Principales entidades genéticas asociadas con dientes supernumerarios

Main genetic entities associated with supernumerary teeth

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi,^a Prof. Andrea Avendaño^a y Dr. Michele Callea^b

RESUMEN

Los dientes supernumerarios representan una anomalía dental frecuente en los seres humanos. Esta afección se define como la presencia de una mayor cantidad de dientes que los previstos en cuanto a los dientes de leche o a los permanentes. Según se ha notificado, la prevalencia varía entre el 0,2 % y el 3 % y es más frecuente en los varones que en las mujeres. Su etiología es heterogénea, sumamente variable y, en la mayoría de los casos, idiopática. Sin embargo, la presencia de múltiples dientes supernumerarios retenidos o erupcionados es infrecuente y está asociada con ciertos síndromes genéticos, como displasia cleidocraneal, poliposis adenomatosa familiar, síndrome tricorniofacial de tipo I, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Nance-Horan, síndrome de Opitz G/BBB, síndrome oculo-facio-cardiodental y síndrome de Robinow (autosómico dominante). Se deben considerar los dientes supernumerarios para diagnosticar estas entidades a fin de ofrecer un abordaje interdisciplinario, además de brindar asesoramiento genético familiar adecuado.

Palabras clave: diente supernumerario, anomalías dentales, genética.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.437>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.437>

- a. Unidad de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Venezuela.
- b. Unidad de Odontología, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia.

Correspondencia:
Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-12-2017
Aceptado: 29-6-2018

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Avendaño A, Callea M. Principales entidades genéticas asociadas con dientes supernumerarios. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(6):437-444.

INTRODUCCIÓN

Los dientes supernumerarios (DS), o hiperdoncia, representan una anomalía dental frecuente en los seres humanos.¹⁻⁴ Esta afección se define como la presencia de una mayor cantidad de dientes que los presentes en la dentición de leche o permanente.^{4,5} Según se ha notificado, la prevalencia oscila entre el 0,2 % y el 3 %, ⁴ varía según la población y es más frecuente en los varones que en las mujeres, con una proporción de aproximadamente 2:1.^{4,1} Esta anomalía es etiológicamente heterogénea y sumamente variable, y

difiere en términos de cantidad, ubicación, morfología, relación con otros dientes, presencia junto con los dientes de leche o problemas permanentes y asociados, como la retención.^{2,3} Otras complicaciones incluyen el fracaso de la dentición, la rotación o el desplazamiento de los dientes adyacentes, la dilaceración, la reabsorción radicular, el apiñamiento, la maloclusión, la formación de fístulas y quistes, y el desarrollo tardío o anormal de las raíces de los dientes permanentes.⁴

Más frecuentemente, los DS se ubican en el incisivo superior y se denominan mesiodens, y en general son cónicos, pequeños y con forma de clavija.¹ Por otra parte, cuando están en las regiones molares adyacentes o distales, se denominan paramolares o distomolares, respectivamente.⁴

En la mayoría de los casos, los DS son idiopáticos,^{2,3} autosómicos dominantes y no sindrómicos (OMIM 108700) y se presentan con un patrón de transmisión autosómica recesiva o ligados al cromosoma X.^{1,4} Sin embargo, es rara la presencia de múltiples DS retenidos o erupcionados, y la mayoría de los casos están asociados con ciertos síndromes genéticos.²⁻⁵ Según la bibliografía, ocho entidades muy diferentes presentan los DS como característica distintiva, mencionadas en la *Tabla 1* y desarrolladas en esta revisión. El objetivo de la misma es resumir las ocho entidades clínicas con diferentes patrones hereditarios cuyas características principales incluyen DS, para así ofrecer atención médica interdisciplinaria que incluya el examen dental y el asesoramiento genético oportuno.

DISPLASIA CLEIDOCRANEAL

La displasia cleidocraneal (OMIM 119600) es una displasia esquelética congénita rara, con un patrón de herencia autosómica dominante.⁶⁻¹¹ Aproximadamente el 40 % de los pacientes parecen tener mutaciones espontáneas. La prevalencia es de 1 en 1 000 000⁸ y afecta a ambos sexos por igual.^{8,11} Su penetrancia es completa y su expresividad, ampliamente variable.⁸ La causa principal es una haploinsuficiencia en el gen *RUNX2* (OMIM 600211), que se encuentra en el cromosoma 6p21.1⁹⁻¹² y codifica un factor de transcripción esencial para la diferenciación osteoblástica y el desarrollo esquelético.¹

Los niños que sufren esta entidad se caracterizan por presentar baja estatura, cierre tardío de las fontanelas y las suturas craneales,^{1,9,11,13} aspecto aplanado del cráneo (braquicefalia),^{8,10} huesos wormianos,^{8,10,11} frente prominente, hipertelorismo,^{8,10} tabique nasal amplio y deprimido,⁸ hipoplasia facial media,^{8,9} paladar alto y estrecho,^{10,11} hendidura del paladar blando y del paladar duro,¹⁰ prognatismo mandibular,⁸ hipoplasia o aplasia clavicular (aspecto de hombros caídos),^{1,8-10,13} deformación de los omóplatos y del esternón, aplasia o costillas cervicales adicionales, tórax cónico (acampanado), cifoescoliosis,¹⁰ displasia congénita de la cadera,¹¹ sínfisis púbica amplia y con cierre tardío,^{1,11} hiperlaxitud articular, laxitud muscular y desarrollo intelectual normal.¹⁰

