

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 139

Número
Number 3

Mayo-Junio
May-June 2003

Artículo:

Simposio

Perspectivas del genoma humano en las malformaciones congénitas

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Perspectivas del genoma humano en las malformaciones congénitas

I. Aspectos moleculares del genoma humano

Simón Kawa-Karasik*

Recepción versión modificada 09 de mayo del 2002; aceptación 13 de mayo del 2002

La última década se ha caracterizado por la expansión del conocimiento científico en el área de la genética, por lo que el entendimiento de los genes así como de las bases genéticas de las enfermedades ha crecido considerablemente. Actualmente, se conocen más de 4,000 padecimientos que, como la anemia de células falciformes y la fibrosis quística son génicas, se transmiten de padres a hijos. Más aún, se sabe qué alteraciones de nuestros genes juegan un papel importante en el desarrollo de condiciones más comunes como la enfermedad isquémica del corazón, la diabetes y diversas formas de cáncer.

El proyecto del genoma humano se ha abocado en desarrollar un mapa físico del genoma humano o sea, determinar la secuencia total del ADN del hombre e identificar la localización física de todos y cada uno de los genes que componen esta secuencia. Esto presenta mapear y secuenciar los 3 billones de pares de bases que comprenden el genoma humano, lo que permitirá crear una base de datos completa de la información genética de nuestra especie.

Gracias al proyecto del genoma humano se ha logrado la identificación de genes relacionados con enfermedad, lo que ha permitido el desarrollo de pruebas genéticas disponibles para diagnosticar enfermedad o para identificar el riesgo individual de manifestar o transmitir enfermedad. Hoy en día existen pruebas génicas para el diagnóstico de varios desórdenes como son la fibrosis quística, la distrofia muscular y la hemofilia, por nombrar algunas. Además, se han desarrollado pruebas para determinar la predisposición a padecimientos como la enfermedad de Alzheimer, a cáncer de colon, a cáncer mamario y más.

A medida que el número de pruebas génicas se incrementa, la utilización e interpretación de estas pruebas así como la información que generen, requerirá conocimientos básicos de los principios genéticos que se aplican en los problemas de salud, como por ejemplo el cáncer.

La ciencia médica actualmente dedica parte importante de su tiempo y recursos en identificar genes de enfermedad y en desarrollar pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las mismas. Sin embargo, los científicos no se deben preocupar únicamente en proporcionar pruebas génicas confiables, sino también en que el personal médico y los pacientes entiendan los principios básicos de las mismas así como sus limitaciones.

En este trabajo se pretende proporcionar información clave de aspectos genéticos básicos como la estructura y función de los genes y cómo se relaciona a enfermedad.

Los genes son los mensajeros químicos de la herencia, constituyen un archivo de nuestras posibilidades y limitaciones. Son el legado de generaciones de nuestros ancestros, ya que en ellos está la clave de nuestras similitudes como especie, así como las características únicas que nos individualizan.

Los genes son unidades funcionales de ADN, siendo el ADN como una gran base de datos química que contiene el juego completo de instrucciones para la formación de todas las proteínas que una célula necesita. Cada gen por lo general, contiene la información que codifica para una proteína particular. El ADN se encuentra en el núcleo de cada una de las células del organismo y todas las células de un individuo poseen la misma secuencia de ADN contenida en sus 46 cromosomas.^{1,2}

El ADN en cada cromosoma constituye varias unidades funcionales o genes, siendo un gen un segmento determinado a lo largo de la cadena de ADN que codifica las instrucciones que le permiten a la célula producir una proteína. Existen aproximadamente entre 50,000 y 100,000 genes y cada uno de ellos está formado por miles inclusive cientos de miles de bases químicas.

Aunque cada célula contiene un complemento de ADN completo las células expresan sus genes selecti-

* Subdirector de Investigación Biomédica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, México, D.F.

vamente. Algunos genes que participan en la producción de proteínas básicas para el funcionamiento de todas las células se expresan siempre. Sin embargo, otros genes se encuentran inactivos casi todo el tiempo, por ejemplo los genes que juegan un papel en el desarrollo temprano del embrión cuya expresión es indispensable en ese momento pero que posteriormente se apagan para siempre. Otros genes codifican proteínas que son únicas para el funcionamiento de una célula en particular dándole funciones específicas, por ejemplo, haciendo a una neurona diferente de una célula de hueso. Una célula normal activa solamente los genes que necesita, al momento que los necesita y suprime activamente a los demás.

Hoy sabemos que muchas enfermedades tienen sus orígenes en nuestros genes, ya que éstos a través de las proteínas que codifican, determinan qué tan eficientemente procesamos alimentos, qué tan efectivamente eliminamos toxinas y qué tan eficazmente respondemos a infecciones. Son ya más de 4,000 enfermedades las que están relacionadas con alteraciones a nivel génico, muchas de ellas resultado de mutaciones, las cuales pueden ser transmitidas de padres a hijos que involucran desórdenes tan comunes como la enfermedad isquémica del corazón y algunos tipos de cáncer, los cuales se pueden presentar como el resultado de una compleja interacción de varios genes y factores del medio ambiente. Un cuerpo sano depende de la interacción continua de miles de proteínas que actúan de manera conjunta y coordinada en cantidades adecuadas en los sitios precisos, al momento necesario, siendo cada una de estas proteínas el producto de un gen intacto.^{3,4}

Los genes pueden mutar de diversas formas, la más frecuente es la mutación por sustitución de una sola base de la secuencia del ADN. Otras mutaciones involucran la pérdida o ganancia de una o más bases e inclusive, de segmentos más largos del ADN se multiplican o desaparecen.

Algunas mutaciones son silenciosas ya que no afectan ni la estructura ni la función de la proteína que codifican. Otras mutaciones dan como resultado una proteína alterada, en algunos casos la proteína alterada puede funcionar aunque no muy bien como es el caso de la hemoglobina anormal, responsable de la anemia de células falciformes. En otras ocasiones la proteína resultante es totalmente disfuncional. El pronóstico en cuanto a la severidad de una mutación depende de qué tan alterada queda la estructura y función de la proteína codificada, así como de qué tan vital es esa proteína, en particular para el funcionamiento normal de las células que la expresan.

Las mutaciones ocurren todo el tiempo y en todas las células del organismo pero desafortunadamente, cada

célula tiene la increíble habilidad de reconocer errores en su ADN y repararlos antes de que puedan ser transmitidos a sus descendientes. Sin embargo, los mecanismos de reparación de ADN de las células pueden fallar, sobresaturarse o perder su eficiencia con la edad, por lo que con el tiempo los errores no reparados pueden acumularse.

La mayoría de las enfermedades al igual que muchas características fenotípicas normales no se manifiestan siguiendo patrones simples de expresión, ya que existe una variedad de factores que influyen en la expresión de los genes. En primer lugar, no todos los alelos mutados desencadenarán enfermedad invariablemente. Inclusive alelos dominantes como el BRCA 1 el gen de susceptibilidad a cáncer mamario, presenta un riesgo para desarrollar la enfermedad a la edad de 65 años de 80 y no de 100%. Además, no sólo mutaciones diferentes en el mismo gen pueden producir un rango variado de efectos en diferentes individuos, sino que también mutaciones en genes diferentes pueden manifestarse de la misma manera como en la enfermedad de Alzheimer. En otros casos la expresión de una característica depende de la mutación espontánea de dos o más genes, eso por mencionar un par de ejemplos.

Es indudable que la investigación en el campo de la genética médica se está desarrollando a un ritmo cada vez más acelerado, por lo que además de aprender los principios básicos necesitamos actualizar nuestros conocimientos para entender las nuevas tecnologías tanto como sus aplicaciones.

Esta era será vista en un futuro como la era dorada de la medicina molecular en la cual las bases genéticas de las enfermedades humanas evolucionaron de ser descriptivas a convertirse en ciencias patofisiológicas e inclusive terapéuticas.

El reto para los médicos del futuro será, más que nunca, balancear este avance tecnológico en un aborde clínico humano hacia sus pacientes.

Referencias

1. **Darnell J, Lodish H, Baltimore M.** Molecular Cell Biology, 2d ed. Scientific American Books;1990.
2. **Davidson E, Britten R.** Organization, transcription and regulation in the animal genome. Quart Rev Biol 1973;48:565-613.
3. **McClintock B.** Chromosome organization and genetic expression. Cold Spring Harbor Symp Quant. Biol. 1951;16:14-47.
4. **Lander ES, Botstein D.** Strategies for study in heterogeneous genetic traits in humans by using a linkage map of restriction fragment length polymorphism. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:7353-7357.
5. **Friedman T.** Progress toward human genetic therapy. Science. 1989;244:1257-1281.
6. National Research Council: mapping and sequencing the human genome. Washington D.C., National Academy Press, 1988.

II. Aspectos clínicos en craneosinostosis

Ma. Dolores Saavedra-Ontiveros,* Verónica Fabiola Morán-Barroso*

Las craneosinostosis (CSs) ocupan un lugar preponderante en la patología humana tanto por su relativa frecuencia (112,500 individuos), como por las repercusiones físicas, psíquicas y funcionales que conllevan, así como por sus altos costos de tratamiento.¹

El cierre prematuro de las suturas tanto de la bóveda como de la base del cráneo ocurren por sinostosis activa primaria de una o más líneas de sutura, provocando alteraciones del crecimiento secundarias a esta patología. Así, el crecimiento se detiene perpendicular a la sutura osificada pero existe crecimiento compensa-

torio en sentido paralelo a la estenosis, por lo que la forma resultante del cráneo depende de la velocidad y orden de progresión del cierre de las suturas involucradas (plagiocefalia, escafocefalia, braquicefalia, turricefalia y trigonocefalia). Por lo anterior, en ocasiones es difícil hacer el diagnóstico clínico al nacimiento, ya que las alteraciones secundarias son clínicamente más evidentes conforme avanza el crecimiento.^{1,6}

Las CSs pueden observarse como anomalías estructurales únicas o bien asociarse a malformaciones tanto craneofaciales como de otras partes del organismo.



Figura 1, a y b: Paciente masculino de 4 años de edad con síndrome de Apert.

