

251
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

CARACTERISTICAS CRANEOFACIALES DE ANORMALIDADES CAUSADAS POR ALTERACIONES GENETICAS Y CROMOSOMICAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A
CECILIA MIRANDA DE TRINIDAD

DIRECTOR DE TESIS: DR. OCTAVIO GODINEZ NERI.



CIUDAD UNIVERSITARIA. MEXICO, D. F.

1998.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

262004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Características Craneofaciales de Anormalidades Causadas por Alteraciones
Genéticas y Cromosómicas.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A .

Cecilia Miranda De Trinidad

DIRECTOR DE TESIS: DR. OCTAVIO GODINEZ NERI

MÉXICO, D.F. CIUDAD UNIVERSITARIA. 1998

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres:

Con amor, por el apoyo que desde siempre recibí, por sus atinados consejos, por ayudarme a alcanzar lo mejor de mí, por el aquí y el ahora, por hacerme compañía, y quererme.
Yo también los amo.

A mis hermanos

Mariel, Ana, Luis y Mario:

Por esperar, por darme un empujón de entusiasmo por la vida con esa lección de fortaleza, disciplina y perseverancia.

A Bruce, mi esposo:

Por vivir conmigo este proyecto, por el ahora en adelante y compartir su tiempo y su vida.

A Obed, Anita y Pepito

A mi amiga Tere:

Por su hospitalidad, por dormir tarde, por escribir, por colaborar y trabajar en este proyecto para hacerlo realidad.

A mi maestro Amigo:

Dr. Octavio Godinez Neri

Por su apoyo y ayuda incondicional en la realización de este trabajo, que estuvo para leer y escuchar primero que nadie.

Al Dr. Victor De La Rosa Huesca.
Por ayudarme y aportar material para
finalizar este trabajo.

Un agradecimiento muy especial a:
Dr. Fabio Salamanca Jefe del
Departamento de Genética C.M.N.S. XXI.
Por dedicar parte de su valioso tiempo a
revisarlo y corregirlo.

A la Dra. Pilar Pacheco
Por su ayuda incondicional, su guía y
sus enseñanzas sobre ortodoncia.

Al Dr. Fernando Soriano.

Al Dr. Cesar E. Montalvo Arenas
Jefe de Departamento de Biología
Tisular de la F.M.

Al Dr. Víctor De La Rosa Nieto.

Algo que leí en algún lugar...

Gracias a la Rosa por besar al Laurel.

Capítulo I

Genética

1. Introducción	1
2. El complejo estomatognático	3
3. Célula	4
4. Conceptos básicos de genética	11
5. Cariotipo	13
6. Bando cromosómico	15
7. Material genético. ADN y ARN	16
8. Secuencias del ADN	19
9. Código genético	19
10. División celular	20

Capítulo II

Morfogénesis

1. Estadios de la morfonogía general	29
2. Morfogénesis de cabeza	33
3. Aparato branqueal	44

Capítulo III

Crecimiento y desarrollo

1. Desarrollo del hueso y su crecimiento	51
2. Articulaciones óseas	53

3.	Crecimiento y desarrollo craneofacial	54
4.	Cráneo	56
5.	Base del cráneo	61
6.	Macizo facial	65
7.	Articulación temporomandibular (ATM)	82

CAPÍTULO IV

Anomalias del Desarrollo

1.	Alteraciones en el crecimiento	87
2.	Hendiduras	95
3.	Quistes	98
4.	Microsomía	98

CAPÍTULO V

Sindromología

1.	Nomenclatura	100
2.	Clasificación	101
3.	Génesis	102
4.	Aneuploidías	104
5.	Factores ambientales	106
6.	Aberraciones estructurales	106
7.	Síndromes de microdelección	107
8.	Dismorfología	108
9.	Aspectos de la teratogénesis	109
10.	Naturaleza de los Agentes Teratogénicos	110
11.	Manifestaciones Teratogénicas	110
12.	Dosificación	110

INTRODUCCIÓN

Gracias a las relaciones biológicas se crean las diferencias y similitudes entre los seres vivos pero la individualidad de cada uno se debe al resultado de la interacción de los factores hereditarios y los ambientales.

La genética es el estudio científico de la herencia, o sea, del origen, desarrollo y distribución de las variaciones individuales y de grupo, se preocupa por analizar el papel que le cabe a la herencia y el ambiente en el desarrollo de los seres vivos. Es un potencial que puede o no desarrollarse, y que actúa durante el desarrollo del individuo.

El número de caracteres hereditarios en el hombre, caracteres normales y anormales, están sujetos a las leyes fundamentales de la herencia establecidos por Mendel y que son válidos para todas las especies vivas que se reproducen sexualmente y que transmiten sus caracteres por mediación de los cromosomas.

Las Leyes de Mendel explican la aparición y distribución de los caracteres heredados, en los descendientes de acuerdo con la ley de probabilidades.

Los caracteres anormales y los defectos del desarrollo se producen por la acción de un solo gen cuya constitución molecular y anatómica ha mutado.

Las corrientes hereditarias se pueden modificar por endogamia, cruzamiento selectivo (cruzamiento entre individuos consanguíneos) y mutaciones.

La endogamia tiende a mantener los caracteres hereditarios del grupo familiar respectivo, sean favorables o inconvenientes. La cruce entre los individuos con o sin endogamia, produce homocigotos o heterocigotos. La mutación es el resultado de cambios microquímicos accidentales que reagrupan los átomos en el interior de los genes.

El ambiente actúa sobre el individuo y por lo tanto influye sobre sus genes desde que el óvulo es fecundado, modificándose la expresión de los genes, sin que ocurran cambios en sus potencialidades ni en la manera de transmitirse.

El carácter que se manifiesta es el resultado de la interinfluencia entre el material hereditario y los factores ambientales. Por lo tanto las características (fenotipo) son el resultado del material químico heredado (genotipo), capacidad metabólica, al encontrarse en ciertas condiciones ambientales (orgánicas y externas).

Todas las enfermedades pueden agruparse según sus causas iniciales en dos: Genéticas y ambientales. Pero la interacción de estos dos factores provoca que se manifieste la enfermedad hereditaria la cual se refiere a cualquier afección, monstruosidad o anomalía del desarrollo transmitida a través de los genes y condicionada por alguna alteración estructural y funcional de ellos.

El presente trabajo describe algunos de los principios genéticos embriológicos y teratológicos, así como las principales características a nivel de cabeza (cráneo y cara) de algunas malformaciones, con el fin de que el cirujano dentista comprenda la importancia de los factores génicos y como se desarrollan las malformaciones y como afectan a la función de las estructuras.

Dado que en algún momento de su ejercicio profesional, seguramente se enfrentara con más de un paciente con algún tipo de alteración mayor o menor, es en ese momento cuando será fundamental su identificación con el fin de hacer un acertado diagnóstico y decidir en conjunto el o los procedimientos específicos conjuntamente con ortodoncistas y cirujanos maxilofaciales y así evitar que ocasione frustración tanto al odontólogo como al paciente y de esta manera tener resultados altamente gratificantes para ambos.

Las características morfológicas individuales están determinadas genéticamente, sin embargo, su desarrollo y por lo tanto su orientación pueden estar influenciadas por el medio ambiente.

Al desarrollarse las matrices funcionales, se crea el complejo ortognátficofacial en el que influye la posición de las arcadas, de los dientes y de los patrones oclusales.

Las anomalías del desarrollo en el complejo orofacial van a ser un reflejo de la herencia genética de los rasgos fenotípicos de los individuos a su descendencia, y pueden estar influenciadas por la activación de parte del material genético en determinados estadios del desarrollo.

La fusión de los gametos femeninos y masculinos en el útero provoca el desarrollo del cigoto. La unión del número haploide (23) de cromosomas de cada gameto dado por el material genético de cada progenitor más el par del cigoto va constituir el número diploide (46) de cromosomas en el individuo. Todas las características del individuo y su sexo se determinan por la unión de los gametos. El material genético contenido en los 46 cromosomas de la célula cigota va ser el mismo en todas las células que de ella deriven y van a integrar y dar forma al nuevo individuo.

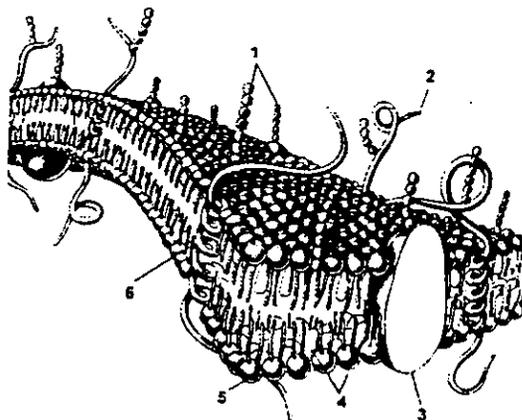
Una célula de 140 nm. de diámetro comienza la división mitótica para incrementar el número de células hasta crear la morula, la cual no es más grande que el cigoto original.

La proliferación celular del cigoto permite la expresión del potencial de diferenciación dentro de una gran variedad de tipos celulares los cuales van a constituir los tejidos del cuerpo. Una vez más, la diferenciación de estas células pluripotenciales en formas especializadas depende de los factores genéticos, citoplásmicos y ambientales que actúan en tiempos específicos durante la proliferación y el crecimiento.

Célula

Theodor Schawn enunció que la célula es la unidad anatómica, la unidad fisiológica y la unidad de origen, de donde proceden células semejantes a ellas y organismos semejantes a ellos mismos.

La célula está altamente organizada y contiene organitos con funciones específicas que al sistematizarse le dan valor al enunciado de Schawn. Esta formada por un conjunto de componentes simples que integrados poseen propiedades especiales distintas de las de sus partes formando así entidades complejas. La estructura de la célula es tridimensional de forma esférica que se modifica por el contacto de otras células, adquiriendo formas poliedricas de superficies mínimas (fig. 1.1).



1. Cadena de carbohidratos

2. Cadena de proteínas

3. Proteína globular

4. Colesterol

5. Fosfolípidos

6. Región no polar de la membrana proteínica

Fig. 1.1. Superficie celular²

² Cecie Starr; Ralph Taggart.: Biology, The Unity and Diversity of Life. Wadsworth Publishing Co., 1992, California, USA. pp116

El *citoplasma*, es un elemento fundamental para la organización de la célula, de él depende la nutrición, la secreción, el crecimiento, la reproducción, la irritabilidad y la movilidad celular. Se trata de un material viscoso de tipo coloidal compuesto por 75% de agua, 10 a 20% de proteínas, 2 a 3% de lípidos, 1% de sales y 1% de carbohidratos. El protoplasma no solo aísla la célula del medio que lo rodea sino que es semipermeable para favorecer sus propiedades fisiológicas que son las de irritabilidad, contractilidad, conductibilidad, respiración, absorción, secreción, excreción y difusión de elementos para hacer de la célula una entidad maravillosamente activa.

Danielli y Dayson consideraron que la membrana está constituida por una capa central de lípidos cubierta por capas de proteínas y una capa de mucopolisacaridos en la superficie exterior. La capa de lípidos la hace impermeable ya que estos poseen grupos no polares o hidrófobos, mientras que las proteínas y los mucopolisacaridos la hacen hidrófila de modo que las soluciones acuosas se adhieren a cada lado de la membrana.

En el *modelo de mosaico líquido* las proteínas y los lípidos se encuentran en "mosaico" en la capa bimolecular de fosfolípidos y colesterol, formando una estructura discontinua con proteínas globulares dentro de la capa doble, dando resistencia estructural a la membrana; con este esquema se promueven reacciones químicas y se facilita el transporte de sustancias a través de la membrana propiciando la separación molecular en las sustancias lipídicas. Las proteínas de la membrana, pueden ser periféricas o integrales.

Las *proteínas periféricas* son solubles en medios acuosos; las *proteínas integrales*, son hidrófobas, solubles en detergentes y solventes orgánicos. Ellas participan en el transporte de iones y de sustancias metabólicas.

A la serie particular de lípidos, proteínas y carbohidratos que existen en una superficie celular determinada les corresponde una variedad determinada de propiedades específicas de dicha célula, así las células tienen lugares diferentes de fijación selectiva donde captan moléculas extracelulares transportándolas por vía enzimática o por pinocitosis.

Las membranas celulares de las células contiguas pueden o no estar separadas entre sí. Cuando están separadas el espacio entre ellas es de 20 nm. Cuando están unidas lo hacen por los siguientes complejos de unión:

1. *Zona Ocludens*. Se fusionan íntimamente las superficies externas, quedando completamente impermeables para delimitar comportamientos adyacentes.
2. *Desmosomas*. Las membranas están separadas pero entre una célula y otra hay elementos proteicos.
3. *Uniones comunicantes*. Existen conductos o poros que comunican a las membranas externas y al citoplasma de células contiguas para intercambiar sustancias.

El *glucocalix* es una cubierta de mucopolisacaridos, ahí se encuentran los grupos sanguíneos debidos a tres genes básicamente A, B, y O de los antígenos de histocompatibilidad y de los receptores para hormonas y enzimas.

Los factores a los cuales les corresponde el tipo de sangre se localizan en la superficie de los glóbulos rojos. La compleja estructura de la membrana se puede observar en la especificidad de dicha membrana durante la asociación celular.

Un elemento importante en la célula son las *mitocondrias*, su tamaño varía entre 0.5 a 1.0 micrómetro de diámetro y de 5 a 10 micrómetros de longitud. Están compuestas por lípidos y proteínas. Tiene gran importancia en el metabolismo energético como la principal fuente de ATP (adenosintrifosfato). De ellas depende la transferencia de electrones para fijar la energía contenida de las oxidaciones de ciclo de Krebs para dar ATP. Tienen un papel importante en la desintegración y la síntesis de carbohidratos, de las grasas y de los aminoácidos, también concentran el calcio y conservan un medio cálcico general dentro del citoplasma.

Las mitocondrias están estructuradas por una membrana unitaria trilaminar compuesta por una membrana externa de superficie lisa permeable al agua y a los iones y una capa interna o matriz con proyección de crestas, o pliegues con forma variable de láminas membranosas tubulares, transversales o vesiculares. Dentro de las crestas se encuentran las enzimas que participan en la fosforilación oxidativa y en el transporte de electrones. La matriz contiene gránulos mitocondriales, formados por cationes bivalentes, ribosomas y cadenas delgadas de DNA. Este DNA es duplicado por la misma mitocondria. Unidas a la matriz se encuentran partículas elementales que contienen una enzima llamada factor de acoplamiento F1 (ATPasa). Además de la duplicación de la mitocondria y la transmisión de información genética. Las mitocondrias también pueden sintetizar su propio RNA, y proteínas. Datos genéticos sugieren que las mitocondrias están bajo control de dos series de genes, los de las mitocondrias y los del núcleo.

El *retículo endoplásmico* (RE), es un sistema en red interconectado por túbulos y cisternas que atraviesan el citoplasma. El *retículo endoplásmico de superficie rugosa* (REr) está cubierto por ribosomas, los cuales participan en la síntesis proteica. El *retículo endoplásmico liso* (REl) no contiene ribosomas, actúa en la biosíntesis de hormonas esteroideas y se encuentra en abundancia. El retículo endoplasmático transporta pasivamente proteínas, lípidos y otras sustancias y contiene enzimas que desempeñan funciones importantes en las cadenas metabólicas.

Los *ribosomas* miden de 15 a 20 nm. de diámetro. Contienen RNA y proteínas, se encuentran unidos a las membranas del REr o libres en el citoplasma. Generalmente se encuentran en grupos llamados polirribosomas sin importar que pertenezcan al REr o estén libres. Los polisomas se encuentran unidos por una cadena de RNA mensajero por lo tanto entre mayor sea la cadena de RNA mensajero mayor es el grupo de ribosomas y más grande es la cadena de polipeptidos que se producen. Los ribosomas libres sintetizan proteínas que la célula utiliza para su replicación y otras actividades. Los ribosomas unidos a las membranas sintetizan proteínas que serán secretadas por la célula y usadas en otra parte del cuerpo. Los ribosomas tienen dos subunidades, la mayor con un coeficiente de sedimentación de 60s y la menor (que se encuentra sobre la primera) de 40s.

El *complejo de Golgi* se compone de tres elementos: 1) cisternas (láminas aplanadas) o sáculos; 2) vesículas y 3) vacuolas.

Las *vesículas* pueden ser lisas o estar cubiertas por filamentos delgados, y participan en los procesos endocíticos. Las vesículas cubiertas se encargan del transporte de proteínas de la membrana entre el RE, el aparato de Golgi y entre la membrana plasmática. Las *vacuolas* contienen productos de secreción

Los *lisosomas* son estructuras pleomorfas, miden de 0.2 a 0.8 décimos de micrómetro. Su función es desdoblarse materiales originados dentro y fuera de las células; se encuentran en todas las células excepto en los eritrocitos. Los lisosomas contienen enzimas hidrolíticas como proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas, fosfolipasas, fosfatasa y sulfatasas. La actividad enzimática es controlada por la membrana que rodea a los lisosomas, permitiendo de manera selectiva la entrada de sustratos dentro de los lisosomas y protegiendo la célula contra la ingestión indiscriminada de sus propias enzimas lisosómicas. Los lisosomas se dividen en primarios y secundarios; los *lisosomas primarios* se forman cuando las enzimas sintetizadas en el RER se empaquetan en el aparato de Golgi. Cuando se fusionan las vacuolas que contienen el material que va a ser digerido (fagosoma) se forma el *lisosoma secundario* que lleva a cabo la digestión. Después de la digestión, las sustancias digestivas se funden a través de la membrana lisosómica y entran al citoplasma. Cuando el lisosoma se inactiva se le llama *cuerpo residual*. Los cuerpos residuales acumulan líquido y después de oxidarse forman lipofuscina; las células neuronales, el tejido cardíaco y el hepático acumulan lipofuscina con la edad. Los lisosomas participan en los mecanismos de defensa celular y en la reposición normal de los componentes y orgánulos celulares. Por otro lado la liberación incontrolada de enzimas ácidas lisosomales puede ocasionar daño en las estructuras celulares y en los cromosomas.

Los *microtúbulos* son una colección de tubos huecos y cilíndricos que no se ramifican, miden 25 nm. de diámetro. Cada microtúbulo consta de 13 filamentos constituidos por tubulina. Los microtúbulos abarcan el citoplasma y el núcleo y pueden unirse y separarse mediante el AMP cíclico e iones de calcio. Constituyen el citoesqueleto manteniendo la forma y el tamaño celular en los movimientos intracitoplasmáticos y de motilidad celular. Durante la división celular participan en los movimientos de los cromosomas (acción que puede ser inhibida por la colchicina durante la metafase). En los cilios, en la cola del espermatozoide y en los flagelos, los microtúbulos aparecen en pares, mientras que en los centriolos y en los cuerpos basales de los cilios aparecen en forma de triplete.

Los *microfilamentos* tienen una estructura de doble hélice, tienen de 6 a 8 nm. de diámetro y contienen actina, miosina y tropomiosina, lo que los hacen contráctiles. Participan en la quimiotaxis y en la quimiotaxis.

Los *centriolos* tienen 0.2 décimos de micrómetro de diámetro y 0.5 décimos de micrómetro de longitud, están constituidos por nueve subunidades formados por tripletes de microtúbulos. Los centriolos se presentan en pares con sus ejes perpendiculares entre sí. Participan en la formación del uso acromático y de los ásteres mitóticos

El *núcleo* puede tener forma alargada o redondeada, generalmente mide de 3 a 25 micrómetros de diámetro. En el núcleo se encuentra el material genético de las células, el ADN. En el núcleo se lleva a cabo la división celular. El núcleo también contiene el RNA de transferencia, el RNA ribosómico y el RNA mensajero, los cuales controlan las actividades de síntesis de los orgánulos

del citoplasma. El núcleo está formado por membrana nuclear y nucleoplasma (carioplasma) que contiene la cromatina nuclear y el nucleolo.

El término *carioplasma* describe las zonas claras del núcleo. Es un material relativamente transparente que contiene cromatina dispersa, gránulos pequeños y proteínas. Es una solución coloidal semilíquida en que está suspendida la cromatina y el nucleolo y sirve como medio para la difusión de metabolitos y macromoléculas mayores.

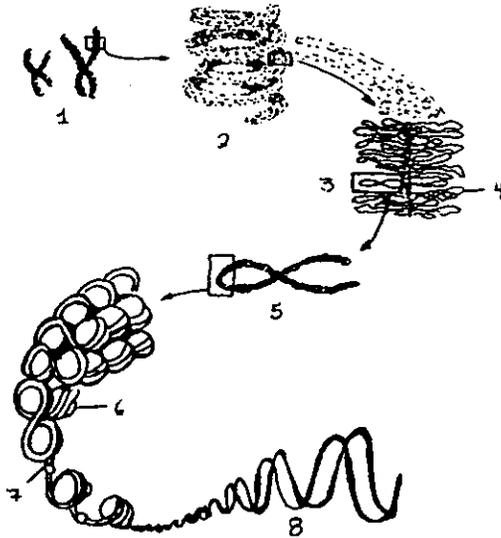
La membrana nuclear consta de dos membranas, cada una formada por una doble capa de líquido separadas por un espacio de 90 nm aproximadamente de ancho, llamada cisterna perinuclear. En la capa interna de la membrana nuclear puede existir una membrana fibrosa a la que se unen acumulos de *cromatina*, material del que están constituidos los *cromosomas* (del griego *chroma*-color y *soma*-cuerpo).

La cromatina contiene DNA y proteínas. Los cromosomas de una célula en división son simples filamentos de cromatina que en diversos lugares de su longitud pueden estar enrollados, plegados o arragados de manera que forman masas condensadas.

Los cromosomas del núcleo en interfase no son visibles. Durante la interfase, la cromatina se presenta en dos formas: *euromatina* o cromatina extendida y *heterocromatina* o cromatina condensada. Esta última forma los centrómeros de los cuales el más importante es el *corpúsculo de Barr* o *cromatina X*, descrito por primera vez por Barr y Bertram en 1949³. En la euromatina, los genes están disponibles para la transcripción del RNA mensajero. La euromatina es electrónicamente pálida y metabólicamente activa.

La microscopía electrónica muestra que la cromatina está formada por cadenas enrolladas de DNA unidas a proteínas básicas (*histonas*). Estas cadenas contienen *nucleosomas*; un nucleosoma consta de un núcleo de histonas en forma de disco más un segmento de DNA que se enrolla alrededor de él. El nucleosoma da a la cromatina el aspecto de un collar de cuentas. A los nucleosomas en serie que se encuentran en una estructura coloidal secundaria de DNA se les llama *solenoides*. La disposición interna de un solenoide es probablemente una fibra de cromatina enrollada en una hélice que contiene seis nucleosomas por vuelta; a esta estructura se le llama *cromatosoma*. Los grandes solenoides son importantes en la condensación de la cromatina en cromosomas durante la mitosis y la meiosis (fig. 1.2).

³ Barr, M.L.; Bertram, E.G.: A Morphological distinction between neurones of the male and female and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature, Londres 163:676,1949.



- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1. Cromosomas humanos | 5. Fibra de cromatina |
| 2. Superespiral dentro de los cromosomas | 6. Nucleosoma: ADN e histona central |
| 3. Espiral dentro del espiral | 7. H1 Histona |
| 4. Cromatina | 8. Doble hélice del ADN |

Fig. 1.2 Niveles de organización cromosómica⁴.

⁴ Raven Johnson.: Understanding Biology. The Mosby Year Book, Inc. Second edition 1991, USA. pp 215.

El *nucleolo* no tiene membrana, está constituido por la unión específica de precursores de ribosomas. El *nucleolo* participa activamente en la síntesis de proteínas. El tamaño del *nucleolo* depende de su actividad, sus diferencias en tamaño se deben a la contracción o expansión del componente granuloso, controlado a nivel de la transcripción genética por los ribosomas. El *nucleolo* consta de 5 a 10% de RNA con el resto de proteína y una pequeña cantidad de DNA; generalmente el *nucleolo* está rodeado por un anillo de cromatina condensada. Esta cromatina está formada por fibras de diámetro promedio de 25 nm. que contiene espirales de DNA libres de proteína y en forma de una doble hélice. Cada *nucleolo* se produce a partir de una región precisa, localizada en un lugar específico de un cromosoma en especial.

Conceptos Básicos de Genética.

Los genes (parte de la célula que transmite la información hereditaria) ocupan sitios definidos en los cromosomas.

El *gen* es la secuencia total de bases en el DNA que especifica la sucesión de aminoácidos en una sola cadena polipeptídica de una molécula de proteína. Los genes ocupan sitios o lugares (*loci*) definidos en los cromosomas, ellos determinan las características estructurales de las células, y por lo tanto, los caracteres físicos y clínicos del individuo a esto se le llama *fenotipo*. Al conjunto de genes de un individuo se le llama *genotipo*. Los genes están ordenados en forma lineal a lo largo de la estructura cromosómica. Aquellos genes que ocupan los mismos lugares en los cromosomas homólogos son llamados *alelos*. (fig. 1.3)

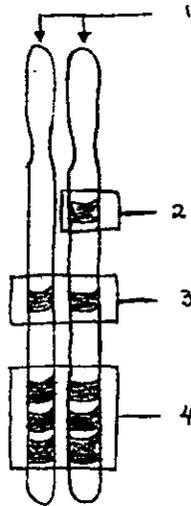
En 1956 Tjio y Levan⁵ demostraron que la especie humana tiene 46 cromosomas. Poco tiempo después Ford y Hammerton encontraron 23 cromosomas en células haploides del testículo humano⁶. Cada célula de un individuo de una especie dada tiene un número estable de cromosomas. Estos existen en pares, siendo el número diferente en las células somáticas que en las células sexuales o gametos.

Como se mencionó anteriormente, en el ser humano existen 46 cromosomas, es decir, 23 pares, este es un *número simple o haploide*; el número de 46 cromosomas es un *número diploide*.

En la fertilización cada gameto del hombre y de la mujer dona 23 cromosomas para que el cigoto tenga 46 cromosomas que están duplicándose y diferenciándose para formar un individuo con 46 cromosomas en sus células somáticas y 23 en sus gametos. Ahora, de los 46 cromosomas o 23 pares 22 son llamados autosomas y un par es llamado gonosoma o cromosoma sexual quedando en la mujer XX y en el hombre XY (46 XX y 46 XY respectivamente).

⁵ Tjio, JH; Levan, A.: The chromosome number in man. Hereditas H2, 1-6. 1956.

⁶ Ford, C.E.; Hammerton, J.L.: The c



1. Cromosomas homólogos
2. Locus génico (lugar donde se encuentra un gen particular en el cromosoma)
3. Par de alelos
4. Tres pares génicos en tres diferentes lugares "loci" en un par de cromosomas homólogos

Fig. 1.3 El material genético se encuentra en los cromosomas homólogos de los cuales uno proviene del padre y el otro de la madre⁷.

⁷ Raven Johnson. Understanding Biology. The Mosby Year Book, Inc. second edition 1991, USA. pp.223.

Cariotipo.

Los cromosomas se observan al microscopio en linfocitos de sangre periférica cultivados o por biopsias de la piel utilizando diferentes técnicas. El análisis cromosómico se realiza durante la profase tardía o durante la metafase.

El término de *cariotipo* se refiere al arreglo en serie de los cromosomas por medio de microfotografías, este arreglo permite contar el número de cromosomas y detectar las alteraciones numéricas y estructurales de estos.

El cariotipo humano se realiza tomando dos parámetros:

- A) Por el tamaño de los cromosomas clasificándolos en grandes, medianos y pequeños y
- B) Por la posición del centrómero, que es la constricción secundaria que mantiene unidas las cromátides:
 - a) Si el centrómero está casi en la parte media, el cromosoma se llama metacéntrico.
 - b) Cuando el centrómero está casi en la parte terminal se llama acrocéntrico.
 - c) Si el centrómero ocupa una posición intermedia, entre las dos posiciones ya señaladas, se llama *submetacéntrico o submediocéntrico*.

Así encontramos:

metacéntricos grandes - No. 1 y 3	pequeños - No. 14 y 20
submetacéntricos	grandes - No. 2, 4 y 5
	medianos - No. 9, 10, 11 y 12
	pequeños - No. 17 y 17
acrocéntricos	medianos - No. 13, 14 y 15
	pequeños - No. 21, 22 y el cromosoma "Y"

Los acrocéntricos con excepción de "Y" tienen el brazo corto que es muy pequeño y es llamado "*satélite*", estos se hacen aparentes porque una pequeña porción de la cromatina que constituye el brazo corto, se comporta como material que no se tiñe con los colorantes empleados y da la impresión de estar fraccionado; los satélites son material genético y constituyen organizadores nucleares.

Con estos parámetros se organiza el cariotipo humano que se divide en 7 grupos, que se clasifican con números romanos del I al VII o con letras mayúsculas de la "A" a la "G":

- I. (A), lo forman los pares mayores: 1, 2 y 3 metacéntrico, submetacéntrico y metacéntrico respectivamente.

- II. (B), incluye 4 y 5 submetacéntricos, se comparan con tenazas de mango corto y brazos largos.
- III. (C), formado por 8 pares en la mujer y 7 1/2 en el hombre, con la siguiente secuencia: 6,X,7,8,9,10,11 y 12 pueden considerarse submetacéntricos medianos excepto el 9 que presenta una constricción secundaria por debajo del centrómero, es decir, en el brazo largo. No es posible individualizarlos.
- IV. (D), está constituido por 3 pares acrocéntricos medianos 13, 14 y 15 que no pueden individualizarse morfológicamente, en ellos se observan los satélites.
- V. (E), incluye 3 pares: el 16 metacéntrico pero de menor tamaño que los acrocéntricos del grupo D, el 17 y 18 son más pequeños que el 16 y más submetacéntricos, y si se pueden individualizar.
- VI. (F), lo forman los pares 19 y 20 que son metacéntricos pequeños que se comparan a puntos de cruz y que no se pueden individualizar.
- VII. (G), constituido por 4 acrocéntricos pequeños, pares 21 y 22 en la mujer. En el hombre se agrega a este grupo el cromosoma "y", este es morfológicamente diferenciable por los siguientes datos:
1. No tiene satélites.
 2. Puede ser grande como un acrocéntrico del grupo D ó más pequeño que el 21 ó 22.
 3. Las cromátides son rectas y menos separadas que las de los cromosomas 21 y 22.
 4. Microscópicamente se ve menos definido⁸.

Frecuentemente la morfología en algunos segmentos de los cromosomas varia, a estas variaciones se les llama *polimorfismos* y aunque pueden no tener repercusión clínica, Salamanca y colaboradores observaron que los polimorfismos pueden asociarse a algunas condiciones patológicas⁹.

Algunos de los polimorfismos mas importantes se refieren a las variaciones en la longitud de los cromosomas en cuanto a sus brazos; al tamaño de los satélites y al numero de estos; y a las constricciones secundarias de los cromosomas.

⁸ González.: Introducción a la Clínica Genética. Editorial Mendez Cervantes 1982, México.

⁹ Salamanca, F.: Citogenética Clínica. Interamericana, primera edición, 1993, México.pp 47.

Bandeo Cromosómico.

Los segmentos cromosómicos se observan perfectamente con las técnicas de bandas, introducida en 1970 por Carperson al impregnar cromosomas humanos con mostaza de quinacrina. Carperson observó en el microscopio de fluorescencia una serie de bandas en cada uno de los cromosomas con características constantes que permiten la identificación individual de cada uno de ellos¹⁰. Así apareció el "Bandeo cromosómico".

El bandeo cromosómico se clasifica de la siguiente manera de acuerdo con la "Conferencia Para Estandarización en Citogenética Humana" (París 1971)¹¹:

- Grupo I, Bandas Q: Comprende los métodos de microscopía de fluorescencia en que se utilizan dos derivados de quinacrina (Q = "Quinacrina")
- Grupo II, Bandas C: Se refiere a la heterocromatina constitutiva que está localizada en las regiones pericéntricas (C = "Heterocromatina Constitutiva").
- Grupo III, Bandas G: Métodos que utilizan colorante de Giemsa y que proporciona bandas semejantes a los del grupo I (G = "Giemsa").
- Grupo IV, Bandas R: Técnicas complementarias al grupo III, con ellas se tiñen las regiones claras que aparecen con los métodos 1 y 3 (R = "Reversa").
- Grupo V, Bandas T: Se observan en los extremos de las cromátides (T = "Terminal").

Las Bandas G simplifican las exigencias técnicas. Las Bandas Q es idóneo cuando se sospechan alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma Y.

Se piensa que el bandeo se debe a proteínas específicas, ya que los tratamientos proteolíticos inducen su aparición. Algunos piensan que las bandas representan secuencias de DNA, particularmente ricas en determinadas bases; así, las bandas "Q" corresponden a segmentos de DNA ricos en adenina y timina, mientras las bandas "R" serían segmentos de DNA ricos en guanina y citocina.

¹⁰ Casperson, T., y col.: Analysis of human metaphase chromosome preparations of leucocytes cultures from peripheral blood. Exp. Cell. Res. 62: 490, 1970.

¹¹ Hammerton, J.L., y col.: Paris Conference (1971). Standardization in Human Cytogenetics. B.D.O.A.S. The National Foundation March of Dimes. Vol. VIII, Num. 7, 1972.

Material Genético. ADN y RNA.

El material hereditario está compuesto por *Ácido desoxirribonucleico* (ADN), el ADN está contenido en el material cromático de la célula y es constante de célula a célula de la misma especie, las células reproductoras, los gametos, el óvulo y el espermatozoide contienen la mitad de esa cantidad. Cuando existe incremento en el conjunto cromosómico de la célula existe aumento proporcional de su contenido de ADN; esto se comprobó en los trabajos sobre transformación bacteriana¹².

Los *ácidos nucleicos* presentan una reacción ácida al suspenderse en el agua y fueron encontrados por primera vez en los núcleos de las células; son moléculas muy grandes formadas por una secuencia de *polinucleótidos*. Estas unidades están constituidas por bases nitrogenadas, azúcares y fosfatos. La unión de una base nitrogenada y un azúcar origina un *nucleosido*. Si al nucleosido se le agrega un fosfato se obtiene un *nucleotido*.

Las bases nitrogenadas y los azúcares varían en el ADN y en el RNA. En el ADN el azúcar es una pentosa que pierde un oxígeno en la posición 2, y por lo tanto se convierte en *desoxirribosa*; las bases nitrogenadas son la adenina, la timina, la citocina y la guanina. En el RNA, la pentosa es una *ribosa* y las bases nitrogenadas son uracilo, citocina y guanina. Las bases nitrogenadas se unen al carbono 1 de las pentosas y los grupos fosfatos se conectan al carbono 5 de estos azúcares.

El nombre de *base nitrogenada* se debe a la reacción alcalina que se produce cuando se les somete a una solución acuosa y por tener átomos de nitrógeno en su estructura cíclica. La adenina y la guanina son del tipo de las *purinas* mientras que la timina, la citocina y el uracilo son del tipo de las *pirimidinas*.

El número total de bases purinicas en el ADN es igual al de las bases pirimídicas ($A+G=T+C$), y el número de adeninas es igual al de timinas ($A=T$), y el de citocinas igual al de guaninas ($C=G$). El modelo de la estructura del ADN debe explicar las funciones esenciales del material hereditario: la duplicación, la transcripción de información de RNA y la dirección de la síntesis proteica.

En 1953 Watson y Click crearon el *modelo de la estructura molecular* del ADN¹³: Se trata de una doble cadena construida como una escalera en espiral, en la cual los peldaños están formados por las uniones entre las 4 bases nitrogenadas, Adenina (A), Timina (T), Citocina (C) y Guanina (G), y los pasamanos por los azúcares (a), y los fosfatos (f) que las va uniendo entre si.

La adenina siempre se une a la timina por medio de dos puentes de hidrógeno ($A=T$), y la citocina se une a la guanina por 3 puentes de hidrógeno ($C=G$), por eso la secuencia de bases de una cadena determina la secuencia de la otra, manteniendo la simetría y el equilibrio de la hélice.

¹² Salamanca, F.: Citogenética Clínica. Interamericana, primera edición, 1993, México. pp 9.

¹³ Salamanca, F.: Citogenética Clínica. Interamericana, primera edición, 1993, México. pp 12.

La secuencia variable de las 4 bases a lo largo de la cadena de ADN es el fundamento de la información genética, con posibles variaciones casi infinitas ya que cada una de nuestras células tiene cerca de 3000 millones de bases nitrogenadas.

Cuando el material hereditario se reproduce la información debe ser transmitida de una generación a otra por el patrón de *replicación semiconservadora* demostrado por el experimento de Meselson y Stahl (fig. 1.4). Ellos demostraron que cuando la célula se divide los cromosomas se duplican provocando que la escalera de ADN se abra en dos por el centro siguiendo el movimiento de una cremallera, de este modo las adeninas se separan de las timinas y las guaninas de las citocinas. Después sobre cada mitad de la escalera se forma una nueva mitad, y las adeninas se unen a las timinas recién formadas, y las guaninas a las nuevas citocinas hasta que quedan formadas dos cadenas de ADN. De este modo la secuencia de bases de una cadena determina la secuencia de la cadena complementaria, para este proceso es necesario ADN polimerasa.

El modelo estructural del ADN también explica el *proceso de transcripción de información*. Para la síntesis de proteínas (que se realiza en el citoplasma) el ADN tiene que pasar primero su información a una molécula intermediaria la cual transporta el mensaje desde el núcleo hasta el citoplasma, esta molécula intermediaria es el ácido ribonucleico mensajero ARNm. Esta molécula es complementaria a una de las cadenas del ADN y en vez de timina lleva Uracilo. Para que se realice la síntesis de ARNm es necesario la enzima ARN polimerasa. El ARNm viaja hasta el RER rugoso donde se encuentran los ribosomas, ahí traduce el código contenido en sus tripletes para poder fabricar las proteínas.

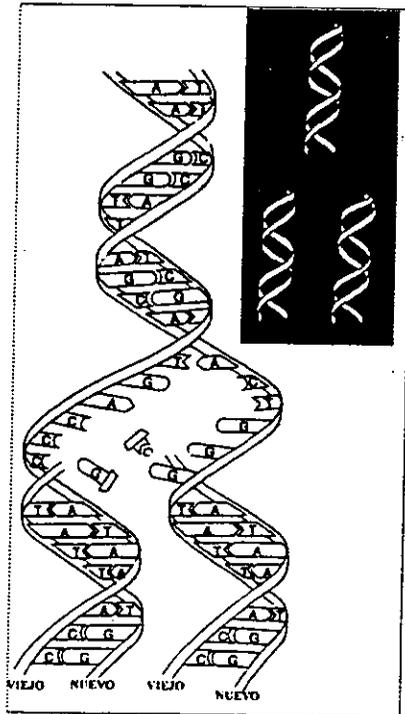


Fig. 1.4 Modelo semiconservador del ADN¹⁴.

¹⁴ Cecie Starr; Ralph Taggart.: Biology, The Unity and Diversity of Life. Wadsworth Publishing Co. 1992, California, USA.

Secuencias del ADN.

Saymur Benzer al comienzo de los 60 definió el *gen funcional o cistrón* como la secuencia de las bases nitrogenadas que determina la estructura primaria de un polipeptido. Esta secuencia de bases es susceptible a cambios o mutaciones, por lo que denominó *mutón* para la porción más pequeña de ADN capaz de sufrir una mutación. Dentro del gen también existen unidades de recombinación llamadas *recón*. El mutón y el recón son también bases nitrogenadas¹⁵.

Britten describió en el genoma secuencias moderadas o repetitivas a las que le llamó *ADN satélite o repetitivo*, estas secuencias (constituidas por 2100 nucleótidos que se repiten hasta un millón de veces en el genoma) poseen un alto contenido de pares de adenina-timina y su localización cromosómica corresponde a la de la heterocromatina constitutiva.

Pierre Chambon en los 80 descubrió 7 regiones en el ADN que no estaban representadas en el ARNm. Las secuencias codificadoras se llamaran exones y las secuencias intercaladas *intrones*. Estas secuencias se encuentran en las células eucarióticas, las secuencias que codifican para una proteína están interrumpidas por secuencias no codificadas que al unirse favorecen la traducción.

Existen segmentos de ADN que participan en la síntesis de proteínas distintas y que se llaman *genes "sobrepuestos" o "traslapados"* y existen proteínas llamadas *multifuncionales* porque por proteólisis enzimática originan proteínas más pequeñas o subproteínas que cumplen diferentes funciones. Por otra parte, existen genes que tienen la propiedad de cambiar de lugar y viajan de un sitio a otro del genoma transportando porciones de secuencias vecinas y son llamados *transposones o secuencias saltatorias* algunos de ellos se relacionan con la síntesis de anticuerpos, otros participan en fenómenos de regulación y pueden relacionarse con la transformación neoplásica.

Código Genético.

Cuando hablamos del *código genético*, hablamos del principio de "un gen una enzima" postulado por George W. Beadle y Edward L. Tatum en 1941. Este principio indica que los genes ejercen su influencia en el metabolismo controlando la síntesis de las proteínas enzimáticas.

En el código genético las combinaciones de 3 bases indican el inicio o el fin en la síntesis de una proteína. Las 3 bases que implican un aminoácido constituyen un *triplete o codón* y algunos aminoácidos tienen varios tripletes que los codifican, de esto resulta que una misma clave dentro del código tiene más de un significado.

Dependiendo del código contenido en los tripletes del ARNm se sintetizan las proteínas en el RER, en este proceso participan el ARN *ribosomal* (ARNr que se encuentra en los ribosomas) y el *ARN de transferencia* (ARNt) que se encarga de transportar los aminoácidos activados al lugar de la síntesis proteica. La activación de los aminoácidos requieren de una enzima ribosómica específica para cada aminoácido y de ATP.

¹⁵ Salamanca, F.: Citogenética Clínica. Interamericana, primera edición, 1993, México. pp 14.

El RNAt por un extremo se une al aminoácido y en el otro presenta un triplete, denominado *anticodón*, el cual es complementario al codón que está en el sitio donde debe quedar ese aminoácido en la proteína que está sintetizando. Esto asegura la traducción correcta de la clave genética. En este proceso los ribosomas se mantienen junto a las moléculas de RNAm formando los polirribosomas o polisomas.

División Celular:

Como hemos mencionado los genes son las unidades encargadas de transmitir los factores hereditarios y se encuentran dentro de los cromosomas en lugares específicos. Los cromosomas se encuentran dentro del núcleo celular, y cada célula tiene un número establecido de cromosomas.

El proceso de división celular que ha mantenido el número de cromosomas constante a partir del cigoto se llama *Mitosis* (del griego *mitos*: hilo y *osis*, estado o condición). Durante la mitosis en el ciclo de división celular una célula da origen a dos células idénticas con igual dotación cromosómica, así cada célula hija creada por la división del núcleo y el citoplasma celular será una célula diploide. Las células diploides contienen dos de cada uno de los cromosomas característicos de las especies, por lo tanto cada célula somática humana que se divide forma dos células hijas con 46 cromosomas.

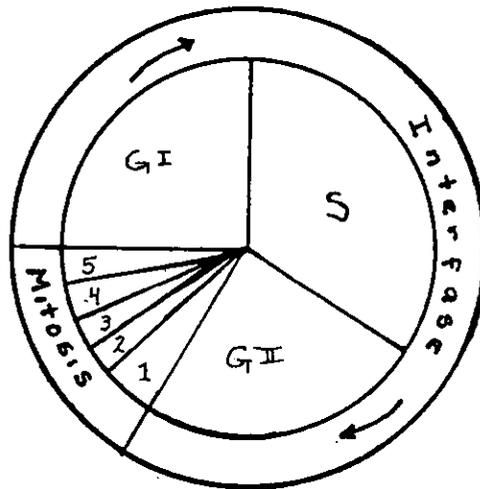
Antes de que se realice la mitosis propiamente dicha, la célula experimenta una etapa que no hace visible la división celular, este es el *periodo de interfase*, en él los cromosomas están alargados formando una fina red dentro del nucleoplasma; en este periodo de interfase se presentan tres etapas que ocurren en forma cíclica. El periodo de interfase ocupa el 95% del ciclo celular ya que la célula incrementa su masa aproximadamente al doble de sus componentes citoplasmáticos y finalmente duplica su ADN. Estas son las etapas de interfase (fig.1.5):

G1: Periodo presintético (Gap 1), Periodo de crecimiento celular antes de que el ADN se duplique. En este periodo cada cromosoma está constituido por una simple cromátide.

S: Periodo sintético (Synthesis), El ADN se duplica. Cada cromosoma se replica produciendo dos cromátides hermanas con idéntico ADN unidas por el centrómero. El centrómero contiene una secuencia de ADN con casi 220 nucleótidos cubiertos por un disco de proteínas llamado cinetocoro (kinetochoro). El centrómero se ubica en un sitio específico del cromosoma, lo que hará que este tenga una característica útil para encontrar su cromosoma homólogo en el cariotipo. Al completarse este periodo los cromosomas replicados continúan completamente extendidos y no son visibles en el microscopio de luz.

G2: Periodo postsintético (Gap 2), Los cromosomas comienzan su proceso de condensación convirtiendo sus cuerpos en una espiral sumamente compacta. Durante este periodo las células

comienzan a organizar el sistema que será utilizado para mover los cromosomas a los polos opuestos de la célula.



G1 La célula crece antes de que el ADN se duplique

S Período en el que se duplica el ADN

G2 Período después de que el ADN se ha duplicado, la célula se prepara para la división

1. Profase

2. Metafase

3. Anafase

4. Telofase

5. Citocinesis

Fig. 1.5 Período de interfase del ciclo celular

Al final de G2 comienzan las fases de la mitosis propiamente dicha, la cual se va a realizar en un tiempo de 1 a 2 horas.

Si se presentan cambios en el medio ambiente que ocasione alteraciones en el medio celular, el ciclo se detiene en G1, -esto se observa especialmente en amibas-. Por otro lado, cualquier error en la duplicación o en la información de los cromosomas puede ocasionar alteraciones. Por lo tanto la división celular debe mantener un control preciso en cada una de sus etapas. Si el ciclo celular se detiene durante el crecimiento tisular, el tejido muere; pero si el ciclo continúa de manera incontrolada en tejidos maduros se presenta cáncer.