La radiografía es la prueba más importante para confirmar el diagnóstico; en ella pueden observarse hipoplasia o aplasia clavicular, líneas de sutura amplias y fontanelas grandes, centros accesorios de osificación de los huesos de la cabeza, lo que da un aspecto de gran cantidad de huesos wormianos, áreas difusas de rarefacción con la mayoría de la osificación en los huesos de la frente y senos paranasales que están subdesarrollados y son estrechos.¹¹

Las anomalías dentales varían ampliamente en cuanto a la gravedad,⁸ entre ellas los DS^{1,7,8,10,11,13} en ambas mandíbulas, con frecuencia en el área de los premolares;¹¹ a menudo, los dientes tienen forma aberrante debido al apiñamiento y a la retención.¹³ En los DS se retienen dientes de leche sin reabsorción radicular,⁷ que desplazan los dientes permanentes en desarrollo o no se observa su dentición,^{7,8,10,11,13} lo que produce múltiples dientes retenidos alrededor de los cuales surgen quistes dentígeros^{10,11} junto con una maloclusión grave. Se notificaron variaciones intrafamiliares en la cantidad de DS; de hecho, se propusieron factores ambientales y epigenéticos mediadores de estos fenotipos.¹⁴ A menudo, los dientes tienen esmalte hipoplásico y dilaceración radicular sin cemento celular. Algunos primordios o gérmenes dentarios se deforman y son rudimentarios, y también se observan microdoncia y geminación.⁷ Si bien la expresividad de la displasia cleidocraneal es variable, es posible realizar un

TABLA 1. Entidades fuertemente asociadas con los dientes supernumerarios

Entidad	Gen/ubicación	Patrón de herencia	Manifestaciones craneofaciales	Displasia esquelética	Retraso mental
Displasia cleidocraneal	<i>RUNX2</i> /6p21.1	AD	+	+	-
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i> /5q21.5	AD	-	-	-
	<i>MUTYH</i> /1p34.1				
Síndrome tricornifalángico de tipo I	<i>TRPS-1</i> /8q24	AD	+	+	-
Síndrome de Rubinstein-Taybi	<i>CREBBP</i> /16p13.3	AD	+	-	+
	<i>EP300</i> /22q13.2				
Síndrome de Nance-Horan	<i>NHS</i> /Xp21.1-22.3	XL	+	-	+
Síndrome de Opitz G/BBB	<i>SPECC1L</i> /22q11.2	AD	+	-	+
	<i>MID1</i> /Xp22.2	XL			
Síndrome oculofaciocardiodental	<i>BCOR</i> /Xp11.4	XL*	+	+	+
Síndrome de Robinow (AD)	<i>WNT5A</i> /3p14.3	AD	+	+	-
	<i>DVL1</i> /1p36.33				
	<i>DVL3</i> /3q27.1				

AD: Autosómico dominante.

XL: Ligado al cromosoma X.

* Letal en los varones.

+: Presente; - ausente

diagnóstico temprano teniendo en cuenta las características dismórficas y las manifestaciones en la cavidad bucal.⁴

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La poliposis adenomatosa familiar (OMIM 175100) es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de, al menos, 100 adenomas del intestino grueso y varias manifestaciones extracolónicas, con un patrón de herencia autosómica dominante.^{15,16} Se estima que la prevalencia es de aproximadamente 1 en 10 000 nacidos vivos.¹⁷ Su causa son las mutaciones en la estirpe germinal en el gen *APC* (OMIM 611731)¹⁵⁻¹⁸ y, con menor frecuencia, las mutaciones en el gen *MUTYH* (OMIM 604933).¹⁵

El gen *APC* se encuentra en el cromosoma 5q21.5, que es un gen supresor tumoral que tiene una función central en la vía de señalización Wnt.^{2,17,18} La poliposis adenomatosa familiar es el resultado de una serie de cambios genéticos, que incluyen la activación de los oncogenes o la inactivación de los genes supresores tumorales, variaciones epigenéticas, además de otros cambios cromosómicos.¹⁹ Los factores ambientales y alimentarios pueden contribuir a la variación en la expresión clínica.¹⁶ Las mutaciones somáticas en el gen *APC* también son un evento molecular clave en el cáncer colorrectal esporádico presente en alrededor del 80 % de los pacientes.¹⁸

