 4 mujeres. Los pacientes fallecen en la edad temprana y sólo se han descrito 14 casos con supervivencia prolongada.

Es más frecuente en madres de edad avanzada. A partir de los 35 a 40 años la frecuencia aumenta progresivamente. De 1/2500 nacidos vivos a los 36 años hasta 1/500 a los 43. En

mujeres de edad >35 años, ó con hijo anterior con trisomía 18 o SD debe sugerirse un diagnóstico prenatal mediante amniocentesis en los siguientes embarazos especialmente si existe una translocación cromosómica para descartar que uno de los padres sea portador sano y poder valorar el riesgo de recurrencia en un futuro embarazo.

Trisomía Del Cromosoma 6. El cromosoma 6, Trisomía parcial 6q es una enfermedad cromosómica extremadamente rara, en la cual la porción distal del extremo del brazo largo (q) del 6to cromosoma (6q) aparece tres veces ^{62, 63}. Esta enfermedad se caracteriza por las malformaciones cráneo-faciales (cabeza y cara), cuello inusualmente corto y alado, contractura en flexión de los dedos, retraso del crecimiento, retraso psicomotor severo (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de las actividades mentales y musculares), y retraso mental. El grado de nutrición es buena sin datos clínicos de desnutrición.

El rango y la severidad de los síntomas y de los signos físicos pueden variar de un caso a otro, dependiendo de la longitud y de la localización exactas de la porción duplicada del cromosoma 6q. En la mayoría de los casos, el cromosoma 6, Trisomía parcial 6q puede se debe a una translocación cromosómica en uno de los padres ⁶⁴. En relación con el cromosoma 6, fue descrita la trisomía total ^{65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76}. Los síntomas que se presentan varían dependiendo de cada caso sin embargo la **figura 1 A, B y C** muestra a una paciente femenina con una trisomía 6 completa, con retardo en el crecimiento sin datos de desnutrición y desarrollo mental, sin malformaciones cráneo-faciales congénitas agregadas, cuello corto y estudios hematológicos normales hasta el momento actual.

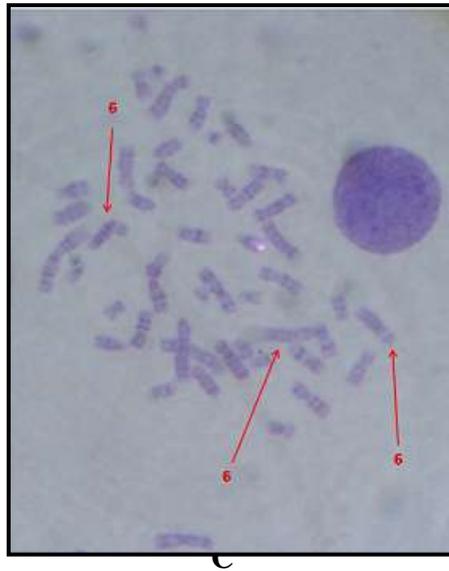


Figura 1. A. B. Paciente diagnosticado sin malformaciones fenotípicas ni craneofaciales **C.** Reveló completa trisomía del cromosoma 6.

Existen reportes de una trisomía parcial del cromosoma 6 (6q) de todo el brazo largo (q) o parte de él, secundario a rompimiento puntuales y el rango de severidad clínica depende del tamaño del brazo ^{77, 78}. En la mayoría de los casos, la trisomía parcial del cromosoma 6 es el resultado de un arreglo cromosómico balanceado de uno de los padres ⁷⁶, usualmente de origen materno. Existen casos que ambos padres están sanos y no son portadores, lo cual se considera como un evento nuevo (de Novo), evento que se lleva a cabo durante el desarrollo embrionario temprano ^{75, 79}. Análisis cromosómicos y consejo genético son importantes tanto para la pediatría como para estomatología pediátrica ya que son pacientes potencialmente en riesgo de asociarse a leucemia aguda mieloide o ser parte de un síndrome mielodisplásico con todo lo que esto conlleva a quimioterapia o radioterapia y que probablemente cursen con problemas en el sistema inmunológico o de cicatrización, durante una sesión de rehabilitación bucal y alimentación ^{80, 81, 82, 83, 84}.

Deleciones: Síndrome De Wolf hirshornn (4P). El síndrome de WolfHirschhorn (WH) ^{85, 86, 87}, es una rara alteración genética secundaria a una anomalía cromosómica por una deleción o microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4. También se le conoce como deleción parcial del cromosoma 4, 4p monosomía parcial del cromosoma 4, 4p síndrome de región cromosómica, Wolf Hirschhorn 4p parcial ⁸⁸, síndrome de microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4.

En relación a la historia de este síndrome; 1961 Cooper y Hirschhorn: reporte primer caso 1965 Ulrich Wolf y Kart Hirschhorn ^{89, 86} se describe como síndrome ⁹⁰, delineación completa del síndrome.

Los factores etiológico ⁹¹ como toda alteración cromosómica se consideran; 87% Mutación de Novo, 13% Descendiente de un portador de una translocación ⁹², 12% cromosoma 4 en Anillo, mosaicismo, traslocación esporádica no balanceada.

Sus principales manifestaciones clínicas son: desnutrición retraso del crecimiento, malformación craneofacial, retardo psicomotor severo y retraso mental así como alteraciones neurológicas diversas ^{93, 94}.

Tomando en cuenta el **complejo cráneo facial** ^{90, 95}. **Cráneo;** Microcefalia, Dolicocefalia, Defectos del cuero cabelludo. **Cara;** Aspecto facial en casco griego, frente

amplia, Glabella prominente, Microretrognatia. **Ojos;** Ptosis palpebral, Reborde orbital plano, Hipertelorismo, Hendiduras palpebrales de inclinación oblicuo descendente, Pliegues epicánticos internos, Coloboma bilateral, Estrabismo divergente, Cataratas, Cejas escasas. **Nariz;** Puente nasal muy amplio, Nariz rectangular grande, Anomalías del lóbulo. **Boca;** Labio leporino y paladar hendido, Boca en carpa, Arco de Cupido marcado, Comisuras labiales descendentes.

Estas alteraciones se asocian a pacientes con un grado variable de desnutrición. En la **figura 1 A, B, C y D** se observa el caso clínico de WH ⁹⁴, con énfasis en las alteraciones pediátricas craneofaciales características de la enfermedad. Paciente hipotónico con microcefalia y rostro peculiar de "yelmo guerrero griego": frente amplia, glabella prominente, hipertelorismo, epicanto interno y nariz achatada; paciente con retardo en crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor y convulsiones. La confirmación del diagnóstico se realizó con cariotipo de bandas G, **figura 1 D** donde se puede observar una deleción del brazo corto del cromosoma 4.

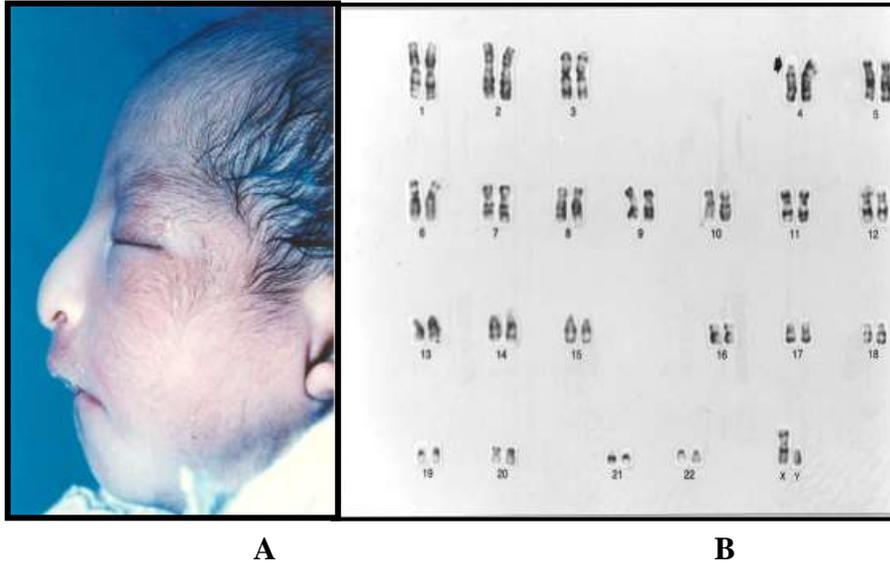


Figura 1 A. Paciente masculino diagnosticado como síndrome de WolfHirshhorn, con un fenotipo típico, dimorfismo facial como "casco griego": glabella prominente, hipertelorismo ocular, pliegues epicánticos, nariz en pico y microftalmia **B.** Cariotipo revelo una pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 4, un caso de mutación de Novo con probable supresión del gen WHSC1 y otros genes contiguos vinculados.

Translocaciones: 6;9, 13;15, 7;10 Y 1;4 Factores Etiológicos De Cáncer En Humanos.

Las translocaciones cromosómicas, se han visto relacionadas a la presentación de desarrollo celular o procesos oncogénicos. Existen agentes que dañan la estructura normal del cromosoma produciendo alteraciones como rompimientos y pérdidas del material hereditario, estos agentes pueden ser de naturaleza física (radiaciones), químicas (drogas) y biológicos (virus). Esto trae como consecuencia un daño estructural si los mecanismos de reparación celular no existen o son ineficientes. Sin embargo, dentro de la evolución existen mecanismos como las translocaciones, que cambian en forma natural la estructura cromosómica.

La translocación cromosómica, puede dar una pérdida de material hereditario y como resultado un cambio en la posición de un segmento cromosómico, pero sin cambiar el número total de genes. Una translocación no recíproca, es una aberración de dos rupturas

que resultan en un intercambio inexacto de segmentos de cromosomas no homólogos, en algunos caso se agente etiológico de trisomía parciales ^{figura 8 D} mientras que una *translocación recíproca*, es una aberración de dos rupturas que resultan en un intercambio exacto de segmentos de cromosomas no homólogos dando como resultado translocaciones monocéntricas como se puede observar en este capítulo en la ^{figura 8 B}.

Se han reportado en la actualidad una amplia variedad de estudios con relación a las translocaciones de los diferentes cromosomas con otros no homólogos, en estudios citogenéticos, los cromosomas 2, 9, 11, 19 y 20 se han observado más frecuentemente involucrados en comparación con los cromosomas Y, 10, 13, 15, 16 y 21. Se han analizado los puntos de ruptura, sugiriendo que las pérdidas de regiones cromosómicas específicas pueden ser importantes en la patogénesis de síndromes o enfermedades crónicas en el área médica y estomatológica ⁹⁶.

Entre las translocaciones equilibradas observadas en la población general, las de los cromosomas del grupo D (D; D), son las más frecuentes ⁹⁷. Sin embargo, existen reportes de procesos celulares benignos y malignos con algunas características estructurales y funcionales en regiones específicas de los cromosomas humanos de los grupos D y G ⁹⁸, ocasionando tumores benignos epiteliales de la glándula mamaria en algunas translocaciones robertsonianas ⁹⁹ y mastopatía fibroquística como en el caso de t(13;15) ^{figura 2 A, B y C}, sin alteraciones fenotípicas ¹⁰⁰, y también con malformaciones sin datos de desnutrición y retardo mental ¹⁰¹.

El objetivo de este capítulo, es el análisis de dos paciente masculinos uno de ellos con un fenotipo dismórfico y una aberración cromosómica caracterizada por una translocación 46,XY,t(6;9)(6p:9q) ^{figura 1 A, B y C}, que tiene un riesgo latente de adquirir un síndrome mieloproliferativo; y el otro caso, asociado a predisposición oncogénica con otro tipo de translocación, t(13,15)(q13;q15) ^{figura 2 A, B y C}. La valoración oncohematológica periódica, para poder proporcionar una terapia temprana y obtener así un mejor pronóstico para el paciente, para ofrecerle una mejor terapia de rehabilitación nutricional y estomatológica y evitar los efectos secundarios del cáncer o posterior al manejo de procesos antioncológicos como la aplicación de quimioterapia y/o radioterapia. Esto es importante en procesos secundarios como osteoradionecrosis, inmunosupresión o alteración en la cicatrización

post tratamiento estomatológico, por lo que es importante un buen parámetro de nutrición en este tipo de pacientes.

El primer caso, se trata de un paciente masculino producto de la gesta II, parto prematuro a los 7 meses de gestación. A los 4 años de edad se le extirpó un dedo accesorio del pie izquierdo (polidactilia). Hermana de 10 años sana. A la exploración física ^{figura 1 A y B} se observa obesidad, facies de idiocia, hipertrichosis, desviación externa del ojo derecho, puente nasal ancho y aplanado, pestañas largas y abundantes, sobrepeso, con retraso psicomotor y anodoncia parcial. En tórax y abdomen abundante panículo adiposo secundario a una mala alimentación. En genitales externos masculinos se aprecia pene de menor longitud y circunferencia a lo esperado para la edad del paciente, siendo la bolsa escrotal pequeña con testículos con volumen testicular de 1cm., menor al adecuado para este paciente el estudio citogenético ^{figura 1 C} se realizó con técnica de bandas G, encontrándose en veinte metafases observadas (100%), una translocación entre el brazo corto de cromosoma 6 y el brazo largo del cromosoma 9 dando una fórmula cromosómica 46XY,t(6:9) (6p9P;6q9q:6p). Se cita al servicio de pediatría, nutrición, estomatología pediátrica y oncohematología con exámenes trimestrales de biometría hemática, química sanguínea y aspirado de médula ósea.