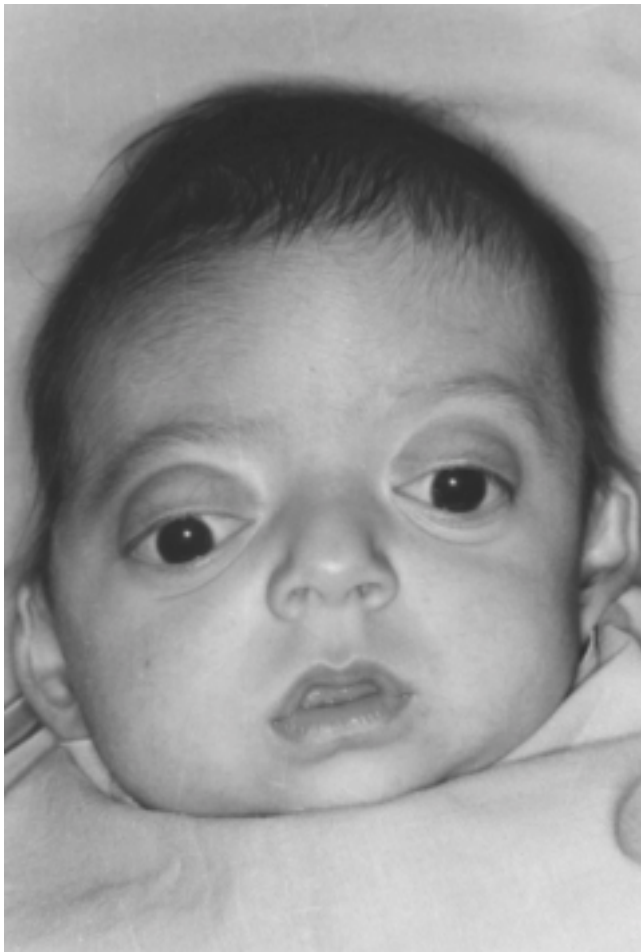


Figura 2, a y b: Paciente masculino de 10 meses de edad con enfermedad de Crouzon.

Existen más de 100 síndromes asociados a CSs, la mayoría transmitidos con un patrón hereditario autosómico dominante.²⁻⁴ Los más comunes afectan también a las extremidades y entre ellos se encuentran los síndromes de: Apert, Pfeiffer, Jackson-Weiss y Saethre-Chotzen, la enfermedad de Crouzon, es la que con mucho se presenta con mayor frecuencia, se suponía que no se asociaba a malformaciones de extremidades, sin embargo, actualmente se ha observado que se asocia principalmente con alteraciones de pulgar y primer dedo del pie.⁵ Debido a que en algunas ocasiones existe superposición fenotípica de los síndromes antes mencionados, ha sido difícil delimitarlos.

Craneosinostosis sindrómicas más frecuentes

Síndrome de Apert (SA-101 200[OMIM]) (Figura 1), está caracterizado por CS del tipo de acrocefalia o braquicefalia y sindactilia de manos y pies (que varía en gravedad). La evaluación clínica puede orientarnos hacia: anomalías viscerales 19%), deficiencia mental (grado

variable), alteración de columna cervical frecuente (fusión entre C5-C6) y alteraciones dermatológicas específicas: hiperhidrosis, piel grasosa, arrugas y acné).^{4,6} La mayoría de los casos de SA son esporádicos y la forma de herencia es autosómica dominante. Se ha calculado la frecuencia de SA en 1/160,000, su prevalencia es muy variada, dependiendo básicamente del grupo étnico en el que se evalúe, por ejemplo: 7.6 en hispanos, 9.9 en caucásicos y 11.3 en asiáticos esto por 1,000,000 de nacimientos. Se ha determinado una variación intraétnica en el rango de mutación que va desde 4.6, 6.2 a 7.8 x 10⁽⁻⁶⁾ por gen por generación. Se calcula que representa alrededor del 4.5% de todas las CSs y se ha encontrado que la edad media de los padres es de al menos 34.1 años al momento del nacimiento del paciente.⁶

Síndrome de Pfeiffer

(SP - 101600 [OMIM]), caracterizado por CS, pulgares y primeros dedos de los pies anchos y cortos, estos



Figura 3, a y b: Paciente masculino de 2 años de edad con plagiocefalia izquierda.

últimos desviados medialmente. Los casos se han descrito como esporádicos y con patrón de herencia autosómico dominante.⁴

Síndrome de Jackson-Weiss

(SJW-112510 [OMIM]), caracterizado por CS, primeros dedos de los pies anchos, sindactilia de 2o. y 3er. dedos de los pies y sin alteraciones en los pulgares. Las alteraciones óseas incluyen: 1) en manos: epífisis crónicas, hipoplasia de falanges medias y distales; 2) en pies, epífisis crónicas, hallux valgus y fusiones falángicas, tarso navicular y calcaneo navicular.⁴ Se ha encontrado que la forma de herencia es autosómica dominante.

Síndrome de Saethre-Chotzen

(SSC - 101400 [OMIM]), caracterizado por sinostosis coronal, braquicefalia, implantación baja de cabello en la frente, asimetría facial, ptosis, hipertelorismo, prime-

ros dedos de los pies anchos y cinodactilia.⁴ Su forma de herencia es autosómica dominante.

Craneosinostosis tipo Muenke

(SM - 602849 [OMIM]), caracterizada por sinostosis coronal, epífisis crónicas y fusiones en carpo y tarso; ocasionalmente sordera sensorineural y retraso mental.⁴

Síndrome de Crouzon

(SC - 112500 [OMIM]) (Figura 2), está caracterizado por CS, exoftalmos, estrabismo divergente, nariz en forma de pico de loro, labio superior corto, maxila hipoplásica y prognatismo mandibular. Se ha encontrado frecuentemente la presencia de hidrocefalia progresiva y afección de fusión cervical en C2-C3.⁴ Se ha demostrado una forma de herencia autosómica dominante, con una prevalencia de 16.5/1000,000 de nacimientos. Se ha evidenciado el efecto de edad paterna con relación a la presentación de

la enfermedad. También se ha reportado la presencia de mosaicismo germinal.⁴

Craneosinostosis no sindrómica más frecuente

Placiocafalia (PGL)

(Figura 3), caracterizada fundamentalmente por cabeza asimétrica, la cual puede ser debida a una sinostosis coronal o lambdoidea unilateral o por un moldeamiento deformante anterior o posterior. La asimetría se acompaña de depresión en la región supraorbital del lado afectado mientras que el lado contralateral parece protuido, se presenta también torticollis ocular, y mala oclusión dental.⁶

Como es posible deducir de las descripciones clínicas de los síndromes con CS, éstos comparten varias características, tales como la craneosinostosis *per se*, lipoplasia de tercio medio facial, alteraciones de las extremidades y malformaciones en otras partes del organismo. La superposición fenotípica de estos síndromes, así como las formas atípicas de los mismos presentan un verdadero reto para el clínico al tratar de establecer un diagnóstico preciso con fines tanto de tratamiento como de asesoramiento genético.

Se ha propuesto considerar estos síndromes como parte de un espectro continuo de malformaciones cuyo grado de afectación varía, de manera que en un extremo del espectro se encuentra a la forma más grave, el Síndrome de Apert y en el extremo opuesto a la forma menos severa, el síndrome de Crouzon. En años recientes ha sido posible empezar a entender la complejidad de los fenotipos sindrómicos al conocerse la alteración genotípica correspondiente.

Referencias

1. **Cohen MM Jr.** Structural biology and correlates of craniosynostosis. *Am J Med Gen* 1993;47:581-616.
2. **Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS.** Syndromes of the head and neck. 3rd ed. Oxford: University Press; 1990. P. 325-360.
3. The London Dysmorphology Database. [CD - Room]. Winter RM and Baraitser M. Oxford: University Press; 1996.
4. OMM (1999) Online Mendelian Inheritance in Man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, Md.) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, Md). World Wide Web URL: <http://www3.ncbi.nih.gov/omim>
5. **Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Jones BM, Hayward RD.** Hand anomalies in Crouzon Syndrome. *Skeletal Radiol* 1997;26:113-115.
6. **Cohen MM Jr and MacLean RE,** editors. Craniosynostosis. Second Ed. Oxford: University Press; 2000.

III. Aspectos nutricionales en las malformaciones craneofaciales

Óscar C Thompson-Chagoyán,* Simón Kawa-Karasik**

Es conocido que algunos defectos congénitos como el labio y paladar hendido, la espina bífida y las malformaciones cardíacas pueden presentarse con mayor frecuencia en los familiares de individuos afectados. A este tipo de alteraciones se les describen como padecimientos genéticos multifactoriales. La etiología multifactorial implica la interacción de múltiples genes con múltiples factores ambientales en la etiología de casos individuales para producir agregación familiar que no sigue los patrones Mendelianos simples.^{1,2}

Es importante señalar la presencia de diversas etiologías para este tipo de desórdenes. Por ejemplo, el labio y paladar hendido pueden presentarse debido a defectos en genes únicos, asociados a alteraciones cromosómicas; sin embargo, la mayoría de los casos

aparentemente están asociados a múltiples factores genéticos y ambientales. Por todo esto, las causas de las malformaciones congénitas pueden ser categorizadas como de origen desconocido (50 a 75%), genético (30%, donde 20 a 25% se deben a mutaciones genéticas y 5 a 10% a anomalías cromosómicas) o por factores ambientales (5 a 10%); y existen algunas que ocurren en forma espontánea, en las que no encuentran anomalías aparentes del genoma ni influencia demostrable del ambiente. La mayoría de estas alteraciones son letales, por lo que los productos se pierden en etapas tempranas de la gestación. Como se mencionó, la etiología de la mayoría de las malformaciones congénitas humanas es desconocida, sin embargo, es probable que una proporción significativa de alteraciones de

* División de Apoyo Nutricio. Hospital General Dr. Manuel Gea González. S.S.A.