La cantidad y el tamaño de los adenomas aumentan drásticamente desde la pubertad hasta que el tubo digestivo se llena por completo de pólipos displásicos,¹⁶ con el desarrollo de cáncer colorrectal hacia los 40 años en casi el 100 % de los individuos.²⁰ Entre los síntomas frecuentes se incluyen dolor abdominal, diarrea, rectorragia y melena. Los pacientes pueden tener deshidratación grave debido al desequilibrio electrolítico y la deshidratación a causa de la diarrea. Los adenomas en la ampolla de Vater pueden obstruir el flujo de la bilis y de las enzimas pancreatobiliares, lo que produce pancreatitis aguda.¹⁶ Entre las alteraciones extracolónicas, se incluyen otros tipos de cáncer, pólipos gástricos y duodenales, tumores desmoides,¹⁷ hipertrofia congénita del epitelio pigmentario retinal,^{17,21} osteomas,²¹ quistes epidérmicos¹⁷ y anomalías orales,²¹ que se notificaron en el 58-100 % de los individuos afectados.¹⁷ Entre estas, se incluyen los DS,^{2,17,22} que se observaron en el 11-27 % de los pacientes, mayormente entre los dientes del hueso alveolar o unidos al folículo de un diente retenido, y los

sitios frecuentes son los dientes del sector anterior y alrededor de los caninos;² también se observan quistes dentígeros,²² dientes retenidos,^{17,22} ausencia congénita de uno o más dientes,²² odontomas^{17,22} y lesiones óseas en las mandíbulas.¹⁷

SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO DE TIPO I

El síndrome tricorrinofalángico de tipo I (OMIM 190350) es un trastorno genético raro que se caracteriza por anomalías esqueléticas y craneofaciales distintivas, con un patrón de herencia autosómica dominante debido a defectos en el gen *TRPS-1* (OMIM 604386), que se encuentra en el cromosoma 8q24; estos se identificaron como la causa más frecuente.²³⁻²⁵ El gen codifica el represor de la transcripción de la proteína con los dedos de cinc que participa en la regulación de la modulación del condrocito y en el desarrollo del pericondrio.^{2,25,26}

Esta entidad se caracteriza por cabello fino, escaso y de crecimiento lento,²³⁻²⁶ línea de nacimiento del cabello alta,²⁶ cejas gruesas en el medio y escasas en los extremos (signo de Hertoghe),^{24,25} orejas prominentes,²⁵⁻²⁷ hipoplasia facial media,²⁷ rinofima,^{23,24,25} surco nasolabial plano y largo, labio superior delgado,²⁵⁻²⁷ protuberancia debajo del labio inferior, paladar ojival^{27,28} y anomalías dentales, como maloclusión²⁸ y múltiples DS erupcionados.²⁷⁻²⁹ También se observan epífisis cónicas en las falanges de las manos,²³⁻²⁶ deformidades de las articulaciones interfalángicas que se asemejan a las de la artritis reumatoide,²³ baja estatura y, con frecuencia —aunque no es un signo patognomónico—, displasia de cadera (enfermedad similar a la de Legg-Calve-Perthes en la cabeza femoral).^{24,25}

Se describen tres subtipos junto con estas manifestaciones clínicas frecuentes. Además, los pacientes con síndrome tricorrinofalángico de tipo II o con síndrome de Langer-Giedion (OMIM 150230) presentan retraso mental, exostosis cartilaginosas múltiples y anomalías cutáneas. La presencia de braquidactilia grave y baja estatura severa con la ausencia de exostosis diferencia el síndrome tricorrinofalángico de tipo III o síndrome de Sugio-Kajii (OMIM 190351).^{24,25}

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

El síndrome de Rubinstein-Taybi (OMIM 180849 y 613684) es un trastorno autosómico dominante raro del neurodesarrollo,

causado por mutaciones en el gen *CREBBP* (OMIM 600140) que se encuentra en el cromosoma 16p13.3 y codifica una proteína de unión a CREB, y en el gen *EP300* (OMIM 602700), que se encuentra en el cromosoma 22q13.2 y codifica la proteína p300 asociada a E1A.^{30,31} Ambos genes actúan como coactivadores transcripcionales en la expresión de los genes involucrados en la embriología, la proliferación y la diferenciación celular y la supresión tumoral. También actúan como histona acetiltransferasas cruciales para la expresión génica,^{30,32} por lo tanto, este se considera un síndrome genético causado por una epigenética alterada.³³ Se describieron aproximadamente 230 mutaciones causales en el gen *CREBBP* y 28 en el gen *EP300*, lo que representa aproximadamente del 50 % al 70 % y del 5 % al 8 % de los casos, respectivamente.^{30,31} Además, las características fenotípicas asociadas con las mutaciones en el gen *EP300* son menos graves y bastante más variables que en los pacientes con mutaciones en el gen *CREBBP*.³³ Esta entidad afecta a los varones y las mujeres por igual, con una prevalencia de 1 cada 100 000-125 000 nacidos vivos.³¹

Se caracteriza por un amplio rango de anomalías congénitas múltiples, como pulgares y dedos gordos anchos y dismorfismos craneofaciales^{30,31} (microcefalia,^{32,34} frente prominente,³⁴ cejas arqueadas, pestañas largas,^{34,35} ptosis palpebral,³⁴ fisuras palpebrales hacia abajo,^{30,31,34} pliegue del epicanto, obstrucción del conducto nasolagrimal, estrabismo,³⁴ tabique nasal ancho, nariz en forma de pico,^{30,31,34,35} columela colgante,^{30,31} orejas ahuecadas o anguladas en la parte posterior,³⁶ mohín o sonrisa inusual^{30,31,34} y micrognacia).^{34,35} El examen intraoral muestra paladar ojival, talón cuspídeo en los incisivos superiores de los dientes permanentes^{30,31,34,37,38} en más del 90 % de los casos,³⁴ lo que resulta en caries, surcos dentales susceptibles e irritación de la lengua durante el habla y la masticación, hipodoncia,³⁸ DS retenidos^{38,39} y dientes congénitos.^{34,38} Además, se observa deficiencia del crecimiento posnatal, discapacidad intelectual de moderada a grave^{30,31,35} y un leve aumento de la predisposición a tener cáncer.^{30,31}