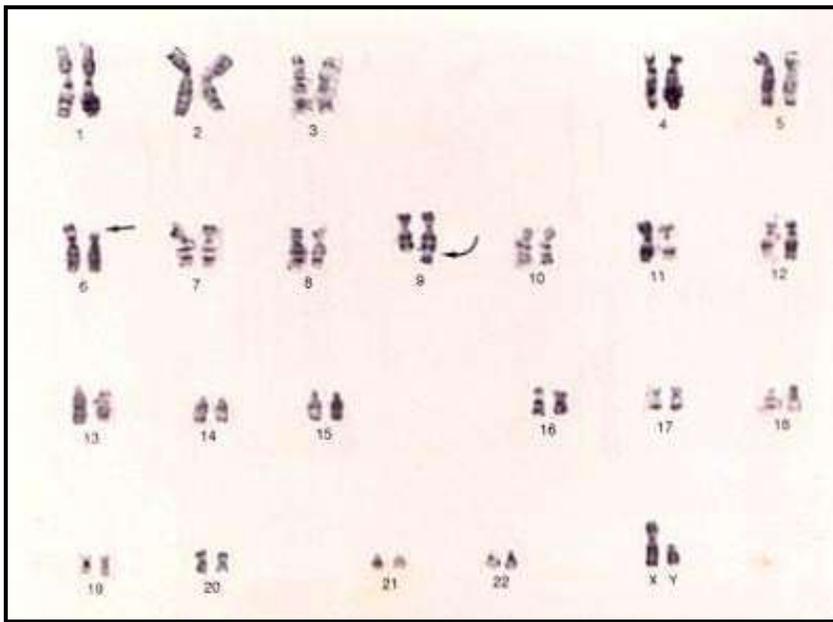


Figura 1. A. Paciente masculino con hipertelorismo, sinofris B. Nariz pequeña, hipoplasia de alas nasales. C. Cariotipo reveló una translocación cromosómica del brazo corto del cromosoma 6 del brazo largo del cromosoma 9 t(6;9).

Se han reportado síndromes y enfermedades en relación a translocaciones cromosómicas no homólogas, como en el caso de leucemia (LLA) en humanos que se ha observado en t(1;19)¹⁰². Existen reportes genéticos de casos clínicos con translocación t(6;9)(p23;q34) asociada con leucemia mieloide crónica (LMC)^{103, 104}, y aguda (LMA)^{105, 106, 107}, en pacientes donde la enfermedad inicia después de los 18 años de edad, tomando en cuenta que el paciente de este estudio apenas tiene 8 años, y aunque presenta una probable predisposición genética, por su aberración cromosómica, se consideraría que se encuentra aún en etapas tempranas para iniciar una alteración oncohematológica, lo cual es muy importante para una detección temprana y un manejo estomatológico, pediátrico y nutricional completo antes de que inicie su padecimiento oncológico.

La (LMA) en pacientes con t(6;9) se ha reportado en general con un mal pronóstico, manifestaciones medicas clínicas tempranas, basofilia, mielodisplasia con sideroblastos en anillo¹⁰⁵, y con pocas posibilidades de curación con tratamiento convencionales e incluso se ha reportado un corto periodo de sobrevivida, similar al caso del paciente con la translocación 13;15, donde a la mama se le practicó mastectomía total. En caso de su hijo e hija que heredaron de ella la translocación sin datos de desnutrición, es muy importante vigilarlos cada seis meses. Sin embargo un tratamiento temprano, podría en un momento determinado proporcionar un mejor pronóstico, donde los servicios de oncología, medicina interna, pediatría, nutrición, genética y estomatología están directamente involucrados.

Al igual que los cromosomas 6/9 t(6;9) y 13/15 t(13;15), se ha observado por estudios de fluorescencia (FISH) que otros cromosomas, como el cromosoma número 22 (q11.2), se encuentra también involucrado en casos de leucemia¹⁰⁸. Se puede apreciar la importancia que algunas translocaciones tienen en la activación de oncógenes por la pérdida o cambio del material genético, como factor etiológico no solamente de hiperplasia en tumores sólidos como se ha observado en la translocación t(13;15), sino también de síndromes leucémicos, secundario a la t(6;9) como el reportado en este capítulo lo cual es importante conocerlo por el estomatólogo o estomatóloga independientemente de que se encuentre en el área de licenciatura o posgrado. Esto sugiere que las alteraciones estructurales en algunos cromosomas son importantes iniciadores de procesos tumorales. Se ha reportado que las diferentes especies animales se han diferenciado entre sí por constantes cambios

genéticos a través de cambios cromosómicos como translocaciones siendo mecanismos directos en la evolución del genoma en humanos ¹⁰⁹ o en recombinaciones naturales observadas entre cromosomas de algunas variedades de plantas y/o animales ¹¹⁰, concluyendo que la translocación cromosómica ocurre más frecuentemente de lo que se cree, como parte del proceso evolutivo normal de los seres vivos; aunque este tipo de cromosomopatías pueden ser *de novo*, la herencia juega un papel muy importante como en el caso de la t (13; 15), donde como se mencionó anteriormente, dos de tres hijos presentan dicha translocación ¹⁰⁰, figura 2 A, B y C .

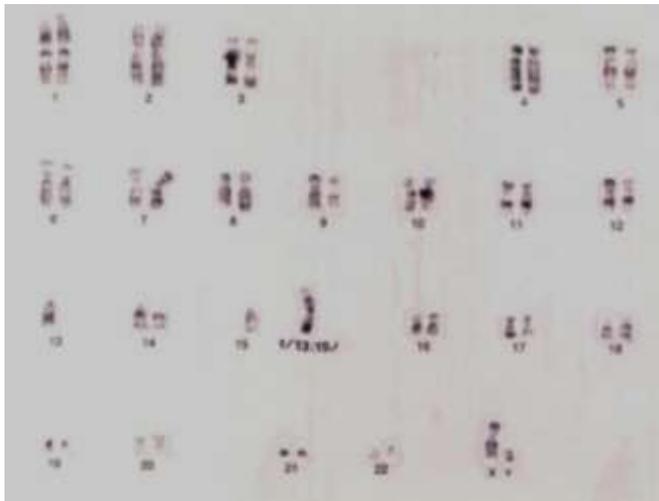


Figura 2 A. Una familia conformada por una madre, hijo e hija sin malformaciones fenotípicas. Se le diagnosticó cáncer de mama a la madre y se realizó mastectomía, secundario a una translocación cromosómica. **B.** entre cromosomas 13 y 15 t(13;15). Lo mismo que la translocación heredada por su hijo.

Esto apoya las teorías de que exista una relación entre la pérdida de material cromosómico que ocasione deleciones de sitios oncogénicos, importantes en el control del desarrollo y crecimiento celular ^{104, 100, 101} como es el caso de este paciente que actualmente es asintomático, con un buen estado nutricional, probablemente por su corta edad y la importancia de continuar con una vigilancia oncoestomatológica, nutricional y pediátrica estrecha por el alto riesgo que presenta la translocación de los cromosomas 6, 9, 13 y 15 entre otros como probable factor desencadenante de una activación oncogénica ^{102, 103, 111, 112, 113, 114} para brindar un manejo y tratamiento más temprano, más certero y ofrecer así una mejor calidad de vida al paciente con riesgo genético por esta específica aberración cromosómica.

Se analizó la asociación entre las alteraciones fenotípicas y las cromosómicas entre los cromosomas 13 y 15 ¹⁰⁰, que pueden ser coincidentales o bien estar relacionadas con la translocación.

El rearrreglo cromosómico, en ellos podrían existir varias explicaciones:

- a. Que exista una microdeleción no detectada a nivel cromosómico;
- b. Que en alguno o ambos de los cromosomas un gen funcional quedó dividido en dos cromosomas y en estos casos se puede formar un gen híbrido anormal;
- c. Qué genes activos queden en la cercanía de regiones heterocromáticas.
- d. En los casos en los que existen más individuos portadores en la familia, lo más probable es que la asociación sea coincidente, sin embargo en los casos 1 y 3 en donde la translocación es de Novo.

Esta mutación genética provoca una alteración en estos tejidos ^{104, 100, 111} y provoca que empiecen a producir un número anormal de glóbulos blancos con alteraciones de los órganos productores de estas células.

- e. Lo cual puede dar como consecuencia enfermedades sistémicas como: Leucemia crónica o ^{103, 104} aguda (LMA) ^{105, 106} que es considerada una enfermedad maligna que, aunque muchas veces se la denomina “cáncer de la sangre”, realmente afecta a los tejidos involucrados en la formación de las células sanguíneas, es decir, a la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos.

Translocación 7;10. Las translocaciones balanceadas no deberían presentar malformaciones fenotípicas ya que no existe pérdida ni ganancia de material genético, como se mencionó. Sin embargo existen reportes que las asocian con alteraciones clínicas como malformaciones congénitas, desnutrición, retraso mental o procesos neoplásicos como se mencionó en este capítulo ^{104,100}.

En el presente estudio se observa también a una paciente con una translocación balanceada y alteraciones fenotípicas o clínicas. Como se observa en la ^{figura 3 a}, donde la madre es portadora sana de una deleción del brazo largo del cromosoma 7 ^{figura 3 b} este fragmento mediante translocación se unió al brazo largo del cromosoma 10, 46xx,ins (10;7) de translocación cromosómica (q21;q23q35). Sin embargo en la ^{figura 3 c} se observa a su hijo que cursa con retraso mental y malformaciones cráneo-faciales leves, lo cual es importante para el profesional en estomatología, esto secundario a que heredó la translocación cromosómica equilibrada de su madre, del brazo largo del cromosoma 10 t (10q+) ^{figura 3 d}, originando una trisomía parcial 7 en el paciente y dando como resultado las alteraciones clínicas mencionadas.

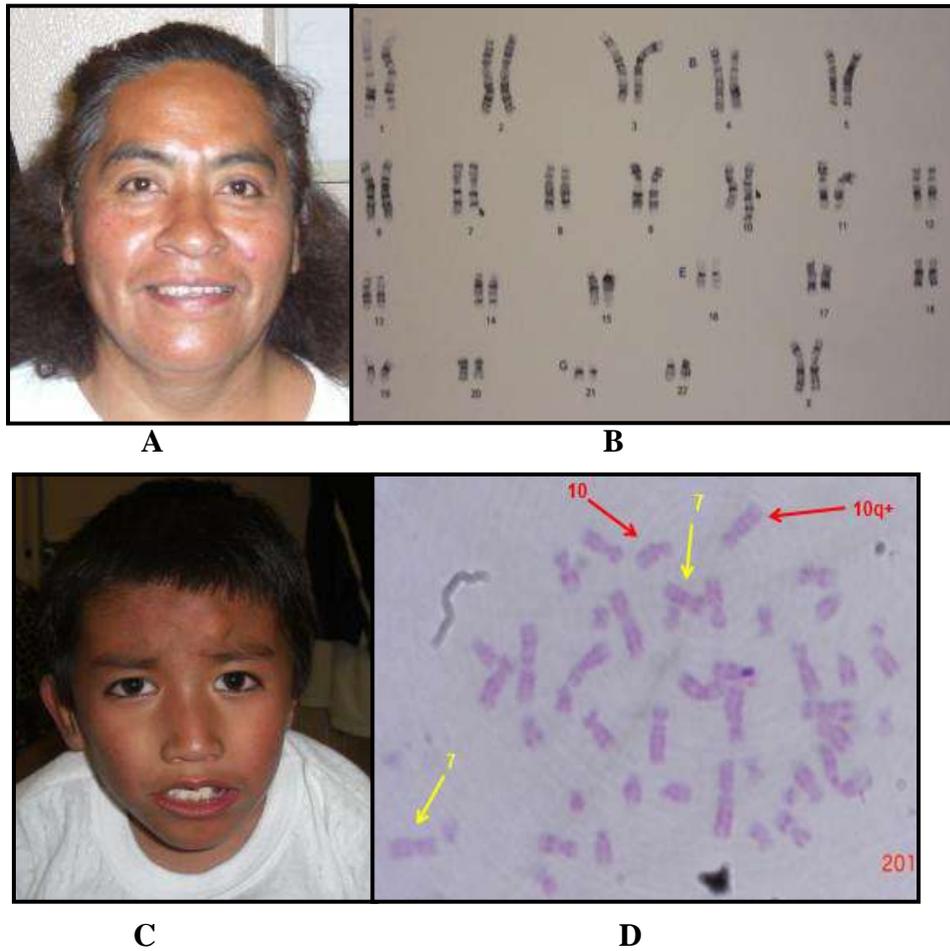


Figura 3. A. B. Madre portadora sana de un 46XX, ins (10;7) de translocación cromosómica (q21;q23q35) **C.** Sin embargo con retardo mental presenta su **D.** Hijo quien reveló una translocación cromosómica equilibrada del brazo largo del cromosoma 10 t(10q+), originando una trisomía parcial 7.

Se analizó la asociación entre las alteraciones fenotípicas y las cromosómicas que pueden ser coincidencia o bien estar relacionadas con la translocación. En los casos en los que existen más individuos portadores en la familia, (quizá la robertsoniana), lo más probable es que la asociación sea al azar. Como en el caso de la familia reportada en donde la translocación es secundaria a que la madre es portadora sana. Las alteraciones fenotípicas podrían estar relacionadas con el rearrreglo cromosómico, en ellos podrían existir varias explicaciones:

- a. que exista una microdelección no detectada a nivel cromosómico;
- b. que en alguno o ambos de los cromosomas un gen funcional quedó dividido en dos cromosomas y se puede inclusive formar un gen híbrido anormal.
- c. qué genes activos queden en la cercanía de regiones heterocromáticas, como lo que ocurre en la translocación del paciente en donde está involucrada la región de heterocromatina pericentromérica del cromosoma 7. Este cromosoma da en consecuencia una repetición del cromosoma 7 en forma parcial por lo que se considera una trisomía parcial del cromosoma 7 ^{figura 3 d}. pero tradicionalmente en la madre se considera balanceada ya que ella no pierde ni presenta duplicación de esa porción cromosómica ^{figura 3 B}, esto es importante porque puede ser de gran ayuda en la localización de genes específicos para la patología de portadores y además es información valiosa en futuras parejas donde el cariotipo debería ser un estudio prenupcial conociendo así la información genética de los futuros padres y conocer los riesgos de probables malformaciones, lo cual es importante en la prevención estomatológica, pediátrica y nutricional.

Translocación 1;4. El objetivo del presente caso clínico es presentar los conceptos generales y básicos a los pediatras, nutriólogos y odontoestomatólogos de práctica general y de posgrado para que puedan ampliar su conocimiento en el campo de la patología bucal, su relación con la genética, en lesiones que afectan a los maxilares y puedan además ser aplicados estos mismos a sus actividades clínicas diarias. Se presentara un caso clínico de un paciente adolescente que fue diagnosticado como Cementoma Gigante familiar ^{figura 1 A, B, C y D. 115, 116}.