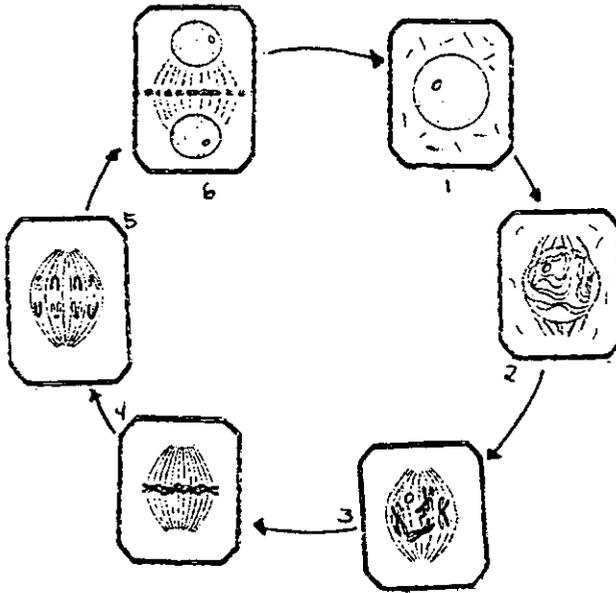
Durante la transición de interfase a mitosis se detiene la formación de nuevas partes celulares y se genera una secuencia de cuatro estadios durante la mitosis: (fig. 1.6)

Profase: Como ya se menciona al final de G2 ya están formadas dos cromátides unidas por el centrómero. En la profase se presenta la condensación y los cromosomas se hacen visibles. Al condensarse los cromosomas se forma el *sistema microtubular* y la envoltura nuclear se rompe; los centriolos están presentes, y los pares se separan y migran a los polos opuestos de la célula formando un eje de microtúbulos llamado *huso acromático*. Más tarde un segundo grupo de microtúbulos crece fuera de los centrómeros de los cromosomas hacia los polos de los husos. Dos de los microtúbulos secundarios se extienden en dirección opuesta a cada uno de los cromosomas, conectando el cinetocoro de cada una de las cromátides hermanas a los dos polos del huso. Ya que los microtúbulos se extienden hacia cada polo se unen a cada lado del centrómero con el objeto de unir cada cromátide hermana a cada uno de los polos.

Metafase. Comienza cuando los cromosomas, cada uno con un par de cromátides, se alinean en el centro celular equidistante a los polos. En el microscopio de luz los cromosomas se observan perpendicularmente al eje del huso, y se puede pensar que se encuentran atravesando un círculo imaginario llamado *plato metafísico*; cada cromátide hermana tiene un cinetocoro al cuál se unen uno o más microtúbulos. Al final de la metafase cada centrómero se divide en dos, liberándose de las cromátides hermanas para separarse de los polos del huso en el siguiente estadio. (fig. 1.7)

Anafase. En este estadio los cromosomas hijos se mueven rápidamente hacia los polos opuestos. Este es el periodo mas corto de la mitosis. Simultaneamente se presentan dos tipos de movimiento cada uno dirigido por los microtúbulos:

1. Los polos se separan, las fibras del huso microtubular se van deslizando ya que los dos miembros de cada par microtubular está físicamente anclado a los polos opuestos, su desplazamiento ocasiona la separación de los polos y por lo tanto de los cromosomas. El deslizamiento microtubular se realiza gracias al adenosintrifosfato (ATP) ya que dirige estos cambios al formar puentes proteínicos entre los microtubulos.

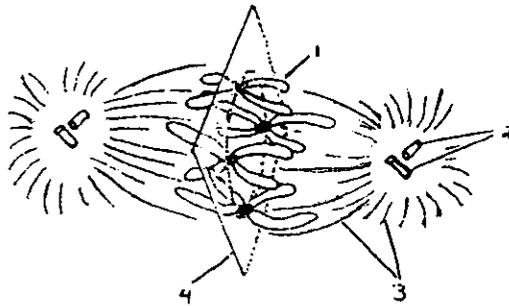


- 1. Interfase
- 2. Profase
- 3. Metafase
- 4. Anafase
- 5. Telofase

- 1. Cromosoma
- 2. Centriolos
- 3. Husos
- 4. Platometafísico

Fig. 1.6 Mitosis.

Fig. 1.7 Plato metafísico¹⁶.



¹⁶ Raven, Johnson.: Understanding Biology. The Mosby Year Book, Inc. second edition 1991, USA:

2. Los centrómeros se mueven hacia los polos. Los microtúbulos unidos a los centrómeros se acortan, las subunidades de tubulina se mueven constantemente de las terminaciones polares de los microtúbulos por el centro de organización. Durante el movimiento de la tubulina se crea el proceso de desensamblaje de cromosomas provocando que la información microtubular sea menor y por lo tanto que los cromosomas se acerquen más a los polos de la célula.

Telofase. El aparato fibroso se desensambla con los microtúbulos convertidos en monómeros de tubulina, los cuales serán utilizados por una nueva célula. La envoltura nuclear se forma alrededor de cada grupo de cromosomas mientras que comienzan a extenderse nuevamente para que los genes cumplan su función.

El proceso por el cual el número cromosómico se reduce a la mitad se denomina *Meiosis* (del griego *meios*, mitad y *osis*, estado o condición).

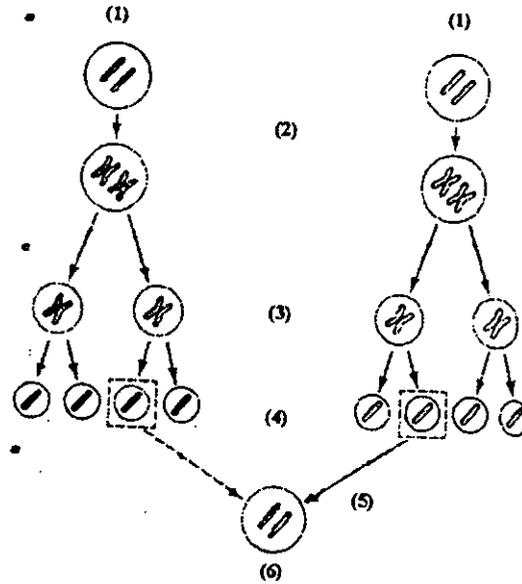
Recordemos una vez más que para que se completen los 46 cromosomas en el individuo, el padre debe donar 23 y la madre 23, de los 23 pares 22 son comunes al hombre y a la mujer, estos son llamados *autosomas*; el par restante es el de los *gonosomas* o *cromosomas sexuales* y son XX en la mujer y XY en el hombre. Los cromosomas que forman cada par se llaman *cromosomas homólogos* y los genes que ocupan los mismo lugares en los cromosomas homólogos se llaman *alelos*.

La variabilidad del material genético que ocurre durante la meiosis es el principal factor que hace posible la evolución de los organismos eucarióticos en toda su increíble diversidad. Gracias a la reproducción sexual los organismos generan la variabilidad genética ya que la mayoría de los organismos tiene más de un cromosoma. La especie humana tiene 23 pares de cromosomas homólogos. Cada gameto recibe una de las dos copias de cada uno de estos 23 diferentes cromosomas sin importar cual de los homólogos sea el donado. Cada uno de los 23 cromosomas realizará el proceso de meiosis independientemente de los otros, de este modo existen 2²³ (más de ocho millones) posibilidades diferentes para cada tipo de gameto, que puede ser producido y ninguno de ellos son semejantes.

Ya que el cigoto es creado por la fusión de dos gametos, la fertilización cuadruplica el número de posibilidades (8 millones x 8 millones = 64 trillones) de variabilidad, creando una combinación de 23 cromosomas que posiblemente jamás se presentará nuevamente. (fig. 1.8)

El intercambio que resulta de el entrecruzamiento entre los brazos de los cromosomas homólogos incrementa las posibilidades de la variabilidad cromosómica. Por lo tanto, la reproducción sexual aumenta la variabilidad genética gracias a la combinación independiente de cromosomas, a la fertilización y al entrecruzamiento.

La meiosis se lleva a cabo únicamente en las células germinales y se lleva a cabo en dos etapas. Durante la meiosis los cromosomas homólogos realizan movimientos específicos de entrecruzamiento y recombinación entre sus segmentos para crear diferentes combinaciones entre los cromosomas:

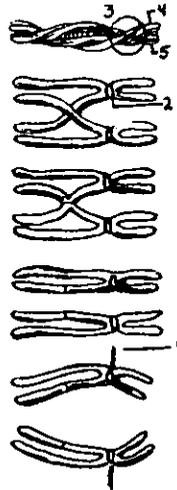


1. Cálculo germinal
2. Cada cromosoma se duplica durante la interfase
3. Separación de los homólogos
4. Separación de las hermanas cromátides
5. Número de diploide en la fertilización
6. Cigoto

Fig. 1.8 Reducción del número diploide durante la meiosis¹⁷.

¹⁷ Cecie Starr; Ralph Taggart.: Biology, The Unity and Diversity of Life. Wadsworth Publishing Co. 1992, California, USA:

1. En la etapa temprana del primer estadio de la mitosis, los cromosomas homólogos se aparean. Cada cromosoma se ha replicado durante el periodo "S" que precede la división celular y ahora consiste en dos cromátides hermanas que se unen en un solo centrómero. Por lo tanto cuando los cromosomas se aparean durante la meiosis hay cuatro cromátides unidas. Mientras estas cuatro cromátides estén juntas van a intercambiar porciones de fibras de ADN en un proceso llamado *entrecruzamiento* (fig.1.9). Si el intercambio se efectúa entre cromátides de diferentes homólogos, los dos homólogos estarán sujetos, formando así, un par de cromosomas que se separarán mas tarde en la meiosis. Cuando los dos homólogos se separen, habrán cambiado su material genético.
2. La segunda división meiotica es idéntica a la división mitótica excepto que los cromosomas no se replican entre las dos divisiones. Los dos estadios de la meiosis son llamados meiosis I y meiosis II, primera y segunda división meiótica. Solo la primera es precedida de la duplicación de los cromosomas y ambas meiosis se subdividen en profase, metafase, anafase y telofase.



1. Huso
2. Centrómero
3. El círculo indica el lugar donde los cromosomas se aparean.
4. Hermanas cromátides de un cromosoma.
5. Hermanas cromátides de su homólogo

Fig. 1.9 El entrecruzamiento ocurre cuando el par de cromosomas intercambia sus brazos¹⁸.

¹⁸ Raven Johnson.: Understanding Biology. The Mosby Year Book, Inc. second edition 1991, USA.

La profase I se divide a su vez en cinco etapas sucesivas lo que la hace mas larga y compleja:

- Leptoteno*, los cromosomas aparecen como finos filamentos, cada fibra cromosómica consiste en dos hermanas cromátides unidas por sus centrómeros. Los dos cromosomas homólogos se alinean.
- Cigoteno*, los cromosomas homólogos alineados o sinapsados forman los *cromosomas bivalentes* por la formación del *complejo sinaptonemal*, constituido por tres elementos electrodenso, uno central y dos laterales llamados *sinaptoneros*. Los elementos transversos interconectan el central con los laterales. Este enrejado proteínico y de ARN permanece entre las cromátides de cada par de cromosomas homólogos manteniendo las cromátides en íntima relación, dentro del complejo, el ADN desdobra cada cromátide desenrollandola y cada fibra de ADN se aparea con la fibra complementaria del otro cromosoma homologo. Cada enrejado esta compuesto por ocho filamentos de ADN: dos por cada molécula de ADN desdoblada por dos cromátides hermanas por cromosoma homólogo por dos homólogos.
- Paquiteno*, en esta fase ocurre el entrecruzamiento, cada ADN se intercambia entre los dos cromosomas homólogos. Una vez que el entrecruzamiento se completa el enrejado se rompe, la envoltura nuclear se disuelve y las cromátides comienzan a moverse.
- Diploteno*, los bivalentes se separan y quedan unidos en determinados puntos, llamados *quiasmas* (del griego *quiasma*, cruce), e implican el intercambio del material genético o entrecruzamiento. Este mecanismo permite que cada cromosoma de un gameto de un individuo pueda llevar genes de ambos de sus progenitores lográndose la variabilidad genética. Durante este estadio, los quiasmas se mueven hacia los extremos del cromosoma, a esto se le llama terminalización de los quiasmas.
- Diacinesis*, los cromosomas se contraen más y los quiasmas se desplazan completamente hacia los extremos.

Metafase I, los cromosomas homólogos se alinean en el plano ecuatorial.

Anafase I, los cromosomas homólogos se mueven hacia los polos opuestos.

Telofase I, los cromosomas individuales se juntan en los dos polos.

Después de la telofase se presenta un periodo intercinético y después de este comienza la meiosis II la cuál no requiere síntesis de ADN.

Profase II, los cromosomas se recondensan y se mueven a los polos opuestos.

Metafase II, los cromosomas se colocan en el plano ecuatorial de la célula.

Anafase II, se divide longitudinalmente el centrómero.

Telofase II, se completa la migración hacia los polos.

Al terminar la meiosis la célula tiene cuatro células hijas, dos de la meiosis I y dos de la meiosis II, cada una con 23 cromosomas, y funcionan directamente como gametos.

MORFOGÉNESIS

Toda la información genética que guía la morfogénesis y la función en el individuo se encuentra dentro del cigoto. Después de las primeras divisiones celulares, comienza la diferenciación por la activación o inactivación de genes específicos, permitiendo que las células realicen sus diversos papeles. Este proceso está programado en tiempo y secuencia con un diminuto margen de error, especialmente en la morfogénesis temprana.

Por la migración celular se va a realizar el desarrollo de diferentes estructuras. Todo comienza al moverse la yema del saco endodérmico de la célula germinal hacia el puente mesonéfrico, donde interactúan con otras células para formar la gónada.

El tamaño y la forma de las estructuras depende del control y de los niveles de división celular, mientras que el desarrollo de las estructuras depende de la afinidad celular para alcanzar la longitud o el tamaño heredado en función y dependencia de otros factores externos o bien de factores hormonales.

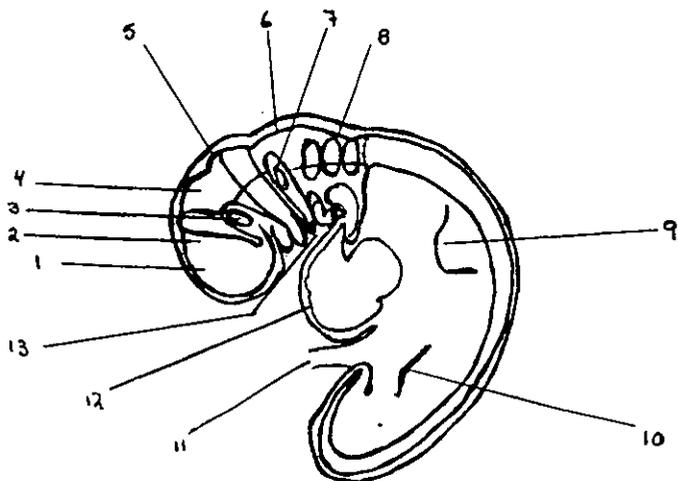
1. Estadios de la morfología general normal.

La primera semana se caracteriza por la repetida división celular la cual depende del citoplasma del huevo para sus necesidades metabólicas. Del séptimo al octavo día, la zona pelúcida se pierde y la capa superficial del trofoblasto invade el endometrio y forma la placenta primaria, su destino será nutrir y permitir que la vía del embarazo mantenga su función endocrina. Mientras tanto, una capa relativamente pequeña de células se convierte en un disco bilaminar de ectodermo y endodermo cada uno con su propia cavidad de fluidos, el saco amniótico y la yema respectivamente (tabla No. 1, estadios II y IV)¹⁹.

Al término de la segunda semana se desarrolla el nodo de Hensen del ectodermo y por detrás una banda de forma primitiva. Ahora el embrión presenta un eje. Las células migran hacia delante del nodo de Hensen entre el ectodermo y el endodermo para formar el notocordio, el cual proveerá de forma temporal el soporte axial del embrión e influirá en la morfogénesis adyacente. Las células del ectodermo migran a través del nodo de Hensen y la banda primitiva hacia áreas específicas entre el ectodermo y el endodermo convirtiéndose en mesodermo. Uno de los primeros derivados del mesodermo es el sistema circulatorio (tabla No. 2.1, estadios V y IX).

Día 17 a 18. Las células mesoblásticas migran del ectodermo a través del nodo de Hensen y la banda primitiva a áreas específicas entre el ectodermo y endodermo para formar el mesodermo anterior al nodo de Hensen. El notocordio se desarrolla dando un soporte axial permitiendo el desarrollo de la placa neural (fig. 2.1).

¹⁹ Smith, David W.: Recognizable patterns of human malformation: Genetic, Embriology and Clinical aspects. WB Saunders Company. second edition 1976, Toronto.



- | | |
|-------------------|-------------------------------|
| 1. Telencéfalo | 8. Somitas occipitales |
| 2. Diencefalo | 9. Yema del miembro superior |
| 3. Plácoda óptica | 10. Yema del miembro inferior |
| 4. Mesencéfalo | 11. Cordón umbilical |
| 5. Metencéfalo | 12. Corazón |
| 6. Miencéfalo | 13. Arcos branquiales |
| 7. Plácoda óptica | |

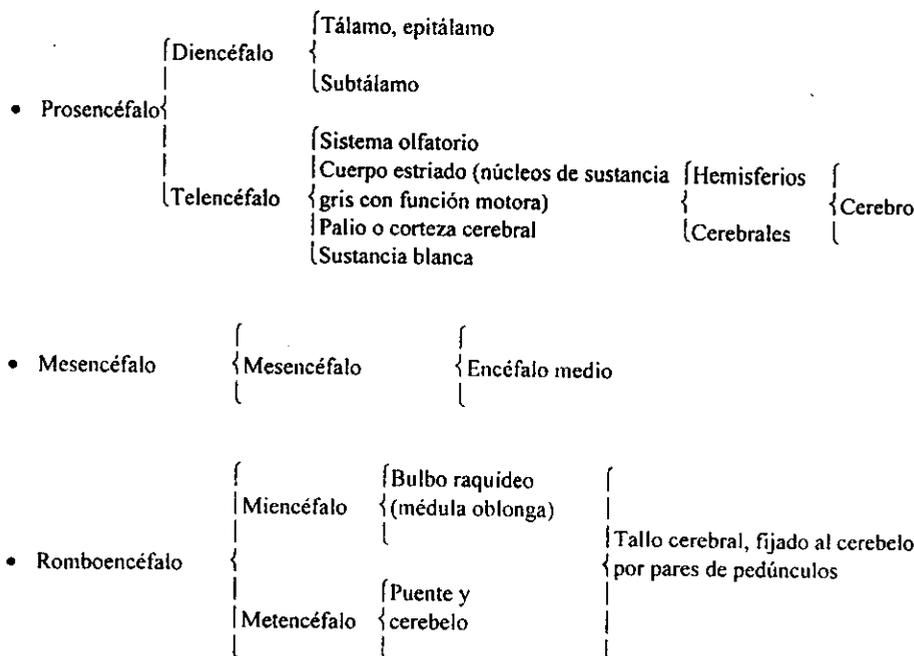
Fig. 2.1 Origen y movimiento migratorio del ectomesénquima de la cresta neural²⁰.

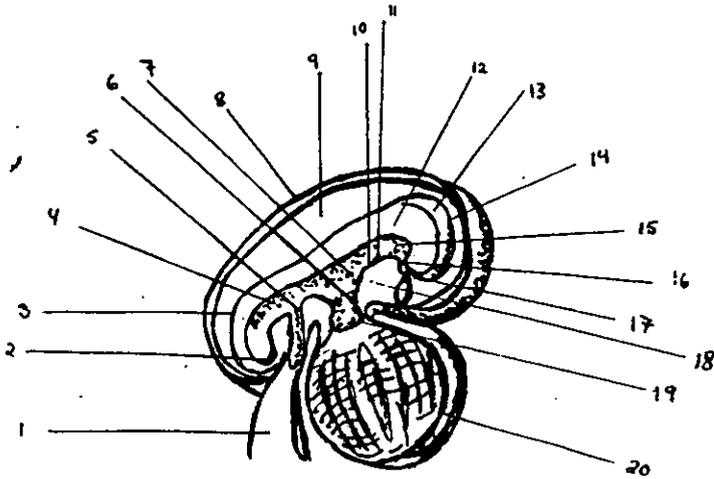
²⁰ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wrght. fourth edition 1989, Great Britain , University Press Cambridge. pp 23.

Durante la tercera semana el corazón comienza a desarrollarse, los canales vasculares se forman 'in situ' y las células sanguíneas son producidas en la yema. Al final de la tercera semana el corazón late, el surco neural se forma anteriormente al nodo de Hensen, el mesodermo paraxial comienza a segmentarse en somitas, la región anterior y posterior se enroscan y las bolsas del extremo cefálico y posterior se diferencian. En este periodo se presenta la organogénesis mayor, la cual se relaciona con las estructuras individuales (fig. 2.2).

Edad días	Longitud mm.	Estadio	S.N.C.	Otros
4		III		Blastocitos Primarios con masas de células internas y cavidades dentro de la cavidad uterina (58 células)
8	.1	IV		Implantación invasión trofoblástica disco embriogénico con endoblasto y ectoblasto.
12	.2	V		Saco amniótico temprano mesoblasto extraembriogénico. angioblasto gonadotropina coriónica.
19	1	IX	Alargamiento de la placa neural anterior	Banda primitiva nodo de Hensen notocordio placa precordial células sanguíneas en la yema

Tabla No. 1, Primeras etapas en la morfogénesis.





- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. Tallo conector | 11. Tiroides |
| 2. Membrana de la cloaca | 12. Mesodermo |
| 3. Flexión caudal | 13. Ectodermo |
| 4. Intestino posterior | 14. Flexión cefálica |
| 5. Alantoides | 15. Faringe |
| 6. Hígado | 16. Membrana orofaríngea |
| 7. Endodermo intestinal | 17. Estomodeo |
| 8. Borde amniótico | 18. Septum transversum |
| 9. Cavidad amniótica | 19. Tallo del vitelo |
| 10. Pulmones | 20. Saco |

Fig. 2.2 Corte longitudinal de un embrión de 4 semanas.²¹

²¹ Sperber, Geoffrey H.: *Craniofacial embryology*. Wright, fourth edition 1989. Great Britain, University Press Cambridge. pp 24.

II. Morfogénesis de la cabeza.

La morfogénesis de las estructuras faciales y de la cabeza en su totalidad, se realiza por una cadena de procesos inductivos; siguiendo las reglas del desarrollo que involucran el proceso morfogénético.