SÍNDROME DE NANCE-HORAN

El síndrome de Nance-Horan (OMIM 302350), o síndrome de catarata y defectos dentales, es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X raro, causado por mutaciones en el gen *NHS* (OMIM 300457), que se encuentra en la región Xp21.1-22.3^{40,41} y codifica tres isoformas diferentes

(*NHS A-C*) como resultado del corte y el empalme alternativos. La isoforma A regula la remodelación de la actina y la morfología celular y se expresa particularmente en múltiples tejidos, incluido el cristalino, el cerebro, el mesénquima craneofacial y los primordios, sin correlaciones genotipo-fenotipo.^{41,42}

Esta entidad se caracteriza por catarata bilateral congénita, anomalías dentales, dismorfismos faciales (tabique nasal ancho, rinofima, pabellones auriculares antevertidos y grandes y cara larga y estrecha)^{40,42-44} y dedos de las manos cortos.^{40,43} Además, se observa retraso del desarrollo, retraso mental variable,^{40,44} autismo inconsistente⁴⁰ y algunos defectos cardíacos congénitos.^{43,45} Los varones afectados presentan catarata nuclear congénita densa y bilateral y otras características oftalmológicas, por ejemplo, microftalmia, microcórnea, nistagmo y estrabismo. Las anomalías dentales incluyen incisivos en forma de destornillador y brotes molares en los dientes de leche y permanentes, y los DS en el incisivo superior se han destacado como los rasgos fenotípicos más importantes, junto con el diastema.^{40,43,44} Las mujeres heterocigotas presentan opacidad del cristalino centrada en las suturas en forma de Y posteriores.⁴² Estas manifestaciones clínicas más leves con expresividad variable son posiblemente el resultado de una inactivación desviada del cromosoma X.^{43,44}

SÍNDROME DE OPITZ G/BBB

El síndrome de Opitz G/BBB es una afección rara genéticamente heterogénea, que tiene un patrón autosómico dominante (OMIM 145410) causado por una mutación en el gen *SPECC1L* (OMIM 614140), que se encuentra en el cromosoma 22q11.2,^{46,47} responsable de producir la proteína citospina-A, que interactúa con los elementos citoesqueléticos y la estabilización de los microtúbulos,⁴⁸ o que se presenta vinculado al cromosoma X (OMIM 300000) y es causado por una mutación en el gen *MID1* (OMIM 300552), que se encuentra en el cromosoma Xp22.2^{46,49} y produce la proteína de la línea media-1, responsable de la unión a microtúbulos.⁴⁸

Esta entidad se caracteriza por varias anomalías a lo largo de la línea media del cuerpo,⁴⁶ por ejemplo, signos craneofaciales (craneosinostosis,⁴⁹ frente prominente, pico de viuda,⁴⁸ párpados caídos,⁴⁹ hipertelorismo,^{46,48,49} nariz ancha y plana,^{48,50} orificios nasales antevertidos,⁴⁸ labio superior delgado,^{48,49} micrognacia,⁵⁰ orejas prominentes y de

implantación baja), anomalías intraorales (paladar ojival,^{48,49} labio leporino o fisura palatina,^{46,49,51} anquiloglosia,^{50,51} lengua geográfica,⁵⁰ lengua bífida,^{50,51} frenillo lingual corto,⁵¹ agenesia dental,⁵⁰ DS,^{50,51} úvula bífida),⁵¹ insuficiencia velofaríngea, defectos laringotraqueoesofágicos,^{46,48} cardiopatía congénita,^{46,48,49} anomalías renales,⁴⁹ hipospadias,^{46,48,49} escroto bífido, criptorquidia⁴⁸ y defectos anales.^{46,48,49} Además, se observan retrasos variables del desarrollo,⁴⁸ trastornos del aprendizaje,⁴⁹ trastornos neuropsiquiátricos, síntomas que coinciden con el espectro autista,⁴⁸ anomalías cerebrales,^{46,49} convulsiones, hipoacusia, problemas relevantes con la alimentación, inmunodeficiencia, hipocalciemia, deficiencia de la hormona del crecimiento, enfermedades autoinmunitarias y anomalías esqueléticas.⁴⁹ Ambos patrones de herencia son clínicamente indiferenciables;⁴⁸ sin embargo, en los varones con mutaciones en el gen *MID1* se hallaron criptorquidia y anomalías anales con mayor frecuencia que en aquellos sin mutaciones.⁴⁷