Con relación a la definición y clasificación de las lesiones fibroóseas benignas (LFOB), de los maxilares, estas, comprenden unos grupos de trastornos diversos, interesantes y complejos, lo cual dificulta su diagnóstico y tratamiento. El proceso común entre ellas, es el reemplazo del hueso normal por un tejido compuesto de fibras colágenas y fibroblastos, el cual contiene cantidades variables de hueso y/o un material calcificado que recuerda al cemento radicular^{117, 118}. A lo largo de los últimos años, diversos investigadores en el campo han tratado de clasificar a las LFOB. Algunos de ellos han incluido a lesiones que se originan a partir del ligamento periodontal¹¹⁹, o la porción medular de hueso; otros han considerado a lesiones que contienen células gigantes y las que no las contienen (LFO puras)¹²⁰. Dentro de estas clasificaciones, existe la propuesta de¹²¹, que ha sido una de las más útiles y reconocidas; sin embargo,¹²⁰. Con relación al cementoma gigantiforme (CGnF)¹¹⁵ es un proceso tumoral fibróseo benigno, que afecta ambos maxilares. Las lesiones fibróseas (LFO), como se ha mencionado anteriormente, tienen en común que desde el punto de vista histopatológico existe reemplazamiento de la arquitectura ósea normal por un tejido compuesto de fibras colágenas y fibroblastos que contienen cantidades variables de sustancia mineralizada, la cual puede ser de apariencia ósea semejante al cemento¹¹⁷. Las LFO comprenden un grupo diverso de entidades, que poseen dificultades para su clasificación y manejo. Una de las clasificaciones más reconocidas es la propuesta por¹²¹, que nos permite tener una idea general de las entidades que conforman el grupo:

I. Displasia Fibro Ósea; II. Lesiones reactivas (displásicas), que se originan en el área que sostiene a los dientes y se divide en tres tipos: a). Displasia periapical cemento ósea b) Displasia focal cemento ósea c) Displasia florida cemento ósea. III. Neoplasias fibroóseas, designadas como fibroma cementificante, osificante, o cemento osificante, a este grupo pertenece el CGnF.

El CGnF se puede presentar de forma esporádica, pero también se ha reportado una variedad familiar, aunque la transmisión genética de la enfermedad no ha sido totalmente confirmada; muy pocos casos de CGnF con antecedentes heredofamiliares han sido publicados¹²² donde una familia afectada, con un patrón hereditario autosómico dominante. Young en 1989 reportó también una familia con miembros afectados en cinco generaciones con herencia autosómica dominante, penetrancia completa y expresión fenotípica variable

¹¹⁶. En general, en los casos de familias afectadas se ha encontrado un patrón autosómico dominante y se presenta principalmente relacionado a lesiones multifocales en los cuatro cuadrantes de la maxila ^{116, 123}. Hasta donde sabemos, no existe aún reporte de LFO de los maxilares, asociado a alguna alteración citogenética, ni se ha localizado algún gen involucrado con esta enfermedad.

Otro objetivo de este estudio, es presentar el caso de un adolescente masculino, ^{115, figura 1 A y B} con cambios clínicos, radiológicos e histopatológicos en ambos maxilares compatibles con CGnF y reportar por primera vez su asociación con una translocación recíproca balanceada 46,XY, t(1;4)(q21;q13), lo cual consideramos importante para el profesionista en estomatología tanto de licenciatura como de posgrado, para que pueda darse cuenta la relación directa que existe de la histopatología bucal con la genética.

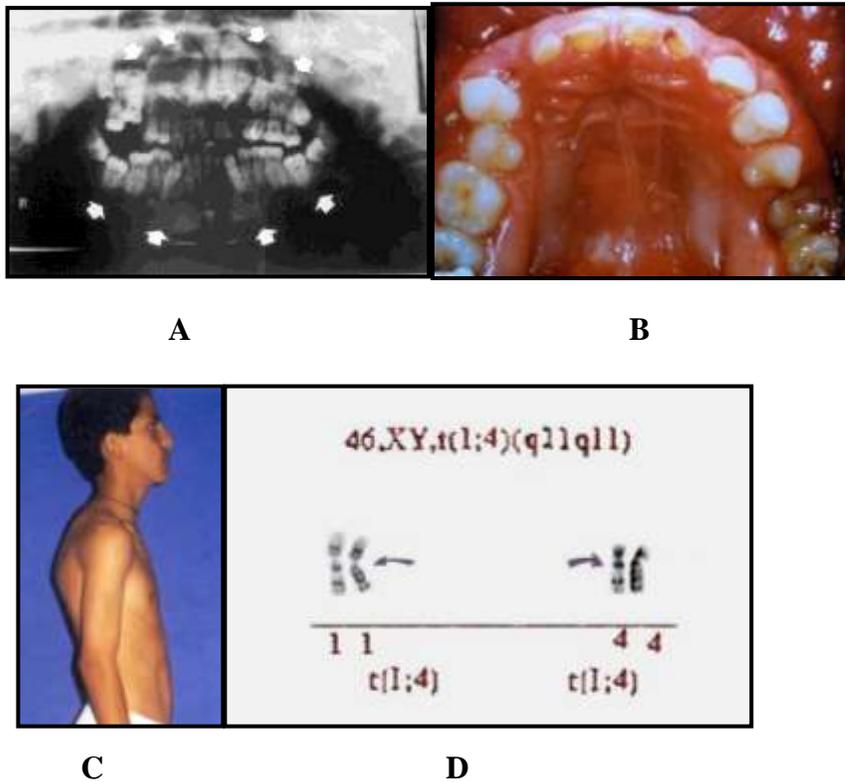


Figura 1 A.B.C. Paciente masculino diagnosticado histopatológicamente como Cementoma Gigantiforme. **D.** Cariotipo muestra una translocación balanceada 46,XY, t(1;4)(q11q11).

El paciente presentó crisis convulsivas a los tres años de edad tratado con anticonvulsivantes múltiples por un año. Se refiere retención prolongada de dientes temporales, desnutrición, infecciones de vías aéreas ocasionales y respiración oral por obstrucción nasal. Sin antecedentes de toxicomanías ni datos positivos de malformaciones congénitas familiares. Fue canalizado a la consulta de Genética del Hospital para el Niño Poblano, por el área de posgrado de Ortodoncia de la Facultad de Estomatología de la Benemérita Universidad de Puebla, por cursar con lesiones fibro óseas compatibles con fibroma cementificante y facies con dismorfias menores.

A la exploración física, perímetro cefálico de 51 cm, cráneo con tendencia a la dolicocefalia, facies plana, frente amplia, comisuras palpebrales antimongoloides, pabellones auriculares displásicos, puente nasal aplanado, nariz alargada, comisura bucal

con desviación hacia abajo ^{figura 1 C}, mucosa nasal normal, respiración oral. Cardiopulmonar, abdomen y extremidades sin patología. Se realizó valoración por los servicios de Neurología y Salud Mental, se aplicó “test “de inteligencia (matrices progresivas RAVEN y WISCR) sin reportar alteraciones.

A la exploración estomatológica ^{figura 1 B} dientes pequeños, hipotróficos en región incisiva superior, encías hipertróficas, mucosa bucal bien hidratada con moderada gingivitis en los sectores anteriores, paladar blando normal; el paladar duro presenta a nivel de las tuberosidades y encía palatina aumentos de volumen de consistencia dura, de forma oval. Presenta dentición permanente, con retención de incisivos centrales superiores temporales, los cuales muestran atrición marcada (desgaste funcional).

La radiografía panorámica de los maxilares ^{figura 1 A} muestra dentición permanente, con incisivos centrales superiores temporales. A nivel de caninos y premolares mandibulares de ambos lados, lesiones circunscritas, radiopacas, con bordes escleróticos bien definidos, que provocan la divergencia de las raíces de los dientes asociados. En el maxilar superior, a ambos lados, abarcando desde la zona de molares y continuándose hacia el sector anterior, en una cercana relación periodontal, presencia de múltiples masas lobuladas de apariencia radiopaca, bien definidas, algunas de las cuales ocupan los senos maxilares. Otro hallazgo radiográfico importante, es la presencia en ambos maxilares de múltiples dientes impactados, en asociación con las masas radiopacas. La radiografía de tórax se reporta normal.

Se realizó estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica del paciente, de la madre y del hermano; se obtuvieron cromosomas en metafase con la técnica convencional y se analizaron con bandas GTG ^{figura 1 D}. Para identificar los centrómeros involucrados se hizo la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con sondas de DNA alfa satélite para los centrómeros de los cromosoma 1 y 4 (Vysis, USA) en color verde ^{figura 2 A}.



A

Figura 2 A. Técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con sondas de DNA alfa satélite para los centrómeros de los cromosoma 1 y 4 (Vysis, USA) en color verde.

Es importante para el profesionalista en estomatología analizar este estudio tan importante y este caso en particular, caso ya que el diagnóstico final de CGnF se realizó por los hallazgos radiológicos, histopatológicos y clínicos. Radiológicamente el paciente presentó lesiones lobuladas radiopacas características, con un componente de cemento no celular denso que puede estar asociado a un quiste óseo simple como el caso que se presenta en este estudio **figura 1 A**. El estudio histopatológico mostró una lesión benigna fibro ósea que afecta a ambos maxilares y presenta múltiples formaciones de tejido duro (cemento radicular), de tipo acelular. El tejido cortical óseo está representado por una delgada capa de trabéculas de hueso maduro, de tipo compacto fibro cementario. En el CGnF las calcificaciones semejantes al cemento a menudo se fusionan para formar masas coalescentes como se observa en este paciente, lo que apoyó nuestro diagnóstico ^{121, 117, 124}. A pesar de que los antecedentes heredofamiliares del paciente, madre, padre y hermano son negativos, en este caso se encuentra un patrón de lesiones multifocales en la maxila lo que se ha asociado con los casos familiares relacionados con herencia monogénica ^{116, 123}.

El resultado del estudio citogenético con bandas GTG en el paciente fue 46, XY, t(1;4)(q21;q13) ^{figura 1 D}; esta translocación cromosómica fue balanceada y posiblemente se originó *de Novo*, ya que los cariotipos en la madre y el hermano fueron normales, sin embargo, el cariotipo en el padre no fue posible realizarlo. No obstante, el hermano del propósito es normal y se ha reportado que el 80% de las alteraciones cromosómicas estructurales son originadas *de Novo* ¹²⁵. El estudio de FISH evidenció la presencia adecuada de los centrómeros tanto en los cromosomas normales como en los derivados 1 y 4 ^{figura 1 A}.

Los individuos portadores de translocaciones balanceadas, generalmente no presentan alteraciones fenotípicas, de manera que en aquellos casos con alteraciones clínicas la asociación entre los dos eventos puede ser coincidencia, pero también existe la posibilidad de que en algunos casos, el cuadro clínico sea consecuencia del rearrreglo cromosómico debido a que subcromosómicamente la translocación puede no ser balanceada o bien a que las rupturas ocasionaron la separación de un segmento de DNA funcional y se inactivó. Estos últimos casos son sumamente valiosos, ya que gracias a ellos es posible hacer la localización física del gen que causa la alteración clínica, como ha ocurrido con enfermedades como la Distrofia muscular de Duchenne, la Neurofibromatosis y muchas otras ^{126, 127}.

El paciente con cementoma gigantiforme, diagnosticado por el Departamento de Histopatología Bucal de la BUAP, se encontró asociado por primera vez en la literatura con una translocación cromosómica balanceada por el departamento de Genética del HNP y es posible que exista relación con el CGnF, de ser así, él o los genes involucrados podrían estar localizados sobre cualquiera de los cromosomas 1 ó 4. Dado que la región heterocromática no está involucrada en el re arreglo el posible mecanismo para que se produzca un fenotipo anormal es que un gen (o sus regiones reguladoras) localizado en alguno de los dos puntos de ruptura involucrados, quedara fragmentado en dos cromosomas y por lo tanto perdiera su función. Se sabe que existen casos clínicos con translocaciones balanceadas y fenotipo anormal ^{126, 127}, también se tienen múltiples ejemplos sobre todo en cánceres de translocaciones balanceadas que dan lugar a la inactivación, ^{128, 129, 130}.

Se requiere mayor evidencia para afirmar que estos eventos están relacionados, sin embargo en múltiples casos el primer hallazgo de un rearrreglo cromosómico asociado a una patología definida, ha permitido a estomatólogos a ver que algunas alteraciones craneofaciales pueden estar relacionadas a síndromes genéticos o aberraciones cromosómicas bien definidas. Es por lo tanto importante el trabajo multidisciplinario ¹¹⁵ entre diferentes instituciones lo cual enriquece la investigación y apoya a un diagnóstico más competente.

Cromosomas Sexuales: Monosomías, Síndrome De Turner (45X0). El síndrome de Turner también conocido como: Síndrome de Bonnevie Ullrich; disgenesia gonadal; monosomía X es una alteración genética que ocurre sólo en las mujeres. Las células de las mujeres normalmente tienen dos cromosomas X, pero en el síndrome de Turner solo tienen un cromosoma X o parte de un cromosoma X. Esto ocasiona diferentes características clínicas o signos, como es talla baja y falta de desarrollo de ovarios e infertilidad consecuente. Tomando en cuenta las causas, incidencia y factores de riesgo, los seres humanos tienen 46 cromosomas que contienen todos los genes y el ADN como se ha mencionado en estudios anteriores. Dos de estos cromosomas, los cromosomas sexuales, determinan el género de una persona. Estos cromosomas sexuales femeninos son los cromosomas X (XX), lo contrario de los masculino X y Y (XY). Estos cromosomas sexuales ayudan a la persona a desarrollar la fertilidad y las características sexuales de su género. En el síndrome de Turner, la niña no posee el par normal de los dos cromosomas X completos. Es más frecuente que la paciente femenina tenga sólo un cromosoma X en sus células ^{figura 1 B}. Algunas pacientes afectadas por este síndrome poseen dos cromosomas X, pero uno de ellos es incompleto. En otros casos, se observa el proceso del mosaicismo celular donde algunas células son normales, sin embargo otras presentan solo un cromosoma X. El síndrome de Turner se presenta en casi 1 por cada 2.000 recién nacidas, dando características clínicas muy específicas como se puede observar en la ^{figura 1 A}.