** División de Investigación Clínica del Hospital General Dr. Manuel Gea González. S.S.A.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Óscar C Thompson Chagoyán, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Toriello Guerra. México, 14000, Distrito Federal. E-mail.: oscarth@hotmail.com

etiología desconocida tengan un importante componente genético. Las malformaciones que tienen un riesgo alto de recurrencia, tales como el labio y paladar hendidos, la anencefalia, la espina bífida, algunas enfermedades cardíacas congénitas, la estenosis pilórica, el hipospadias, la hernia inguinal, el pie equinovaro y la luxación congénita de la cadera pueden ser consideradas tanto enfermedades poligénicas hereditarias como debidas a múltiples factores (multifactoriales).^{1,3-5}

En la enfermedad genética multifactorial existen componentes genómicos que consisten en múltiples genes en loci independientes cuyos efectos actúan de manera acumulativa. Un individuo que hereda una combinación particular de genes tiene un riesgo relativo que se combina con un componente ambiental, de tal forma que al sobrepasar un umbral de significancia biológica el individuo es afectado por un padecimiento multifactorial. La etiología multifactorial implica la interacción de varios genes con factores ambientales, lo cual condiciona agregación familiar que no sigue los patrones Mendelianos simples.⁶

Además de los estados poligénicos se conocen muchas mutaciones de un solo gene en las cuales existe una respuesta anormal a factores ambientales. Algunos ejemplos de interacción entre genes y factores ambientales son aquellas alteraciones monogénicas, clínicamente significativas que producen respuestas idiosincrásicas a medicamentos.

Existen otros factores que determinan o agravan la presentación de algunos rasgos genéticos, como la presencia o ausencia de ciertos nutrientes, interacciones que son particularmente importantes durante la gestación.

Los componentes nutricionales juegan un papel importante durante las etapas tempranas del desarrollo, entre ellos se encuentran el ácido retinoico y el ácido fólico.

El ácido retinoico (AR) es un miembro de los factores fisiológicos de crecimiento, diferenciación y reproducción que incluyen a la vitamina A, sus derivados y los arretinoides. La mayoría de los retinoides se obtienen por medio de la dieta como ésteres de retinil o beta-caroteno.

El papel que juegan los retinoides en el desarrollo es conocido desde hace mucho tiempo. Por ejemplo, animales a los cuales se les elimina la vitamina A en útero presentan micro-oftalmia, labio y/o paladar hendido, anomalías cardíacas, anomalías urogenitales y miembros malformados. También se ha observado que disminuye la queratosis en fetos de ratón y produce lo contrario en roedores adultos.⁷ En ratones transgénicos propicia la maduración epidérmica.⁷ Es esencial para la esquelétogénesis normal pero produce disminución de la condrogénesis cuando se encuentra en exceso.⁸ También favorece la diferenciación celular en la mayoría de los sistemas de desarrollo normal y neoplásico.^{9,10}

Es indispensable para el crecimiento craneofacial normal, sin embargo, también puede perturbar el creci-

miento y diferenciación de varios tipos de células embrionarias, por lo que se ha considerado como inductor de malformaciones craneofaciales, tanto en animales como en el hombre.¹¹⁻¹⁷ Algunas de sus funciones conocidas incluyen: mantener la integridad de los epitelios,¹⁸ es necesaria para el crecimiento normal de los dientes,¹⁹ y de la epidermis.⁷

En humanos se determinó el potencial teratogénico del AR en embarazos que presentaron exposición fetal a isotretinoina, un retinoide recetado en casos severos de acné recalcitrante. La exposición a isotretinoina se asoció con un riesgo elevado de presentar las siguientes malformaciones congénitas: microtia/anotia, micrognatia, labio hendido, defectos cardíacos, anomalías del timo, anomalías retinianas o del nervio óptico, malformaciones del sistema nervioso central. Múltiples estudios han resaltado la asociación de las malformaciones craneofaciales con el ácido fólico, la vitamina A, el ácido retinoico y sus antagonistas.^{8,12-15,1,20,23,25-31}

Debe destacarse una exposición ambiental, no puede considerarse teratogénica, a menos que la dosis, ruta de exposición y el estadio del embarazo donde la exposición ocurrió sean documentadas. El señalar un agente como teratogénico sólo indica que tiene el potencial para producir malformaciones congénitas aunque no siempre se produzcan dichas alteraciones, un ejemplo de esto es la talidomida, si se administra una dosis de 50 mg en el 26° día postconcepción, representa un riesgo significativo de producir malformaciones en el producto, la misma dosis tomada en la 10ª semana del embarazo puede no resultar en malformaciones y seguramente una dosis de 1 mg tomada en cualquier tiempo de gestación no producirá malformaciones.³

Para evitar etiquetar como teratogénico a un componente del ambiente que no lo sea, deben tomarse en cuenta estos cinco principios básicos de la teratología y de la biología del desarrollo:

1. La exposición a teratógenos sigue una curva toxicológica de dosis-respuesta. Hay un umbral antes del cual no se observa el efecto, pero cuando la dosis lo sobrepasa, aumentan la severidad y la frecuencia de los efectos.
2. El tamaño de la exposición y el estadio embrionario en el cual ocurre son críticos para determinar cuáles efectos se producirán. Algunos teratógenos tienen un periodo amplio de sensibilidad y otros lo tienen muy estrecho.
3. Ni siquiera el más potente teratógeno puede producir todas las malformaciones.
4. La mayoría de los teratógenos están asociados con un grupo estrecho de malformaciones congénitas que resultan después de la exposición durante un periodo crítico del desarrollo embrionario. Este grupo reducido de malformaciones es referido como

el síndrome que describe los efectos teratogénicos del agente.

5. Aunque un grupo de malformaciones puede hacer pensar en cierto teratógeno, no siempre es posible confirmar el agente causal definitivo; por otro lado, la presencia de cierta malformación puede eliminar la posibilidad de que un agente teratógeno particular sea el responsable.

Aun cuando se tomen en cuenta y se cumplan estas recomendaciones, en muchas ocasiones no son suficientes para catalogar a un componente del ambiente como teratogénico, por lo que se hace necesario evaluar al factor sospechoso con los criterios experimentales propuestos por Jechau y Rehuye.³

Las vitaminas no siempre cumplen todos los criterios para ser asignadas como agentes causales de las malformaciones craneofaciales, sin embargo, cumplen con la mayoría de ellas, razón por la cual son consideradas como teratogénicos dependientes de la dosis y del momento de la exposición.

Aún se desconocen los mecanismos precisos por los cuales las vitaminas producen malformaciones congénitas, sin embargo, existen varias teorías para explicar estas asociaciones:

Para el ácido fólico se ha propuesto que algunos agentes actúan como sus antagonistas o provocan una disponibilidad inadecuada de folatos en el embrión.¹ Otros autores sugieren que el efecto teratogénico puede ser debido más a un bloqueo metabólico que a una simple deficiencia y que este bloqueo puede ser por una alteración en la metionina sintetasa que es dependiente de folato y es la enzima principal para la síntesis de mielina y ácido tetrahidrofólico, ambos necesarios para la síntesis de DNA; así que su mal funcionamiento lleva a elevación de los niveles séricos de homocisteína. Esta propuesta se ve apoyada por el hallazgo de niveles mayores de homocisteína en mujeres que tuvieron niños con malformaciones congénitas cuando se les compara con aquéllas cuyos niños nacieron sin defectos.¹

Una de las hipótesis sobre la acción de la vitamina A y el ácido retinoico, postula que influyen la expresión de genes homeóticos (Hox) así como la de otros genes relacionados con patrones de formación en el desarrollo prenatal, a través de una serie de proteínas citoplasmáticas de unión y de receptores intracelulares para el ácido retinoico.³²⁻³⁵ Otro de los mecanismos de acción del ácido retinoico involucra la inducción de apoptosis en células blancas las cuales tienen receptores funcionales para AR, que al activarse actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes asociados a crecimiento y diferenciación incluyendo los de la vía apoptótica.

La etiología de estos defectos es compleja por la participación de factores ambientales, genéticos y la

interacción de ambos, aún se desconoce mucho sobre el papel que tiene la genética en la producción de la susceptibilidad al ambiente. Se ha sugerido que existen cuatro categorías de genes con mayor susceptibilidad genética y son:

1. Genes expresados en un área del embrión o en un período particular del desarrollo del arco palatino, tales como los que codifican a los factores transformantes del crecimiento alfa y beta (TGF alfa, TGF beta 2, TGF beta 3).
2. Genes que tienen actividades biológicas ligadas a la patogénesis de labio hendido y paladar hendido sin una participación directa (el receptor de retinoico (RAR), el receptor de la metilentetrahidrofolato reductasa (RMTHF) y el receptor del ácido fólico (RFOL1).
3. Genes o locis identificados en animales de experimentación como los genes homeóticos MSX-1 y el MSX-2.
4. Genes involucrados en la interacción con el metabolismo xenobiótico como aquéllos encontrados en el sistema del citocromo P-450.^{21,22,24}

La identificación de la importancia de una ingestión adecuada de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva es el precursor para la prevención de defectos congénitos ocasionados por componentes nutricionales que son importantes para el desarrollo normal.

La mayoría de los estudios realizados muestran un descenso significativo que varía entre 48 y 100% de los casos de malformaciones congénitas cuando se administraron 4 mg por día de ácido fólico.^{24-29,36,37} Aproximadamente el 30% de los casos son resistentes al ácido fólico pero responden a la administración de ácido retinoico.¹ Los estudios realizados en humanos han empleado varias dosis (la máxima de 8 mg, en el estudio húngaro)³⁸ y esto no ha permitido definir, hasta el momento, la dosis ideal que debe aportarse para prevenir los defectos congénitos sin producir efectos secundarios.

Existe consenso entre los investigadores con que la suplementación debe iniciarse en la etapa inmediata previa al embarazo o cuando mucho en el primer mes de la gestación.^{28,31}

Tampoco se conoce la cantidad de vitamina A o de retinoides capaces de producir o prevenir el problema, sólo se sabe que cuando se utilizan cremas o se ingieren derivados de la vitamina A (por ejemplo isotretinoil) en las 6 semanas previas al embarazo y durante el primer trimestre del mismo, se produce una embriopatía por ácido retinoico.²³ La deficiencia de ácido fólico puede ser responsable de diferentes malformaciones a través del mecanismo común que interfiere con el desarrollo del embrión, y que depende del fenotipo materno o del embrión.