El desarrollo de la cabeza comienza cuando el tubo neural se cierra. Los arcos faríngeos se hacen visibles durante la cuarta semana embrionaria. La cara, la cavidad oral y el paladar se desarrollan entre la 4ª y la 10ª semana. En esas 7 semanas dos de los tres centros de crecimiento estimulan el desarrollo de la cabeza y la cara:

1. *El centro prosencefálico* deriva del mesodermo precordial, migra de la banda primitiva para colocarse en el extremo de la notocorda por debajo del prosencefalo, este centro es responsable del desarrollo del lóbulo frontal del cerebro, de la bóveda craneofrontal, del dorso de la nariz y de la parte central del labio superior, de la premaxila y de la región frontonasal, también, se relaciona con la vista y el aparato interno del oído.
2. *El centro romboencefálico* forma la parte posterior de la cabeza así como las áreas laterales y el tercio inferior de la cara e incluye el oído medio y parte del externo.
3. *El centro diencefálico* comienza en la silla turca y cubre la región de los ojos al ala de la nariz hasta el philtrum; este es la depresión medial que se encuentra sobre la superficie del labio superior inmediatamente por debajo del tabique nasal. El philtrum es la única seña que queda del borde diencefálico durante toda la vida, y que no presenta cambios constantes durante el desarrollo de la cabeza y el cuello. Este último se va a desarrollar por el crecimiento romboencefálico y espinocaudal los cuales se traslapan.

a) Organización del cerebro y la cabeza:

El prosencefalo debe distinguirse del mesencefalo y el romboencefalo a los 20 días después de la concepción, pero solo se diferencia el diencefalo. El desarrollo del telencefalo comienza como una estructura impar y central e incluye los hemisferios y la evaginación de los bulbos olfatorios y de los nervios ópticos, cualquier alteración en estas divisiones cerebrales puede provocar holoprosencefalia o anencefalia influyendo en el desarrollo facial. El cierre de las hendiduras neurales va a provocar el crecimiento del área de la cabeza en el día 23 aproximadamente. La prolongación coincide con el pliegue anterior mesencefálico que comienza en el día 23 a 127° inclinándose hacia el ángulo derecho a 89° hacia el día 28 y alcanzando 53° a los 31 días aproximadamente. Cuando el conducto anterior neural se cierra a los 24 días después de la concepción el surco óptico se transforma en vesículas ópticas, las cuales se separan y se sitúan lateralmente. La separación incompleta de estas estructuras provoca ciclópia e impide el desarrollo normal de la región media de la cara. Cabe mencionar que a la mitad de la segunda

semana embrionaria la cabeza tiene el tamaño de la cabeza de un cerillo, por ejemplo, la distancia máxima entre la ceja y la barbilla es de 2 mm. aproximadamente. En el 71/2 mes de desarrollo prenatal el cráneo incrementa su tamaño en un 20% y después de nacer un 3%. Los primeros años de vida son muy importantes por el decremento en el rango de crecimiento. Y la relación de la cabeza con el cuerpo también cambia de manera drástica ya que durante el tercer mes embrionario la cabeza es tan grande como el tronco (tabla No. 2, estadios X y XII).

Edad días	Long mm	Estadio	S.N.C.	Ojo	Oído	Cara
23	2	X Somitas Tempranos	Fusión parcial de los pliegues neurales	Evaginación óptica	Plácoda óptica	Arcos mandibular e hioideo
28	4	XII 21 - 29 Somitas	Cierre del tubo neural romboencéfalo mesencéfalo y prosencéfalo gánglios V, VII, VIII, X	copa óptica	Invaginación óptica	fusión del arco mandibular

Tabla No. 2, etapas en que se desarrolla el cerebro y la cabeza.

b) Desarrollo de la cara.

El desarrollo oral del embrión deriva de la placa precordial en el día catorce del desarrollo, poco después de que la capa del germen mesodérmico aparece. La placa precordial forma el polo craneal del disco embrionario para formar la membrana orofaríngea, aquí se va unir el ectodermo que forma la mucosa bucal y el endodermo que forma la mucosa de la faringe, la cual es la parte más superior del intestino anterior. La membrana orofaríngea, también delimita el sitio donde se forma el estomodeo centro de desarrollo de la cara.

Región Facial.

A los 28 días después de la concepción el mesodermo de la cara está concentrado prácticamente en la porción ventral del cerebro, avanzando entre las estructuras ópticas y contribuyendo a su separación. De los arcos faríngeos, el primero aparece a los 23 días, dominando la región facial y modificándose constantemente hasta el día 41 después de la concepción. De este modo, el desarrollo temprano de la cabeza no dura más de 2 semanas. Su característica principal es la transformación de las partes de los arcos faríngeos en prominencias faciales. El arco mandibular se involucra directamente con la parte dorso craneal, la cual se identifica como prominencia maxilar en el día 28. La fosa nasal primaria tiene una configuración triangular, su base está formada por la prominencia nasal lateral y media, las cuales están comunicadas por su parte inferior dentro de la fosa nasal. La prominencia maxilar crece hacia delante y se comunica con la prominencia nasal desde afuera. El surco nasolagrimal separa la prominencia maxilar y la

prominencia lateral. En la unión de las 3 prominencias hay una línea límite caracterizada por células muertas y por células epidermales (macrófagos), 33 días después de la concepción, la prominencia maxilar hace contacto con la porción más saliente de la prominencia nasal media, el proceso globular. El progreso de la prominencia facial se realiza el día 42 aproximadamente.

La cara deriva de cinco prominencias, dos pares y una impar, que circundan al estomodeo.

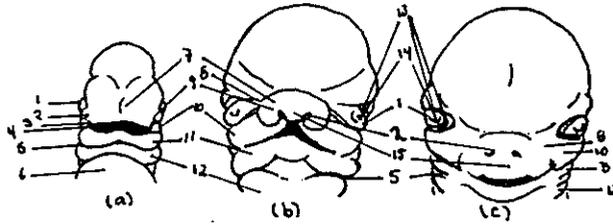
Las prominencias son (fig. 2.3):

1. Frontonasal.
2. Maxilar.
3. Mandibular.

Las prominencias maxilar y mandibular derivan de los arcos branquiales (que su vez derivan de la cresta neural). La prominencia frontonasal rodea el prosencéfalo del que surge el divertículo óptico lateral para formar los ojos. La porción frontal de la prominencia entre los ojos forma la frente; de los extremos inferolaterales emergen las plácodas olfatorias (ectodermo nasal). Estas placodas inducidas por los nervios olfatorios van a invaginarse por la elevación de las prominencias medial y lateral las cuales rodean las fosetas nasales precursoras de las narinas.

La unión de las prominencias faciales se realiza de dos formas:

1. Por la fusión de las mismas prominencias y,
2. Por la fusión del componente central maxilonasal.



- a) 5 semanas
- b) 6 semanas
- c) 7 semanas

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1. Cristalino | 9. Prominencia nasal lateral |
| 2. Depresión nasal | 10. Prominencia maxilar |
| 3. Prominencia nasal media | 11. Prominencia mandibular |
| 4. Estomodeo | 12. Arco hioideo |
| 5. Primer arco branquial | 13. Párpados en desarrollo |
| 6. Protuberancia cardiaca | 14. Cornea |
| 7. Prominencia frontonasal | 15. Prominencia globular |
| 8. Pliegue opticonasal | |

Fig. 2.3 Descripción esquemática de la formación facial²².

²² Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp 33.

La unión de las prominencias nasal media con la nasal lateral y la maxilar requiere de la desintegración del epitelio de contacto (ala nasal), permitiendo así que se mezclen las células mesenquimatosas subyacentes. Cualquier falla en la desintegración normal del epitelio de contacto por células muertas o por transformación mesenquimatosa va a causar hendidura del labio superior y del paladar por la falta de unión del mesénquima maxilar y nasal medio. Por consiguiente, la fusión de las prominencias nasal media y maxilar se realizan por la continuidad del maxilar y del labio y por la separación de las depresiones nasales del estomodeo. Por la unión de las prominencia nasal media se forma el tubérculo medio, y el philtrum del labio superior. En el segmento intermaxilar (premaxila) se van a desarrollar los 4 incisivos superiores. Este segmento se forma del paladar primario, que inicialmente es una amplia separación de la proyección interna de las prominencias. La hendidura bilateral que resulta de la falta de fusión de las prominencias nasal media y maxilar provoca un "prosbosis" que emerge de la prominencia nasal media.

La mandíbula y el labio inferior se forman por la unión de la línea media en las prominencias mandibulares y son las primeras estructuras de la cara que quedan completamente formadas, la unión lateral de las prominencias maxilar y mandibular va a formar las comisuras labiales. No todas las regiones de la cara crecen al mismo tiempo, durante el desarrollo temprano. Existe una constancia relativa en la región central (entre los ojos), en comparación con el resto de la cara. De la 5ª a la 9ª semana se presenta una reducción en la distancia interocular, pero el alargamiento y la consolidación de los otros primordios cambia las características de la cara por su desarrollo.

En el cerebro anterior se encuentran los surcos ópticos de ellos se forman las vesículas ópticas, las cuales van a mantener medialmente sus conexiones diencefálicas (tallos ópticos) y van a inducir lateralmente las placodas ópticas a los lados de la futura cara. La invaginación de las placodas ópticas junto con la formación de las vesículas ópticas crean los globos oculares. La medialización de los ojos se debe al crecimiento de los hemisferios cerebrales y a la ampliación de la cabeza. La migración de los ojos ocurre entre la 5ª y la 9ª semana hasta llegar a un ángulo postnatal de 68°.

A las ocho semanas de vida fetal, se forma un pliegue de tejido ectodérmico, sobre los ojos formando los párpados, estos se mantiene unidos hasta el 7º mes intraúterino, después se abren por la acción del músculo ya formado.

Oído.

El oído interno se forma por la inducción de células ectodérmicas que se elongan formando la plácoda otica. La plácoda se invagina dentro de una fosita que se cierra, formando una vesícula y así formar el oído interno.

El oído externo, se desarrolla de la región del cuello, presentándose como seis prominencias auriculares, rodeando el primer surco branquial que forma el meato acústico externo. El oído medio tiene origen en el primer saco faríngeo.

El oído externo, se forma al rededor del primer surco branquial del cual depende que se convierta en meato acústico externo, inicialmente se localiza en la región mandibular cervical. La aurícula se desarrolla de una serie de seis prominencias que rodean el área dorsal del primer surco branquial, tres de las prominencias se desarrollan del arco mandibular y las otras tres del arco hioideo (1ª y 2ª áreas respectivamente). Al rededor de la 8ª semana se va a realizar el crecimiento diferencial y la fusión de estas prominencias, dando la forma característica a la aurícula. La aurícula y el meato acústico externo se mueven cranealmente y hacia el 4º mes alcanzan su posición normal. El cartílago elástico se diferencia en mesénquima alrededor del meato acústico externo (fig. 2.4).

El anillo timpánico del hueso temporal forma el límite de la membrana timpánica, esta membrana aísla el meato acústico del oído medio. Al nacer el meato acústico externo es superficial, por lo tanto, el anillo timpánico y la membrana timpánica también se localizan superficialmente, ambos el anillo y la membrana están en posición oblicua en el neonato (fig. 2.5).

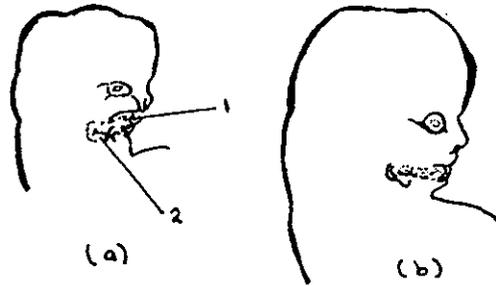
Nariz.

El ala nasal consiste de dos capas:

Dentro del conducto nasal, la prominencia nasal y la prominencia media que entran en contacto y se unen hacia el lado oral, sin embargo, esta unión es formada por las prominencias nasal media y maxilar. Así, el piso primario de la nariz a región maxilar tiene un doble fondo. La membrana coanal también tiene dos capas. Las superficies libres de células epiteliales de las prominencias nasal y maxilar son diferentes en tamaño y forma, se encuentran en la "zona de profusión" con diferenciación epitelial (tabla No. 3, XIV y XVI).

Edad días	Long mm	Estadio	S.N.C.	Ojo	Oído	Cara	Otros
34	7	XIV	Placa cerebral y pliegue cervical y mesencefálico	Invaginación del cristalino	Vesícula ótica	Placodas olfatorias	
38	11	XVI	Pliegue pontino-dorsal lámina evaginación cerebral e Hipófisis neural	Desprendimiento del cristalino y pigmentación de la retina	saco endolinfático meato auditivo externo depresión tubo timpánico	Tumefacción nasal	Corteza adrenal (del epitelio colérico) invadida por células simpáticas-medulares sacos linfáticos yugulares

Tabla No. 3, formación de la región facial.



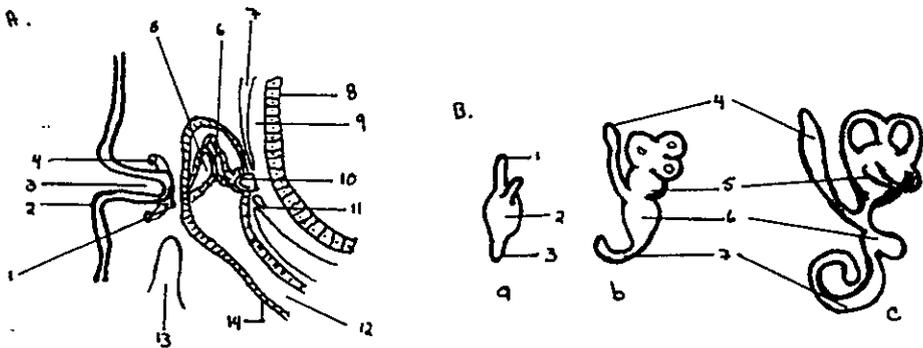
- a) 6 semanas
- b) 7 semanas

Primer arco branquial - Arco mandibular y prominencias auriculares

Segundo arco branquial - Arco hioideo y prominencias auriculares

Fig. 2.4 El desarrollo auricular es apartir de los dos primeros arcos branquiales.²³

²³ Sperber Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wrght, fourth edition 1989, Great Britain , University Press Cambrige. pp 208.



A) Desarrollo a la 5ª semana del oído externo (aurícula y meato acústico externo) el cual se forma al rededor del primer surco branquial. El oído medio se desarrolla del primer saco faringeo y los huesecillos martillo y yunque del primer arco y el estribo del segundo arco. El oído interno se desarrolla de la vesícula ótica.

- | | |
|----------------------------------|---|
| 1. Membrana timpánica | 8. Epitelio de la vesícula ótica |
| 2. Prominencia Auricular | 9. Espacio perilinfático |
| 3. Meato acústico externo | 10. Estribo |
| 4. Anillo timpánico | 11. Ventana coclear |
| 5. Martillo | 12. Tubo faringotimpánico |
| 6. Yunque | 13. Cartilago de Meckel |
| 7. Cartilago de la cápsula ótica | 14. Capa endodérmica del primer saco faringeo |

B) Desarrollo del oído interno a partir de la vesícula ótica: a) 5 semanas b) 6 semanas c) 7 semanas

- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| 1. Apéndice endolinfático | 5. Utriculo |
| 2. Vesícula ótica | 6. Sáculo |
| 3. Apéndice coclear | 7. Coclea |
| 4. Conducto endolinfático | 8. Canales semicirculares |

Fig. 2.5 Desarrollo del Oído²⁴.

²⁴ Sperber Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wrght, fourth edition 1989, Great Britain , University Press Cambrige. pp 212.

El surco palatino va seguido del ala nasal al redor del futuro labio superior dentro de la cavidad oral, separando el principio de las prominencias del paladar secundario. Las prominencias del paladar secundario, por lo tanto, derivan de la prominencia maxilar.

Al redor del día 43 los restos de los surcos faciales se han fundido. Las aletas nasales degeneran primero en la región frontal (futuro labio superior) y son desplazadas por el mesodermo. Así las aletas nasales son elongadas dorsalmente. Por este proceso la coana primaria se amplía y se mueve dorsalmente (tabla No. 4, estadios No. XVIII, XX y XXII).

c) Formación del paladar y el septum nasal.

En la región premaxilar, existe una región o proceso palatino especial el cual puede verse dentro de la superficie oral. El proceso se encuentra paralelamente alineado al surco palatino primario y coincide directamente con el borde anterior de las prominencias palatinas secundarias.

En la formación palatina existe una integración mesodermo-epitelial con alta precisión en tiempo y restricción local. El epitelio superficial, está diferenciado por inducción mesodérmica en el componente del epitelio oral y nasal y del epitelio del puente medio.

Las conchas nasales, van rotando de posición y se van alargando y prolongando hasta acercarse. Los movimientos se realizan por diferenciación local y por hidratación de la matriz extracelular. Todas las fuerzas de los movimientos son producidas dentro de las conchas (fig. 2.6).

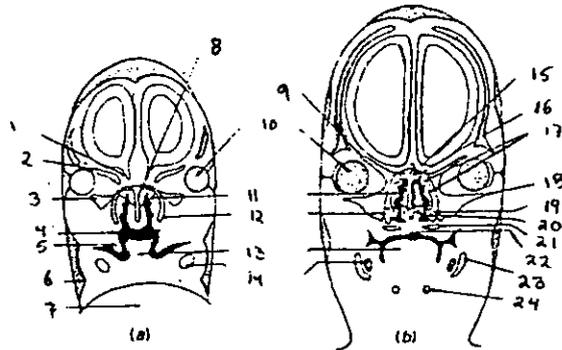
Debe existir balance hormonal y de neurotransmisores en la diferenciación celular durante la morfogénesis palatina. El mecanismo teratológico de formación de hendiduras puede deberse al desvalance de este sistema y no a una toxicidad directa.

El septum nasal se forma como una pared intermedia de los conductos nasales por proliferación mesodérmica. Como lo demostró His y Hochstetter, las fosas nasales se van moviendo a una posición lateral y medial. Este proceso de medialización coincide con la frontalización de los ojos (fig. 2.7).

d) Formación del labio y la comisura labial.

La formación de la parte media del labio superior, el filtrum y las partes gnáticas (mandibulares) y palatinas de la premaxila, son formadas por material de la región interglobular. Politzer consideró que la hendidura media de la cara es el último paso de la lista teratológica, comenzando con la ciclopía. El borde de la boca está en constante formación y ésta como un todo, es desplazada anteriormente.

El tamaño de la cara, depende del aumento del mesodermo en los centros de crecimiento de las prominencias maxilares.



- | | |
|---|---|
| 1. Fibras del nervio olfatorio | 13. Lengua |
| 2. Alas menores del esfenoides | 14. Cartilago de Meckel |
| 3. Alas mayores y cuerpo del esfenoides | 15. Cresta Galli y lámina perpendicular del etmoide |
| 4. Cámara oronasal | 16. Laberinto etmoidal |
| 5. Concha palatina lateral | 17. Concha nasal posterior y media |
| 6. Surco del primer arco branquial | 18. Ala mayor del esfenoides |
| 7. Prominencia cardiaca | 19. Concha nasal inferior |
| 8. Septo nasal | 20. Vomer |
| 9. Alas menores del esfenoides | 21. Maxila en osificación |
| 10. Ojos y párpados | 22. Conchas nasales fusionadas |
| 11. Fosa nasal | 23. Mandibula |
| 12. Cápsula nasal | 24. Cartilago hioideo |

Fig. 2.6 Desarrollo de la cápsula nasal y el paladar en un corte coronal de un embrión de 7 semanas (a) y 12 semanas (b) de vida intrauterina²⁵.

²⁵ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial Embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge, pp 46.

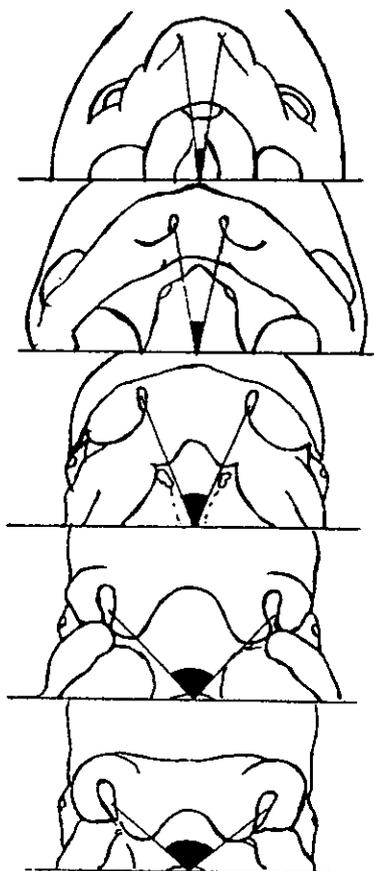


Fig. 2.7 Las fosas nasales se mueven en posición lateral y medial. El proceso de medialización coincide con la frontalización de los ojos²⁶.

²⁶ Gerhard Pfeifer.: Craniofacial abnormalities and clefts of the lip, alveolus and palate. Georg Thieme Verlag Stuttgart, N.Y., 1991, pp. 20.

Edad días	Long mm	Estadio	S.N.C.	Ojo	Oído	Cara	Otros
45	17	XVIII	Evaginación olfatoria hemisferios cerebrales	Fibras del cristalino migración de las células retinianas vasos hialoides		Cloana, paladar primario	Músculos tempranos
51	22	XX	nervio óptico al cerebro	Cuerpo como mesodermo saco óptico sin lumen			Plexo vascular superficial en el cráneo
56	26	XXII		párpados	Espiral del conducto coclear tragus		Plexo vascular superficial al vértice

Tabla No. 4.

III. Aparato Branquial

a) Arcos Branquiales.

Los arcos branquiales (fig. 2.8) inician su desarrollo al comenzar la cuarta semana a partir de las células de la cresta neural que migran hacia la región de la cabeza y el cuello. Presentándose bien definidos al final de esta semana. Están separados entre sí por hendiduras o surcos y se numeran en secuencia craneocaudal del 1 al 6:

Los arcos branquiales sustentan la faringe primitiva. El estomodeo (boca primitiva), aparece como una leve concavidad del ectodermo superficial. El estomodeo está separado de la faringe primitiva por la membrana orofaríngea que es de forma bilaminar.

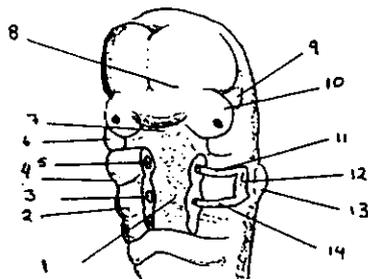
Cada arco branquial se compone de mesénquima procedente del mesodermo intraembrionario y está cubierto en su parte externa por ectodermo y en su parte interna por endodermo. Cuando las células de la cresta neural migran hacia los arcos originan las protuberancias que los van a delimitar.

El mesénquima en los arcos branquiales origina los músculos de la masticación, cartilago y huesos. Las células de la cresta neural producen estructuras esqueléticas específicas. Un arco branquial contiene una arteria, un cartilago, un componente muscular y un nervio.

El primer arco desarrolla la cara; los extremos dorsales del primero y el segundo forman el pabellón auricular del oído externo.

Durante la quinta semana el segundo arco branquial aumenta de tamaño y cubre al tercero y cuarto arco, formando una concavidad ectodérmica conocida como seno cervical.

Hacia el final de la séptima semana desaparecen el segundo, tercero y cuarto surcos branquiales y el seno cervical.