**A****B**

Figura 1 A. Paciente con síndrome de Turner, talla baja y pterigium coli B. El cariotipo revela un cromosoma X (45XO).

La sintomatología en pacientes femeninos con síndrome de turner consiste en; talla baja, con cierto grado de desnutrición, cuello amplio, blefarofimosis, tórax plano, amplio "en forma de escudo", retraso en el desarrollo, retraso en el desarrollo de las glándulas mamarias y vello púbico disperso. Infertilidad, amenorrea, carencia de la humedad normal en la vagina. Tomando en cuenta los signos y exámenes, se puede diagnosticar al momento del nacimiento o durante la niñez, la pubertad o la edad adulta y también se puede diagnosticar por medio de amniocentesis antes del nacimiento realizando un cariotipo como parte de un examen prenatal. Los bebés con el síndrome de Turner a menudo tienen edema de pies y manos (linfedema), lo cual probablemente proviene de cambios en el drenaje del sistema linfático, ya que en ocasiones el pediatra o neonatólogo puede pensar de una alteración renal.

Los exámenes que generalmente se envían por cualquier médico en el área de la salud incluyendo las áreas de estomatología, pediatría o nutrición son: un cariotipo para observar los cromosomas, ultrasonido para detectar órganos reproductores femeninos pequeños o subdesarrollados. Un ultrasonido del riñón para evaluar las anomalías renales, en conjunto con endocrinología se podrá enviar niveles de la hormona luteinizante sérica que pueden estar elevados al igual que niveles de hormona folículo estimulante sérica. Frecuentemente se realiza un ecocardiograma (ultrasonido del corazón) y una IRM del pecho después del

diagnóstico, para evaluar posibles defectos en el corazón, ya que el problema más frecuente es una alteración en aorta (estenosis, coartación, etc.), lo cual es de suma importancia en la consulta de estomatología y de nutrición ya sea pediátrica o de adultos. Se sugiere que el médico (a) estomatólogo (a) o nutriólogo (a) si en su historia clínica sospecha o ya se ha diagnosticado de una paciente con este síndrome es muy importante que antes de cualquier procedimiento nutricional o estomatológico la paciente, ya haya sido valorada por un cardiólogo, y de ser posible en caso de una cardiopatía en tratamiento o postoperada, se cuente con el permiso del especialista de poder realizar cualquier tipo de rehabilitación bucal o de dar algún tratamiento nutricional. De acuerdo al manejo o tratamiento de estas pacientes, se puede considerar la hormona del crecimiento o somatotropina la cual deberá ser administrada por endocrinología, para ayudar a una niña con síndrome de Turner no solamente a incrementar su estatura, sino también como apoyo en su desarrollo celular mediante mejores procesos metabólicos y de oxigenación, así apoyara al profesionalista en nutrición para una mejor alimentación y desarrollo. La terapia con estrógeno se inicia usualmente a los 12 o 13 años de edad para estimular el desarrollo de las mamas, del vello púbico y de otras características sexuales. Se encuentran disponibles los programas de donación de óvulos para ayudar a las mujeres afectadas por este síndrome que quieran quedar embarazadas. Existen grupos de apoyo para estos pacientes; www.turnersyndrome.org

Las expectativas de las pacientes con este síndrome de Turner pueden tener un período de vida normal y una vida productiva normal siempre y cuando se les realice un control médico cuidadoso. Como se ha mencionado anteriormente, si es necesaria una realizar cualquier procedimiento estomatológico, se deberá de realizar en forma multidisciplinaria con endocrinología, nutrición y cardiología, ofreciendo así un mejor manejo y una evolución más favorable para la paciente.

Poliploidias; Síndrome De Klinefelter (49 XXXXY). Síndrome de Klinefelter es una condición que se presenta en los pacientes varones como resultado de la presencia de un

cromosoma X extra y cuyo síntoma más común es talla alta, alteración en la distribución de grasa corporal e infertilidad. Tomando en cuenta las causas, incidencia y factores de riesgo, los varones tienen un cromosoma X y uno Y que se escribe XY. Los dos cromosomas sexuales ayudan a la persona a desarrollar la fertilidad y las características sexuales de su género, como se ha mencionado con anterioridad. En el síndrome de Klinefelter, los hombres tienen uno o más de un X extra (escrito como **XXY** figura 2 B).

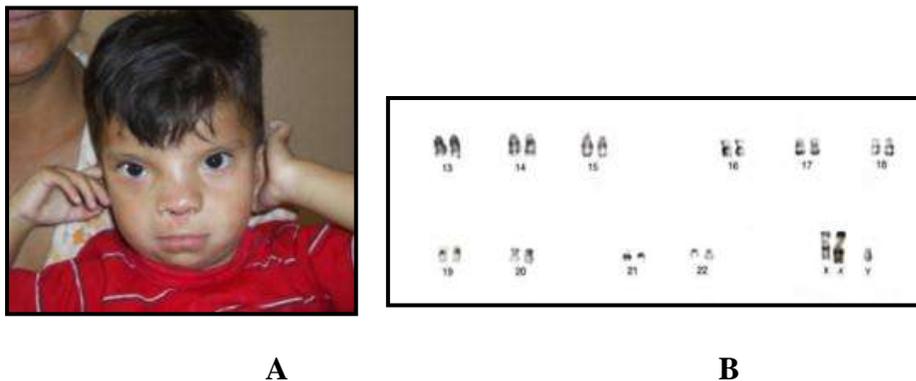


Figura 2 A. Paciente masculino diagnosticado como síndrome de Opitz G/B.B.B. hipertelorismo, labio y paladar hendido con dimorfismo craneofacial **B.** El cariotipo revela una duplicación de cromosoma sexual X (síndrome de Klinefelter).

En este caso específico se observa que el paciente presenta dos alteraciones genéticas, una conocida como síndrome de **Opitz G/ B.B.B.** y al realizarle un estudio cromosómico, se observó una duplicación de sus cromosomas sexuales X (47 XXY) figura 2 B, y se puede observar que el paciente presenta como parte de sus características clínicas labio y paladar hendido (**LPH**) bilateral e hipertelorismo (separación del canto interno de las comisuras palpebrales). Esto es importante mencionar ya que considero que el **LPH** considero en genética como una entidad multifactorial no hereditaria en un 90% aproximadamente podría ser valorado en la clínica de **LPH** en el área de estomatología, como un defecto de línea media únicamente y tratado como tal. Esto debe de hacer reflexionar a los profesionales en estomatología, nutrición, pediatría y genética que un paciente con **LPH**

debe de investigarse por medio de una buena Historia clínica, anamnesis y estudios de laboratorio antes de considerar un solo diagnóstico en el paciente, como sería en este caso, donde el paciente presenta **LPH**, sin embargo es parte de un cuadro sindromático (**Klinefelter**). Este síndrome se observa en uno de cada 500 a 1000 varones recién nacidos. Las mujeres con embarazos después de los 35 años tienen una probabilidad ligeramente mayor de tener un niño con este síndrome. Dentro de los signos más frecuentemente observados están los siguientes: pene pequeño, testículos pequeños y firmes, vello púbico, axilar y facial escaso, disfunción sexual, tejido mamario agrandado (llamado ginecomastia) y talla alta proporción corporal anormal (piernas largas, tronco corto). Los adultos pueden acudir al médico debido a la infertilidad, y a los niños en edad escolar, se les puede llevar y evaluar el retraso psicomotor en algunos de ellos, los cuales deberán de tratarse como tal para valorar si deben de ser manejados en el área de estomatología bajo anestesia general apoyados por el área de nutrición. De los exámenes que se realizaran a los pacientes, se pueden encontrar los siguientes resultados: cariotipo que muestra 47 XXY, conteo de semen bajo, nivel de testosterona sérica bajo, nivel de hormona sérica luteinizante, foliculoestimulante y estradiol sérico (un tipo de estrógeno) alto.

El tratamiento consistirá en terapia con testosterona, lo cual dará como consecuencia: mejorar la fuerza, la apariencia de los músculos, la autoestima y el estado de ánimo, la energía y el impulso sexual. La mayoría de los pacientes son infértiles. Sin embargo, hay algunos casos de hombres con un cromosoma X extra que tienen descendencia. Dentro de los grupos de apoyo, existe la *Klinefelter Syndrome Association* a la casilla postal 119, Roseville, CA, 956780119.

Síndrome XXX. Este síndrome ^{131, 132}, es una alteración genética que se observa en las mujeres que poseen un cromosoma X extra 48XXX ^{figura 3B}. Este cromosoma se obtiene durante la formación del espermatozoide o del óvulo que más tarde se unieron para formar el feto. Este cromosoma extra no puede ser eliminado en la formación. La probabilidad que se desarrolle esta anomalía es de aproximadamente 1 de cada 1.500 niñas ^{131, 132}.

Las características clínicas que presentan las recién nacidas y las niñas con síndrome 47, XXX se parecen a otras niñas de su edad. La mayoría son más altas que el resto de las niñas

en su familia y pueden tener menos coordinación y por lo tanto con malos hábitos alimentarios una desnutrición secundaria. Las mujeres con síndrome 47, XXX son la mayoría fértiles.

Este síndrome es uno de los que se relacionan más con problemas mentales y de comportamiento. Una probabilidad alta de tener problemas en el lenguaje y el habla pueden causar retrasos en las habilidades sociales y de aprendizaje. Dimorfismo craneofacial, paladar ojival y en algunas ocasiones apiñamiento de órganos dentarios. Ojos pequeños con hipotelorismo, turricefalia e hipoplasia ^{figura 3 A}.

**A****B**

Figura 3 A. Paciente femenino con dimorfismo craneofacial, ojos pequeños con hipotelorismo, turricefalia e hipoplasia **B.** El cariotipo revela una trisomía del par de cromosomas sexuales (47, XXX) X.

En general el síndrome de triple X, es una trisomía sexual: trisomía del par 23; son 44 autosomas más un cromosoma sexual XXX. Afecta solo a mujeres. Rasgos característicos que presentan: No presenta alteraciones somáticas importantes, son normales clínicamente, se ha observado alteración craneofacial, esterilidad y retraso mental. Presentan un desarrollo lento motor y lingüístico, también emocional. En el caso de que presente una demencia lingüística, es importante la visita al logopeda, y en cuanto al desarrollo

psicomotor es importante la realización de actividades deportivas, creativas de grupo acompañadas de un manejo nutricional adecuado. Se debe fomentar la independencia de estas niñas. Suelen ser inmaduras, esto se puede mejorar con la colaboración en su desarrollo durante la niñez por parte de su entorno. El coeficiente intelectual medio para las niñas de triple X es ligeramente menor que el promedio con un alto grado de desnutrición por lo general.

Estas pacientes presentan un crecimiento más acelerado que las otras niñas hasta la edad de 8 años. Suelen tener piernas largas en comparación con su longitud corporal y altura así como cierto grado de desnutrición. Generalmente poseen un peso bajo en relación con su altura. Las causas de este síndrome se desconocen, aunque en algunos casos se relaciona con la edad de la madre. El cromosoma extra puede proceder del padre o de la madre, aunque es más probable que proceda de la madre.

Nutrición En Paciente Con Alteraciones Cromosómicas.

El manejo nutricional en pacientes con las diferentes alteraciones cromosómicas mencionadas en este estudio es muy importante y complejo ya que dependerá de las manifestaciones clínicas y sistémicas que cada síndrome de acuerdo a sus propias necesidades médicas.

Es por ello que como ejemplo decidimos en este estudio mencionar el manejo alimentario de los pacientes con síndrome de Down, tomando en cuenta que la incidencia es mayor en comparación con todas las alteraciones cromosómicas. La terapia nutricional está incluida en la supervisión de la salud del niño con síndrome de Down. Es necesario elegir un estándar antropométrico adecuado. Durante la consulta de supervisión de salud y seguimiento es preciso orientar hacia hábitos alimentarios y de actividad física saludables e impulsar su ingreso a sistemas de estimulación temprana. El plan nutricional se debe situar en los problemas de salud actuales del paciente; por ejemplo, muchos pacientes necesitan alcanzar un peso adecuado para enfrentar en forma adecuada una cirugía cardíaca. Es importante definir adecuadamente el aporte energético y proteico, y la única manera de evaluarlo es por medio del patrón de crecimiento del paciente. Hay muchas alternativas de alimentación, como la leche materna, la fórmula láctea y las comidas, cuando corresponda

introducirlas. Las rutas de alimentación pueden ser la vía oral, o utilizar una sonda gástrica e incluso realizar una gastrostomía si fuera necesario.

En un estudio italiano se entrevistó a madres de niños con síndrome de Down atendidos en hospitales universitarios, para determinar el estado de la lactancia natural, en un universo de 560 niños, de los cuales, 246 estaban todavía en la Unidad de Neonatología. Se encontró que 70% de los niños que debieron ser hospitalizados y 46% de los que no se hospitalizaron, no recibían leche materna; y la duración de la lactancia materna era de 54 días (desviación estándar de ± 111 días), en especial en los niños que se hospitalizaron en Neonatología. Así, 57% de los niños con síndrome de Down no recibía leche materna. Las frecuentes enfermedades del niño; la depresión y frustración que sentían las madres por haber tenido un niño con síndrome de Down; el miedo de tener escasa producción láctea; y la succión débil de los niños, eran las razones señaladas por las madres de estos niños.

Antropometría Y Composición Corporal

Se dispone de escasa información sobre la composición corporal de los pacientes con síndrome de Down, pero se sabe que ellos se caracterizan por: 1) talla baja, con estatura promedio entre 1,45 y 1,50 m en la edad adulta, es decir, muy por debajo de la estatura promedio normal; 2) estirón puberal precoz, que se inicia a los 9,5 años en niñas y a los 11 años en niños; y 3) sobrepeso y obesidad, muy frecuentes en la adolescencia y edad adulta. La evaluación nutricional de estos pacientes se realizaba según los estándares antropométricos utilizados en la población sana, y se les diagnosticaba desnutrición y talla baja. Sin embargo, al igual que para muchos cuadros mórbidos se desarrollaron estándares propios de crecimiento en distintos países como España, Estados Unidos, Suecia, Reino Unido, Irlanda, Holanda y Alemania,¹³³.