Los estudios encaminados a identificar la interacción genes-ambiente y que nos puedan llevar al reconoci-

miento de la susceptibilidad genética a ciertos factores ambientales incluida la nutrición representan una meta muy importante no sólo en investigación básica, también por las implicaciones que tendrían en la salud pública. Además, la conclusión de la primera fase del proyecto del genoma humano, en el año 2000, ofrece a los genetistas y teratólogos oportunidades inmensas de evaluar los conceptos de la etiología poligénica y multifactorial de las malformaciones congénitas.³

Referencias

1. **Iqbal MM.** Prevention of neural tube defects by periconceptional use of folic acid. *Pediatr Rev.* 2000;21:58-66.
2. **Young DL, Schneider RA, Hu D, Helms JA.** Genetic and teratogenic approaches to craniofacial development. - *Cnt Rev Oral Biol infed* - 2000;11:304-17.
3. **Robert L, Brent.** Addressing environmentally caused human birth defects. *Pediatr Rev* 2001;22:153-165.
4. **Hernández AJ, Cortes CG, Aldana VC, Ramírez HA.** Incidencia de malformaciones congénitas en el Hospital de Gineco-Pediatría No. 48 en León Guanajuato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:117-222.
5. **Rodríguez MM, Guerrero RJ, Parra QM, Segura PM, Levorio CM, Sotelo HI.** Deficiencia de folatos y su asociación con defectos del tubo neural. *Salud Pub Mex* 1998;40:474-80.
6. **Bishop DT.** Multifactorial inheritance In: Principles and practice of medical genetics. 2nd ed. Churchill Livingstone Edimburg 1990:165-74 Young DL.
7. **Saltou M, Sugai S, Tanaka T.** Inhibition of skin development by targeted expression of a dominant-negative retinoic acid. *Nature* 1995;374:159-162.
8. **Farenne L, Cals MJ.** The biological effects of retinoids on cell differentiation, and proliferation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:479-489.
9. **De Luca LM.** Retinoids and their receptor in differentiation, embryogenesis and neoplasia *FAJEB J* 1991;5:2924-2933.
10. **Parkinson DR, Smith MA, Cheson BD, Stevenson HC, Friedman MA.** Trans retinoic acid and related differentiation agents. *Semin Oncol* 1992;19:724-741.
11. **Emmanouil-Nikoloussi EN, Goret-Nicaise M, Foroglou CH, Katsarma E, Dhem A, Dourov N, Persaud TV, Thliveris JA.** Craniofacial abnormalities induced by retinoic acid: a preliminary histological and scanning electron microscopic (SEM) study. *Exp Toxicol Pathol* - 2000;52:445-453.
12. **Shenefelt RE.** Morphogenesis and malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage of treatment. *Teratology* 1972;5:103-118.
13. **Cohlan SQ.** Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy. *Pediatrics* 1954;13:556-567.
14. **Kalter H, Warkany J.** Experimental production of congenital malformations in strains of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminosis A. *Am J Pathol* 1961;38:1-21.
15. **Kochhar DM.** Teratogenic activity of retinoic acid. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967;70:398-404.
16. **Newell ML, Siriani JE, Shepard TH, Fantel AG, Moffet BC.** Teratogenic effects of retinoic acid in pig tail monkeys (*Macaca nemestrina*) II. Craniofacial features. *Teratology* 1980;22:87-101.
17. **Yip JE, Kokich VG, Shepard TH.** The effect of high doses of retinoic acid on prenatal craniofacial development in *Macaca nemestrina*. *Teratology* 1980;21:29-38.
18. **Goodhart RS, Shiels ME.** Modern nutrition in health and disease, 6th. ed. Lea & Febiger Philadelphia 1980:863-864.
19. **Mutchinik O, Lisker R, Babinski V.** Programa mexicano de registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas. *Salud Pública Mex* 1988;30:88-100.
20. **Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y.** Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* -2001;63(2):79-86.
21. **Bianchi F, Calzolan E, Ciulli L, Cordier S, Gualandi F, Pierini A, Mossey P.** Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folate. *Epidemiol Prev* - 2000 Jan-Feb;24(1):21-27.
22. **Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA.** Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* - 30-Nov-2000;343(22):1608-1614.
23. **Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM y col.** Retinoic acid embryopathy. *New Engl J Med* 1985;313:837-841.
24. **Laurence KM, James N, Miller MH, et al.** Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 1981;282:1509-1511.
25. **MRC Vitamin Study Research Group.** Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-137.
26. **Smithells RW, Shephard S, Schorah CJ, et al.** Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980;1:339-340.
27. **Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, et al.** Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Frenar Diagn.* 1990;10:149-152.
28. **Mulinare J, Cordero JF, Erickson D, et al.** Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA.* 1988;260:3141-3145.
29. **Bower C, Stanley FJ.** Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989;150:613-618.
30. **Mills JL, Phoads GO, Simpson JL, et al.** The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. The National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defect Study Group. *N Engl J Med.* 1989;321:430-435.
31. **Milunsky A, Jick H, Jick SS, et al.** Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA.* 1989;262:2847-2852.
32. **Carlson BM.** Human embryology and developmental biology. Mosby St Louis M. 1994:182-203.
33. **Loffredo LC, Souza JM, Freitas JA, Mossey PA.** Oral clefts and vitamin supplementation. - *Cleft Palate Craniofac J* - 01-Jan-2001;38(1):76-83.
34. **Tabn C.** The initiation of the limb bud: Growth factors. Hox genes, and retinoid *Cells* 1995;80:671-674.
35. **Illnis JW, Mortlok DP.** Limb development: molecular dysmorphology in at hand. *Clin Genet* 1998;53:337-348.
36. **Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA.** Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* - 1999 Oct 1;150(7):675-682.
37. **Hartridge T, Illing HM, Sandy JR.** The role of folic acid in oral clefting. *Br J Orthod* -1999 Jun; 26(2):115-120.
38. **Czeizel AE, Metneki J, Dudas I.** Higher rate of multiple births after periconceptional vitamin supplementation. *New Eng J Med* 1994;330:1687-1688.
39. **Rosado JL, Bourges H, Saint-Martin B.** Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información II. Deficiencia de vitaminas. *Salud Pública Mex* 1995;37:452-461.
40. **Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C.** Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;2.

IV. Genes involucrados en craneosinostosis sindrómicas

Laura Rosa Cornejo-Roldán *

El presente apartado tiene como finalidad revisar los hallazgos mutacionales del genoma humano y que se correlacionan con los síndromes de: (SP), Saethre - Chotzen (SSO), Jackson -Weiss (SJW), Muenke

Introducción

Actualmente se identifican cuatro genes en los que se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con craneosinostosis de tipo sindrómico. Tres de los cuatro genes pertenecen a la familia de los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFRs, por sus siglas en inglés). El cuarto gen es el denominado Twist.

FGFRs 1, 2 y 3

La familia génica de los FGFRs está compuesta por cuatro integrantes. Su localización cromosómica es la siguiente (Figura 1): FGFF1 en el cromosoma 8, FGFF2 en el cromosoma 10, FGFF3 en el cromosoma 4 y FGFF4 en el cromosoma 5.¹

Los diferentes FGFRs tienen una estructura proteica similar que consiste en (Figura 2): tres áreas (dominios) conocidas como asas Igl, IgII e IgIII que pertenecen a la región extracelular de los FGFRs, un solo dominio localizado sobre la membrana y dos dominios llamados tirosina kinasa, asentados en el citoplasma.²

La cascada de acciones de los FGFRs se ha relacionado con diversos procesos celulares, entre ellos: mitogénesis, diferenciación, apoptosis y migración.³ La función de los FGFRs (de sus productos proteínicos), se lleva a cabo, principalmente mediante la interrelación con algún integrante (proteína) de la familia génica conocida como factores de crecimiento fibroblástico (FGFs, por sus siglas en Inglés). Estos últimos son un grupo de genes que en vertebrados está conformado, hasta ahora, por al menos 22 integrantes.⁴ El contacto de los diferentes FGFRs con alguno y/o varios de los FGFs involucra la unión tanto con el dominio IgII como con el dominio IgIII. Entonces, la magnitud de la participación biológica de los FGFRs es directamente proporcional a su capacidad

de interacción con cada uno de los FGFs en un momento del desarrollo así como en algún tipo de tejido, ambas en forma específica.

Twist

El gen produce una proteína de tipo nuclear con una estructura del tipo hélix -loop - hélix. Este dominio lo comparten múltiples proteínas llamadas de unión cuya función es la de participar como factor de transcripción.⁵ Se localiza en el cromosoma 7.¹

Correlación clínico – molecular

Receptores de los factores de crecimiento fibroblástico 1,2 y 3 (FGFRs 1, 2y3)

Receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGFR1; 136350 [OMIM], locus 8p11.2-p11.1 y reconocido también por las siglas FLT2 ó FLG). El producto proteico codificado por este gen consta de 822 aminoácidos, los cuales se producen (expresan) a través de la información contenida (orden en la secuencia de bases nitrogenadas) en 19 exones.⁶

En este gen se ha identificado a una sola mutación en al menos trece pacientes que cursan con cuadro clínico de SP^{1,7,8} y en un caso con fenotipo SJW.^{1,9}

La mutación se encuentra en el codon (3 bases nitrogenadas) número 252, el cambio de base consiste en CCT (normal) a CGT (mutado) lo que produce que la proteína tenga el aminoácido Argina (R anormal) en lugar de aminoácido Prolina (P normal).¹⁰

Receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2

(FGFR2; 176943 [OMIM], locus 10q26 y reconocido también por las siglas TK14). El producto proteico codificado por este gen consta de 254 aminoácidos, los cuales se expresan a través de la información contenida en 20 exones.¹¹

En este gen se han identificado múltiples mutaciones en pacientes afectados con alguno de los siguientes

* Académica Titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Departamento de Genética, Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

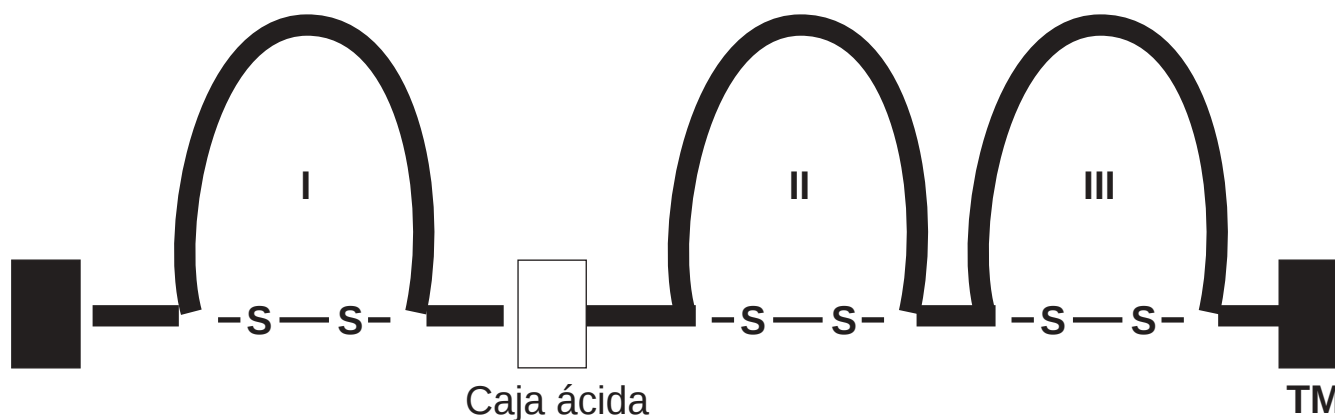


Figura 1. Esquema de los FGRs que comparten mucha semejanza los tipos 1,2 y 3. TM: Porción Transmembrana.