SÍNDROME OCULOFACIOCARDIODENTAL

El síndrome oculofaciocardiodental (OMIM 300166) es un trastorno dominante raro, ligado al cromosoma X, observado en las mujeres heterocigotas y que es letal en los varones.^{52,53} Es causado por mutaciones heterocigotas en el gen *BCOR* (OMIM 300485), que codifica una proteína conocida como correpressor BCL6 y se encuentra en el cromosoma Xp11.4.^{52,54,55} Este gen se expresa predominantemente durante la embriogénesis temprana, y la proteína codificada *BCOR* funciona como correpressor transcripcional.^{53,55}

Esta entidad se caracteriza por anomalías oculares (catarata congénita, microftalmia^{52-55,57,58} o microcornea,⁵⁵ glaucoma secundario),^{53,58} características craneofaciales (cara larga y estrecha, tabique nasal alto,^{53,55-58} punta nasal ancha,^{54,56-58} nariz bífida,^{52,56} surco nasolabial largo,⁵⁴ deformidad de las orejas),⁵⁶ paladar alto y estrecho,^{52,54} fisura palatina,^{52-54,56,58} manifestaciones dentales (la radiculomegalia de los dientes permanentes es una característica sistemática,⁵²⁻⁵⁶ además de dentición tardía, dientes de leche persistentes,^{54,56,57} oligodoncia^{52,53} y DS).^{53,56} Estas últimas anomalías se deben a que el gen *BCOR* se expresa en el epitelio y el mesénquima durante las primeras etapas del desarrollo de los dientes.⁵³ Se observan anomalías cardíacas (comunicación interventricular, comunicación interauricular^{52-55,57} y prolapsos de la válvula mitral)^{53,57} y anomalías

esqueléticas (sindactiliadel segundo y tercer dedo del pie,^{54,55} dedos en martillo⁵⁵ y sinostosis radiocubital).^{55,58} Además, se presentan retraso mental, trastorno por déficit de atención con hiperactividad e hipoacusia.⁵⁸

SÍNDROME DE ROBINOW (AUTOSÓMICO DOMINANTE)

El síndrome de Robinow es un trastorno raro genéticamente heterogéneo, con un patrón autosómico dominante (OMIM 180700, 616331 y 616894), que puede ser causado por mutaciones de sentido alterado en el gen *WNT5A*, miembro 5A de la familia del sitio de integración MMTV de tipo Wingless (OMIM 164975),^{59,60} que codifica una proteína secretada involucrada en la cascada de señalización no canónica independiente de β -catenina.⁶¹ Además, también es causado por mutaciones sin sentido en el gen *DVL1* (OMIM 601365) y en el gen *DVL3* (OMIM 601368) del extremo C de la proteína adaptadora Dishevelled.⁶² Esta entidad también se presenta con un patrón autosómico recesivo (OMIM 268310).^{59,60} Su prevalencia es de 1 en 500 000 nacidos vivos.⁶²

Este síndrome es una displasia esquelética que se caracteriza por enanismo mesomélico,^{59-61,63} braquidactilia,^{63,64} clinodactilia,⁶⁴ pulgares bífidos,⁶³ características craneofaciales definidas como "cara fetal",^{59,61-63} frente ancha y alta,⁶¹ frente prominente,^{59,62} ojos prominentes,^{59,61} hipertelorismo,⁶¹⁻⁶⁴ tabique nasal amplio y deprimido,^{59,61,62} nariz corta con orificios nasales antevertidos y punta ancha,^{61,63,64} hipoplasia facial media,⁶¹⁻⁶⁴ boca ancha,⁶³ micrognacia, irregularidades dentales,⁶² hipertrofia gingival, disoclusión dental,⁶³ DS (exclusivamente en la forma dominante),^{2,64} hernia umbilical,⁶⁴ hipoplasia genital^{59-61,63} y capacidad intelectual normal.^{59,61}

Otras entidades que podrían presentar dientes supernumerarios entre las manifestaciones clínicas

Ocasionalmente, otras entidades genéticas podrían presentar DS como las anomalías dentales: acondroplasia,⁶⁵ síndrome de Ellis-van Creveld,^{2,4} síndrome de Kreiborg-Pakistani, síndrome de Apert,² síndrome de Crouzon,^{2,66} mucopolisacaridosis tipo IV (síndrome de Morquio)⁶⁷ y de tipo VI (síndrome de Marateaux-Lamy),^{67,68} síndrome de Goldenhar,⁶⁹ síndrome de Noonan,⁷⁰ neurofibromatosis tipo 1,⁷¹ síndrome de Ehlers-Danlos,² síndrome de Hallermann-Streiff,² síndrome de Nicolaides-Baraitser,⁷² síndrome

de Zimmermann-Laband,² epidermólisis ampollosa distrófica,⁷³ amelogénesis imperfecta-nefrocalcinosis,⁷⁴ enfermedad de Fabry^{2,4} y labio leporino y fisura palatina no sindrómicos,^{4,75} entre otras.