Cada tabla se ha diseñado con distintas metodologías y la elección de la más adecuada, será aquella que pueda guiar la expresión del máximo potencial de desarrollo de estos niños.

Las tablas que más se utilizan son las de la Fundación Catalana de Síndrome de Down, que tiene dos versiones (1998 y 2004) y las tablas de Cronk¹³⁴, que considera la población estadounidense, y publicadas en 1978 y 1988. Las curvas de crecimiento suecas se

obtuvieron de un estudio longitudinal y transversal, con 4.832 mediciones en 354 pacientes, de los cuales 151 eran mujeres y excluyéndose a los pacientes que utilizaban hormonas de crecimiento.

Con estos datos se confeccionaron solamente gráficos que expresan en desviaciones estándar peso para la edad, talla para la edad, perímetro craneano para la edad e índice de masa corporal (IMC) para la edad. La tabla sueca grafica el IMC.

En el estudio realizado en el Reino Unido e Irlanda se realizaron 5.913 mediciones en 1089 pacientes, excluyéndose a todos los pacientes con patología cardíaca, prematuros o aquellos que fallecen durante el seguimiento: en la práctica se dejaron los pacientes con síndrome de Down sanos.

Con síndrome de Down en un hospital de tercer nivel. Es probable que por eso sea una de las tablas más exigentes. También está disponible en percentiles y los parámetros que considera son: peso, talla y perímetro de cráneo para la edad,^{135, 136}.

Las tablas de crecimiento de los niños españoles con síndrome de Down, desarrolladas por la Fundación Catalana Síndrome de Down, datan de 1998 y se incluyen en el libro “Estándares Antropométricos para Evaluación del estado Nutritivo”, de Gladys Barrera, publicado en los años 2004 y 2006 por INTA, mencionado por Mario Bildoso en 2006. Estas tablas se inician a los 2 meses de vida, por lo que es muy difícil extrapolar la información para determinar el estado nutricional de un niño antes de esa edad^{137, 138}. En el 2004, la Fundación desarrolló tablas con percentiles, que permiten determinar con exactitud el estado del niño. Para confeccionar las curvas de crecimiento del año 2004 se efectuaron 1.718 mediciones, 763 de ellas en mujeres y se excluyó a los pacientes con patologías que afectan el crecimiento, como cardiopatías, hipotiroidismo, etc.

Problemas de Nutrición: Durante la primera infancia han podido observarse problemas de alimentación y escaso aumento de peso en niños con Síndrome de Down, principalmente en los que padecen una cardiopatía congénita grave. Estos niños pueden alimentarse pobremente y no desarrollarse. Sin embargo, tan pronto como se corrige la cardiopatía, comienzan a ganar el peso adecuado.

Muchos adolescentes y personas mayores con Síndrome de Down presentan obesidad. Esto se debe probablemente a una falta de actividad física y a una sobrealimentación. No obstante, algunos jóvenes con Síndrome de Down han aumentado de peso manteniendo una dieta calórica normal. Es importante que, a partir de la niñez, los niños mantengan una dieta adecuada para evitar el exceso de peso. Lo mejor para todo tipo de niño, incluidos los que tienen Síndrome de Down, es que mantengan hábitos de comida apropiados, dieta equilibrada, eviten alimentos de alto contenido calórico y realicen con regularidad una actividad física.

Conclusiones

Para diseñar un plan nutricional, en un paciente con síndrome de Down, se debe: evaluar los problemas de salud actuales, incluido el estado nutricional del paciente, comparando con el estándar antropométrico más adecuado; establecer el aporte energético y proteico más adecuado; y determinar los tipos de alimentos y la vía de alimentación que se va a utilizar. Estos niños deben recibir los mismos suplementos que los niños sanos. Adicionalmente se debe impulsar la incorporación de los lactantes a programas de estimulación temprana, así como la creación de hábitos de vida saludables en lo referente a la alimentación y actividad física, con el fin de prevenir las enfermedades crónicas de la edad adulta y buscar y tratar en forma adecuada y precoz las patologías asociadas.

1. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son considerados importantes en Genética y Nutrición por la repercusión nutrimental del paciente. Estos trastornos son considerados genéticos^{139,140}. Las alteraciones metabólicas del recién nacido pueden ser transitorios o permanentes, estos últimos son de carácter hereditario autosómico recesivo en su mayoría, aunque su patrón de herencia varía según la

naturaleza del defecto, sin embargo, son enfermedades genéticas basadas en una alteración de un gen, una proteína o una enzima que hace que un proceso metabólico quede bloqueado^{140, 141}. Aunque su incidencia individual es baja, la creciente y continua descripción de nuevas enfermedades (más de 500 en el momento actual) hace que no sean raras; estudios hechos recientemente han evaluado que uno de cada 800 recién nacidos vivos nace con un EIM y el 50% de ellos desarrollaran cierta enfermedad durante el periodo neonatal¹⁴⁰.

La alteración en un gen produce un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características de cada enfermedad metabólica.

La mayoría de los EIM se manifiestan principalmente en la infancia, desde las primeras horas de vida, tal es la importancia de los resultados en México del tamiz neonatal¹⁴² así como el ampliado¹⁴³.

La sintomatología es variable entre la que se encuentra, deterioro gastroenteral, desnutrición, crisis convulsivas, retardo psicomotor o mental y malformaciones musculo esquelética y craneofaciales. Entre más temprano se inicie las manifestaciones clínicas de un EIM por lo general será más severo que cuando inicia en edades tardías.

Las graves secuelas que dejan estas enfermedades sin un diagnóstico y tratamiento oportunos, se observan en el caso de hipotiroidismo **congénito**¹⁴⁴. Un EIM será diagnosticado posterior a su **sintomatología**¹⁴⁵ como es el caso de desnutrición proteica severa que es frecuente en nuestro país¹⁴⁶ y que muchas veces no se piensa como primera instancia como es una enfermedad genética. En el periodo neonatal los signos y síntomas que presentan son inespecíficos, y si el niño fallece, la causa de su muerte suele atribuirse a una sepsis u otra causa más frecuente y común. La autopsia practicada en estos casos, en la mayoría de las veces es inespecífica y de poco **valor**¹⁴⁷.

El tratamiento precoz de los errores innatos del metabolismo tiene como función principal evitar, en lo posible, las manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas de la enfermedad, así como la instauración de secuelas irreversibles, intentando mantener al mismo tiempo un crecimiento y desarrollo

satisfactorio del paciente en edad pediátrica. En general, podemos decir que la eficacia del tratamiento es mayor al mejorar el conocimiento de estas entidades no obstante conseguir una buena regulación metabólica puede ser complejo y requiere mucho cuidado en unidades de cuidados intensivos, la opción terapéutica a elegir será elaborada por dicha unidad y en cada entidad según los conocimientos y disponibilidades que se tengan.

El tratamiento nutrimental de los errores innatos de metabolismo constituye en la actualidad lo más importante en el manejo multidisciplinario de estas enfermedades. Los tratamientos específicos de nutrición, no solo de ben intentar asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo del niño, si no que al mismo tiempo se debe programar un enfoque nutricional específico según el defecto metabólico de que se trate ¹⁴⁸.

Mencionaremos en esta sección, un estudio que se realizó en el Hospital Para el Niño Poblano, Institución Pediátrica de 3^{er} nivel. Se realizaron 2 370 estudios metabólicos ^{Figura¹} en pacientes del H.N.P., del 1^o. de marzo de 1993 al 1^o. De marzo de 2008, en un período de 15 años. Un total de 102 pacientes presentaron alteraciones metabólicas las cuales fueron agrupadas en cuatro categorías como se muestra en la (^{Tabla¹}), con algún resultado anormal. Entre ellos, 8 presentaron fenilcetonuria (^{Figura²}) y 2 con galactosemia, 40 glucosurias. Dos enfermedades mitocondriales, 1 deficiencia de acetil COA tiolasa mitocondrial y 1 por deficiencia en la cadena respiratoria mitocondrial.

Algunos de los pacientes fueron tratados en forma oportuna por Gastroenterología, Nutrición y Genética, con un desarrollo hasta ahora normal, sin embargo algunos de ellos como en el caso de las hiperlisinemias fueron hospitalizados en estado de coma en la unidad de terapia intensiva sin un diagnóstico definitivo hasta realizarse el tamiz metabólico, con una evolución desfavorable para la función y la vida.

Los pacientes con galactosemia fueron controlados desde recién nacidos

con un tratamiento nutricional libre de galactosa manejado por Gastroenterología y Nutrición por lo que la evolución del paciente ha sido estable hasta el momento actual.

Los pacientes con jarabe de arce se complicaron con la patología antes descrita secundaria a un cuadro agudo de acidosis metabólica de difícil control, lo que ocasiono su muerte.

Con relación a las hiperalaninemias dieron como resultado un problema del sistema nervioso central (SNC) severo, con un cuadro irreversible de daño cerebral y retraso mental. Esto consecuentemente dentro del tamiz ampliado se observó un incremento de aminoácidos esenciales como alanina, glicina y ácido glutámico (considerados como aminoácidos excitadores que dañan al SNC por el aumento de los aminoácidos aspartato y glutamato), el paciente falleció posteriormente en el área de terapia intensiva.

Gracias al progreso de la genética, las enfermedades metabólicas constituyen actualmente una de las causas importantes de patología en genética y nutrición en el recién nacido, por lo que es importante establecer medidas de diagnóstico precisas para poder iniciar un tratamiento temprano evitando o retrasando así, las secuelas y más importantes aun, salvar la vida del paciente.

Figura 1. Se realizaron 2 370 estudios metabólicos en pacientes del Hos pital Para el niño Poblano encontrando 102 pacientes con EIM (4.3%).

Figura 1.

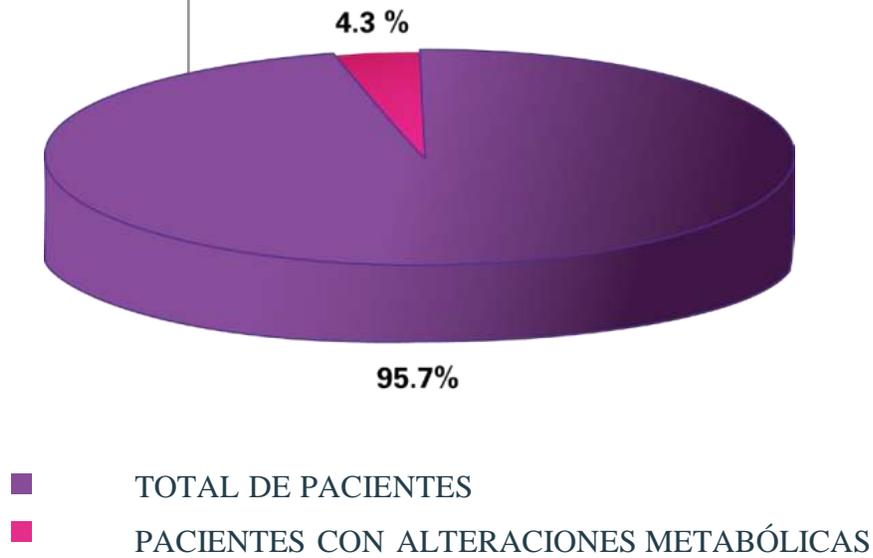




Figura 2. Paciente masculino con fenilcetonuria. (Paciente de Nutrición, Medicina Interna y Genética).

Tabla I. 102 paciente presentaron alteraciones metabólicas las cuales fueron agrupadas en cuatro categorías.

1. AMINOACIDURIAS	
FENILCETONURIA	8
SÍNDROME DE FANCONI	4
TIROSINEMIA	4
HIPERLISINEMIA	2
JARABE DE MAPLE	5
HIPERGLICINEMIA	3
HOMOCISTINURIA	5
ARGININEMIA	1
HIPERALANINEMIA	1
HIPERAMONEMIA (ALTERACION DEL CICLO DE LA UREA)	2
HURLER	9
HUNTER	3
MORQUIO	3
3. CARBOHIDRATOS	
GLUCOGENOSIS	1
GALACTOSEMIA	2
GLUCOSURIA	40
4. ENFERMEDAD MITOCONDRIAL	
DEF DE ACETIL COA TIOLASA MITOCONDRIAL	1
DEF EN LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL	1

Errores Innatos Del Metabolismo Asociados A Los Hidratos De Carbono. Por la frecuencia de dos alteraciones metabólicas observadas en el Hospital mencionaremos de todos los errores innatos del metabolismo lo referente a la genética y nutrición en pacientes con Galactosemia y Fenilcetonuria.

GALACTOSEMIA

Hay varias vías metabólicas que están relacionadas con la síntesis y la degradación del glucógeno y en la gluconeogénesis, cuando existe un error en el metabolismo de los hidratos de carbono se ve afectado el metabolismo energético. El síntoma más común entre estos errores es la hipoglucemia^{149,150}.

Uno de los errores metabólicos que se ven afectados genéticamente es la galactosa. Se conocen tres errores innatos del metabolismo de la galactosa que se heredan con carácter autosómico recesivo, por mutación en un gen diferente y con deficiencia enzimática de la galactoquinasa (GALK del inglés), la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT del inglés) y la 3-UDPgalactosa 4-epimerasa^{150,151}.

Manifestaciones Clínicas. Las manifestaciones son variables, pueden aparecer de forma tóxica con afectación neurológica, gastrointestinal como vómito y diarrea, hepática relacionada con ictericia, hepatomegalia, cataratas, tubulopatía renal, sepsis por *Escherichia coli* u otras formas inespecíficas que se manifiestan durante las dos primeras semanas^{149, 150,151}.

La manifestación clínica dependerá de la acumulación de galactosa 1-fosfato y galactitol, responsables de las diferentes alteraciones. Es importante tomar en cuenta la condición de la tasa de producción endógena de galactosa, de los defectos en la glucosilación de proteínas e incluso la expresión génica de cada individuo¹⁵¹.