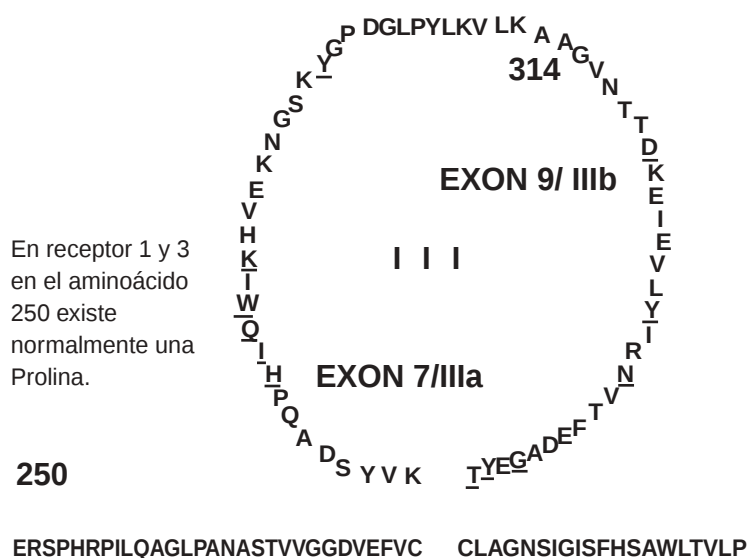


Figura 2. Esquema del asa III donde se encuentran los aminoácidos (abreviaturas) con mayor cantidad de mutaciones para los síndromes de Apert, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Saethre-Chotzen y Crouzon.

cuadros clínicos: SA,^{12,13} SP,^{12,14-20,23,25,26,28,32,33} SSC,^{21,22,25}, SJW^{20,25,29,32,33} y SC.^{16,19-20,23-35}

Síndrome de Apert

En el SA se han identificado hasta la fecha seis diferentes mutaciones.²² Dos de ellas son, con mucho, las más frecuentes (aproximadamente del 95 al 99%), una de las mutaciones es exclusiva para SA y la segunda, se puede encontrar también en el fenotipo de SP (ver más adelante). Al menos, ciento treinta pacientes se han correlacionado con alguna de las mutaciones que se describen en el cuadro I.

Síndrome de Pfeiffer

En el SP se han identificado hasta la fecha al menos treinta mutaciones.¹⁴⁻²⁰ Diecinueve de éstas son exclusivas para

este síndrome, ninguna ha mostrado algún predominio sobre las demás. Al menos veinticuatro pacientes se han correlacionado con alguna de las mutaciones que se describen en el cuadro II.

Síndrome de Saethre-Chotzen

En el SSC se han identificado hasta la fecha al menos cincuenta y seis diferentes mutaciones en los genes FGFR2 y twist.^{21,22} Únicamente dos de ellas en el gen FGFR2, una de estas últimas mutaciones es exclusiva para este síndrome.²¹ Solamente un paciente se ha correlacionado con la mutación que se describe en el cuadro III.

Síndrome de Jackson-Weiss

En el SJW se han identificado hasta la fecha seis diferentes mutaciones.^{20,22} Ninguna de ellas ha mostrado ser

exclusiva para este fenotipo debido a que se han encontrado las mismas mutaciones en el SP y SC (ver más adelante).

Síndrome de Crouzon

En el SC se han identificado hasta la fecha treinta y tres diferentes mutaciones.^{16,19,20,23-35} Veintiuna de las mutaciones son exclusivas para este síndrome, dos de ellas han mostrado predominio sobre las demás, las que se encuentran cambiando los codones 347 y 354 (Cuadro IV). Al menos cincuenta pacientes se han correlacionado con alguna de las mutaciones que se describen en el cuadro IV.

Receptor del factor de crecimiento fibroblástico

(FGFR3, 134934 [OMIM] y locus 4p16.3). El producto proteico obtenido de este gen consta de 806 aminoácidos,

los cuales se producen mediante la información contenida en 19 exones.³⁶

En este gen se ha identificado hasta la fecha, una sola mutación en por lo menos doce pacientes con cuadro clínico de craneosinostosis tipo Muenke.³⁷

La mutación se encuentra en el codón número 391, el cambio de base consiste en GCG (normal) a GAG (mutado), lo que produce que la proteína tenga el aminoácido ácido glutámico (E anormal) en lugar del aminoácido alanina (A normal).

Twist

TWIST (601622 [OMIM] y locus 7p21). El gen produce una proteína que contiene 29 aminoácidos a partir de la información contenida en 2 exones.^{38,39}

En este gen se han identificado 54 diferentes mutaciones en alrededor de 73 pacientes con cuadro clínico de síndrome de Saethre-Ohtzen.²²

Cuadro I.

No. de casos	Códon número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
2	252	TCG	TIT	Serina	Fenilalanina	12
128	253	CCT	CGT	Prolina	R Arginina	12

Cuadro II.

No. de casos	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
1	252	TCG	TIT	Serina	Fenilalanina	14
	253	CCT	ICT	Prolina	Serina	
1	288	18	Ninguno	QWIKLV	del	15
5	290	TGG	TGT	W Triptófano	Cisteína	16
4	314	GCC	ICC	Alanina	Serina	17
4	321	GAC	GCC	DÁcido aspártico	Alanina	18
3	340	TAT	TGT	Y Tirosina	Cisteína	15
3	341	ACG	CCG	Tirosina	Prolina	19
1	342	TGC	TCT	Cisteína	Serina	15
1	342	TGC	GGC	Cisteína	Serina	15
1	344	GCG	CCG	Alanina	Prolina	20

Cuadro III.

No. de casos	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
1	269-270	6	de	Valina	del	21

Cuadro IV.

No. de casos	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref
2	105	T <u>A</u> T	T <u>G</u> T	YTirosina	Cistina	23
1	268-269	-	803-804Ins3	-	Glicina	20
1	281	T <u>A</u> C	T <u>G</u> C	Y Tirosina	Cisteína	24
1	287-289	9	858-866del	Histidina	del	25
				Isoleucina		
				QGlutamina		
3	290	I <u>G</u> G	C <u>G</u> G	WTriptófano	RArginina	25
2	290	I <u>G</u> G	G <u>G</u> G	WTriptófano	Glicina	26
1	292	A <u>A</u> G	G <u>A</u> G	KLisina	EÁcido	27
					Glutámico	
1	301	T <u>A</u> C	T <u>G</u> C	YTirosina	Cisteína	28
1	328	T <u>A</u> T	T <u>G</u> T	YTirosina	Cisteína	29
1	331	A <u>A</u> T	A <u>T</u> T	NAspargina	Isoleucina	30
1	337	G <u>C</u> T	C <u>C</u> T	Alanina	Prolina	31
1	337-338	-	1011-1012ins6	-	DÁcido aspártico alanina	30
3	338	G <u>G</u> G	C <u>G</u> G	Glicina	RArginina	32
2	338	G <u>G</u> G	G <u>A</u> G	Glicina	EÁcido	23
					Glutámico	
6	340	I <u>A</u> T	C <u>A</u> T	YTirosina	Histidina	33
3	342	T <u>G</u> C	T <u>T</u> C	Cisteína	Fenilalanina	25
9	347	T <u>C</u> T	T <u>G</u> T	Serina	Cisteína	29
8	354	T <u>C</u> T	T <u>G</u> T	Serina	Cisteína	33
1	355	G <u>C</u> A	G <u>T</u> A	Alanina	Valina	34
1	356-358	9	1066-1074del	WTriptófano	del	30
				Leucina		
				Treonina		
1	357	T <u>I</u> G	T <u>C</u> G	Leucina	Serina	35

Mutaciones repotadas en más craneosinostosis sindrómica

Fenotipo	Codón número	Nucleótido normal	Nucleótido anormal	Aminoácido normal	Aminoácido anormal	Ref*
A,P	352	T <u>C</u> G	T <u>G</u> G	Serina	WTriptófano	12
C,N	352	T <u>C</u> G	T <u>I</u> G	Serina	Leucina	14
P,SC,C	267	I <u>C</u> C	C <u>C</u> C	Serina	Prolina	25
P,C	276	I <u>T</u> T	G <u>T</u> T	Fenilalanina	Valina	28
P,JW,C	278	T <u>G</u> C	T <u>T</u> C	Cisteína	Fenilalanina	25
JW,C	289	C <u>A</u> G	C <u>G</u> G	QGlutamina	Prolina	25
P,C	342	T <u>G</u> C	T <u>A</u> C	Cisteína	YTirosina	33
P,JW,C	342	I <u>G</u> C	C <u>G</u> C	Cisteína	RArginina	33
P,JW,C	342	T <u>G</u> C	T <u>C</u> C	Cisteína	Serina	32
P,JW,C	342	I <u>G</u> C	A <u>G</u> C	Cisteína	Serina	33
P,C	342	T <u>G</u> C	T <u>G</u> G	Cisteína	WTriptófano	26
C,U	344	G <u>C</u> G	G <u>C</u> A	Alanina	Alanina	33
JW,C	344	G <u>G</u> G	G <u>G</u> G	Alanina	Glicina	29
P,U	351	T <u>C</u> C	T <u>G</u> C	Serina	Cisteína	23
P,C	359	G <u>T</u> T	I <u>T</u> T	Valina	Fenilalanina	20

A=Apert, P=Pfeiffer, SC=Saethre-Chotzen, JW=Jackson.Weiss, N=Normal y U=no clasificada.