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Para el diagnóstico preciso de los DS y su tratamiento es necesario realizar una evaluación clínica y una pesquisa radiológica integral.⁴ En la mayoría de los pacientes, se observan complicaciones clínicas, que los odontopediatras y los pediatras que ven a menudo a estos niños podrían diagnosticar de manera temprana y para las cuales podría planificarse un tratamiento interdisciplinario a largo plazo más eficaz,^{76,77} que podría restaurar la función y la estética. Se debe establecer un protocolo de prevención relevante por medio del cual se brinden instrucciones para la limpieza y el mantenimiento de la salud bucal recomendada.⁷⁶

Se describieron ocho entidades genéticas diferentes e infrecuentes desde el punto de vista clínico que tienen los DS entre sus signos representativos. Cinco de ellas presentan un patrón de herencia autosómica dominante, dos están ligadas al cromosoma X y la restante tiene ambos patrones de herencia que dependen de la heterogeneidad de locus. A fin de reconocer estas entidades desde la perspectiva clínica es necesario ofrecer atención médica interdisciplinaria con base en los hallazgos, incluido el examen dental, y luego establecer el patrón de herencia para brindar asesoramiento genético familiar oportuno. ■

REFERENCIAS

1. Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, et al. Whole-exome sequencing analysis of supernumerary teeth occurrence in Japanese individuals. *Hum Genome Var* 2017;4:16046.
2. Lubinsky M, Kantaputra PN. Syndromes with supernumerary teeth. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2611-6.
3. de Souza Batista FR, Bonardi JP, Silva LF, et al. Supernumerary teeth in nonsyndromic patient. *J Craniofac Surg* 2017;28(2):583-4.
4. Subasioglu A, Savas S, Kucukyilmaz E, et al. Genetic background of supernumerary teeth. *Eur J Dent* 2015;9(1):153-8.
5. Tanwar R, Jaitly V, Sharma A, et al. Non-syndromic multiple supernumerary premolars: Clinicoradiographic report of five cases. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2017;11(1):48-52.
6. Callea M, Fattori F, Bertini ES, et al. Estudio clínico y molecular en una familia con displasia cleidocraneal. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e440-4.
7. Callea M, Fattori F, Yavuz I, Bertini E. A new phenotypic variant in cleidocranial dysplasia (CCD) associated with mutation c.391C>T of the *RUNX2* gene. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr1220115422.
8. Rocha R, Zasso MB, Floriano G, et al. Orthodontic traction in a patient with cleidocranial dysplasia: 3 years of follow-up. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014;146(1):108-18.
9. Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, et al. Characterisation of novel *RUNX2* mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* 2016;31(1):61-7.
10. Lewandowski B, Martula-Gala K, Brodowski R, Zych B. Multiple, supernumerary retained teeth in the course of cleido-cranial dysplasia. A case report. *Dev Period Med* 2015;19(4):503-7.
11. Singh S, Sharma S, Singh H, Wazir ND. Cleidocranial dysplasia: a case report illustrating diagnostic clinical and radiological findings. *J Clin Diagn Res* 2014;8(6):ZD19-20.
12. Callea M, Bellacchio E, Fattori F, et al. Acute myeloid leukemia in a 3 years old child with cleidocranial dysplasia. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2189-91.
13. Atil F, Culhaoglu A, Kocyigit ID, et al. Oral rehabilitation with implant-supported fixed dental prostheses of a patient with cleidocranial dysplasia. *J Prosthet Dent* 2018;119(1):12-6.
14. Avendaño A, Cammarata-Scalisi F, Rizal MF, et al. Cleidocranial dysplasia. A molecular and clinical review. *Int Dent Res* 2018;8(1):35-8.
15. Roncucci L, Pedroni M, Mariani F. Attenuated adenomatous polyposis of the large bowel: Present and future. *World J Gastroenterol* 2017;23(23):4135-9.
16. Waller A, Findeis S, Lee MJ. Familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Genet* 2016;5(2):78-83.
17. Almeida FT, Pachêco-Pereira C, Porporatti AL, et al. Oral manifestations in patients with familial adenomatous polyposis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(3):527-40.
18. Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract* 2017;15:5.
19. Eshghifor N, Farrokhi N, Naji T, Zali M. Tumor suppressor genes in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017;10(1):3-13.
20. Lami G, Galli A, Macri G, et al. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis patients: Conventional endoscopy vs virtual chromoendoscopy (fujinon intelligent color enhancement) in dysplasia evaluation. *World J Clin Oncol* 2017;8(2):168-77.
21. Li H, Zhang L, Jiang Q, et al. Identification a nonsense mutation of *APC* gene in Chinese patients with familial adenomatous polyposis. *Exp Ther Med* 2017;13(4):1495-9.
22. Jaspersen KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Feb 2]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. [Fecha de acceso: 2 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>
23. Narayanan R, Chennareddy S. Crooked fingers and sparse hair: an interesting case of trichorhinophalangeal syndrome type 1. *BMJ Case Rep* 2015;2015: bcr2014207645.
24. Hufeland M, Rahner N, Krauspe R. Trichorhinophalangeal syndrome type I: a novel mutation and Perthes-like changes of the hip in a family with 4 cases over 3 generations. *J Pediatr Orthop* 2015;35(1):e1-5.
25. Merjanek L, Parks JS, Muir AB, Fadoju D. A novel *TRPS1* gene mutation causing trichorhinophalangeal syndrome with growth hormone responsive short stature: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Endocrinol*