Tratamiento Nutricio

Supone la supresión inmediata de la galactosa, en pacientes con manifestaciones clínicas así como la deficiencia de GALT y GALK se mantendrá de por vida con una dieta sin galactosa^{151, 152}.

La alimentación en el paciente lactante debe ser a través de fórmulas a base de soya, un gran número de laboratorios de fórmulas lácteas y no lácteas cuentan con esta opción, teniendo para lactantes menores de seis meses y hasta los 3 años de edad. (Cuadro¹).

(Cuadro¹) Formulas de soya de varios laboratorios.

Nombre	Lab
Nan soya	Nestle
Enfamil Premium soya 1	Mead
Jhonson Isomil 1 y 2	Abbott
Nutrición Nursoy	Pfizer
Aptamil soya	Danone
¡Alfa pro Soya 1 y Soya 2	Nucitec

Vademécums de los diferentes laboratorios que se ofertan en México

Para los niños más grandes, se suprime la leche y sus derivados, así como alimentos que la contengan, se sugiere revisar las etiquetas de los alimentos procesados y medicamentos para evitar ingredientes como lacto globulina, lactoalbúmina, caseinato y proteína hidrolizada. Las vísceras y las leguminosas deben evitarse. En el cuadro 2, se enlistan alimentos para evitar su uso por el contenido de galactosa ^{152, 153}. Es conveniente mencionar que el tratamiento temprano con una dieta con restricción de galactosa previene la sepsis neonatal, corrige la enfermedad hepática y causa regresión de las cataratas; sin embargo el tratamiento dietético no garantiza un resultado normal a largo plazo, como problemas de leguaje y de percepción visual ^{151, 152, 153}. El crecimiento y desarrollo en estos niños puede detenerse, se recomienda dar seguimiento a los indicadores antropométricos como peso, longitud o estatura, registrar la evolución en curvas individualizadas, monitorear la ingesta de nutrimentos por medio de las encuestas cualitativas y cuantitativas, niveles plasmáticos de galactosa 1fosfato y galactitol urinario. Suplementar con calcio y vitamina D, la reducción de estos micro nutrimentos se relaciona con la eliminación de los productos lácteos y por ello puede producir una disminución de la densidad ósea ^{152, 153}

Caseína	Mantequilla
Caseinato de calcio sodio	Margarina † Caseinato de Nata
Chocolate con leche	Proteína de leche en polvo
Crema	Proteína hidrolizada* Crema acida Queso, todos los tipos

Caseína	Mantequilla
Helado §	Solidos de leche
Lactoalbúmina	Solidos de leche en polvo sin grasa
Lactoglobulina	Solidos de nata
Lactosa	Solidos de suero de leche
Leche	Suero de leche
Leche en polvo	Vísceras (hígado, corazón, riñón, sesos) ‡ Leche
en polvo sin grasa	Yogurt
Leche sin grasa	
Leguminosas (garbanzo, frijol, habas, chicharos, lentejas)	

Adaptado de Hartz L. Pettis K, van Calcar S. Understanding galactosemia: a diet guide. 2nd ed. Madison (WI): Waisman Center; 2000.

*La proteína hidrolizada no se acepta si está hecha de caseína o de suero de leche.

†Algunas margarinas de dieta no contienen ningún lácteo y son aceptables. Revise las etiquetas antes de usar cualquier marca.

‡Las vísceras a menudo se presentan en las etiquetas como productos de la carne.

§El helado contiene leche en polvo sin grasa. Sin embargo muchas marcas no las contienen y no se aceptan.

FENILCETONURIA

La fenilcetonuria es el trastorno de aminoácidos más común, se produce cuando ocurre un déficit de la enzima fenilalaninahidroxilasa hepática^{154,155}, que convierte a la fenilalanina en tiroxina de este modo en un aminoácido esencial. Los valores sanguíneos de fenilalanina se encuentran elevados $>46\text{mg\%}$ ($240360\mu\text{mol/ml}$) van a producir a través de mecanismos etiopatogénicos todavía no bien conocidos, un daño irreversible en el desarrollo del sistema nervios del feto y del niño. La fenilcetonuria se hereda de manera autosómica recesiva con una frecuencia de alrededor de 1:165 000 en Cuba, en Europa central es de 1:10 000, en Turquía e Irlanda 1: 5 000 nacidos vi vos^{156, 157}.

El tratamiento temprano debe iniciar durante los primeros 10 días de vida previene el retraso mental grave, la hiperactividad y las convulsiones que son algunas de las manifestaciones propias de la enfermedad, por ello, se debe restringir la fenilalanina de la dieta desde los primeros días de nacido del niño. Esta dieta debe continuarse de por vida, se han observado problemas de aprendizaje y de conducta en niños que han suspendido la dieta o que tienen mal apego al tratamiento nutricio^{158, 159}.

Objetivos del tratamiento nutricio

- Establecer el requerimiento diario del niño para fenilalanina, proteínas, lípidos y energía de acuerdo a la edad¹⁵⁸.
- Limitar la ingesta del aminoácido fenilalanina, para permitir el crecimiento y desarrollo adecuado¹⁵⁴.
- Mantener los niveles de fenilalanina apropiados para edad y recomendación¹⁵⁴.
- Introducir alimentos sólidos y texturas a las edades habituales. Promover la alimentación independiente siempre y cuando el lactante pueda hacerlo¹⁵⁹.
- Establecer una actitud positiva a la dieta en los padres, cuidadores y el niño¹⁵⁹.

- Vigilar y suplementar si hay deficiencia de nutrimentos, como vitamina B₁, B₆, B₁₂, ácido fólico, hierro y selenio.

Los lactantes menores de 4 meses de edad se pueden alimentar con lactancia materna parcial, sabiendo que la leche materna tiene 0.43 mg de fenilalanina por gramo de leche materna; primero se administra una formula con hidrolizado de aminoácidos libre de fenilalanina, seguida de alimentación al seno materno. La cantidad de leche materna tolerada es generalmente la mitad de la cantidad que toma un lactante sano^{154, 157}. Después de los seis meses se pueden suspender la leche materna e iniciar la dieta complementaria con alimentos sólidos que le aporten el mínimo de fenilalanina que necesitan para su crecimiento y desarrollo¹⁵⁴.

El niño mayor de un año y hasta la adolescencia, deben introducirse nuevos alimentos libres de fenilalanina y además complementar sus requerimientos proteicos con un hidrolizado de proteínas^{154, 156, 159}.

A continuación se puede observar las fórmulas que se utilizan con frecuencia: Cuadro¹ y de las que se deben tener cuidado^{cuadro 2}.

Fórmula	Lactantes	Niños	Adulto	Proteína g/100g	Energía kcal/100	Grasa *	Otros
Lophelex (SHS)		>de 9 años	X	70	286	NO	sin vitaminas o minerales
Periflex (SHS)		X		20	41		
Phenex 1 (Ross)	X	>4 años		15	480		
Phenex 2 (Ross)		X	X	30	410		
PhenylAde Drink Mix (AN)		X	X	25	400		
PhenylAde Amino Acid Blend (AN)		X	X	76	323	NO	Sin vitaminas o minerales
PhenylAde MTE Amino Blend (AN)		X	X	76	323	NO	Solo minerales
PhenylAde 40		X	X	40	336	NO (AN)	
Phenyl Free1 (Mead J)	X			16	500		
Phenyl Free2 (Mead J)X			X	22	410		
Phenyl Free2 HP (Mead J) (Mead J)40				40	390		
Phlexy 1 Drink Mix (SHS)				42	345	NO	Sin vitaminas ni minerales
PKU Express (Vitaflo)		>8 años		60	301	NO	
PKU Gel (vitaflo)		10 años		42	340	NO	
PKU 1 (Milupa)		X		50	270	NO	Sin selenio

PKU 2 (Milupa)	X	67	290	NO	Sin selenio
PKU 3 (Milupa)		68	280	NO	Sin selenio
XPhe Analog (SHS)	X		13	475	
XPhe Maxamaid SHS	18 años	25	350	NO	
XPhe Maxamum (SHS)	>8 años	39		301	

AN= Applied Nutrition Corp, Cedar Knolls, NJ; Mead J =Mead Jhonson Nutritionals, Evansville, IN;

Milupa = Milupa North America, Clarksburg, MD; PKV = fenilcetonuria; Ross =Ross products, Columbus, OH; SHS=SHS North America, Gaithersburg, MD; Vitaflo = Distribuido en USA por Cambrooke Foods, Framingham, MA

*No grasa indica que la fórmula contiene menos de un gr de grasa por 100g.

†Vitaminas (Phlexyvits) se adquiere por separado.

Cuadro¹ fórmulas hidrolizadas de aminoácidos libres de fenilalanina

Se podrán utilizar alimentos naturales o industrializados sin proteínas o con

bajo contenido proteico y sin aspartame, para ello tendrá que leer las etiquetas nutrimentales de cada producto industrializado.

Alimentos permitidos, controlados y prohibidos		
Prohibidos	Permitidos libres	Controlados
Carnes, pollo, pescado, mariscos, huevo, leche, queso, yogurt y otros lácteos, crema de cacahuete,	Azúcar, aceite vegetal cártamo, maíz, olivo canola,	Pan, cereales, pasta, papas, arroz y vegetales con almidón, verduras, frutas, colados

Cuadro² Alimentos permitidos y prohibidos para pacientes con fenilcetonuria

SEGUIMIENTO. El éxito del tratamiento depende del control estrecho y del apoyo de la familia con el paciente. La frecuencia y el tipo de controles deben ser individualizados, se sugieren algunos.

Control de fenilalanina y tirosina. Deben ser al inicio semanales, con disminución progresiva de la periodicidad tras la estabilización inicial de los niveles. Durante la infancia se recomienda mantener los controles cada mes, en el adolescente y adulto practicarlos por lo menos cada 4 veces al año.

Control del crecimiento por medio del peso, longitud, estatura, siguiendo sus propias curvas de crecimiento.

Desarrollo intelectual comprobando la respuesta del tratamiento y detectar oportunamente cualquier disfunción que, debida a la hiperfenilalaninemia o no, pueda ser corregida.

Control de la mineralización ósea durante la infancia, están sometidos a una dieta de riesgo para osteopenia osteoporosis. Se sugiere que el moni toreo sea a partir del año de edad y repetirse cada 12 a 24 meses en función de la evolución

157

Control de la calidad de vida relacionada con la salud. Una evaluación en las diferentes etapas de la vida permite identificar la respuesta global al tratamiento con más sensibilidad y especificidad que la mayoría de los marcadores biológicos utilizados¹⁵⁶.

Bibliografía

[1] Thanbichler M, Wang SC, Shapiro L. "The bacterial nucleoid: a highly organized and dynamic structure". *J. Cell. Biochem*; 2005, 96: 506–21.

[2] Sandman K, Pereira SL, Reeve JN . "Diversity of prokaryotic chromosomal proteins and the origin of the nucleosome". *Cell. Mol. Life Sci*; 1998, 54: 1350–64.

[3] Sandman K, Reeve JN. "Structure and functional relationships of archaeal and eukaryal histones and nucleosomes". *Arch. Microbiol*; 2000, 173: 165–9.

[4] Pereira SL, Grayling RA, Lurz R, Reeve JN. "Archaeal nucleosomes". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*; 1997, 94: 12633–7.

[5] Paux E, Sourdille P, Salse J. "A Physical Map of the 1Gigabase Bread Wheat Chromosome 3B". *Science*; 2008, 322: 101–104. http://pediaview.com/open_pedia/Chromosomes_cite_ref13

[6] White MJD. *The chromosomes* (6th ed.). London: Chapman and Hall, distributed by Halsted Press, New York. 1973, pp. 28.

[7] Thanbichler M, Shapiro L. "Chromosome organization and segregation in bacteria". *J. Struct. Biol*; 2006, 156 : 292–303.

[8] Nakabachi A, Yamashita A, Toh H, Ishikawa H, Dunbar H, Moran N, Hattori M. "The 160kilobase genome of the bacterial endosymbiont Carsonella". *Science*; 2006, 314: 267.

[9] Pradella S, Hans A, Spröer C, Reichenbach H, Gerth K, Beyer S. "Characterisation, genome size and genetic manipulation of the myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce56". *Arch Microbiol*; 2002, 178: 484–92.

- [10] von Winiwarter H. "Études sur la spermatogenese humaine". Arch. Biologie; 1912, 27: 147–9.
- [11] Painter TS. "The spermatogenesis of man". Anat. Res; 1922, 23: 129.
- [12] Painter TS. "Studies in mammalian spermatogenesis II. The spermatogenesis of man". J. Exp. Zoology; 1923, 37: 291–336.
- [13] Tjio JH, Levan A. "The chromosome number of man". Hereditas; 1956 , 42: 1–6.
- [14] Ford CE, Hamerton JL. "The Chromosomes of Man". Nature; 1956, 178: 10201023.
- [15] Hinnebusch J, Tilly K. "Linear plasmids and chromosomes in bacteria". Mol Microbiol; 1993, 10: 917–2.
- [16] Aparicio RJM, Barrientos PM, Hurtado HMdL, Palma GM, Dipp VF, Enciso JMA , Molina VB , Frías VS. Translocación recíproca 46,XY, t(1;4)(q21;q 13), en un adolescente con cementoma gigantiforme no familiar. Bol Med Hosp Infant Mex; 2002, 59: 118123.
- [17] Aparicio RJM, Barrientos PM, Hurtado HM, Gil OC, Walter SMB, Palma GJM, Huitzil ME, Salinas CF. Translocaciones cromosómicas balanceadas 46XY t(1,4), 46XY, t(6;9), 47XY t(11,14), 45XY t(13,15). AMOP; 2006, 18: 3845.
- [18] Aparicio RJM, Hurtado HMDL, MarroquínGI, Rojas RGA, Sánchez MP, Rodríguez PS, Zamudio MR, Walter SMB, Eduardo Urzaiz RE and Huitzil ME. Five opitz G/B.B.B syndrome cases report with two chromosomal abnormalities; x chromosome duplication (47, XXY) and translocation 46XX t(3q;4q). International Journal of Genetics and Molecular Biology; 3: 2001, 8794.
- [19] Aparicio Rodríguez J. M, Hurtado Hernández M. L., Marroquín García, RojasRivera G. A., Cuellar López F., Cubillo León M. A., Garrido Hernández M. A. and Chatelain Mercado S. Acute myeloid leukaemia associated to chromosome 6: Clinical and phenotypical implications in two pediatric patients with chromosome trisomy and translocation. International Journal of Genetics and Molecular Biology; 2012, 3:155160.
- [20] Aparicio RJM, Hurtado HMDL, Barrientos PM, Assia RSI, Gil ONC, R.