* Las referencias corresponden a la primera cita en donde fue publicada la mutación.

Referencias

1. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, Md.) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, Md.). World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nih.gov/omim>
2. **Houssaint E, Blanquet PR, Champion-Arnaud P, Gesnel MO, Torriglia A, Courtois Y, et al.** Related fibroblast growth factor receptor genes exist in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8180-8184.
3. **Goldfarb M.** Functions of fibroblast growth factors in vertebrate development. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:311-325.
4. **Ornitz DM, Itoh N.** Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001;2:30005.1-30005.12.
5. **Bourgeois P, Stoetzel O, Bolcato - Bellemin AL, Mattei MG, Perrin - Schmitt F.** The human H-twist gene is located and encodes a b-HIH protein that is 96% similar to its murine M-twist counterpart. *Mammal Genome* 1996;7:915-917.
6. **Ruta M, Burgess W, Givol D, Epstein J, Neiger N, Kaplow J, et al.** Receptor for acidic fibroblast growth factor is related to the tyrosine kinase encoded by the FMS-like gene (FGL). *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:8722-8726.
7. **Robin NH, Feldman GJ, Mitchell HF, Lorenz P, Wilroy RS, Zackai EH, et al.** Linkage of Pfeiffer syndrome to chromosome 8 centromere and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Molec Genet* 1994;3:2153-2158.
8. **Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A, et al.** A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1994;8:269-274.
9. **Roscioli T, Flanagan S, Kumar P, Masel J, Gattas M, Hyland VJ, et al.** Clinical findings in a patient with FGFR1 P252R mutation and comparison with the literature. *Am J Med Genet* 2000;93:22-28.
10. **JC Jorde LB, Carey, Bamshad MJ, White RL.** Genética Médica. En: JC Jorde LB, Carey, Bamshad MJ, White RL, editores. *Biología Celular Básica: estructura y función de los cromosomas*. Segunda Ed. España: Harcourt; 1999. p. 17.
11. **Dionne CA, Crumley G, Bellot F, Kaplow JF, Searfoss G, Ruta, et al.** Cloning and expression of two distinct high - affinity receptors cross-reacting with acidic and basic fibroblast growth factors. *EMBO* 1990;9:2685-2692.
12. **Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockey A, et al.** Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995;9:165-172.
13. **Oldridge M, Zackai EH, McDonatd - McGinn, Iskei S, Morris - Kay GM, et al.** De novo *Alu* element insertion in FCFF2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:446-461.
14. **Oldridge M, Lunt PW, Zackai EH, McDonald-McGinn, Muenke M, Moloney DM, et al.** Genotype-Phenotype correlation for nucleotide substitutions in the IgII - IgIII linker of FGFR2. *Hum Mol Genet* 1997;6:137-143.
15. **Cornejo - Roldán LR, Roessler E, Muenke M.** Analysis of the mutational spectrum of the FGFR2 gene in Pfeiffer syndrome. *Hum Genet* 1999;104:425-431.
16. **Schefer F, Anderson C Can B, Say B.** Novel mutation in the FGFR2 gene at the same codon as the Crouzon syndrome mutations in a severe Pfeiffer syndrome type 2 case. *Am J Med Genet* 1998;75:252-255.
17. **Schell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, de Die - Smulders C, et al.** Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. *Hum Molec Genet* 1995;4:323-328.
18. **Lajeunie E, Ma HW, Bonaventure J, Munnich A, Le Merrer, Renier D.** FGFR2 mutations in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1995;9:108.
19. **Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, et al.** Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 1995;9:173-176.
20. **Meyers GA, Day D. Goldberg R, Daentl DL, Przylepa KA, Abrams U, et al.** FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss, and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions, and a deletion due to alternative RNA splicing. *Am J Hum Genet* 1996;58:491-498.
21. **Paznekas WA, Ounningham ML, Howard TD, korf BR, Lipson MH, Grix AW, et al.** Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TIWST and FGFR mutations. *Am J Hum Genet* 1998;62:1370-1380.
22. **Muenke M, Wilkie ACM.** The metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease. *Craniosynostosis Syndromes*. In: Scriver OHR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al. Editors. Eighth Ed. EUA: McGraw-Hill; 2001. p.6117-6146.
23. **Pulleyn LJ, Reardon W, Wilkes D, Rutland P, Jones BM, Hayward R, et al.** Spectrum of craniosynostosis phenotypes associated with novel mutations at the fibroblast growth factor receptor 2 locus. *Eur J Hum Genet*, 1996;4:283-291.
24. Wilkie, unpublished.
25. **Oldridge M, Wilkie ACM, Slaney SF, Poole MD, Pulleyn U, Rutland P, et al.** Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4:1077-1082.
26. **Park WJ, Meyers JA, Li X Theda C, Day D, Orlow SJ, et al.** Novel FGFR2 mutations in Crouzon and Jackson - Weiss syndromes show allelic heterogeneity and phenotypic variability. *Hum Mol Genet* 1995;4:1229-1233.
27. **Steinberg D, Collmann H, Schmalenberger B, Muller U.** A novel mutation (a886g) in exon 5 of FGFR2 in members of a family with Crouzon phenotype and plagiocephaly. *J Med Genet* 1997;34:420-423.
28. **Steinberg D, Vried G, Mulliken JB, Müller U.** The mutations in FGFR2 -associated craniosynostoses are clustered in five structural elements of immunoglobulin-like domain III of the receptor. *Hum Genet* 1998;102:145-149.
29. **Jabs EW, Li X, Scott AF, Meyers G, Chen W, Eccles M, et al.** Jackson - Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nature Genet* 1994;8:275-279.
30. **Steinberg D, Mulliken JB, Müller U.** Crouzon syndrome: previously unrecognized deletion, duplication, and point mutation within FGFR2 gene. *Hum Mut* 1996;8:386-390.
31. **Passos - Bueno MR, Sertié AL, Richieri - Costa A, alonso LG, Zatz M, Alonso N, et al.** Description of a new mutation and characterization of FGFR1, FGFR2 and FGFR3 mutations among Brazilian patients with syndromic craniosynostoses. *Am J Med Genet* 1998;78:237-241.
32. **Gorry MC, Preston RA, White GJ, Zhang Y, Singhal VK, Losken HW, et al.** Crouzon syndrome: mutations in two splice forms of FGFR2 and a common point mutation shared with Jackson - Weiss syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4:1387-1390.

33. **Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn U, Jones BM, Malcolm S.** Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1994;8:98-103.
34. **Manchester DK, Allen JK, Handler M, Schafer FV.** Novel FGFR2 mutation associated with a partial Aped syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 1999;65(Suppl):A477.
35. **Hertz JM, Juncker I, Molhave B, Sunde L, Christensen L, Ostergaard JR, et al.** Mutations in the FGFR2 - gene in Crouzon syndrome. *Eur J Hum Genet* 1997;5(Suppl 1):155-159.
36. **Pérez-Castro AV, Wilson J, Atherr MF.** Genomic organization of the human fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene and comparative sequence analysis with the mouse Fgfr3 gene. *Genomics* 1997;41:10-16.
37. **Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartien SP, et al.** A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60:555-564.
38. **El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, et al.** Mutations of the twist gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997;15: 42-46.
39. **Bourgeois P, Bolcato-Bellemin AL, Dansa JM, Bloch-Zupan A, Yoshida K, Stoetzel, et. al.** The variable expressivity and incomplete penetrance of the twist -null heterozygous mouse phenotype resembles those of human Saethre -Chotzen syndrome. *Hum Molec Genet* 1998;7:945-957.

V. Tratamiento quirúrgico de las craneodisostosis

Antonio Fuente-del Campo*

La primera referencia de una disostosis craneofacial, calificada como una anomalía congénita hereditaria y rara, fue publicada por Crouzon (1912) en el Boletín y Memorias de la Sociedad Médica del Hospital de Especialidades de París, en él describió con detalle las manifestaciones clínicas de la enfermedad y destacó su carácter hereditario.

En el grupo de las craneodisostosis, por su frecuencia y por las alteraciones funcionales, estéticas y sociales que producen, son de particular interés las consideradas como malformaciones sagitales: la enfermedad de Crouzon y el síndrome de Apert.

Sabemos que se deben a trastornos genéticos que ocasionan el cierre prematuro de las suturas craneales, sin embargo, aunque se ha avanzado mucho en el estudio y conocimiento del genoma humano, los detalles de su etiopatogenia aún son inciertos. Virchow (1851) señaló que las características del cráneo en estos pacientes son secundarias a dos causas:

1. Inhibición del crecimiento en ángulo recto de las suturas que sufrieron sinostosis precoz.
2. Sobre-expansión del cráneo en los lugares donde las suturas están abiertas, como fenómeno compensatorio producido por el crecimiento normal de la masa encefálica.

Sir Harold Gillies en 1950 publicó la primera corrección satisfactoria de la deformidad esquelética de una

enfermedad de Crouzon, por medio de una osteotomía facial extensa. Esta operación siguió parcialmente el trazo de una fractura tipo Le Fort III; ya que la osteotomía se efectuó por delante del saco lacrimal y del ligamento cantal interno, limitando la corrección del exorbitismo.¹

Paul Tessier presentó la primera verdadera disyunción craneofacial, realizándola por detrás del saco lacrimal, lo que permitió el avance del aparato lacrimal en bloque, con los párpados y ligamentos cantales internos y externos. En esta primera serie, Tessier preconizó el uso de osteotomías con forma de bayoneta de los huesos malar y la división sagital de la pared externa de la órbita. Además, propuso el uso de injertos óseos bicorticales y la utilización de la incisión coronal, transpalpebrales inferiores y vestibular, como vías de acceso. Esta operación se conoce hasta la fecha como osteotomía Tessier I.²

Murray (1968) publicó una variante de la operación de Gillies. Obwegesser comunicó la combinación de las osteotomías tipo Le Fort III y I, practicadas simultáneamente (1969). Converse y col. (1971) describieron la denominada osteotomía tripartita, que incluyó en una sola pieza las órbitas y el macizo facial. Posteriormente Tessier describió otras osteotomías para la corrección de algunas variantes de estas deformidades.