- 2014;2014(1):16.
26. Dias C, Isidoro L, Santos M, et al. Trichorhinophalangeal syndrome type I: A patient with two novel and different mutations in the *TRPS1* gene. *Case Rep Genet* 2013;2013:748057.
27. Karacay S, Saygun I, Tunca Y, et al. Clinical and intraoral findings of a patient with tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007;25(1):43-5.
28. Vaccaro M, Guarneri F, Barbuzza O, et al. A familial case of trichorhinophalangeal syndrome type I. *Pediatr Dermatol* 2009;26(2):171-5.
29. Candamourty R, Venkatachalam S, Karthikeyan B, Babu M. Trichorhinophalangeal syndrome type 1: A case report with literature review. *J Nat Sci Biol Med* 2012;3(2):209-11.
30. López M, Seidel V, Santibáñez P, et al. First case report of inherited Rubinstein-Taybi syndrome associated with a novel *EP300* variant. *BMC Med Genet* 2016;17(1):97.
31. Spena S, Gervasini C, Milani D. Ultra-rare syndromes: The example of Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Genet* 2015;4(3):177-86.
32. Sellars EA, Sullivan BR, Schaefer GB. Whole exome sequencing reveals *EP300* mutation in mildly affected female: expansion of the spectrum. *Clin Case Rep* 2016;4(7):696-8.
33. Masuda K, Akiyama K, Arakawa M, et al. Exome sequencing identification of *EP300* mutation in a proband with coloboma and imperforate anus: Possible expansion of the phenotypic spectrum of Rubinstein-Taybi syndrome. *Mol Syndromol* 2015;6(2):99-103.
34. Stalin A, Varma BR, Jayanthi. Rubinstein-Taybi syndrome. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006;24 Suppl1:S27-30.
35. Hamilton MJ, Newbury-Ecob R, Holder-Espinasse M, et al. Rubinstein-Taybi syndrome type 2: report of nine new cases that extend the phenotypic and genotypic spectrum. *Clin Dysmorphol* 2016;25(4):135-45.
36. Solomon BD, Bodian DL, Khromykh A, et al. Expanding the phenotypic spectrum in *EP300*-related Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A(5):1111-6.
37. Deepthi DA, Shaheen VS, Kumar MH, et al. Broad thumb-hallux syndrome: diagnosis made on clinical findings. *J Clin Diagn Res* 2017;11(5):ZJ05-6.
38. Gunashekhar M, Hameed MS, Bokhari SK. Oral and dental manifestations in Rubinstein-Taybi syndrome: report of a rare case. *Prim Dent Care* 2012;19(1):35-8.
39. Tirali RE, Sar C, Cehreli SB. Oro-facio-dental findings of Rubinstein-Taybi syndrome as a useful diagnostic feature. *J Clin Diagn Res* 2014;8(1):276-8.
40. Gjörup H, Haubek D, Jacobsen P, Ostergaard JR. Nance-Horan syndrome-The oral perspective on a rare disease. *Am J Med Genet A* 2017;173(1):88-98.
41. Shoshany N, Avni I, Morad Y, et al. *NHS* gene mutations in Ashkenazi Jewish families with Nance-Horan syndrome. *Curr Eye Res* 2017;42(9):1240-4.
42. Khan AO, Aldahmesh MA, Mohamed JY, Alkuraya F. Phenotype-genotype correlation in potential female carriers of X-linked developmental cataract (Nance-Horan syndrome). *Ophthalmic Genet* 2012;33(2):89-95.
43. Accogli A, Traverso M, Madia F, et al. A novel *Xp22.13* microdeletion in Nance-Horan syndrome. *Birth Defects Res* 2017;109(11):866-8.
44. Tug E, Dilek NF, Javadiyan S, et al. A Turkish family with Nance-Horan syndrome due to a novel mutation. *Gene* 2013;525(1):141-5.
45. Chograni M, Rejeb I, Jemaa LB, et al. The first missense mutation of *NHS* gene in a Tunisian family with clinical features of NHS syndrome including cardiac anomaly. *Eur J Hum Genet* 2011;19(8):851-6.
46. Preiksaitiene E, Krasovskaja N, Utkus A, et al. R368X mutation in *MID1* among recurrent mutations in patients with X-linked Opitz G/BBB syndrome. *Clin Dysmorphol* 2015;24(1):7-12.
47. Kruszka P, Li D, Harr MH, et al. Mutations in *SPECC1L*, encoding sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains 1-like, are found in some cases of autosomal dominant Opitz G/BBB syndrome. *J Med Genet* 2015;52(2):104-10.
48. Regan JP, Szymanski K, Podda S, et al. A surgical approach to the craniofacial defects of Opitz G/BBB syndrome. *J Surg Case Rep* 2017;2017(2):rjx032.
49. Giovani EM, Marinho KC, Andia-Merlin R. Dental treatment of a patient with Opitz G/BBB syndrome. *Spec Care Dentist* 2017;37(2):102-6.
50. da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira L. Tooth abnormalities and soft tissue alterations in patients with G/BBB syndrome. *Oral Dis* 2008;14(8):747-53.
51. Parashar SY, Anderson PJ, Cox TC, et al. Multidisciplinary management of Opitz G/BBB syndrome. *Ann Plast Surg* 2005;55(4):402-7.
52. O'Byrne JJ, Laffan E, Murray DJ, Reardon W. Oculo-facio-cardio-dental syndrome with craniosynostosis, temporal hypertrichosis, and deafness. *Am J Med Genet A* 2017;173(5):1374-7.
53. Kantaputra PN. *BCOR* mutations and unstoppable root growth: a commentary on oculo-faciocardiodental syndrome: novel *BCOR* mutations and expression in dental cells. *J Hum Genet* 2014;59(6):297-9.
54. Feberwee HE, Feenstra I, Oberoi S, et al. Novel *BCOR* mutations in patients with oculo-faciocardiodental (OFCD) syndrome. *Clin Genet* 2014;85(2):194-7.
55. Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, et al. A family of oculo-faciocardiodental syndrome (OFCD) with a novel *BCOR* mutation and genomic rearrangements involving *NHS*. *J Hum Genet* 2012;57(3):197-201.
56. Sakaguchi K, Yagi T, Nagata J, et al. Patient with oculo-facio-cardio-dental syndrome treated with surgical orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;141(4 Suppl):S159-70.
57. Davoody A, Chen IP, Nanda R, et al. Oculo-faciocardiodental syndrome: a rare case and review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J* 2012;49(5):e55-60.
58. Di Stefano C, Lombardo B, Fabbriatore C, et al. Oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome: the first Italian case of *BCOR* and co-occurring *OTC* gene deletion. *Gene* 2015;559(2):203-6.
59. White JJ, Mazzeu JF, Hoischen A, et al. *DVL3* alleles resulting in a -1 frameshift of the last exon mediate autosomal-dominant Robinow syndrome. *Am J Hum Genet* 2016;98(3):553-61.
60. Jeppesen BF, Hove HB, Kreiborg S, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive Robinow syndrome using 3D ultrasound. *Clin Case Rep* 2017;5(7):1072-6.
61. White J, Mazzeu JF, Hoischen A, et al. *DVL1* frameshift mutations clustering in the penultimate exon cause autosomal-dominant Robinow syndrome. *Am J Hum Genet* 2015;96(4):612-22.
62. Hosseini-Farahabadi S, Gignac SJ, Danescu A, et al. Abnormal *WNT5A* signaling causes mandibular hypoplasia in Robinow syndrome. *J Dent Res* 2017;96(11):1265-72.
63. Bunn KJ, Daniel P, Rösken HS, et al. Mutations in *DVL1* cause an osteosclerotic form of Robinow syndrome. *Am J Hum Genet* 2015;96(4):623-30.
64. Mazzeu JF, Pardono E, Vianna-Morgante AM, et al. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of Robinow syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143(4):320-5.
65. Raviraj J, Suman V, Suresh D, Kartik K. Achondroplasia