Zamudio MJS, Rodríguez PS, Walter SMB, AlmanzaFF and SilvaXC. Healthy carrier parents in partial 7 and 9 chromosome trisomy in two pediatric patients: Report cases at the Hospital para el Niño Poblano, Mexico. *International Journal of Genetics and Molecular Biology*; 2010, 2: 171178.

[21] Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, Jones C. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A*; 2004, 129: 51–61.

[22] Aparicio RJM, Gil OC, Ochoa CS, Huitzil ME, Salinas CF. Paciente con asimetría media facial y Duplicación del cromosoma 16 (46XY, 16q+. reporte de un caso en el Hospital para el Niño Poblano. *Oral*; 2005, 6: 281.

[23] Aparicio RJM, Barrientos PM, Hurtado HMdL, Huitzil ME, Chatelain MS. Alteraciones craneofaciales en pediatría secundarias a trisomías cromosómicas 21 y 22. Informe de cuatro pacientes. *AMOP*; 2009, 21: 5055.

[24] Geraedts JP, Haak HL. Trisomy 6 associated with aplastic anemia. *Hum Genet*; 1976, 35: 113115.

[25] Aparicio RJM, Barrientos PM, Roberto MA, Walter SMB, Cuanalo CMA, Vivar JM, Pérez RML, y García VJL. Asociación del síndrome de Wolf Hirshhorn (Delección del brazo corto del cromosoma 4) con el síndrome de Rubeola Congénita. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1997, 54: 3441.

[26] Aviña JF, Daniel A, Hernández A. Síndrome de WolfHirschhorn: Micro Delección distal del brazo corto del cromosoma 4. *Rev Chil Pediatr*; 2008, 79: 5053.

[27] Aparicio RJMI, Barrientos PM, Walter SMB, Hurtado HMdL, Enciso JMA, Huitzil ME. Estudio comparativo de una aberración cromosómica anular. Reporte de un caso con mosaicismo del cromosoma 13, 46, XY/46, XY, r(13). *ORAL*; 2000, 2: 3639.

[28] Aparicio RJM, Cuellar LF, Hurtado HML, Barrientos PM, Reynoso dMS, Vargas GR, Camacho GSF, Marroquin GI, Chatelain MS and Sierra PF. Disorders of sexual development in genetic pediatrics. Three different ambiguous genitalia cases report from Hospital para el Nino Poblano, México. *International Journal of Genetics and Molecular Biology*; 2010, 2: 182189.

[29] Huret JL, Leonard C, Savage JRK. Cromosomas, Anomalías Cromosómicas.

Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol; 2000, 206.

[30] Huret JL, Leonard C, Savage JRK. Crom, Anomalías Cromosómicas. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2000, 3.

<http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/PolyMecaSp.html>

[31] Vega.sanger.ad.uk. Vertebrate Genome Annotation (VEGA) database; 2011, 1.

[32] Hsu TC. Human and mammalian cytogenetics: a historical perspective. SpringerVerlag, N.Y. 1979, p10.

[33] Kelman LM, Kelman Z. "Multiple origins of replication in archaea". Trends Microbiol; 12 (9): 399–401. Miller E, Kenneth R (2000). "93". Biology (5th ed.). Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall. 2004194–5.

[34] Denver Conference. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet; 1960, 10631065.

[35] Crawford MDA. Multiple congenital anomaly associated with an extra autosome. Lancet; 1961, 2: 22.

[36] Fundación Iberoamericana Down 21. La formación de los gametos óvulo u ovocito y espermatozoide, el proceso de la meiosis y la formación por nodisyección; 2007, 1.

[37] Carnevale A. Aspectos genéticos del Síndrome de Down. I Ciclo de conferencias sobre Síndrome de Down. México: Instituto John Langdon Down; 1973, 4243.

[38] Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, Khoury MJ, Saker DM. Population based study of congenital heart defects in Down syndrome. Am J Med Genet; 1998, 80 (3); 2137.

[39] McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, Zackai EH. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic finding in neonates with Down syndrome. Am J Med Genet; 2002, 113 (3): 23841.

[40] Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. «Thyroxine triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for

clinical hypothyroidism: meta analysis of randomized controlled trials». *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 2006, 91 (7): 25929.

[41] Sindoor SD. Down syndrome. A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 1997, 84: 52.

[42] Dunham I, Shimizu N, Roe BA, Chissoe S. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*; 1999, 402: 489495.

[43] Martín Municio A. La primera página del genoma. *ABC*; 1999, 3.

[44] Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies of normal and leukaemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst*; 1960, 25: 85109.

[45] Daley GQ, Van Etten RA. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*; 1990, 247: 824830.

[46] Rowley JD. Leukemias, Lymphomas, and Other Related Disorders. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). "Principles and Practice of Medical Genetics". 3th ed. Vol II, New York: Churchill Livingstone; 1996, 76: 16871701.

[47] Hsu LYF, Shapiro LR, Gertner M, Lieber E, Hirschhorn K. Trisomy 22: a clinical entity. *J Pediatr*; 1971, 79: 1219.

[48] Bueno M. Bueno I, Pérez González JM, Olivares JL, Ventura P, Sarría A. Aportación de un nuevo caso. *Pediatrica*; 1982, 6: 543548.

[49] Bueno I, Pérez González JM, Ventura P, Bueno M, Ramos FJ. Apport d'un cas de trisomie partielle 22 d'origin maternelle. *Seiziemes Journées du Club*, 1990, 40.

[50] Bueno M del Amo A, García Fuentes M, Delgado A. G en un paciente no mongólico. *Rev Esp Pediatr*; 1969, 25: 395403.

[51] Desai SS. "Down Syndrome: a review of the literature " *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 1997, 84 (3) 27985.

[52] Bianchi AM, Cuevas A, Jaramillo RJ. "Dental survey of Down syndrome patients. Reflections and synthesis". *Rev Asoc Odontol Argent*; 1991, 79(3): 14652.

[53] Santoro F, Maiorana C, Galletta A, Novi S, Pavanello W. Università degli Studi di Milano. "Evaluation of a prevention and prophylaxis program for the handicapped" *Prev Assist Dent*; 1991, 17(2): 815.

[54] Ulseth JO, Hestner A, Stovner LJ, Storhaug K. "Dental caries and periodontitis

in persons with Down syndrome” *Spec Care Dentist*; 1991, 11(2): 713.

[55] Allison PJ, Hennequin M, Faulks D. Faculty of Dentistry of Montreal, Quebec, Canada. “Dental care access among individual with Down syndrome in France” *Spec Care Dentist*; 2000, 20(1): 2834.

[56] Randell DM, Harth S, Seow WK. “Preventive dental health practices of noninstitutionalized Down syndrome children: a controlled study”. *J Clin Pediatr Dent* 1992 spring; 1992, 16(3): 2259.

[57] Gabre P. Department of Oral Diagnosis and Hospital Dentistry, Institute of Odontology, Karolinska Instituted, Stockolm, Sweden. “Studies on oral health in mentally retarded adults”. *Swed Dent J Suppl*; (142): 148

[58] Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH. A new trisomic syndrome. *Lancet*; 1960, 1: 787789

[59] Patau, K.A., D. W. Smith, EM. Therman and HP. Wagner. *Lacent*; 1960, 4: 790793.

[60] Campusano, Carlos. Genetic basis of malformations. Review of literature, *Ann. Arbor*. 1972

[61] Yunis, J.f., E.B. Hook, and Mayer. *Lancet*; 1964, 5: 286287.

[62] Hahnemann JM, Vejerslev LO. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC) fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy. *American Journal of Medical Genetics*; 1997, 70(2): 17987.

[63] Hsu LY, Yu MT, Neu RL, Van Dyke DL, Benn PA, Bradshaw CL, Shaffer LG, Higgins RR, Khodr GS, Morton CC, Wang H, Brothman AR, Chadwick D, Disteche CM, Jenkins LS, Kalousek DK, Pantzar TJ, Wyatt P. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotype/phenotype correlations. *Prenatal Diagnosis*; 1997, 17(3): 20142.

[64] Ledbetter DH, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Human Molecular Genetics*; 1995, 4: 17571764.

[65] Geraedts JP, Haak HL. Trisomy 6 associated with aplastic anemia. *Human*

genetics; 1976, 35 (1): 113115.

[66] Moormeier JA, Rubin CM, Le Beau MM, Vardiman JW, Larson RA, Winter JN. Trisomy 6: a recurring cytogenetic abnormality associated with marrow hypoplasia. *Blood*; 1991, 77 (6): 13971398.

[67] Jonveaux P, Fenaux P, Berger R. Trisomy 6 as the sole chromosome abnormality in myeloid disorders. *Cancer genetics and cytogenetics*; 1994, 74 (2): 150152.

[68] La Starza R, Matteucci C, Crescenzi B, Criel A, Selleslag D, Martelli MF, Van den Berghe H, Mecucci C. Trisomy 6 is the hallmark of a dysplastic clone in bone marrow aplasia. *Cancer genetics and cytogenetics*; 1998; 105 (1): 5559.

[69] Mohamed AN, Varterasian ML, Dobin SM, McConnell TS, Wolman SR, Rankin C, Willman CL, Head DR, Slovak ML. Trisomy 6 as a primary karyotypic aberration in hematologic disorders. *Cancer genetics and cytogenetics*; 1998, 106 (2): 152155.

[70] Onodera N, Nakahata T, Tanaka H, Ito R, Honda T. Trisomy 6 in a childhood acute mixed lineage leukemia. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition*; 1998, 40 (6): 616620.

[71] Wong KF. A rapidly progressive chronic myeloproliferative disease with isolated trisomy 6. *Cancer genetics and cytogenetics*; 2004, 149 (2): 176177.

[72] Dellacasa P, Bonanni P, Guerrini R. Partial trisomy of the long arm of chromosome 6. A clinical case. *Minerva Pediatr*; 1993, 45: 51721.

[73] BrondumNielsen K, Bajalica S, Wulff K, Mikkelsen M. Chromosome painting using FISH (fluorescence in situ hybridization) with chromosome6specific library demonstrates the origin of a de novo 6q+ marker chromosome. *Clin Genet*; 1993, 43: 23539.

[74] Uhrich S, FitzSimmons J, Easterling TR, Mack L, Disteché CM. Duplication (6q) syndrome diagnosed in utero. *Am J Med Genet*; 1991, 41: 28283.

[75] Bartalena L, D'Accavio L, Pellegrinetti C, Tarantino E. A case of partial 6q trisomy diagnosed at birth. *Pathologica*; 1990, 82: 54952.

[76] Chase TR, Jalal SM, Martsolf JT, Wasdahl WA. Duplication 6q24 leads to

6qter in an infant from a balanced paternal translocation. *Am J Med Genet*; 1983, 14: 34751.

[77] Turleau C and de Grouchy J. Trisomy 6qter. *Clin Genet*; 1981, 19: 202206.

[78] Schmid W, D'Apuzzo V, Rossi E. Trisomy 6q25 to 6qter in a severely retarded 7yearold boy with turricephaly, bowshaped mouth, hypogenitalism and club feet. *Hum Genet*; 1979, 46: 7984.

[79] Neu RL, Gallien JU, Steinberg Warren N, Wynn RJ, Bannermen RM. An infant with trisomy 6q21 leads to 6qter. *Ann Genet*; 1981, 24: 16769.

[80] Benedict WF, Lange M, Greene J, Derencsenyi A, Alfi OS. Correlation between prognosis and bone marrow chromosomal patterns in children with acute nonlymphocytic leukemia: similarities and differences compared to adults. *Blood*; 1979, 54 (4): 818823

[81] Panani A, Papayannis AG, Sioula E. Chromosome aberrations and prognosis in preleukaemia. *Scandinavian journal of haematology*; 1980, 24 (2): 97100.

[82] Testa JR, Misawa S, Oguma N, Van Sloten K, Wiernik PH. Chromosomal alterations in acute leukemia patients studied with improved culture methods. *Cancer research*; 1985, 45 (1): 430434.

[83] Mecucci C, Rege Cambrin G, Michaux JL, Tricot G, Van den Berghe H. Multiple chromosomally distinct cell populations in myelodysplastic syndromes and their possible significance in the evolution of the disease. *British journal of haematology*; 1986, 64 (4): 699706.

[84] Aparicio Rodríguez J. M., Hurtado Hernández M. L., Marroquín García I, Rojas Rivera G. A., Cuellar López F., Cubillo León M. A., Garrido Hernández M. A. and Chatelain Mercado S. Acute myeloid leukaemia associated to chromosome 6: Clinical and phenotypical implications in two pediatric patients with chromosome trisomy and translocation *International Journal of Genetics and Molecular Biology*; 2012, 3: 155160.

[85] Zankl A, Addor MC, MaederIngvar MM, Schorderet DF. A characteristic EEG pattern in 4psyndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*; 2001, 160: 1237.

[86] Hirschhorn K, Cooper H, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome

45 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik*; 1965, 1: 47982.

[87] Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, Presman EB, Gurevich DB. The Wolf-Hirschhorn syndrome. *I. Genetics. Clin Genet*; 1980, 17: 37584.

[88] Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf Hirschhorn(4p) syndrome. *Adv Pediatr*; 2001, 48: 75113.

[89] Wolf U, Reinwein H, Porsh R, Schroter R, Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No.4. *Humangenetik*; 1965, 1: 397413.

[90] Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, Wright TJ. Genotype phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet*; 2000, 94: 25461.

[91] Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf Hirschhorn syndrome. *Trends Genet*. 2005, 21: 18895. Dallapiccola B, Mandich P, Bellone E, Selicorni A, Mokin V, et al: Parental origin of chromosome 4p in Wolf Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet*; 1993; 47: 9214.