- | | |
|--|---|
| 1. Faringe | 8. Prominencia frontal |
| 2. Arco hioideo | 9. Ojo |
| 3. Núcleo mesodérmico de un arco branquial | 10. Prominencia nasal lateral |
| 4. Arco mandibular | 11. Cartilago de Meckel |
| 5. Cresta neural | 12. Puente interbranquial (martillo, yunque y blastema) |
| 6. Prominencia maxilar | 13. Plácoda ótica |
| 7. Estomodeo | 14. Cartilago de Reichert |

Fig. 2.8 Arcos branquiales²⁷.

²⁷ Moore Y. Keith.: Embriología Clínica. Interamericana, quinta edición, 1997, México.

Cada uno de los arcos presenta la arteria aórtica que formara parte del aparato cardiovascular en el adulto.

b) Cartilagos.

Los cartilagos del primer arco van a formar el hueso mandibular. (fig. 2.9)

El cartilago de Reichert (del 2º arco) en su parte dorsal se relaciona con el desarrollo del oido. Al osificarse, da origen al estribo del oido medio y la apofisis estiloides del hueso temporal. La porción intermedia de la apófisis estiloides y el hueso hioides involuciona y su pericondrio constituye el ligamento estilomastoideo. El extremo ventral de este cartilago se osifica para formar el asta menor y la porción superior del cuerpo del hueso hioides.

El cartilago del tercer arco se ubica en la porción ventral que va a formar el asta mayor y la porción inferior del cuerpo del hueso hioides.

Los cartilagos del 4º y 6º arco se fusionan para formar los cartilagos laringeos.

c) Derivados de los músculos de los arcos branquiales (fig. 2.10):

I. Arco mandibular:

temporal	masetero
milohioideo	ptergoideo medial y lateral
tensor del tímpano	tensor del velo del paladar
vientre anterior del digástrico	

II. Arco milohioideo:

orbicular de los labios	auricular
orbicular de los párpados	cutáneo del cuello
frontal	estapedio
buccinador	estilohioideo
vientre posterior del digástrico	occipital

III. 3er. arco:

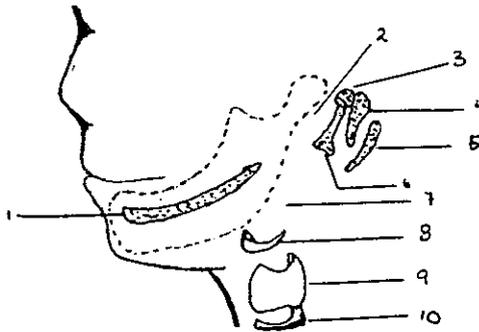
estilofaringeo

IV. 5º y 6º arcos:

m. faringeos
 cricotiroides
 elevador del velo del paladar
 m. intrínsecos de la faringe
 m. estriados del esófago

d) Derivados de los nervios (fig. 2.11):

arco mandibular - trigémino (V)	3er. arco - glosos faringeo (IX)
arco hioideo - facial (VII)	4º y 6º - rama laringea superior
recurrente del vago (X)	del vago (X)



- | | |
|---|----------------------------|
| 1. Cartilago de Meckel formando la base de la mandíbula | 6. Estribo |
| 2. Ligamento esfenomandibular | 7. Ligamento estilohioideo |
| 3. Yunque | 8. Hueso hioideo |
| 4. Martillo | 9. Cartilago tiroideo |
| 5. Proceso estiloideo | 10. Cartilago cricoideo |

Fig. 2.9 Derivados de los cartilagos de los arcos branquiales. El martillo, el Yunque y los huesos hioideos deriva cada uno de dos arcos branquiales²⁸.

²⁸ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp. 62.

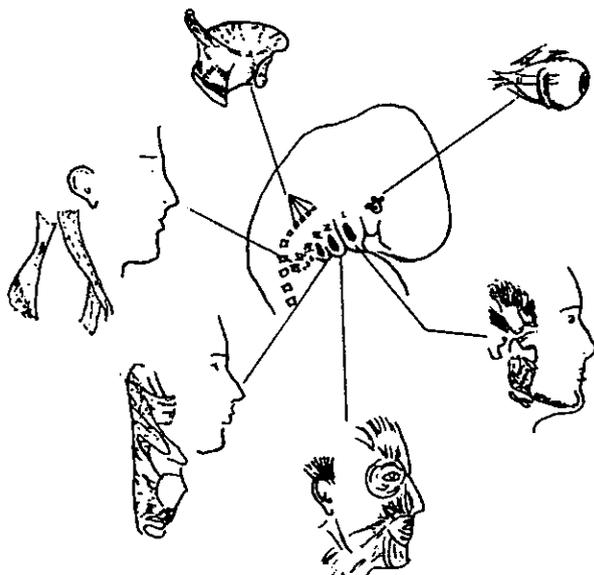


Fig. 2.10 Orígenes embriológicos de los músculos ocular, masticatorio, faciales, faringeos, del cuello y de la lengua por los somitas, los arcos branquiales y los somidomeros²⁹.

²⁹ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp 184.

e) *Bolsas Faringeas.*

Las bolsas faringeadas, los surcos y las membranas branquiales, se encuentran entre cada arco branquial son cuatro pares y se numeran en sentido craneo caudal al igual que los arcos branquiales. Se citará brevemente lo que de ellos deriva para fines prácticos:

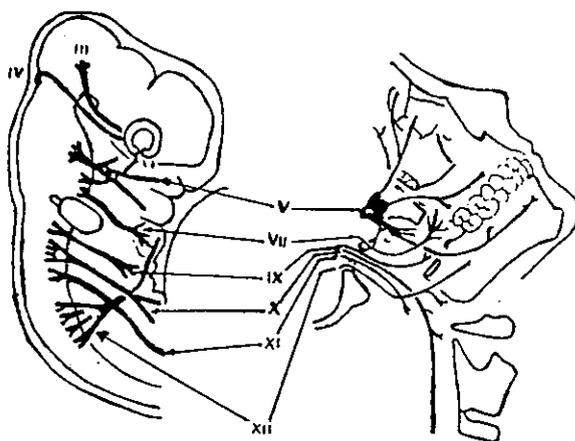
Primera bolsa.- forma un fondo de saco tubo timpánico, que en el primer surco branquial forma la membrana timpánica. El fondo del saco tubotimpánico va a formar la cavidad timpánica y el antro mastoideo. Al unirse el saco tubotimpánico con la faringe forma el conducto auditivo, conducto faringo timpánico o trompa de eustaquio.

Segunda bolsa.- constituye las criptas de la amígdala palatina que al diferenciarse formarán los ganglios linfáticos de la amígdala palatina.

Tercera bolsa.- forma la glándula parótida inferior y el timo.

Cuarta bolsa.- desarrolla la glándula parótida superior. La porción ventral de esta bolsa, desarrolla el cuerpo último branquial, que al fusionarse y difundirse en la glándula tiroides forma las células parafoliculares o células "C" que producen calcitonina.

De los surcos branquiales, únicamente el primero va a formar el conducto auditivo externo.



III	n. Oculomotor	IX	n. Glossofaríngeo
IV	n. Troclear	X.	n. Vago
V	n. Trigémino	XI	n. Accesorio espinal
VI	n. Abductor	XII	n. Hipogloso
VII	n. Facial		

Fig. 2.11 Distribución de los nervios craneales y sus ramas en el feto y el adulto³⁰.

³⁰ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp 49.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Desarrollo del Hueso y su Crecimiento.

El hueso se forma por dos medios de diferenciación del tejido mesenquimatoso:

1. mesodérmico
2. ectomesenquimatoso (cresta neural)

También existen dos clases de osificación:

1. intramembranosa
2. endocondral.

En ambas la matriz ósea, la calcificación y el almacenamiento de cristales de apatita es similar. La osificación intramembranosa ocurre como una lámina de membrana **osteogénica**; la osificación endocondral es por medio del cartilago hialino. Los huesos largos de las extremidades, los huesos de la caja torácica y de la base del cráneo son de origen endocondral, mientras que los de la bóveda, la mandíbula y la clavícula son de origen intramembranoso. Los huesos membranosos tienen origen en la cresta neural y se forman después de la interacción del ectomesenquima con el epitelio.

Después de la osteogénesis el crecimiento depende de las células preosteogénicas y de los tejidos que interactúan por inducción.

El retardo en el comienzo de la osteogénesis reduce el tamaño final del hueso, mientras que el comienzo prematuro de la osteogénesis incrementa su tamaño final.

Durante la séptima semana, las células mesenquimatosas se condensan para inducir la formación de hueso endocondral e intramembranoso. Durante la formación, las células se diferencian en osteoblastos los cuales van a desarrollar la matriz ósea, formando así el centro de osificación.

En la osificación endocondral, las células mesenquimatosas condensadas forman inicialmente una matriz cartilaginosa de glicoproteínas, estas crean un modelo de cartilago y subsecuentemente la matriz osteoide; una vez que se mineraliza, forma un anillo de hueso perióstico al rededor del cartilago. El remplazamiento del modelo cartilaginoso por hueso, completa la osificación endocondral.

El hueso endocondral, es tridimensional en su patrón de crecimiento, osificándose desde uno o más sitios profundos y expandiendo lentamente sus centros. La capacidad del cartilago para realizar su crecimiento expansivo intersticial favorece el crecimiento indirecto del hueso.

El crecimiento del hueso intramembranoso se debe a la aposición directa de tejido óseo en membranas osteogénicas (periostio). Esto provoca el crecimiento rápido en las áreas de los lóbulos frontales del cerebro o en los sitios fracturados.

Los defectos congénitos en la formación de hueso están limitados a una forma de osificación, por ejemplo, en la acondroplasia se afecta a los huesos de origen endocondral, mientras que en la disostosis cleidocraneal se afecta a los huesos de origen intramembranoso; en contraste, la osteogénesis imperfecta afecta a todo el esqueleto, sea de origen endocondral o intramembranoso.

Centros de Osificación.

En el feto o en el periodo prenatal se presenta el primer centro de osificación, el cual va seguido por uno o más centros secundarios que se unen en un solo hueso. La mayoría de los centros primarios de osificación aparecen antes de nacer y los centros secundarios después del nacimiento. El crecimiento esquelético se interrumpe durante el periodo neonatal, lo cual influye en las líneas de crecimiento de los huesos y de los dientes en el infante.

La forma de los huesos, y en gran medida el grosor y el tamaño de estos está determinado genéticamente, pero su desarrollo depende de los complejos fisiológicos y bioquímicos, como las variables nutritivas, ambientales, hormonales y funcionales.

Unidades esqueléticas.

El periostio y las matrices funcionales están influidas por unidades esqueléticas. Las unidades macroesqueléticas consisten en un solo hueso o en porciones adyacentes de varios huesos como los que forman la cabeza. Cada unidad macroesquelética esta formada por unidades microesqueléticas que responden independientemente a las matrices funcionales que determinan la variedad de formas del hueso.

La morfología ósea craneofacial se clasifica en tres categorías en base a la acción de los músculos sobre los huesos:

1. Los que nunca se hacen evidentes, amenos que los músculos estén presentes, por ejemplo, las líneas del hueso temporal y las líneas de la nuca.
2. Los que se autodiferencian, pero que requieren la persistencia de los músculos por ejemplo, el proceso angular de la mandíbula
3. Aquellos que son independientes de los músculos a los cuales se asocian por ejemplo, el hueso cigomático o el cuerpo de la mandíbula.

Otra clasificación divide al hueso en basal y funcional:

El hueso basal se refiere al hueso del cuerpo de la mandíbula o de la maxila; el hueso funcional es el hueso alveolar de ambas arcadas en el cual se encuentran los dientes y responde a fuerzas mecánicas.

Factores que determinan el crecimiento:

Los factores genéticos intrínsecos van a determinar el tamaño, la estructura y el crecimiento óseo. Los factores funcionales extrínsecos determinan la forma. Estos factores fueron enunciados por Culmann y Meyer a mediados del siglo pasado y propuestos como Ley de Wolff en 1870, donde los cambios en la función del hueso provoca alteraciones en su estructura³¹.

Las variaciones en el ritmo del crecimiento óseo está determinado genéticamente. Las hormonas alteran el patrón genético regulador del rango de crecimiento en la base del cráneo.

La epífisis del tejido óseo se suma al hueso endocondral desplazando longitudinalmente partes adyacentes de hueso al expandirse en direcciones opuestas. Las células del cartilago embrionario se organizan para evitar el crecimiento unidireccional, en contraste a las placas de tejido epificiario que contienen células cartilaginosas que van a orientar el crecimiento. El crecimiento depende de los condrocitos que proliferan actuando como cápsulas hidráulicas. El cartilago puede crecer gracias a su avascularidad y se nutre por perfusión de líquidos. La mayor parte de las fuerzas de crecimiento se originan dentro del cartilago óseo.

Por otro lado, la mayoría de los huesos intramembranosos con uniones de suturas, se separan por fuerzas externas de crecimiento de la matriz funcional. El tejido óseo de estas superficies membranosas de sutura se van rellenando por mecanismo endocondral.

La expansión ósea depende de dos fenómenos:

- a) *Remodelado*, es una combinación de crecimiento y resorción óseo. La naturaleza rígida del hueso calcificado, provoca que el crecimiento sea por aposición de la superficie cortical del nuevo hueso formado.
- b) *transposición*, es el desplazamiento del remodelado. Este desplazamiento óseo es resultado de las fuerzas ejercidas por los tejidos blandos adyacentes (matrices capsulares) y por el crecimiento intrínseco de los propios huesos.

Articulaciones óseas.

Las articulaciones tienen una importante relación con el crecimiento óseo y se clasifican de la siguiente manera:

³¹ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambrige, pp.80.

- a) Articulaciones móviles (diartrosis)
- b) Articulaciones no móviles (sinartrosis)

Las diartrosis tienen membrana sinovial en la cavidad articular. Estas se clasifican de acuerdo a su forma o a su función. Las diartrosis, "*per se*", no influyen en el crecimiento óseo, excepto en la articulación temporomandibular, ya que su cartilago articular, va a provocar un gran potencial en el crecimiento de uno de los huesos articulares, es decir, en la mandíbula.

Las sinartrosis sí van a participar en el crecimiento de los huesos articulares, ya que la posición del hueso durante el crecimiento es de dos formas:

1. Por aposición de la superficie, aquí el incremento del grosor del hueso depende de la resorción selectiva.
2. La aposición de los huesos que se unen por medio de suturas, se presenta a los lados contrarios de la sutura, produciéndose la expansión de estas como resultado del desplazamiento.

Ambas formas intervienen en el crecimiento y en el remodelado del cráneo. El remodelado en el crecimiento mantiene las proporciones dentro y entre los huesos.

Los planos de las suturas tienden a alinearse en ángulos rectos en dirección al movimiento del crecimiento óseo, así las superficies óseas son orientadas con las otras, el desplazamiento óseo es un factor importante en la expansión del esqueleto craneofacial; al acomodarse los huesos en ángulos no solo se va a mantener la coordinación en el crecimiento, también se determina la dirección de este.

La forma más común de suturas es en la que se ponen las dos superficies en contacto; las suturas biseladas y las dentadas dependen de las demandas funcionales del hueso. Las suturas dentadas son un claro ejemplo, de crecimiento trabecular.

La fusión de las suturas por osificación de la articulación sindesmótica indica el cese de crecimiento en el punto de la sutura. La variabilidad en el cierre de las suturas nos da un parámetro sobre la edad. La sinostosis prematura reduce el diámetro craneal en los ángulos donde debe unirse la sutura y provoca el crecimiento compensatorio anormal en otras direcciones provocando las malformaciones en el cráneo.

Crecimiento y desarrollo craneofacial.

En el desarrollo del cráneo también se involucra la mandíbula, para su efecto se combina el crecimiento y la morfogénesis de tres áreas que provienen de la cresta neural y de los tejidos paraxiales mesodérmicos:

Neurocráneo.

1. **Bóveda craneana o calvario:** esta creado para cubrir y proteger al cerebro. Se forma de hueso intramembranoso de origen mesodérmico paraxial, es conocido como desmocranium (desmomembrana).
2. **Base del cráneo:** forma el piso craneal. Se asocia a los revestimientos capsulares de los órganos nasal y auditivo, esta formado de hueso endocondral que se origina en la cresta neural; su precursor cartilaginoso es conocido como condrocráneo (chondros: cartilago).

Cara.

El complejo ortognático facial, deriva de las estructuras branquiales; esta formado por hueso intramembranoso que se origina en la cresta neural, también se conoce como splanchnocranium (splanchnos: visera) o viserocráneo (viscos; órgano). Este complejo forma los huesos de la mandíbula, de la maxila y la musculatura oromasticatoria.

Aparato masticatorio.

La dentición deriva de las láminas ectodérmicas reflejadas en el desarrollo embriogénico de los dientes del ectodermo oral (lamina dental) y de la cresta neural (papila dental).

En cierto sentido, la base del cráneo se cubria con los elementos faciales. El aparato masticatorio se compone por elementos faciales y dentales. De manera que el cráneo se presenta como un mosaico de elementos individuales que se van expandiendo durante el crecimiento en la proporción y en la dirección adecuada para poder crear una estabilidad total.

Cada uno de estos tres componentes posee diferentes características en su crecimiento, desarrollo, maduración y función. Así cada unidad se va integrando con las otras. coordinando entre todas su crecimiento para su desarrollo normal.

Una vez más, cualquier falla en la coordinación de los patrones de crecimiento o aberración al comienzo del crecimiento va a provocar distorsión en las relaciones craneales y por lo tanto maloclusión dental. Como ya se mencionó el condrocráneo y la cara se forma por una combinación de hueso endocondral e intramembranoso, los elementos óseos del aparato masticatorio son principalmente de origen intramembranoso. El esmalte del tejido dental es de origen ectodérmico mientras que la dentina, la pulpa, el cemento y el ligamento periodontal se forman del mesénquima de la cresta neural.

Los huesos membranosos de la mandíbula y del esqueleto facial son más susceptibles a presentar alteraciones durante su desarrollo (fig. 3.1). Los defectos del desarrollo en esta área son muy comunes por el contrario los defectos congénitos de la base del cráneo y de las cápsulas nasal y ótica son menos frecuentes.

De las alteraciones craneofaciales congénitas las hipoplasias provocan que el patrón de crecimiento se vea alterado de la infancia a la niñez. La alteración se observa casi sin variación

durante la adolescencia, pero la severidad de la deformidad aumenta con el incremento en la edad, por la desproporción en el crecimiento de las estructuras craneales vecinas.

Generalmente el condrocáneo es poco susceptible a las alteraciones causadas por el medio ambiente y es difícil que se afecte genéticamente. Las alteraciones en el hueso endocondral se presentan en la base del cráneo, por otro lado el desmocráneo y el esplanocráneo se afectan poco genéticamente, pero los factores ambientales y locales los afectan drásticamente.

Las estructuras que rodean a los órganos de los sentidos (vista, olfato, audición y equilibrio) casi alcanzan su crecimiento total en el recién nacido. El resto de las estructuras crecen y se desarrollan, después del nacimiento. El cráneo crece de manera rápida por la expansión temprana del cerebro seguido del sistema ventilatorio que influye el desarrollo mediofacial. El sistema masticatorio es el último en alcanzar la madurez.

Cráneo:

El neurocráneo se forma del mesénquima que se desarrolla de una membrana capsular al rededor del cerebro en formación. Esta membrana esta formada por dos capas:

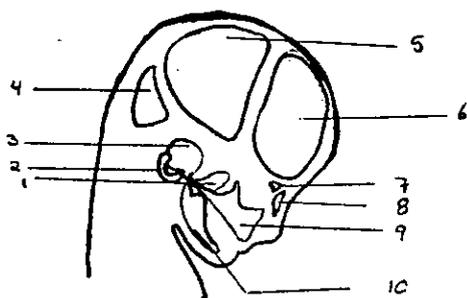
1. Endomeninge: que se origina de la cresta neural, y forma la piamadre y la aracnoides.
2. Ectomeninge: originada del tejido mixto paraxial y de la cresta neural. Se diferencia en duramadre interna que cubre el cerebro y que permanecerá sin osificarse; y en una membrana superficial con propiedades condrogénicas y osteogénicas.

La osteogénesis de la ectomeninge es de formación ósea intramembranosa. Esta capa va a expandirse sobre el cerebro y va a formar la bóveda craneana.

Las dos capas de la ectomeninge se mantienen en aposición excepto en donde se desarrollarán los senos venosos. La duramadre, el cerebro y el cerebelo presentan fibras finamente organizadas muy cerca de las áreas de sutura donde se formara la bóveda craneana. Estas fibras ejercen la dirección de las fuerzas de crecimiento del cerebro y sin ellas el cerebro formaría una esfera perfecta; la duramadre funciona como periostio endocraneal y determina la forma de los huesos craneales.

Los huesos del cráneo se forman de la siguiente manera:

Huesos Frontales, se forman de un centro primario de osificación que se origina en la región del arco superciliar en la octava semana intrauterina, más tarde, se originan otros tres pares de centros secundarios: en el proceso cigomático, en la espina nasal y en la fosa troclear. La fusión entre esos tres centros se completa entre los 6 y 7 meses de vida intrauterina. Al nacer los huesos frontales se presentan separados por la sutura metópica; la fusión de esta sutura generalmente comienza en el segundo año y termina a los siete convirtiendo los dos huesos frontales en uno.



- | | |
|---|-------------------------------|
| 1. Láminas pterigoideas | 6. Hueso frontal |
| 2. Anillo timpánico | 7. Hueso lagrimal |
| 3. Porción escamosa del hueso temporal | 8. Hueso nasal |
| 4. Porción escamosa del hueso occipital | 9. Hueso maxilar y cigomático |
| 5. Hueso parietal | 10. Mandíbula |

Fig. 3.1 Sitios membranosos de osificación de los huesos del cráneo³².

³² Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge pp.93.

Huesos Parietales, cada uno se forma de dos centros primarios de osificación que aparecen en la eminencia parietal en la octava semana de vida intrauterina y se fusionan en el cuarto mes intrauterino. La osificación se retrasa en la región del forámen parietal formando la fontanela sagital al nacer.

Hueso Occipital, la porción escamosa del hueso occipital (por arriba de la línea superior de la nuca) osifica intramembranosamente de dos centros, uno a cada lado, que aparecen en la octava semana de vida intrauterina. El resto del hueso occipital osifica endocondralmente.

Hueso temporal, la porción escamosa del hueso temporal osifica intramembranosamente de un centro que aparece en la raíz del cigoma en la octava semana intrauterina, el anillo timpánico del temporal osifica intramembranosamente de cuatro centros que aparecen en el tercer mes de vida intrauterina en la pared lateral del tímpano. Las dos porciones membranosas del hueso se unen al nacer. El resto del hueso temporal osifica endocondralmente.

La osificación de los huesos intramembranosos del cráneo depende de la presencia del cerebro; sin este, (anencefalia) no se forma bóveda craneana, excepto la porción escamosa del temporal que es independiente de la inducción cerebral. Muchos de los centros de osificación primarios y secundarios de los huesos se desarrollan en la capa externa de la ectomeninge.