En 1978 colaborando con el Dr. Ortiz Monasterio,³ describimos un procedimiento que permitía el avance global de la cara y la frente, con osteotomías de autosuporte. Conocido como "avance en bloque", es

* Investigador B, en Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital "Dr. M. Gea González", SSA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Antonio Fuente del Campo Camino a Sta. Teresa No. 1055-239, Col. Héroes de Padierna, México, D.F. 10700 Tels. 5568-4153 5652-6765, Fax. 5652-6765 E-mail.: afdelc@attglobal.net

considerado hasta la fecha el procedimiento de elección para la corrección quirúrgica de la mayoría de estas deformidades.

Objetivos

Los pacientes con disostosis craneofaciales presentan deformidades que les impide llevar una vida normal. Con frecuencia los niños son escondidos por la familia y se convierten en verdaderos reclusos, lo que impide su socialización. Aun cuando su inteligencia es habitualmente normal, se les cuelga la etiqueta de retrasados mentales y esta impresión se agrava cuando existen problemas de lenguaje por una fisura palatina asociada.

Aunque un objetivo importante de la operación es la corrección estética del paciente, no por ello se trata de cirugía electiva. La corrección del exorbitismo mediante la ampliación anteroposterior de las órbitas, la ampliación de la capacidad intracraneana para descomprimir el cerebro, así como el avance maxilar para lograr una adecuada oclusión dental tienen efectos estéticos innegables, pero sus efectos funcionales para permitir una vida normal son sin duda los más importantes.

Tratamiento

Enfermedad de Crouzon

El procedimiento implica la realización de osteotomías que permiten el avance de tres grandes segmentos óseos: bifrontal, orbitofacial y barra intermedia (Figura 1). La vía de acceso es una incisión bicoronal realizada a partir del límite anterior del nacimiento del hélix de un pabellón auricular hasta el mismo punto en el lado contralateral. Enseguida se hace amplio despegamiento de las áreas afectadas en plano subperióstico, descubriendo la región frontal hasta la pirámide nasal, los rebordes orbitarios, la superficie interna de las órbitas, la región temporal, arcos zigomáticos y lateralmente los maxilares hasta la tuberosidad maxilar y la unión pterigomaxilar.⁴

Las osteotomías se inician con una craneotomía bifrontal cuyo límite inferior se traza horizontalmente tres centímetros por arriba del borde del techo orbitario y se extiende lateralmente un poco más allá de la pared lateral de ambas órbitas. En su porción superior se trazan dos prolongaciones a manera de lengüetas de aproximadamente 2 centímetros de ancho, cuya longitud varía según el avance planeado y que servirán para la fijación del mismo. Enseguida se talla la barra intermedia prolongando lateralmente la osteotomía inferior de la craneotomía, con su límite inferior a 1 centímetro del techo de las órbitas.

Retirado el hueso frontal, se realiza la disección intracraneana del piso anterior del cráneo, dejando al

descubierto el techo de las órbitas y la crista galli. Por esta vía se hacen las osteotomías del techo de las órbitas, continuando hacia sus paredes laterales, mediales y el piso. Enseguida se seccionan los arcos zigomáticos y se hace la disyunción de la articulación pterigomaxilar, mediante un osteótomo curvo por vía intraoral o temporal, según lo requiera y permita el caso. Una vez completadas las osteotomías se procede a movilizar el macizo facial empleando un fórceps desimpactador de Rowe. Se tracciona hasta liberar el segmento orbitofacial del cráneo y avanzarlo hasta llevarlo a la posición deseada, que se comprueba por la oclusión y la nueva posición de los globos oculares dentro de las órbitas.⁵

Una vez determinada la nueva posición de este segmento se hace lo mismo con la craneotomía bifrontal y la barra intermedia. Mediante perforaciones y alambre se hacen las osteosíntesis necesarias para fijar estos segmentos al cráneo y entre sí en su nueva posición. El empleo de miniplacas y tornillos está proscrito en niños, dado que se ha comprobado que al paso de los años migran a través del hueso, hasta ponerse en contacto con las meninges.⁶

La operación se completa con la reubicación de las partes blandas, que se suturan por su superficie interna, traccionadas hacia arriba y ancladas a las diferentes estructuras óseas de la cara, aprovechando para ello las perforaciones hechas en el hueso y los alambres colocados.

El avance en bloque ha demostrado ser sumamente estable a nivel fronto-orbitario, donde los segmentos avanzados conservan contacto directo con el resto del cráneo (Figura 2). Sin embargo, a nivel maxilar su estabilidad depende de poder establecer una buena oclusión dentaria, lo que no siempre es posible debido fundamentalmente a la edad del paciente y las características de sus dientes.

Aquí la distracción centro facial juega un papel importante para lograr el avance deseado. Empleamos un distractor metálico de diseño personal que cuenta con dos tornillos autorroscables intraóseos y un tornillo distractor.⁷ Se colocan los distractores a través de la piel en la región centrofacial, con un tornillo intraóseo apoyado en el hueso firme del cráneo y otro en el segmento a movilizar (Figura 3). Este procedimiento permite desplazar lenta y progresivamente el esqueleto orbitofacial, el hueso se genera en sus puntos de unión que al consolidar estabilizan al segmento en su nueva posición. El proceso de distracción tiene una fase de desplazamiento activo de aproximadamente 15 días y un periodo de consolidación de seis semanas. Posteriormente se retira el distractor en la consulta externa, sin necesidad de anestesia y se continúa el control de la oclusión dentaria con métodos de ortodoncia convencionales (Figura 4).

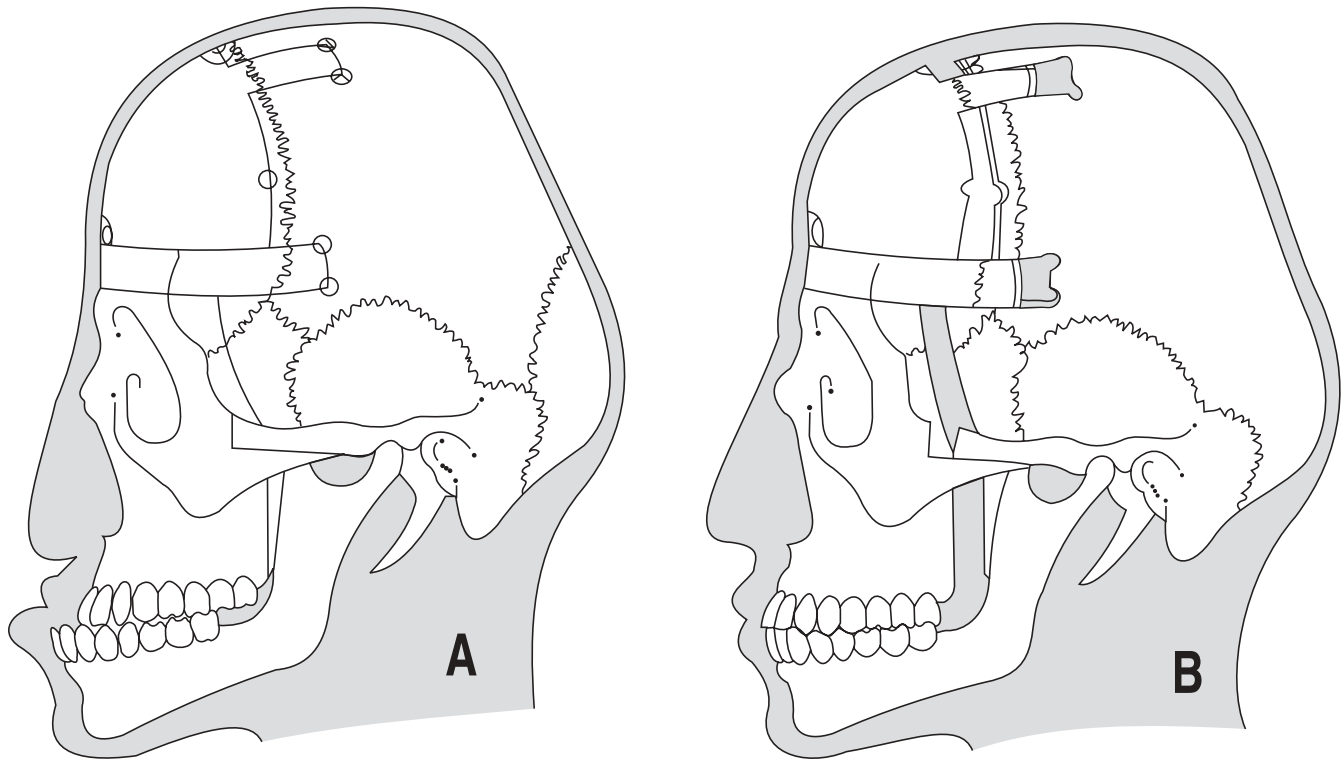


Figura 1. Esquema de las osteotomías y avance "en bloque", para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crouzon.



Figura 2. Transoperatorio: Segmentos óseos avanzados e inmovilizados con material de osteosíntesis.



Figura 3. Paciente con enfermedad de Crouzon, tratado mediante distracción centrofacial. Los distractores son colocados percutáneamente.

Síndrome de Apert

Las alteraciones en estos pacientes son mucho más complejas, presentan además de la retrusión del tercio medio de la cara y el exorbitismo, exciclorrotación de las órbitas, inclinación antimongoloide de las hendeduras palpebrales, hipertelorismo real o aparente, mordida

abierta anterior, paladar ojival y evidente acortamiento de estructuras centrofaciales, que se manifiestan fundamentalmente por nariz corta y de poca proyección.

Su tratamiento implica la realización de osteotomías que combinan el "avance en bloque" ya descrito, con la "bipartición facial".⁸ En términos generales las osteotomías y su acceso son iguales a las empleadas para la



Figura 4. A.-Paciente femenino con enfermedad de Crouzon. B.- Aspecto de la paciente tres años después del "avance en bloque".



Figura 5. A.- Paciente masculino con enfermedad de Crouzon. B.- Dos años después de su tratamiento mediante "avance en bloque" y rinoplastia.