- with multiple supplemental supernumerary teeth and multiple talon cusps: A rare case report. *Dent Res J (Isfahan)* 2017;14(3):219-22.
66. Torun GS, Akbulut A. Crouzon syndrome with multiple supernumerary teeth. *Niger J Clin Pract* 2017;20(2):261-3.
 67. de Santana Sarmiento DJ, de Carvalho SH, Melo SL, et al. Mucopolysaccharidosis: radiographic findings in a series of 16 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120(6):e240-6.
 68. Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, et al. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(2):263-8.
 69. Bogusiak K, Arkuszewski P, Skorek-Stachnik K, Kozakiewicz M. Treatment strategy in Goldenhar syndrome. *J Craniofac Surg* 2014;25(1):177-83.
 70. Uloopi KS, Madhuri V, Gopal AS, et al. Multiple unerupted permanent teeth associated with Noonan syndrome. *Ann Med Health Sci Res* 2015;5(4):317-20.
 71. Javed F, Ramalingam S, Ahmed HB, et al. Oral manifestations in patients with neurofibromatosis type-1: a comprehensive literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(2):123-9.
 72. Al-Tamimi B, Abela S, Jeremiah HG, Evans R. Supernumeraries in Nicolaides-Baraitser Syndrome. *Int J Paediatr Dent* 2017;27(6):583-7.
 73. Sharma S, Bedi S. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with non-syndromic hypodontia. *Indian Dermatol Online J* 2013;4(4):296-9.
 74. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Khemaleelakul U, et al. Enamel-renal-gingival syndrome and FAM20A mutations. *Am J Med Genet A* 2014;164A(1):1-9.
 75. Aspinall A, Raj S, Jugessur A, et al. Expanding the cleft phenotype: the dental characteristics of unaffected parents of Australian children with non-syndromic cleft lip and palate. *Int J Paediatr Dent* 2014;24(4):286-92.
 76. Martins RB, de Souza RS, Giovani EM. Cleidocranial dysplasia: report of six clinical cases. *Spec Care Dentist* 2014;34(3):144-50.
 77. Chalakkal P, Krishnan R, De Souza N, Da Costa G. A rare occurrence of supplementary maxillary lateral incisors and a detailed review on supernumerary teeth. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018;22(1):149.

Archivos hace 75 años

El texto completo se encuentra disponible en la versión electrónica de este número.