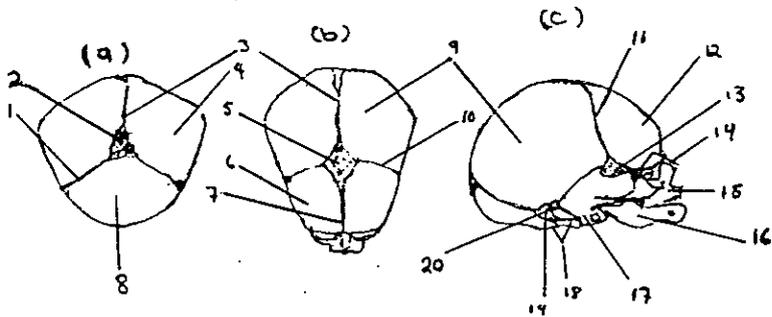
El tejido mesodérmico derivado de la ectomeninge crea la porción petrosa del temporal, el hueso frontal, el parietal, el esfenoides y el hueso occipital.

La cresta neural da origen a el mesénquima que forma los huesos, lagrimal, nasal, porción escamosa del temporal, el cigomático, el maxilar y la mandíbula.

El recién nacido presenta espacios membranosos llamados *fontanelas* (fig. 3.2), estas son seis y se van a osificar en diferentes etapas de la vida extrauterina:

1. Anterior: termina su osificación a los 18 meses de vida extrauterina.
2. Posterior: se osifica al mes del nacimiento.
3. Laterales anteriores: (2) se encuentran entre los huesos frontal, parietal, temporal y esfenoides. Se osifican al rededor de los tres meses.
4. Laterales posteriores (2): se encuentran entre el parietal, el occipital y el temporal y osifican a los 2 años de vida.

Cabe mencionar una vez más que los huesos de la bóveda craneal son de tipo membranoso sin intervención del cartílago y su crecimiento es sutural e inicia por la proliferación de tejido conjuntivo, mientras que los huesos de la base del cráneo son de origen endocondral. Pertenecen a este grupo: etmoides, esfenoides, cuerpo, alas menores y base de alas mayores, alas externas de la apófisis pterigoides, temporal, peñasco del temporal, apófisis basilar y parte inferior de la concha del occipital.



- a) Posterior
- b) Superior
- c) Lateral

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 1. Sutura lambdaidea | 11. Sutura coronal |
| 2. Fontanela posterior | 12. Hueso frontal |
| 3. Sutura sagital | 13. Fontanela anterolateral |
| 4. Hueso parietal | 14. Hueso nasal |
| 5. Fontanela anterior | 15. Maxila |
| 6. Hueso frontal | 16. Mandíbula |
| 7. Sutura frontal | 17. Porción escamosa del temporal |
| 8. Hueso occipital | 18. Hueso occipital |
| 9. Hueso parietal | 19. Fontanela posterolateral |
| 10. Sutura coronal | 20. Porción petrosa del temporal |

Fig. 3.2 Fontanelas y suturas del cráneo³³.

³³ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp.95.

Es poco común que se desarrollen centros de osificación entre los huesos del cráneo pero cuando ocurre se les llama *huesos wormianos*, estos suelen aparecer a lo largo de la sutura lambdoidea formando los huesos interparietales, se piensa que tienen un componente genético. Sin embargo se han presentado en pacientes con hidrocefalia, lo que hace suponer que sean también consecuencia de un factor de estrés deformante.

Las fontanelas y las suturas permiten que los huesos del cráneo se compriman durante el nacimiento.

El crecimiento posnatal de los huesos craneales se debe al cierre de las suturas y a la eliminación de las fontanelas.

La *sutura frontal* generalmente cierra entre los seis y ocho años. La *sutura metópica* (frontal) involucra tejido condroide, y puede formar cartílago secundario el cual es sustituido progresivamente por hueso laminar.

Ya dijimos que el cartílago es el regulador del crecimiento de la base del cráneo y que de él se origina la sincondrosis como importante centro de crecimiento en sentido anteroposterior y en sentido transversal.

Así las *sincondrosis interesfenoidales* se osifican antes o enseguida del nacimiento, la interoccipital, entre los 4 ó 5 años, la *esfenotmoidal* a los 7 años y la *esfenooccipital* (que es muy importante para el crecimiento basilar) entre los 16 y 20 años.

La base del cráneo cambia muy poco en el transcurso del crecimiento y es por eso que algunas de sus partes se utilizan para el estudio de los rangos del crecimiento y desarrollo del complejo craneofacial.

En el feto se observa prominente el tamaño del neurocráneo en relación a la cara y se reduce en una proporción de 8 a 1 al nacer, 6 a 1 en el 2° año, 4 a 1 en el 5° año y de 2 y 2.5 a 1 en el adulto. En el nacimiento, el neurocráneo, ha alcanzado 25% de su tamaño total, completa 50% a los 6 meses y 75% a los 2 años. A los 10 años el 95% mientras que el esqueleto facial alcanza el 65% de su tamaño total. En la vida posnatal el neurocráneo incrementa 4.5 veces su volumen, mientras que la cara incrementa su volumen de 8 a 10 veces al nacimiento.

La forma y tamaño final de la bóveda craneal depende principalmente de las presiones internas ejercidas en la tabla de los huesos neurocraneales. La expansión del cerebro aplica fuerzas tensionales de separación sobre las suturas óseas, estimulando así el crecimiento compensatorio de las suturas. El cerebro actúa por lo tanto como matriz funcional en el crecimiento óseo neurocraneal.

Base craneana:

Para que se forme el piso del cerebro el tejido mesenquimatoso se extiende en sentido cefálico. La conversión del mesénquima ectomenígeo en cartilago se lleva a cabo alrededor del día 40 de vida intrauterina.

Los centros de osificación se forman al final de la notocorda y son llamados cartílagos paracordales. A partir de cuatro somitas occipitales se forman los esclerotomos. El esclerotomo es el primer cartilago en el cráneo que se desarrolla al rededor del tubo neural; los esclerotomos forman los límites del foramen magnum.

El extremo craneal de la notocorda, se encuentra al nivel de la membrana orofaríngea la cual cierra el estomodeo. Cranealmente a esta membrana se encuentra el *saco hipofisario* (saco de Rathke), proveniente del estomodeo. Este saco va a dar origen al lóbulo anterior de la glándula pituitaria (adenohipófisis).

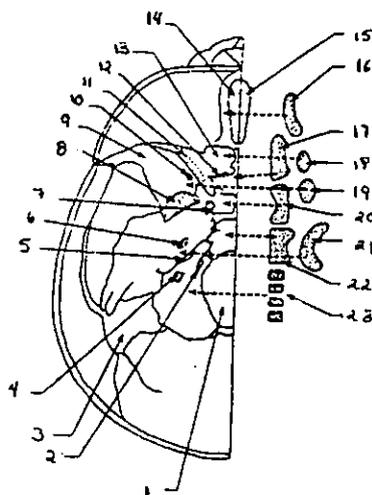
En cualquiera de los lados del pedúnculo hipofisario, se van a desarrollar dos *cartílagos hipofisarios*, (o cartílagos postesfenoides) y se van a fusionar para formar el *cartilago basisfenoides*, el cual va a contener a la hipófisis y más tarde formarán la silla turca y la región posterior del cuerpo del esfenoides.

Cranealmente a la glándula pituitaria se fusionan dos *cartílagos preesfenoidales* (trabeculares), precursores del hueso preesfenoidal que formará la región anterior del esfenoides. Lateralmente, se presentan los centros de condricación del (ala menor) orbitoesfenoides y del (ala mayor) alisfenoides, que formarán las alas de este hueso. Al fusionarse los cartílagos preesfenoidales se forma un plato cartilaginoso vertical (cartilago mesetmoidal) dentro del septum nasal. Este cartilago se osifica en el nacimiento y forma la placa perpendicular del etmoides y su puente superior forma la cresta gallí que separa los bulbos olfatorios (fig. 3.3).

Las cápsulas que rodean los órganos nasal y ótico (vesiculococlear), condrican y se une a los cartílagos de la base del cráneo.

La cápsula nasal (ectoetmoidal), condrican en el 2º mes de vida intrauterina para formar la caja de cartilago con techo y paredes laterales que se dividen por el cartilago septal medio. Los centros de osificación de las paredes laterales forman los laberintos del etmoides y la concha nasal inferior.

El septum nasal permanece cartilaginoso excepto en su porción posteroinferior donde se produce una osificación intramembranosa para formar el vomer. El ala vomeriana se extiende posteriormente sobre el basisfenoides formando el techo de la nasofarínge. El crecimiento posnatal aposicional en el margen posterosuperior del hueso vomer contribuye al crecimiento del septo nasal e indirectamente al crecimiento anterior y posterior de la cara.



- | | |
|---|---|
| 1. Foramen magnum | 13. Ala menor del esfenoides |
| 2. Canal hipogloso (XII) | 14. Lámina cribiforme del etmoides(I) Crista Galli |
| 3. Fontanela posterolateral | 15. Mesetmoides |
| 4. Canal condileo | 16. Cápsula nasal (etmoides, concha inferior, septum nasal) |
| 5. Foramen yugular (IX, X, XI) | 17. Cartilago preesfenoidal (cuerpo del esfenoides) |
| 6. Meato acústico interno (XII, VIII) | 18. Orbitoesfenoides (ala menor del esfenoides) |
| 7. Surco carotideo (carótida interna) | 19. Alisfenoides (ala mayor del esfenoides) |
| 8. Foramen espinoso (arteria meningeo media) Foramen oval (V (III)) | 20. Cartilago postesfenoidal (silla turca) |
| 9. Ala mayor del esfenoides | 21. Cápsula ótica (región petrosa del temporal) |
| 10. Foramen redondo (V (II)) | 22. Cartilago paracordal (basioccipital) |
| 11. Fisura orbital superior (III, IV, V(I), VI) | 23. Esclerotomos occipitales (exoccipital) |
| 12. Foramen óptico (II) Arteria oftálmica | |

Fig. 3.3 Cartilagos primarios del condrocraqueo (mitad derecha) y sus derivados (mitad izquierda) Los forámenes y su contenido, vasos sanguíneos y nervios craneales³⁴.

³⁴ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp.102.

Las cápsulas nasales ya condricificadas forman los cartilagos del rostro y el cartilago del septonasal. En el feto, el cartilago septal se ubica entre la base craneana sobre la premaxila, el vomer, el paladar y el proceso maxilar.

Las cápsulas óticas se unen con los cartilagos paracordales para más tarde osificar como las porciones mastoideas y petrosa del temporal. La cápsula ótica no condricifica en los humanos.

Al osificarse el condrocráneo y el desmocráneo se forma el neurocráneo con la siguiente organización: el cerebro en desarrollo se tiende en un surco formado por el condrocráneo, la fosa hipofisiaria queda limitada anteriormente por el cartilago preesfenoidal del tuberculum sellae y posteriormente por el cartilago posesfenoidal del dorso de la silla.

Agujeros de la Base del Cráneo.

Inicialmente los huesos de la base del cráneo condricifican y se fusionan creando una placa basal irregular y perforada por los vasos sanguíneos, los nervios craneales y el cordón espinal entre los que se desarrollan el cerebro y sus contactos extracraneales:

• Fibras del nervio olfatorio (I)	perforaciones de la <i>lámmina cribiforme</i> del etmoides.
• Fibras del nervio óptico (II) y arteria oftálmica	foramen óptico.
• Nervio oculo motor (III) Nervio troclear (IV) Nervio oftálmico (V) Nervio abductor (VI) Ramas oftálmicas	fisura orbital superior.
• Nervio maxilar (V2)	foramen redondo.
• Nervio mandibular (V3)	foramen oval.
• Arteria meníngea media.	foramen espinoso.
• El cartilago entre los centros de osificación de la cápsula ótica y el cartilago alisfenoidal.	foramen lacerum.
• Arteria carótida externa	canal de la arteria carótida externa.
• Nervio facial (VII) Nervio vestibulococlear (VIII)	meato acústico interno.
• Nervio glosofaríngeo (IX) Nervio vago (X) Nervio espinal (XI) vena yugular	foramen yugular.
• Nervio hipogloso (XII)	canal hipogloso o canal condilar anterior.
• Médula espinal	foramen magno.

Tabla 3.1

Aproximadamente se presentan 110 centros de osificación en el cráneo del embrión. Muchos de esos centros se fusionan y crean 45 huesos en el cráneo del recién nacido. En el adulto joven se reconocen 22 huesos craneales.

La base del cráneo es relativamente estable durante el crecimiento comparado con la bóveda del cráneo y la cara, por lo tanto ofrece elementos de base para el crecimiento que influyen sobre la posición de los huesos faciales por la unión de la base craneana en su parte anterior en el complejo nasomaxilar.

Hueso	Sitio y número de centros de osificación		Periodo en el que aparecen
	Intramembranosos	Endocondreales	
Occipital	escama supranuéal (2)		8 semanas
		escama infranuéal (2) Basilar (2) Exoccipital	10 semanas 11 semanas 12 semanas
Temporal	escamoso (1) anillo timpánico (4)		8 semanas 12 semanas
		petrosa (14) estiloidea (2)	16 semanas perinatal
Etmoides		laberintos laterales (2)	16 semanas
		lámina perpendicular cresta (1)	36 semanas
Vomer	alas (2)		8 semanas
esfenoides		preesfenoides (3)	16 semanas
		posesfenoides (4)	16 semanas
		orbitosfenoide (2)	9 semanas
		alisfenoide (2)	8 semanas
		apófisis del pterigoides (pterygoid hamuli) (2)	12 semanas
	lámina pterigúidea medial (2)		8 semanas
	lámina pterigúidea lateral (2)		8 semanas
		concha esfenoidal (2)	20 semanas
Concha nasal interior		lámina (1)	20 semanas

Tabla 3.2 Centro de osificación craneal.

Existen cuatro puntos de crecimiento en la base craneana:

1. *Sincondrosis esfenooccipital*, está en la parte media posterior de la base del cráneo, cierra aproximadamente a los 20 años y contribuye en el alargamiento de la base del cráneo. El crecimiento en este punto mueve la base craneana anteriormente y el complejo nasomaxilar hacia adelante y arriba. Así, la dirección y el ritmo del crecimiento de esta sincondrosis afecta la posición del maxilar superior y de la dentadura. Koski sugiere que actúa como un mecanismo pasivo de acomodación ya que se expande según el crecimiento del cerebro y la vía respiratoria superior.
2. *Sincondrosis interesfenoidal*, su actividad termina al nacer .
3. *Sincondrosis intraoccipital*, su actividad termina entre los 3 y los 5 años.
4. *Sincondrosis esfenoetmoidal*, contribuye al igual que la intraoccipital al crecimiento posnatal de la base craneana. Se dice que cierra entre los 7 y los 25 años. Su participación en el crecimiento es importante en el periodo en que erupciona el primer molar permanente ya que a esa edad la base craneana anterior no aumenta mucho de tamaño y el lóbulo frontal ubicado en esa área se ha formado en un 95%. Al crecer la base del cráneo se alarga y el complejo nasomaxilar también se mueve hacia adelante.

Estos cuatro puntos son de origen endocondral.

Angulación de la base craneana:

La región central de la base craneana está compuesta (en su área rostral) por tejido precordal y cordal los cuales se unen formando un ángulo a nivel de la hipófisis (silla turca). El ángulo inferior está formado por una línea que va del nasión a la silla y de esta al basión en un plano sagital, en un principio este ángulo es de 150° aprox. en la 4ª semana embrionaria en el estadio precartilaginoso, de la 7ª a la 8ª semana embrionaria, en el estado cartilaginoso alcanza los 130° y más tarde en la semana 10 durante el periodo de preosificación alcanza un ángulo de 115 a 120°. Entre la 8ª y la 10ª semana toda la cabeza se abulta por la extensión del cuello, separándose del torax. La extensión del torax es concomitante con la fusión palatina. Al osificarse la base del cráneo entre la 10ª y 20ª semana el ángulo de la base del cráneo llega a los 125° ó 130° y mantiene esa angulación en el periodo posnatal. El aplanamiento de la base craneana se debe probablemente al crecimiento rápido del cerebro durante el periodo fetal.

Macizo Facial:

El macizo facial se divide en tres áreas: superior, media e inferior, sus límites están estructurados en planos horizontales, sus tres áreas corresponden a las prominencias embriogénicas frontonasal, maxilar y mandibular.

- a) *El tercio superior* de la cara es de origen neurocraneal y forma la frente.
 b) *El tercio medio* es esqueléticamente más complejo ya que lo compone la base craneana al unirse a la extensión maxilar del tercio superior y al maxilar
 c) *El tercio inferior* de la cara esta compuesto por la mandíbula.

El tercio superior de la cara comienza su crecimiento de manera rápida manteniendo su interrelación neurocraneal con el desarrollo de los lóbulos cerebrales. También es el primero en alcanzar su crecimiento total. Ya que este cesa después de los 12 años de edad. En contraste los tercios medio e inferior crecen más despacio y su crecimiento cesa después de la adolescencia.

La erupción de los terceros molares entre los 18 y los 25 años, determina el final del crecimiento de estos dos tercios.

Los huesos faciales se desarrollan intramembranosamente y su osificación se centra en el mesénquima de la cresta neural de las prominencias embriológicas faciales:

Hueso	Sitio y número de centro de osificación		Cuatro periodos en el que aparecen
	Centros primarios	Centros secundarios	
Frontal	arco superciliar (2)		8 semanas
		fosa troclear (2)	8.5 semanas
		proceso cigomático (2)	9 semanas
		espinas nasales (2)	10-12 años
Parietal	eminencia (2)		8 semanas
Occipital	escama superior de la nuca		8 semanas
	(media) (2)		
Interparietal		escama sup de la nuca (lateral) (2)	12 semanas
Temporal	escama/cigomática (1)		8 semanas
(área del desmocraneo)	anillo timpánico (4)		12 semanas
Nasal	central (1)		8 semanas
Lagrimal	central (1)		8 a 12 semanas
Maxilar	cuerpo (1)		7 semanas
		cigomático (1)	8 semanas
		orbitonasal (1)	8 semanas
		nasopalatino (1)	8 semanas
Premaxilar	intermaxilar (2)		7 semanas
Paladar	unión horizontal/láminas perpendiculares(1)		8 semanas
	ala (2)		8 semanas
Mandibular	cuerpo (1)		6-7 semanas
		proceso condilar, coronoide	10-14 semanas
		y mentoniano	7 meses
Cigomático	cuerpo (1)		8 semanas

Tabla 3.3³⁵

³⁵ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp. 122.

Unión de los Huesos Faciales.

La unión de los huesos faciales con la base del cráneo en su parte anteroinferior tiene influencia condrocraNeal en el crecimiento facial.(fig. 3.4) Los sitios de unión están claramente establecidos por la fisura pterigomaxilar y la fosa pterigopalatina entre el esfenoides y los huesos maxilar y palatino. El hueso cigomático se une al cráneo por las suturas temporocigomática y frontocigomática. Los huesos nasal y maxilar en su área anterior están unidos al cráneo por las suturas frontomaxilar y frontonasal. La interposición de estos tres elementos en el espacio que ocupa los órganos de los sentidos entre los huesos del cráneo y los faciales influyen en el crecimiento de estos últimos. El ojo, la cavidad nasal y su septum y el oído externo están situados casi en los límites de los tercios superior y medio de la cara lo cual provoca que actúen como matrices funcionales en algunos aspectos del patrón de crecimiento de la cara. La lengua, los dientes y los músculos oromasticadores, se interponen de manera similar entre los tercios medio e inferior de la cara y su funcionamiento también influye en el crecimiento óseo de la cara.

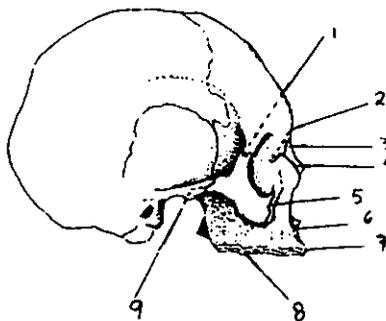
Ojos.

El crecimiento de los ojos provoca una fuerza expansora que separa el esqueleto neural y el facial, particularmente en las suturas frontomaxilar y frontocigomática es por eso que se presentan como un factor importante en las medidas craneofaciales. Recordemos que los ojos se mueven de posición lateral en la cara primitiva para ubicarse medialmente, provocando la expansión de los lóbulos frontal y temporal durante el desarrollo del cráneo.

Los globos oculares crecen de manera rápida siguiendo el patrón de crecimiento neural y contribuyen al rápido crecimiento de la cara fetal. Las órbitas completan la mitad de su crecimiento durante los primeros 2 años de vida y se presentan desproporcionalmente largas en la cara de los niños. El cerebro y el globo ocular crecen concomitantemente con patrones similares. La forma final de las paredes orbitales muestran el "ajuste" entre estas dos matrices funcionales. Las órbitas alcanzan sus dimensiones adultas a los 2 años aproximadamente.

Nariz

La cavidad nasal y en particular el septum nasal también influyen en la forma facial. En el feto el ligamento del septo maxilar surge en los bordes laterales y en el área anteroinferior del septum nasal y se inserta dentro de la espina nasal, provocando un crecimiento de "empuje" hacia la maxila. El crecimiento facial sigue una dirección inferior y anterior por el cartilago septal, el cual se expande longitudinalmente entre la semana 10ª y 40ª. Al nacer, la cavidad nasal practicamente permanece entre las órbitas. El rango de crecimiento del cartilago del septo nasal continúa hasta los seis años. A esta edad decrece y coloca el piso de la cavidad nasal por debajo de las órbitas.



1. Sutura frontocigomática (Predomina crecimiento vertical)
2. Sutura frontomaxilar (Predomina crecimiento vertical)
3. Sutura frontonasal (Predomina crecimiento vertical)
4. Sutura nasomaxilar (Predomina crecimiento anteroposterior)
5. Sutura cigomático maxilar (Predomina crecimiento lateral)
6. Resorción en el punto A
7. Sutura palatina media (Predomina crecimiento lateral)
8. Resorción a lo largo de los márgenes alveolares (Predomina crecimiento vertical)
9. Sutura temporocigomática (Predomina crecimiento anteroposterior)

Fig. 3.4 Dirección del crecimiento y resorción de los huesos faciales. El crecimiento se realiza gracias al desplazamiento de los huesos de la cara hacia arriba, hacia abajo y hacia adelante en relación con la base del cráneo³⁶.

³⁶ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp.125.

Las fuerzas creadas por el crecimiento del cartilago del septo nasal, produce la separación en distintos grados, de las suturas frontomaxilar, frontonasal, frontocigomática y cigomaticomaxilar. El potencial del crecimiento del cartilago está claramente demostrado en los casos de labio y paladar fisurado ya que la punta de la nariz, la columnela, el philtrum, el profabio y el paladar primario forman "proboscis", el cual al liberarlo de sus uniones laterales en la maxila sobresale de la cara, como resultado del crecimiento de los septos nasal y vomeriano. Este crecimiento de impulsión normalmente desaparece entre las estructuras faciales adyacentes, esto se puede observar al inicio de niñez y en la infancia tardía, cuando el septo nasal se desvía de la línea media, indicando así cierta resistencia al crecimiento. La expansión de los globos oculares, del cerebro y de la sincondrosis cartilaginosa esfenoccipital también actúa en grados variables sobre las suturas faciales. Mas aún, la situación de estas suturas provoca cierta fuerza en los músculos masticadores reforzándose en contra de las presiones masticatorias transmitidas a través de los huesos adyacentes.