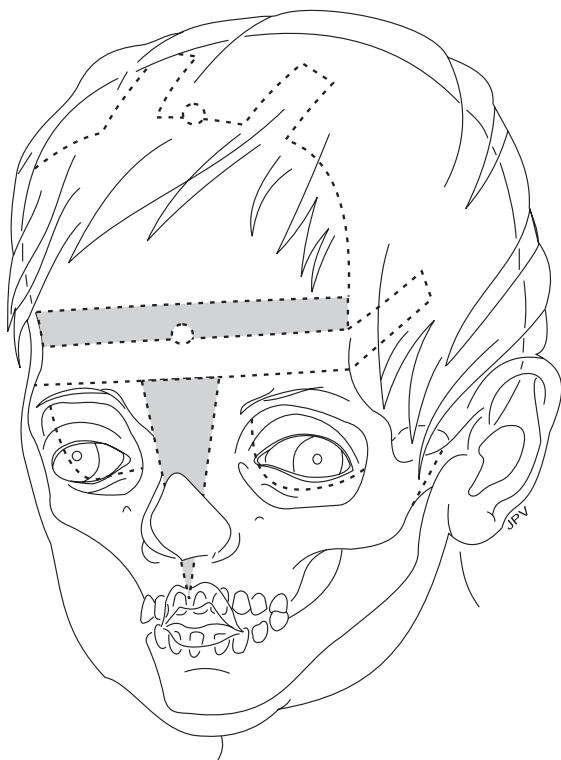


Figura 6. Esquema de las osteotomías del "avance en bloque" con "rotación hemifacial", para el tratamiento quirúrgico del síndrome de Apert.

enfermedad de Crouzon, excepto que la cara es dividida en dos mitades, que son avanzadas y rotadas hacia la línea media (Figura 5).

Para realizar esta rotación, se retira previamente una pieza de hueso interorbitaria de forma triangular con base superior. La cantidad de hueso a reseca se calcula dependiendo de la rotación orbitaria que se requiere y del grado de hipertelorismo. Una vez retirado este segmento, ambas hemicaras son rotadas hasta contactarse en la línea media, reduciendo la distancia interorbitaria y descendiendo los ángulos superointernos de las órbitas. Las hendeduras palpebrales y la oclusión se horizontalizan y la mordida abierta anterior se corrige (Figura 6). Enseguida los segmentos unidos entre sí son avanzados "en bloque" de acuerdo a los parámetros descritos anteriormente para la enfermedad de Crouzon (Figura 7)

Plagiocefalia

Se debe a la consolidación prematura unilateral de la sutura frontoparietal, con el subsecuente secuestro del crecimiento craneal. Aunque el problema se inicia en un solo lado, en muchos casos el lado contralateral, por compensación, se proyecta deformándose también.



Figura 7. A.- Paciente masculino con síndrome de Apert. B.- Aspecto postoperatorio, 18 meses después de su tratamiento mediante "avance en bloque" y "rotación de hemicaras"

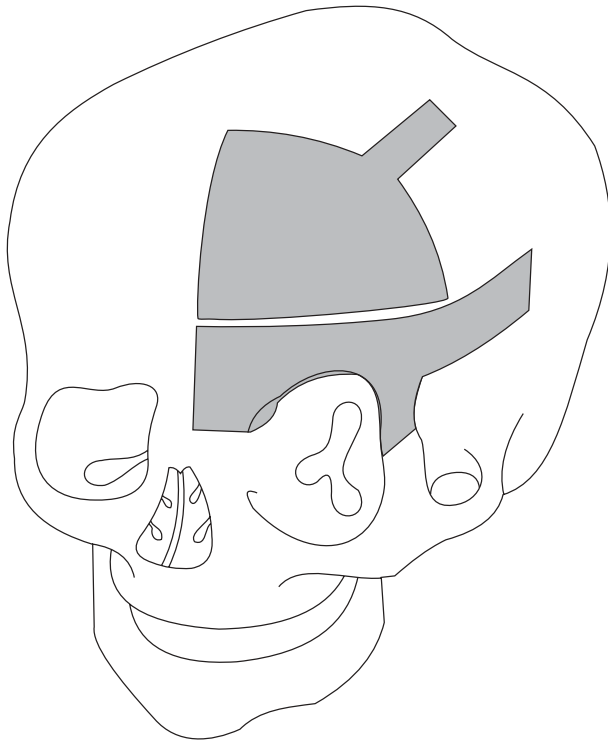


Figura 8. Esquema de las osteotomías para el tratamiento quirúrgico de la plagiocefalia.

Hemos clasificado esta deformidad en tres grados: I.- Retrusión del lado frontal afectado. II.- Discreto sobrecrecimiento hemifrontal contralateral. III.- Evidente sobrecrecimiento hemifrontal contralateral.

El tratamiento quirúrgico tiene la intención de corregir estas alteraciones hasta lograr una frente simétrica y de proporciones normales. En los casos con plagiocefalia grado I, se trazan dos segmentos óseos: una craneotomía hemifrontal que incluye el área deprimida con un alerón óseo parietal, que sirve de soporte al avance realizado y una pieza supraorbitaria que incluye techo y parte de las paredes medial y lateral de la órbita retruida con su alerón temporal de autosoporte, (Figura 8).^{9,10}

En los casos con plagiocefalia grado II es necesario hacer una craneotomía bifrontal que permita avanzar el área retruida al mismo tiempo que se lleva hacia atrás el área sobreproyectada. Y una pieza que incluya el techo de ambas órbitas con su pared medial y lateral. Mientras que esta última pieza es dividida al centro, para poder avanzar o retruir en forma selectiva el techo de ambas órbitas, la craneotomía bifrontal es rotada 180°.

En los casos de plagiocefalia grado III, la frente es substituida por una pieza biparietal, seleccionada con la forma más adecuada para lograr el efecto estético deseado (Figura 9). Los esquemas de tratamiento antes descri-



Figura 9. A.- Paciente femenina con plagiocefalia. B.- Aspecto 10 años después de su remodelación fronto-orbitaria.

tos, ocasionalmente son modificados y combinados para adaptarlos a las necesidades de casos específicos.

La distracción ósea es un recurso que ofrece grandes posibilidades. Los avances son progresivos y sus resultados son estables a largo plazo. La colocación de los distractores no requiere de grandes incisiones, por lo que el siguiente paso es desarrollar tecnología que permita realizar las osteotomías mediante procedimientos endoscópicos. Nuestros primeros intentos en este sentido han sido sumamente alentadores, sin embargo, el instrumental necesario para realizar estos procedimientos en forma rápida y segura, aún está en proceso de desarrollo.

Referencias

1. **Gillies H, Harrison SH.** Operative correction by osteotomy of recessed malar maxillary compound in a case of oxycephaly. *Brit J Plast Surg*, 3:123;1950.
2. **Tessier P.** Ostéotomies totales de la face: syndrome d'Apert, oxycéphalies, scaphocéphalies, turricéphalies. *Ann Chir Plast*, 12:273;1967.
3. **Ortiz Monasterio F, Fuente del Campo A, Carrillo A.** Advancement of the Orbits and the Midface in One Piece, Combined with Frontal Repositioning for the Correction of Crouzon's Deformities. *Plast Reconstr Surg* 61: 507;1978.
4. **Ortiz Monasterio F, Fuente del Campo A, Vázquez A.** "Planning a Craniofacial Operation". In: Symposium on Diagnosis and Treatment of Craniofacial Anomalies. Volumen Twenty. C.V. Mosby, St. Louis. Pp 362;1979.
5. **Fuente del Campo A.** "Rigid Fixation in Block Orbitofacial Advancement and Facial Bipartition Osteotomies". In: Rigid Fixation of the Craniomaxillofacial Skeleton. Edit. Yaremchuk, M., Gruss J.S., Manson. Butterworth-Heinemann, Baltimore. Pp.553-560;1992.
6. **Fuente del Campo A.** "Colgajo de Periostio para Reconstruir el Piso Anterior del Cráneo en Cirugía Craneofacial". *Cir Plast Ibero-latinoamer*. 8:127;1982.
7. **Fuente del Campo A.** "Nuevo Distractor Óseo Simplificado Para la Osteogénesis Inducida de la Mandíbula. Experiencia 126 casos". *Gaceta Médica de México*, 6;537;2000.
8. **Fuente del Campo A.** "Rigid Fixation and Osteotomy Design in Frontal Orbital Advancement". *Clin Plast Surg* 16:205;1989.
9. **Fuente del Campo A.** "Plagiocefalia Tratamiento Quirúrgico Integral". Autor. *Cir Plast Ibero-latinoamer*. 16:185;1990.
10. **Fuente del Campo A, Pérez de las Casas O, Ortiz Monasterio F.** "Descripción y Clasificación de las Deformidades Craneofaciales. Manejo y Tratamiento de las Craneodisostosis". Tomo II. Coiffman, F. (edir.), Texto de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva. Masson-Salvat, Barcelona. Pp 1221-1234;1994.

VI. Resumen y conclusiones

Antonio Fuente-del Campo*

Genoma es la secuencia de ADN, que contiene la información genética completa.

El proyecto genoma humano implica hacer su mapa, identificando sitios físicos y secuencias de todos los genes.

Existe relación directa entre alteraciones del genoma y algunos nutrimentos.

Se desconoce la cantidad necesaria de estos nutrimentos, para generar o prevenir la teratogénesis.

Hay evidencia de predisposición genética a agentes teratogénicos ambientales. Es necesario desarrollar pruebas diagnósticas e identificadoras de factores de riesgo.

En craneosinostosis se han detectado cuadros clínicos con:

- Mutaciones en varios genes.
- Varias mutaciones en el mismo gen.
- Mutaciones en un gen con manifestaciones clínicas diversas

- Modelos animales con características clínicas semejantes a las humanas.

El conocimiento del genoma humano permitirá, en un principio, el diagnóstico temprano de malformaciones y enfermedades, más adelante la posibilidad de prevenirlas y tratarlas.

En craneodisostosis, hasta el momento, el tratamiento quirúrgico multidisciplinario es la única y mejor opción. La distracción ósea y los abordajes endoscópicos son deseables porque representarían la simplificación quirúrgica.

Nos ha tocado vivir el inicio de una etapa que será recordada como: "La era dorada de la medicina molecular" ... "El conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades del hombre, evolucionó de ser descriptivo, a convertirse en ciencia patofisiológica y terapéutica".

* Investigador B, en Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital "Dr. M. Gea González", SSA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Antonio Fuente del Campo Camino a Sta. Teresa No. 1055-239, Col. Héroes de Padierna, México, D.F. 10700 Tels. 5568-4153 5652-6765, Fax. 5652-6765 E-mail.: afdelc@attglobal.net