[92] Tupler R, Bortotto L, Buhler E, Aikan M, Malik NJ. Paternal origin of de novo deleted chromosome 4 in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet*; 1992, 29: 535.

[93] Moretti P, Ferrari M, Di Battista S, Di Battista C. The 4P syndrome. Case description and literature review. *Minerva Pediatr*; 2001, 53: 238.

[94] Aparicio RJM, Barrientos PM, Roberto MA, Walter SMB, Cuanalo CMA, Vivar JM, Pérez RML, y García VJL. Asociación del síndrome de Wolf Hirschhorn (Delección del brazo corto del cromosoma 4) con el síndrome de Rubeola Congénita. *Bol Med Hosp Infant Mex*; 1997, 54: 3441.

[95] Iwanowski PS, Stengel Rutkowski S, Anderlik L, Pilch J, Midro AT. Physical and developmental phenotype analyses in a boy with Wolf Hirschhorn syndrome. *Genet Couns*; 2005, 16: 3140.

[96] Dohner H, Bloomfield CD, Frizzera G, restedt J, Arthur DC. Recurring chromosome abnormalities in Hodgkin's disease; 1992, 5: 3928.

[97] Francisca BM y Antonio BV. Cromosomopatías autosómicas. Monografías de la cátedra de pediatría de Barcelona; 1971, 2: 6972.

[98] Wang Y, Cheng Z, Gao C, Fu S, Wang S, Fu H, Ye L, and Ma S. Molecular

cytogenetic study of short arm aberration y human D,G Group chromosome.Chin Med Sci J; 1992, 7: 2731.

[99] Hamerton JL. Robertsonian translocation in man: evidence for prezygotic selection. *Cytogenetics*; 1968, 7: 26065.

[100] Aparicio Rodríguez JM, Barrientos Pérez M, Garduño Garduño P, Gil Beristain J, Moreno Ramírez A, Sánchez Sosa S y García Valdés JL. Importancia de la transl cromosómica t(13;15) en tres casos. ¿Juegan las translocaciones un papel importante en el proceso de la tumorigénesis? *Salud UPAEP*; 1995; 26.

[101] Mangelschots K, Van Roy B, Speleman F, Van Roy N, Gheuens J, Beuten J, Buntinx Y, Van Thienen MN, Willekens H, and Dumon J. Reciprocal translocation between the proximal regions of the long arms of chromosomes 13 and 15 resulting in unbalanced offspring: characterization by fluorescence in situ hybridization and DNA analysis. *Hum Genet*; 1992, 89: 407413.

[102] Uckun FD. Clinical Significance of Translocation t(1;19) in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in the Context of Contemporary Therapies: A Report From the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*; 1998, 16: 527535.

[103] Jadayel D; Calabrese G; Min T; van Rhee F; Swansbury GJ; Dyer; MJ; Maitland J; Palka G; Catovsky D. Molecular cytogenetics of chronic myeloid leukemia with atypical t(6;9) (p23;q34) translocation *Leukemia*; 1995, 9: 9817.

[104] Awaya N, Takao M, Natsuda H, Yamawaki T, Suzuki N, Takayama N, Ishida A, Kawai Y. Erythroblastic transformation of chronic myelogenous leukemia associated with an additional chromosome abnormality translocation (6;9). *Rinsho Ketsueki*; 1995, 36: 13004.

[105] Alsabeh R 1997 69 Alsabeh R; Brynes RK; Slovak ML; Arber DA. Acute myeloid leukemia with t(6;9) (p23;q34): association with myelodysplasia, basophilia, and initial CD34 negative immunophenotype. *Am J Clin Pathol*; 1997, 107: 4307.

[106] Toyosawa. Toyosawa M; Shinohara K; Ariyoshi K; Ando T; Kobayashi M; Hikiji K The detection of minimal residual disease by DEK/CAN chimeric mRNA in a case of AML M2 with translocation t(6;9) (p23;q34) after chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki*; 1997, 38: 3340.

[107] Hollings PE. Hollings PE; Cochrane J; Bowen JA; Rosman Y; Fitzgerald PH. Growth characteristics in vitro of myeloid leukaemic cells with t(6;9). *Leuk Lymphoma*; 1995, 17: 2818.

[108] Gonzalez GJ; Notohamiprodjo M. Translocation (6;9;22) (p25;q34;q11.2) identified by FISH in acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*; 1996, 92: 824.

[109] Byatt SA, Baker E, Richards RI, Roberts C, Smith A. Unbalanced t(4;11) (q32;q23) in a 34 yearold man with manifestations of distal monosomy 11q and trisomy 4q syndromes. *Am J Med Genet*; 1997, 4: 35760.

[110] Gobbi A, Di Berardino C, Scanziani E, Garofalo A, Rivolta A, Fontana G. A human acute lymphoblastic leukemia line with the T(4;11) translocation as a model of minimal residual disease in SCID mice. *Leuk Res*; 1997, 21: 110714.

[111] Schneider NR, Cooley LD, Finegold MJ, Douglass EC, Tomlinson GE. The first recurring chromosome translocation in hepatoblastoma: der(4) t(1;4)(q12;q34). *Genes Chromosomes Cancer*; 1997, 19: 2914.

[112] Johannesson T, Ehlers S, Wahlström M. complex chromosome rearrangement involving chromosomes 1, 4 and 16 revealed by fluorescence in situ hybridization. *Clin Genet*; 1997, 51: 2815.

[113] Sawyer JR, Swanson CM, Koller MA, North PE, Ross SW. Centromeric instability of chromosome 1 resulting in multibranching chromosomes, telomeric fusions, and "jumping translocations" of 1q in a human immunodeficiency virusrelated nonHodgkin's lymphoma. *Cancer*; 1995, 76: 123844.

[114] Yeo W, Wong N, Chow J, Tsoi WC, Johnson PJ, Wickham N. Small cell variant of Ki1 lymphoma associated with myelofibrosis and a novel constitutional chromosomal translocation t(3;4) (q13;q12). *J Clin Pathol*; 1996, 1 54-60.

[115] Aparicio RJM, Barrientos PM, Hurtado HMdL, Palma GM, Dipp VF, Enciso JMA , Molina VB , Frías VS. Translocación recíproca 46,XY, t(1;4)(q21;q 13), en un adolescente con cementoma gigantiforme no familiar. *Bol Med Hosp Infant Mex*; 2002, 59: 118123.

[116] Young SK, Markowitz NR, Sullivan S, Seale TW. Familial gigantiform cementoma classification and presentation of a large pedigree. *Oral Surg Med Oral*

Pathol; 1989, 68: 7407.

[117] Waldron, C.A. FibroOsseous lesions of the jaws. *J. Oral Maxillofac Surg*; 1985, 43: 249262.

[118] Neville, W. Bone Pathology. In: *Oral & Maxillofacial Pathology*. USA. Saunders Company. Second Edition; 2002, 1: 533587.

[119] Hamner, J. Scofield, H. and Cornyn, J. Benign Fibro Osseous Lesions of Periodontal Membrane Origin. *Cancer*; 1968, 22(4): 861878.

[120] Brannon, R.B. and Fowler, C.B. Benign Fibro Osseous Lesions: A Review of Current Concepts. *Advances in Anatomic Pathology*; 2001, 8(3): 126143.

[121] Waldron, C.A. Fibro Osseous lesions of the jaws. *J. Oral Maxillofac Surg*; 1993, 51: 828835.

[122] Kyosti O, Mikko A, and RistoPekka H. Gigantiform cementoma affecting a caucasin family. *Brit J Oral Maxilofac Surg*; 1991, 29: 1947.

[123] Stevan H,Thompson MAJ, MarioAltini BDS. Gigantiform Cementoma of the jaws *Head and neck*; 1989, 11: 53844.

[124] Harrison DF. Osseous and fibro osseous conditions affecting the craneofacial bones. *Ann Otol Laryngol*; 1984, 93: 199203.

[125] Shelby MD, Bishop JB, Mason JM, Tindall KR. Fertility, reproduction and genetic disease: studies on the mutagenic effects of environmental agents on mammalian germ cells. *Environm Health Persp*; 1993, 100: 283291.

[126] Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics*. Segunda Edición, WileyLiss, Nueva York; 1999, 1: 351375.

[127] Lai CSL, Fisher SE, Hurst JA, Levy ER, Hodgson S, Fox M, Jeremiah S, Povey S, Jamison DC, Green ED, VarghaKhadem F, Monaco AP. The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. *Am J Hum Genet*; 2000, 67: 357368.

[128] Marschalek R, Greil J, Lochner K, Nilson. Molecular analysis of the chromosomal breakpoint and fusion transcripts in the acute lymphoblastic SEM cell line with chromosomal translocation t(4;11). *Brit J Haematol*; 1995, 39: 30820.

[129] Gobbi A, DiBerardino C, Scanziani E, Garofalo A. A human acute lymphoblastic leukemia line with the T(4;11) translocation as a model of minimal residual disease in SCID mice. *Leuk Res*; 1997, 21: 110714.

[130] Rambaldi A, Attuati V, Bassan R, Neonato MG. Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22), t(4;11) and t(1;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with ALL. *Leuk Lymphoma*; 1996, 21: 45766.

131. Anónimo. Síndrome de Triple X. Fecha: 13/ diciembre/ 2009 En línea. Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/17879455/SindromedeTripleX>

[132] Nielsen. J. Mujeres Triple X. Disponible en: [http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:Wp13PeBSJsJ:www.triplexsyndroom.nl/document128/Johannes 2009](http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:Wp13PeBSJsJ:www.triplexsyndroom.nl/document128/Johannes+2009)

[133] Cremers MJG, van der Tweel, Boersma B, Wit JM, Zonderland M. Growth curves of Dutch children with Down syndrome. *J Intell Disabil Res*; 1996, 40: 412420.

[134] Cronk C, Crocker A, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, Reed RB. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*; 1988, 81: 102110.

[135] Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child*; 2002, 87: 97103.

[136] Pastor X, Corretger M, Gassió R, Serés A, Corretger JM. Parámetros somatométricos de referencia de niños y niñas con síndrome de Down visitados en el CMD. SD, *Revista Médica Internacional sobre el síndrome de Down*, números 3 y 4. 1998

[137] Piro E, Pennino, C, Cammarata M, Corsello G, Greci A, LoGiudice C, Morabito M, Piccione M, Giffre L. Growth charts of Down syndrome in Sicily: Evaluation of 382 children 0-14 years of age. *Am J Med Genet*; 1990, 1: 6670.

[138] Mario Bildoso. Diagnóstico y manejo nutricional de pacientes con síndrome de Down. *Medwave*; 2006, 6 (6): 3519.

[139] Dr. Nelson Rodríguez T. Medicamentos Reportados y asociación con malformaciones embrionarias y fetales. Modificado de Briggs GG y Freeman RK "Drugs in Pregnancy and Lactation" 5ª Ed., Philadelphia 1998.

[140] Manifestaciones en el periodo neonatal de los errores innatos del metabolismo. M.L. Couce, JR Fernández Lorenzo y JM Fraga. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2006.

[141] Erros Inatos Do Metabolismo. Teresinha Cardoso de Oliveira. Asistencia ao RecémNascido de Risco, 2ª Edição, Paulo R. Margotto. 2004

[142] Velásquez A, Vela Amieva M, Naylor EW, Chace DH. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr*; 2000, 67(5): 206213.

[143] Velásquez A, Vela Amieva M, Jiménez Sánchez G, Cicerón I, Ibarra I, Pérez Andrade ME and Olivares Z. Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism: Experience in México. *Archives of Medical Research*; 2000, 31(2): 145150.

[144] Vela Amieva M, Gamboa S, Loera Luna A, Aguirre BE, Pérez Palacios G and Velásquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: Experience, obstacles and strategies. *J Med Screening*; 1999, 6 (2): 7779.

[145] Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex*; 1998, 55: 311313.

[146] Terán García M, Ibarra I, Velázquez A. Urinary organic acids in infant malnutrition. *Pediatric Research*; 1998, 44 (3): 386391.

[147] Velázquez A. Resultados del Tamiz Neonatal Ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Ped*; 2000, 67(5): 206-13.

[148] J. Fernández, JM. Saudubray, G Van den Berghe. Inborn Metabolic Diseases. 2000, 3a edición.

[149] Sylvia Escott Sstump., Peter Beyer, MD; RD. Nutrición, diagnóstico y tratamiento, 5a Edición, Mc Graw Hill, Mexico; 2005, 167

[150] Angel Gil. Tratado de nutrición, tomo IV, Nutrición humana en el estado de salud, 2ª. Ed. Médica panamericana; 2005, 16: 382.

[151] B. Koletzoko, P.Cooper. Nutrición pediátrica en la práctica; 2010. 3: 212.

[152] Hendricks D. Manual de Nutrición Pediátrica Wessel M, Frances R. Errores congénitos del metabolismo; 2005, 31: 621.

[153] Gross KC, Acosta PB (). Fruit and vegetables are a source of galactose: implications in planning the patients with galactosemia. *J Inherit. Metab Dis*; 1991, 14: 2538.

[154] Isabel C. Martín González; Delia Plasencia Concepción, Troadio L. González Pérez. *Manual de dietoterapia* La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2001, 110; 111.

[155] Hendricks D. *Manual de Nutrición Pediátrica* Wessel M, Frances R. Errores congénitos del metabolismo. Ed. Intersistemas; 2005, 31: 610-15.

[156] Ángel Gil. *Tratado de nutrición*, tomo IV, Nutrición humana en el estado de salud, 2ª. Ed. Médica panamericana; 2005, 16: 375377.

[157] B. Koletzoko, P. Cooper. *Nutrición pediátrica en la práctica*, Ed. Intersistemas; 2010, 3: 209-10.

[158] Sylvia Escott Stump., Peter Beyer, MD; RD. *Nutrición, diagnóstico y tratamiento*, 5a Edición, Mc Graw Hill, Mexico; 2005; 189.

[159] M. Cruz, J. Bosch (). *Atlas de síndromes pediátricos*; 2003, 4 : 54.