El crecimiento de la maxila depende de muchas matrices funcionales que actúan sobre diferentes áreas óseas.

El cuerpo basal se desarrolla por debajo del nervio infraorbital, para después rodearlo y formar el canal infraorbitario. La unidad orbitaria responde al crecimiento del globo ocular; la unidad nasal depende del cartilago del septo para su crecimiento; y los dientes crean una matriz funcional en la unidad alveolar. La unidad neumática provoca expansión en el seno del maxilar el cual responde a esta unidad ósea.

Factores que Influyen en el Crecimiento Facial.

La acción de las fuerzas funcionales responden de diferente manera sobre los huesos faciales y por lo tanto tienen diferentes efectos sobre las suturas de la cara. Así, la sutura temporocigomática en el arco cigomático crece en dirección anteroposterior de manera horizontal; el crecimiento anteroposterior en las suturas nasomaxilares crean un puente elevado en la nariz, resultado de la expansión anteroposterior del septo nasal. Las suturas frontomaxilar, frontocigomática, frontonasal, etmoidomaxilar y frontoetmoidal son los sitios que crecen en dirección vertical, por la expansión del globo ocular y del septonasal. Si el crecimiento del septo nasal está afectado el tamaño del tercio medio de la cara se afecta en menor grado que en su parte anteroposterior por la concavidad de la cara. La expansión lateral de la sutura cigomática maxilar y el crecimiento de la sutura intermaxilar contribuyen en el "ensanchamiento" de la cara. La amplitud de la cara es relativamente menor que el neurocraneo antes del nacimiento, en el recién nacido es dos veces más amplia que la del adulto, y alcanza las proporciones adultas durante la niñez.

El efecto de la dirección de las fuerzas que se ejercen sobre el crecimiento es el aumento óseo principalmente en las superficies posterior y superior de los huesos faciales. El tejido graso encapsulado entre las superficies posterosuperior de la maxila y el hueso esfenoides, crea resistencia a la compresión de las estructuras. La sedimentación de la superficie posteroinferior del maxilar y de la tuberosidad del maxilar crea en la maxila una almohadilla de grasa retromaxilar. Esta almohadilla de grasa actúa como base limitando el crecimiento facial. El

tercio medio se mueve en dirección inferior y ligeramente anterior en relación a la base del cráneo. El crecimiento en las áreas de sutura aumenta desde los cuatro años. Después las suturas se presentan como uniones fibrosas de los huesos del cráneo permitiendo que se desarrollen ajustes en la aposición y el remodelado de las superficies.

El remodelado se realiza en todas las superficies óseas para permitir el reacomodo de los huesos después del desplazamiento. La sedimentación ósea, a lo largo de los márgenes alveolares de la maxila y de la mandíbula, facilita el desarrollo de los gérmenes dentarios. Cuando los gérmenes dentarios están congénitamente ausentes el desarrollo mandibular y maxilar se altera. El crecimiento del proceso alveolar contribuye en el tamaño vertical de la cara y en la profundidad del paladar permitiendo además la expansión de los senos maxilares.

La sedimentación ósea sobre la superficie posterior de la tuberosidad maxilar, provoca el desplazamiento anterior de la maxila. La erupción dentaria estimula el crecimiento vertical y posterior del maxilar, el patrón de crecimiento del arco dental es distinto al del macizo facial debido a la erupción dentaria. La resorción a lo largo de la superficie anterior del cuerpo del maxilar crean una concavidad supraalveolar (punto "A" de los criterios ortodóncicos), enfatizando la proyección anterior de la espina nasal de la maxilar. Otro factor que participa en el crecimiento facial es el espacio vacío de la cavidad nasal.

La combinación del crecimiento y la resorción ósea en diferentes direcciones influye en el desplazamiento de la cara en conjunción con la base del cráneo.

Paladar:

Durante el desarrollo embriológico el paladar pasa por diferentes fases que representan las divisiones de la cámara oronasal en algunos peces, reptiles y mamíferos. El desarrollo de las narinas o coanas es el responsable de la respiración por la conexión que se realiza entre los sacos olfatorios y el estomodeo.

La formación del paladar se debe a que las conchas palatinas bilaterales maxilares y el paladar primario se encuentra en la prominencia frontonasal. Al principio estas tres estructuras están separadas por la posición de las conchas laterales que se sitúan a cada lado de la lengua.

En la octava semana las conchas palatinas comienzan a moverse en posición horizontal para después fusionarse y formar la cámara oronasal. El movimiento de reorientación (de vertical a horizontal) se realiza en algunas horas y depende en gran medida de transformaciones bioquímicas en la consistencia física de la matriz de tejido conectivo de las conchas; a la variación en la vascularidad y flujo sanguíneo de estas estructuras y a la tumefacción del tejido; así como al rápido crecimiento mitótico diferencial; a la fuerza intrínseca de las conchas palatinas y los movimientos musculares.

La cabeza del embrión se encuentra sobre la prominencia cardiaca, por lo tanto la cabeza se presenta en posición erecta y la mandíbula abierta. Esta abertura de la boca permite que la lengua se retire de entre las conchas que se encuentran en posición vertical, y que las diferencias en la

presión entre las regiones nasal y oral provoquen que el músculo lingual se contraiga y el paladar se eleve.

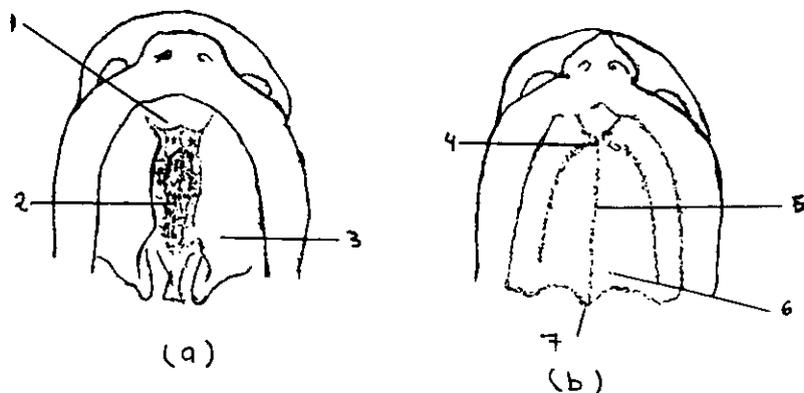
Durante el cierre del paladar la mandíbula se hace más prognata, la dimensión vertical de la cámara del estomodeo aumenta pero el maxilar mantiene estable su tamaño permitiendo el contacto entre las conchas. El crecimiento del cartilago de Meckel también posiciona la lengua hacia adelante junto con la elevación facial. El epitelio que cubre las conchas palatinas tiene una gran influencia sobre el cierre de estas, y de él depende que los mecanismos adhesivos de contacto, fusión y degeneración estén equilibrados para lograr el cierre perfecto.

En el comienzo de la fusión de las conchas maxilares y el paladar primario se forma un techo plano, al unirse, las conchas laterales y el paladar primario se traslapan formando un patrón inclinado que servirá entre otras cosas como guía de los canales neurovasculares de los incisivos para los nervios incisivos y los vasos sanguíneos. El sitio de unión de los componentes palatinos está señalado por la papila incisiva que cubre el canal incisivo. La línea de unión de las conchas palatinas esta señalada por la sutura palatina media en los adultos y en el área del rafé medio en el paladar duro.

La osificación del paladar se realiza durante la octava semana de vida intrauterina por la extensión de hueso dentro del mesénquima de las conchas palatinas ya fusionadas y por la formación trabecular del paladar primario como centros premaxilares, derivados del centro primario de osificación del maxilar. Mas tarde, el paladar duro, se osifica por la extensión trabecular del centro primario de osificación de cada uno de los huesos palatinos.

La sutura palatina media se hace evidente a la 10 ½ semanas cuando se forma un paquete fibroso que cubre la superficie superior de la línea media. En la infancia, la sutura media palatina en su sección más superior tiene forma de "Y", mostrando la unión del vomer con las conchas palatinas. En la niñez la unión de los tres huesos forma una "T" por la sinuosidad de la sección interpalatina. En la adolescencia los engranes de la sutura y los 15 lotes óseos se han formado. Los elementos oseopalatinos, permanecen separados de los elementos maxilares durante la vida adulta por las suturas transversas palatomaxilares.

La porción más posterior del paladar no se osifica para dar origen al paladar blando. El tejido miogénico mesenquimatoso del primero, segundo y cuarto arco branquiales migran hacia esta región, aportando la masa muscular del paladar blando y de las fauces. El velo tensor del paladar deriva del primer arco, el elevador del paladar y la úvula del segundo arco y los músculos de los pilares de las fauces del cuarto arco; la inervación intrauterina es aportada por el nervio trigémino en el m. tensor del velo del paladar y por los nervios vago y glosofaríngeo en los otros músculos.



1. Paladar primario
2. Septum nasal
3. Concha palatina
4. Foramen incisivo

5. Rafé palatino (sitio de fusión de las conchas)
6. Paladar blando
7. Úvula

Fig. 3.5 (a) Primordios palatinos en la 7 1/2 semanas (b) líneas de fusión de los primordios³⁷.

³⁷ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp. 134-135.

El músculo tensor del velo del paladar es el primero de los cinco músculos palatinos que se desarrollan (40 días i.u.), le sigue el palatofaríngeo (45 días i.u.), el elevador del velo del paladar (ocho semanas i.u.), el palatogloso (9 semanas i.u.) y el de la úvula (11 semanas i.u.).

El paladar duro crece en longitud, anchura y altura formando la bóveda de la boca. En el feto el paladar aumenta más rápidamente su longitud que su anchura entre las 7 y las 18 semanas de vida intrauterina después aumenta con mayor rapidez su anchura y no su longitud, este crecimiento se va alternando hasta que en el 4º mes intraúterino su anchura se acentúa por el crecimiento de la sutura palatina media y el crecimiento aposicional de los márgenes alveolares laterales. En el nacimiento, la longitud y la anchura del paladar duro es casi igual. El aumento posnatal se debe al crecimiento aposicional del área de la tuberosidad del maxilar y en cierto grado al crecimiento transversal de la sutura maxilopalatina (fig. 3.5).

El crecimiento de la sutura palatina media se determina entre el primer y segundo año de vida. La anchura de la sutura palatina media es mayor en el área posterior que en la anterior ya que la parte posterior de la cavidad nasal es más ancha que la anterior. La obliteración de la sutura comienza en la adolescencia pero su fusión completa puede observarse después de los treinta años.

El crecimiento aposicional lateral continúa hasta los siete años durante este periodo el paladar alcanza su anchura anterior. El crecimiento aposicional posterior continúa después de los siete años para que el paladar pueda formarse más largo que ancho durante la niñez. De la infancia a la niñez también se realiza aposición ósea en toda la superficie inferior del paladar, acompañada de resorción en su parte superior (nasal). El remodelado se realiza en descenso del paladar y agrandamiento de la cavidad nasal. La capacidad nasal puede aumentar para mantener el ritmo con el incremento de las necesidades respiratorias generadas por el crecimiento corporal. De esto se entiende que del crecimiento facial depende la capacidad nasal adecuada y por la intervención de la boca en la respiración.

El crecimiento aposicional del proceso alveolar, participa en la profundidad y en la anchura de la bóveda palatina y al mismo tiempo incrementa la altura y la anchura del maxilar.

Las rugas palatinas se forman a los 56 días de vida intrauterina, son más visibles en la infancia y ayudan a sostener el pezón con la lengua. El surco palatino anterior es muy visible en el primer año de vida y generalmente se aplana o se pierde en el arco palatino después de los 3-4 años.

Senos paranasales:

Son cuatro pares: maxilar, esfenoidal, frontal y etmoidal. Comienzan su desarrollo al final del 3er. mes de vida intrauterina como evaginaciones de las membranas mucosas de los meatos medio y superior y las depresiones esfenoidales. Los senos paranasales primarios se expanden dentro de las paredes de cartilago y el techo de las fosas nasales por el crecimiento de los sacos de la membrana mucosa (pneumatización primaria) dentro de los huesos maxilar, esfenoides, frontal y etmoides.

Al realizarse la pneumatización secundaria. Los senos se agrandan dentro del hueso manteniendo comunicación con las fosas nasales a través del hueso (fig. 3.6).

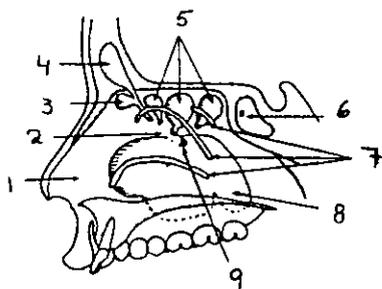
El seno maxilar, se desarrolla a las 10 semanas, en el meato medio por la pneumatización primaria dentro del cartilago etmoidal. La pneumatización, secundaria dentro de la maxila ya osificada comienza en el 5º mes de vida intrauterina. El seno al nacer ya es lo suficientemente grande para poder identificarlo y darle importancia clínica y radiográfica. La expansión del seno del maxilar se realiza por la resorción del hueso esponjoso del maxilar excepto en su pared media donde existe deposición interna ósea unida a la resorción de la superficie nasal contraria, donde se agranda la cavidad nasal.

A medida que el seno se pneumatiza por la expansión del hueso, el piso desciende hasta alcanzar el piso nasal. En la vida adulta el seno sobrepasa el piso nasal y con frecuencia se proyecta a las raíces de los molares.

El seno del esfenoides comienza su desarrollo en el cuarto mes de vida intrauterina por la constricción de la porción posterosuperior de la depresión esfenoidetmoidal y su pneumatización primaria. La depresión se encuentra entre la concha del esfenoides y el cuerpo del esfenoides. La pneumatización secundaria se lleva a cabo entre los 6 y los 7 años, dentro del presfenoides y mas tarde del basiesfenoides. Este seno continúa su crecimiento hasta el inicio de la vida adulta, y llega a invadir las alas y ocasionalmente las láminas pterigoideas del hueso del esfenoides.

Las células aéreas del seno etmoidal, del meato medio y superior y de la depresión esfenoidetmoidal invaden la cápsula nasal etmoidal durante la pneumatización primaria en el 4º mes intrauterino. La pneumatización secundaria sucede entre el nacimiento y los dos años, se caracteriza por el crecimiento irregular de grupos de 3 y 15 células aéreas, que forman el laberinto etmoidal. El crecimiento de células etmoidales anteriores se dirige hacia el hueso frontal, y van a formar los senos frontales manteniendo su origen en el meato medio de la nariz como conducto frontonasal. Las células aéreas etmoidales también se expanden dentro de los huesos esfenoidal, lagrimal y maxilar.

El seno frontal comienza como una invaginación mucosa en la pneumatización primaria en la depresión frontal, del meato medio de la fosa nasal entre los 3-4 meses de vida intrauterina pero no invade el hueso frontal realizando la pneumatización secundaria hasta los 6 meses y los 2 años de vida y no se observan radiográficamente hasta antes de los 6 años. Estos senos crecen hacia arriba hasta la pubertad.



- | | |
|---|--------------------------|
| 1. Pared lateral de la cavidad nasal | 6. Seno esfenoidal |
| 2. Hiatus semilunaris | 7. Bordes de las conchas |
| 3. Seno lagrimeo - etmoidal | 8. Seno maxilar |
| 4. Seno frontal | 9. "Ostium" maxilar |
| 5. Celdas aéreas etmoidales anterior, media y posterior | |

Fig. 3.6 Senos paranasales en el adulto y su comunicación con la fosa nasal³⁸1.

³⁸ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp. 146.

Mandíbula

Los cartílagos y los huesos de la mandíbula se forman de las células de la cresta neural que se originan de las regiones romboencefálica y mesencefálica de los pliegues neurales. Estas células migran ventralmente para formar las prominencias mandibular y maxilar, donde se diferencian en hueso y en tejido conectivo.

La primera estructura que se desarrolla en la región de la mandíbula es la división mandibular del nervio trigémino que proviene de la condensación del ectomesenquima formando el primer arco branquial (mandibular). Se dice que la presencia del nervio trigémino como estructura inicial, se debe a que éste estimula la osteogénesis por la producción de factores neurotróficos, la mandíbula deriva de la osificación de la membrana osteogénica formada de la condensación ectomesenquimatosa entre los 36 y los 38 días del desarrollo. Este ectomesenquima mandibular inicialmente interactúa con el epitelio del arco mandibular, antes de que ocurra la osificación primaria, lo que resulta de esto es que el hueso intramembranoso se tiende de manera lateral al cartílago de Meckel del primer arco. En la 6ª semana de vida intrauterina se desarrolla un centro único de osificación para cada lado de la mandíbula en la región de la bifurcación del nervio y la arteria alveolar inferior en la rama mentoniana e incisiva.

La osificación se expande hacia arriba para los dientes en desarrollo. La difusión intramembranosa hacia la región dorsal y ventral forma el cuerpo y la rama de la mandíbula. El cartílago de Meckel se invade de hueso. La osificación se detiene dorsalmente donde se forma la "lingula" mandibular aquí continua hasta el oído medio. La presencia inicial del fascículo neurovascular asegura la formación del foramen mandibular y del canal del foramen mentoniano.

El núcleo del primer arco branquial del cartílago de Meckel, casi se conecta con su homónimo del lado contrario en su parte ventral. Estos divergen dorsalmente para terminar en la cavidad timpánica del oído medio, el cual deriva del primer saco faríngeo, y está rodeado por la porción petrosa del hueso temporal en formación. El extremo dorsal del cartílago de Meckel se osifica para formar las dos bases de los huesecillos óticos, martillo y yunque. El tercer huesecillo, el estribo (en el oído medio), deriva inicialmente del cartílago del segundo arco branquial.

Casi todo el cartílago de Meckel desaparece. Algunas partes se transforman en los ligamentos maleolares, esfenomandibular y maleolar anterior; una pequeña parte al final del área ventral del foramen mentoniano y la sínfisis, forma los huesecillos endocondrales accesorios. Estos se incorporan a la región de la barbilla en la mandíbula. Del área dorsal del cartílago de Meckel al foramen mentoniano se presenta resorción, principalmente en la superficie lateral; al mismo tiempo se forman los huesos trabecular e intramembranosos, inmediatamente en posición lateral al cartílago reabsorbido. Es por esto que el cartílago que va del foramen mentoniano a la lingula no se incorpora en la osificación de la mandíbula.

El primer hueso formado a lo largo del cartílago de Meckel es reemplazado rápidamente por hueso laminar, y por los típicos sistemas haversianos en el 5º mes de vida intrauterina. Este remodelado temprano se atribuye al estrés por la succión y la acción de tragar de la mandíbula. Los cartílagos secundarios accesorios aparecen entre la 10ª y la 14ª semana de vida intrauterina para formar la cabeza del cóndilo, parte del proceso coronoides y la protuberancia mentoniana.

La aparición de estos cartílagos secundarios mandibulares se debe a la separación del cartílago branquial primario de Meckel y del cartílago condrocraNeal.

El cartílago secundario del proceso coronoides se desarrolla dentro del músculo temporal como su predecesor.

El cartílago coronoides accesorio se incorpora al hueso intramembranoso en expansión de la rama y desaparece antes del nacimiento.

En la región mentoniana, en cualquiera de los lados de la sínfisis, uno o dos cartílagos pequeños aparecen y se osifican en el 7º mes de vida intrauterina para formar un número variable de huesecillos mentonianos en el tejido fibroso de la sínfisis. Los huesecillos se incorporan al hueso intramembranoso cuando la sínfisis mentoniana es convertida de sindesmosis a sinostosis durante el primer año posnatal.

El cartílago condilar secundario aparece durante la 10ª semana de vida intrauterina como una estructura en forma de cono en la región de la rama. Este cartílago condilar es el primordio del futuro cóndilo. Las células cartilaginosas se diferencian desde su centro, y el cartílago de la cabeza condilar se incrementa por crecimiento intersticial y aposicional. Para la 14ª semana, la primera evidencia del hueso endocondral aparece en la región del cóndilo. El cartílago condilar sirve como un importante centro de crecimiento para la rama y el cuerpo de la mandíbula.

Una gran parte del cartílago con forma de cono es reemplazada por hueso hacia la mitad de la vida fetal pero en su extremo superior permanece hasta la vida adulta, actuando como cartílago de crecimiento y cartílago articular. Los cambios en la posición mandibular y en su forma se relacionan con la dirección y el crecimiento condilar. El rango de crecimiento condilar se incrementa en la pubertad, alcanzando su mayor nivel entre los 12 1/2 y los 14 años de edad y normalmente cesa a los 20 años. Sin embargo, la presencia continua del cartílago provee un potencial de crecimiento continuo, el cual se activa en condiciones de crecimiento anormal como en la acromegalia.

La forma y el tamaño de la mandíbula fetal sufre varias transformaciones durante su crecimiento y desarrollo. La rama ascendente de la mandíbula neonatal es ancha y baja (o pequeña); el proceso coronoides es relativamente largo y se proyecta casi a la altura del cóndilo; el cuerpo es prácticamente una concha que contiene los brotes de las coronas parciales de los dientes deciduos con la parte baja del cuerpo. La separación inicial de los cuerpos derecho e izquierdo de la mandíbula en la mitad de la sínfisis mentoniana se reduce gradualmente entre el 4º y los 12 meses posnatales, cuando la osificación se convierte de sindesmosis a sinostosis, uniendo las dos mitades. (fig. 3.7)

Aunque la mandíbula se presenta en el adulto como un solo hueso, ésta se divide en subunidades esqueléticas para fines funcionales del desarrollo. El hueso basal del cuerpo forma una unidad a la que se unen los procesos alveolar, coronoides, angular y condilar así como la barbilla, cada una de estas unidades esqueléticas depende de la matriz funcional que actúa sobre el hueso para su crecimiento: Los dientes actúan como matriz funcional de la unidad alveolar. La acción de los músculos temporales influyen en el proceso coronoides; los músculos masetero y pterigoideo medio actúan sobre el ángulo y la rama de la mandíbula, y el pterigoideo lateral tiene cierta

influencia sobre el proceso condilar. El funcionamiento en relación a la lengua y los músculos periorales, así como de la expansión de las cavidades oral y faringea sirven como estímulo en el crecimiento mandibular para alcanzar su potencial completo. De los huesos faciales, la mandíbula es la que crece después del nacimiento y presenta mayor número de cambios en su morfología.

El crecimiento se limita en la sínfisis mentoniana hasta que ocurre la fusión. Los principales sitios de crecimiento posnatal en la mandíbula son los cartílagos condilar, los bordes posteriores de la rama y los puentes alveolares este punto de posición ósea es importante para el incremento de la altura, la anchura y la longitud de la mandíbula. La sobreposición en el crecimiento provoca cambios en el remodelado el cual esta sujeto a las influencias funcionales locales que provocan entre otras cosas resorción selectiva y desplazamiento de los elementos individuales de la mandíbula. (fig. 3.8)

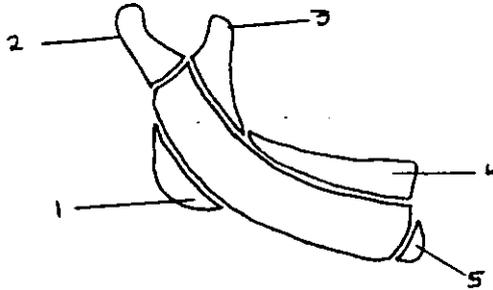
El cartílago condilar de la mandíbula se presenta como cartilago condilar en la articulación temporomandibular por su superficie cartilaginosa y por ser cartilago de crecimiento análogo a la placa epifisaria a lo largo del hueso, se caracteriza por una capa profunda de cartilago hipertrofiado, la proliferación subarticular aposicional del cartilago dentro de la cabeza condilar provoca el crecimiento de el núcleo medular del hueso endocondral. El cartilago en crecimiento puede actuar como matriz funcional para ensacar el periostio induciendo así la formación del hueso intramembranoso por debajo de este y aumentando su longitud.

Los diferentes orígenes histológicos de la corteza y de la médula son borrados al fusionarse. La formación de hueso dentro de la cabeza condilar provoca que la rama crezca hacia arriba y abajo desplazando toda la mandíbula hacia abajo y adelante. La resorción ósea subyacente a la cabeza condilar justifica la estrechez del cuello condilar. El anclaje del músculo pterigoideo lateral al cuello, el crecimiento, y la acción de la lengua y de los músculos masticadores actúan como fuerzas funcionales que estimulan el crecimiento mandibular.

Cualquier daño en los cartílagos condilares restringen el crecimiento potencial y el desplazamiento normal hacia abajo y adelante unilateral o bilateralmente, dependiendo del lado dañado. Esto provoca desviaciones de la mandíbula y diferentes grados de micrognacia y maloclusión.

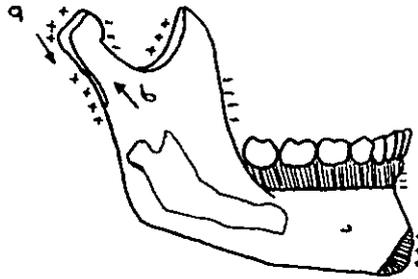
En el infante el cóndilo de la mandíbula se presenta con una angulación casi horizontal, de esta manera es posible que el crecimiento condilar permita que la mandíbula aumente su longitud, en vez de su peso. Con respecto a la divergencia posterior de las dos mitades del cuerpo de la mandíbula (en forma de "v"). El crecimiento en las cabezas condíleas mantiene una variable constante en relación con el resto del cuerpo el cual con el remodelado mantiene relación con la amplitud de la base del cráneo.

La amplitud intersticial de la mandíbula no se lleva a cabo hasta la unión de la sínfisis después del primer año de vida, y no se relaciona con la amplitud de la superficie en aposición.



- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1. Proceso angular | 4. Proceso alveolar |
| 2. Proceso condileo | 5. Unidad mentoniana |
| 3. Proceso coronoidé | |

Fig. 3.7 Unidades esqueléticas de la mandíbula³⁹.



- | | |
|--|--------------------|
| a) Transposición hacia abajo y adelante de la mandíbula "vis-a-vis" con la base craneana | +++ Aposición ósea |
| b) Dirección del crecimiento hacia arriba y atrás | --- Resorción ósea |

Fig. 3.8 Crecimiento mandibular en comparación con la mandíbula fetal⁴⁰.

³⁹ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp. 151.

⁴⁰ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge.

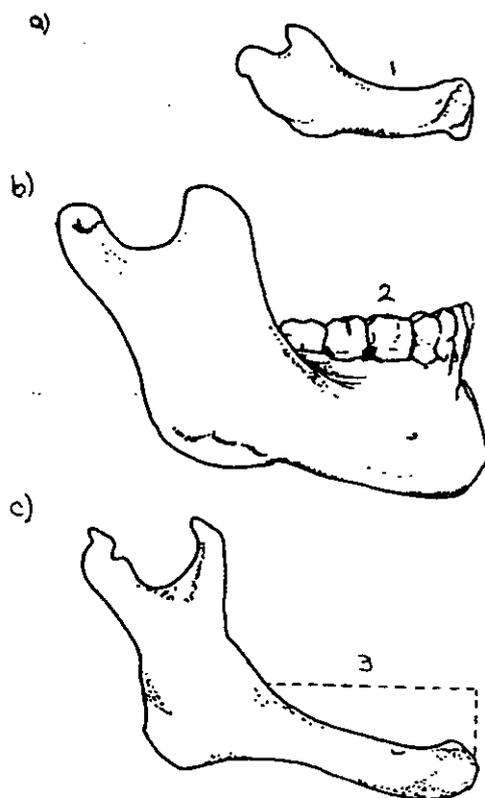
La aposición ósea en el borde posterior de la rama mantiene las proporciones de éste mientras ocurre resorción en el borde anterior moviéndose hacia atrás en relación con el cuerpo de la mandíbula, mientras tanto, la resorción se extiende hacia arriba del proceso coronoides, involucrando la escotadura mandibular y posteriormente la reposición del foramen mandibular incrementa la capa anterior de la llingula. La unión de los músculos elevadores de la masticación del área de la rama por el lado bucal y lingual y por el ángulo mandibular y el proceso coronoides influyen en el tamaño final y en las proporciones de estos elementos mandibulares.

El movimiento posterior de la cubierta de la rama forma hueso de esta dentro de la parte posterior del cuerpo de la mandíbula. De esta manera el cuerpo de la mandíbula se agranda, la región molar posterior se recoloca anteriormente dentro de las regiones de los premolares y de los caninos. Esto provoca que exista espacio adicional para la erupción de los molares, los cuales se van a formar justo en la unión de la rama con el cuerpo de la mandíbula; la migración hacia adelante y el desplazamiento posterior de la rama elonga la región molar de la mandíbula.

El desplazamiento hacia adelante durante el crecimiento del cuerpo de la mandíbula provoca un cambio en la dirección del foramen mentoniano en la transición de la infancia a la niñez. Durante el nacimiento la afluencia neurovascular mentoniana sale de la mandíbula en ángulo recto y ligeramente hacia adelante. En el adulto el foramen y su contenido neurovascular se observa comunmente hacia atrás.

Otros factores también provocan diferencias en los rangos de crecimiento del hueso y el periostio. Un ejemplo de esto es como el canal del conducto mentoniano se presenta firmemente unido al cóndilo y presenta pérdida relativa de la unión al cuerpo mandibular, por el crecimiento lento del cuerpo mandibular. Provocando que el canal se desplace hacia adelante por debajo del periostio. El cambio en la dirección del foramen tiene consecuencias clínicas al administrar la anestesia local en el nervio mentoniano: En la infancia y en la niñez la jeringa debe colocarse en ángulo rectos con el cuerpo de la mandíbula para entrar en el foramen mentoniano, mientras que en el adulto la aguja debe colocarse en posición oblicua desde atrás para lograr su entrada. La localización del foramen mentoniano también afecta la relación vertical del cuerpo de la mandíbula de la infancia a la vida adulta. En personas déntulas el foramen se localiza entre los bordes superior e inferior de la mandíbula. En el edéntulo, la pérdida de hueso alveolar provoca que el foramen se encuentre muy cerca del margen superior (fig. 3.9).

Al desarrollarse el hueso alveolar éste va a actuar como protector de las yemas dentarias y se va a superponer al hueso basal del cuerpo mandibular, aumentando la altura y el espesor de la mandíbula, notándose en el área lingual hacia la rama para acomodar los terceros molares. Si los dientes están ausentes el desarrollo del hueso se detiene; esto explica también la resorción ósea, como respuesta a la extracción dental. Ahora bien, durante los movimientos ortodonicos, los dientes se van a mover en el hueso alveolar labial de la maxila y la mandíbula sin involucrar la capa de hueso basal.



1. El hueso alveolar no se ha desarrollado
2. Hueso alveolar desarrollado
3. Pérdida de hueso alveolar en relación con la pérdida dental.

Fig. 3.9 Vista lateral de la mandíbula en la (1) infancia, (2) adultez y (3) senectud. Se puede observar la influencia del hueso alveolar sobre el contorno del cuerpo mandibular. Obsérvese la oblicuidad del ángulo de la mandíbula y la posición del agujero mentoniano el cual varía en relación con el borde superior del cuerpo de la mandíbula⁴¹.

⁴¹ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp.155.

La barbilla se forma de los huesecillos mentonianos de los cartílagos accesorios y la parte final del cartilago de Meckel, por esta razón el desarrollo de la barbilla es pobre en el infante. Su desarrollo es prácticamente una subunidad independiente de la mandíbula, influenciada por factores genéticos específicos y sexuales. Las diferencias en el sexo en la región de la sínfisis mandibular no es significativa hasta que se desarrollan las características sexuales secundarias. De esta manera la barbilla es muy importante en la adolescencia cuando se desarrollan la protuberancia y los tubérculos mentonianos. Sin embargo se han observado barbillas pequeñas en ambos sexos; las barbillas grandes son características del sexo masculino; la unidad esquelética de la barbilla expresa las fuerzas funcionales ejercidas por el músculo pterigoideo lateral el cual jala hacia adelante la mandíbula, estirando indirectamente la región de la sínfisis.

El refuerzo óseo para resistir la fuerza muscular es más poderosa en el hombre y se presenta en la parte más prominente de la barbilla.

La protuberancia mentoniana se forma por deposición ósea durante la niñez; su prominencia se acentúa por la resorción ósea en la región alveolar formando la concavidad supramentoniana conocida como punto B en la terminología ortodoncica. El subdesarrollo de la barbilla se conoce como microgénia.

Los Torus Mandibularis son exostosis determinadas genéticamente en la cara lingual del cuerpo de la mandíbula y generalmente se forman de manera bilateral en la región canina y premolar.

Durante la vida fetal el tamaño de la mandíbula y de la maxila varia relativamente. Inicialmente la mandíbula es más grande que la maxila, más tarde es más pequeña por el gran crecimiento de la maxila; ya para las 8ª semana de vida intrauterina, la maxila cubre la mandíbula. El subsecuente crecimiento mandibular se rezaga con respecto al del maxilar entre las 13ª y 20ª semana de vida intrauterina debido a que el cartilago de Meckel actúa como a cartilago condilar secundario determinando el crecimiento de la mandíbula. Al nacer la mandíbula tiende a ser retrognática a la maxila aunque ambas tengan el mismo tamaño. Esta condición retrógnata se corrige en forma natural en el posnatal temprano, por el rápido crecimiento mandibular y el desplazamiento hacia adelante para poder establecer la ortognacia (clase I de Angle). El crecimiento mandibular inadecuado provoca una relación clase II de Angle, y el sobrecrecimiento de la mandíbula una relación clase III. La mandíbula puede crecer mucho más que la maxila.

Articulación Temporomandibular. (ATM).

La articulación temporomandibular presenta un desarrollo secundario en su evolución filogenética y embriológica (ontogénica). La articulación entre el Martillo y el Yunque que se desarrolla en el extremo dorsal del cartilago de Meckel es filogenéticamente la articulación de la mandíbula primaria. Con el desarrollo, de la cámara del oído medio en la evolución filogenética y embriológica, la articulación de Meckel pierde su asociación con la mandíbula, reflejando la adaptación de los huesos de la mandíbula primitiva al sonido de conducción. La articulación

temporomandibular se desarrolla entonces como una entidad nueva y separada del mecanismo de la articulación mandibular.

En el feto, la articulación primitiva funciona como una mandíbula articular, ya que los movimientos de la boca comienzan a las ocho semanas de vida intrauterina. Cuando se forma la articulación temporomandibular en la 10ª semana intrauterina funciona sincronicamente con el martillo-yunque. La articulación definitiva y los huesecillos se mueven gracias a los músculos que se distribuyen por la inervación del nervio trigémino (rama mandibular); como el tensor del tímpano, el martillo y los músculos masticatorios de la mandíbula.

El desarrollo embriológico de la articulación temporomandibular es diferente a las otras articulaciones sinoviales. Ya que la mayoría de las articulaciones sinoviales completan el desarrollo de su cavidad inicial al rededor de la 7ª semana de vida intrauterina mientras que la cavidad de la articulación temporomandibular comienza su formación hasta este periodo. Por otro lado, las articulaciones de las extremidades se desarrollan directamente dentro de su forma adulta por la formación de su cavidad dentro de un solo blastema del cual se desarrollan ambos huesos endocondrales adyacentes; la articulación temporomandibular se desarrolla en un principio muy separada de los blastemas temporal y condilar que crecen hacia cada uno. El blastema temporal proviene de la cápsula ótica, un componente de la base del cráneo que forma el área petrosa del temporal. El blastema condilar proviene del cartílago condilar secundario de la mandíbula. En contraste con otras articulaciones sinoviales, un cartílago fibroso en vez de un cartílago hialino, crea las facetas de la fosa y del cóndilo mandibular. Más tarde, el cartílago secundario va a actuar como centro de crecimiento.

El cartílago de Meckel no participa en el desarrollo del cóndilo mandibular y por lo tanto no contribuye en la formación de la articulación temporomandibular definitiva. El hueso membranoso que se forma lateral al cartílago de Meckel, aparece a la 6ª semana de vida intrauterina creando el cuerpo y la rama mandibular inicial. Simultáneamente, el músculo pterigoideo lateral se desarrolla en situación medial a la futura área condilar e inicia el movimiento del cartílago de Meckel por contracción en la 8ª semana intrauterina actuando a través de la articulación primaria.

Entre la 10ª y la 12ª semana de desarrollo intraúterino, el cartílago accesorio mandibular se desarrolla como el primer blastema que crece hacia el blastema temporal (segundo blastema que se desarrolla). La fosa articular temporal en un principio es convexa, y va creando su concavidad progresivamente.

Anomalías del desarrollo Características físicas

Anomalía es una anomalía estructural de cualquier tipo, hay cuatro clases importantes:

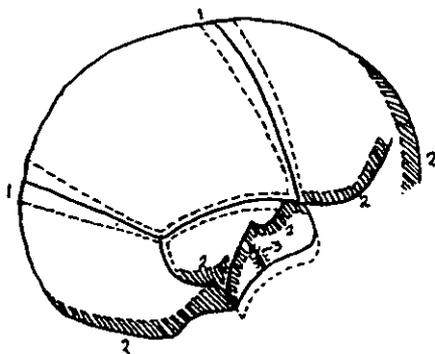
1. Malformación es un defecto morfológico de un órgano, parte de éste o región del cuerpo que resulta de un proceso del desarrollo intrínsecamente anormal.
2. Desorganización (disrupción) es un defecto morfológico de un órgano, parte de éste o región mayor del cuerpo que resulte de una alteración extrínseca o interferencia de un proceso del desarrollo normal en forma original. Las alteraciones morfológicas producidas por teratógenos se consideran desorganizaciones; y éstas no pueden ser hereditarias aunque los factores de la herencia pueden predisponer a una desorganización e influir en su desarrollo.
3. Deformación es una forma, aspecto o posición anormal de una parte del cuerpo que resulta de fuerzas mecánicas.
4. Displasia es una organización anormal de células dentro de los tejidos y su resultado morfológico. La displasia es el proceso y el resultado de la dishistogénesis.

El cráneo es sumamente susceptible a los defectos congénitos, la causa puede ser desde alteraciones cromosómicas hasta hormonales.

Como ya dijimos, las suturas son sitios de proliferación celular y de formación fibrosa en donde la osteogénesis por aposición contribuye al crecimiento de los huesos adyacentes. Algunos experimentos indican que el crecimiento del hueso sutural compensa las fuerzas de separación primaria determinantes en el crecimiento del cráneo. (fig. 4.1) La separación ósea se realiza por un movimiento de translación que se alterna con movimientos oscilatorios, en respuesta a las matrices funcionales que actúan por presión o tensión en los huesos que surgen a expensas del crecimiento de órganos y músculos.

Los cambios en la forma de la cabeza, también pueden deberse a factores externos, como la moldura que se forma durante el nacimiento y el incremento de la capacidad nasofaríngea al aumentar el tamaño del cuerpo.

El cierre de las suturas en periodos tempranos o tardíos altera la forma del cráneo; por ejemplo, en las alteraciones del síndrome de Down, del cretinismo, la progeria y la disostosis cleidocraneal, va a existir retardo en la osificación de la línea media de la sutura metópica (frontal) y sagital, por lo que la fontanela anterior permanece abierta hasta la vida adulta.



1. Crecimiento sutural
2. Resorción en la superficie endocraneal
3. Crecimiento en las sincondrosis

Fig. 41. El agrandamiento del neurocráneo se relaciona con el crecimiento endocondral en las sincondrosis, el crecimiento sutural óseo y el remodelado en las superficies endocraneal y ectocraneal⁴².

⁴² Jackson, Ian T.; et al. Atlas of Craniomaxillofacial Surgery. The Mosby Co. 1982, London.

El cierre o fusión de las suturas, se realiza por osificación intramembranosa, convirtiéndose de sindesmosis a *sinostosis*. Dicha fusión evita el potencial de crecimiento en el sitio de la sutura. Hay que recordar que en las suturas se unen simultáneamente las tablas interna y externa de los huesos craneales, siendo el cierre de la tabla externa más lento, más variable y más incompleto. La variabilidad en el ritmo durante el cierre sutural impide que este sea considerado como un patrón para determinar la edad, sin embargo, hay criterios establecidos con respecto a la edad en que comúnmente se cierran dichas suturas, aunque algunas cierran antes que otras:

La sutura interfrontal o metópica comienza su cierre después del primer año y generalmente oblitera a los 7 años de edad, convirtiendo los dos huesos frontales en uno solo; las suturas coronal, sagital y lambdaidea se fusionan completamente entre los 20 y los 40 años de edad; las suturas occipitomastoidea, esfenotemporal y escamosa no completan su fusión hasta los 70 años.

La fusión prematura de las suturas (*sinostosis*), se debe a la suspensión del crecimiento sutural. la compresión i.u. anormal del cráneo es uno de los factores que provocan la fusión prematura ya que altera el tejido sutural inmaduro e inicia la mineralización del ligamento sutural.

Las sinostosis son poco comunes en la cara por las diferencias estructurales de las suturas faciales y craneales. El crecimiento óseo se detiene justo en el ángulo donde se une la sutura; cuando el crecimiento compensatorio anormal se lleva a cabo hacia otras direcciones se crea la distorsión en la forma del cráneo. La forma del cráneo provocado por sinostosis depende de la localización de la sutura y del ritmo de la fusión creando características comunes en algunos síndromes como en el caso del síndrome de Apert (acrocefalosindactilia) o en el síndrome de Crouzon (disostosis craneofacial).

Las sinostosis aisladas producen distorsiones características en el cráneo como resultado de la desviación del crecimiento neural continuo con respecto a la sutura.

Sutura sagital	Limita el crecimiento lateral del cráneo, desviando el crecimiento anteroposterior	Cráneo elongado o escafocefálico
Suturas coronales (sinostosis bilateral)	Limitan el crecimiento anteroposterior del cráneo.	Cráneo en punta u oxicefálico o cráneo corto o braquicefálico
Sutura coronal o lambdaidea (sinostosis prematura)	Oblicuidad en el cráneo.	Plagiocefalia.

Tabla 4.1 Distorciones por sinostosis

El cierre de las suturas también está determinado por el crecimiento del cerebro; por ejemplo, las suturas y las fontanelas cierran prematuramente en la microcefalia; y la fusión de estas se retarda en la hidrocefalia. Las grandes fontanelas pueden provocar retraso general en la maduración ósea. La exploración de las fontanelas permite detectar anomalías congénitas como el hipotiroidismo en el recién nacido; también, pueden ser un rasgo característico en ciertas displasias esqueléticas; y pueden ser un signo del aumento de la presión intracraneana.

La fusión prematura de las sincondrosis de la base del cráneo provocan el subdesarrollo del tercio medio de la cara, con una base reducida y una gran bóveda craneana, y en algunos casos alteraciones como exoftalmia, hipoplasia del tercio medio y maloclusión dental.

La anencefalia, se caracteriza por un condocráneo corto, estrecho y curvo que presenta en muchos casos anomalías notocordales.

Cualquier alteración en el cartilago de crecimiento va a provocar una base craneana reducida con aumento en la angulación, y perdida del aplanamiento de la sincondrosis esenooccipital. Esto provoca que el tercio medio de la cara se observe en forma de "plato", lo cual se acentúa por la protuberancia del neurocráneo. La acondroplasia, el cretinismo y el síndrome de Down se presenta con características similares en cuanto a la deformidad causada por la inhibición del crecimiento condrocraeal.

Los anencefálicos presentan la flexión aguda de la base craneana típica de los fetos prematuros; esto sugiere que el crecimiento del cerebro contribuye al aplanamiento de la base craneana. Algunas de las maloclusiones dentales se deben a las alteraciones del condrocraeal que minimiza el espacio para la dentición del maxilar.

Alteraciones en el Crecimiento

Se piensa que la mayoría de los efectos fenotípicos específicos son producidos por los defectos en la dotación génica, la cual resulta de los distintos rangos mitóticos en ciertos estadios del desarrollo.

Algunos estudios sugieren que el decremento en la proliferación celular depende del ciclo celular el cual se altera en la aneuploidia. Nacye en 1967 indicó que en los casos de trisomía 13, 18 y 21, los patrones de crecimiento normal en órganos es una característica de cada desorden trisómico, al igual que las malformaciones en el cuerpo y los órganos

Shapiro en 1983 sugirió que los cromosomas extra interfieren en el balance cromosómico provocando decremento en el desarrollo mental y cierta amortiguación fisiológica sobre las fuerzas genéticas y ambientales.

Los cambios en la homeostasis pueden provocar:

1. Incremento en la variación de los rangos métricos.
2. Amplitud en la estabilidad del desarrollo, por ejemplo, rasgos más susceptibles a las alteraciones de la población general y por lo tanto más susceptibles en las trisomías.
3. Decremento en la precisión y regulación fisiológica.
4. Incremento generalizado en la movilidad.

Algunas investigaciones se han enfocado a estudiar el aumento en la variabilidad de los rangos métricos en una población general; y una población con alteraciones genéticas. Las características que se han estudiado son: tamaño de dientes, tiempos en erupción dental y estatura.

La amplitud y la inestabilidad en el desarrollo se pueden expresar de las siguientes formas:

1. Un sitio anatómico u órgano considerado poco estable en la población general, puede derivar en trisomías, por ejemplo, las tres dimensiones palatinas que son longitud, anchura y altura. La longitud es la más estable y es la que difiere con mayor frecuencia en el síndrome de Down en comparación con la población general.
2. Hay variaciones genotípicas que se presentan en la mayor parte de la población, pero que pueden o no presentarse con mayor prevalencia, por ejemplo, los terceros molares, los segundos molares y los incisivos laterales son los dientes que con mayor frecuencia faltan en la población general; en el síndrome de Down hay tendencia a que falten los mismos dientes pero con mayor frecuencia.
3. La simetría bilateral tiende a incrementarse y cuando se comparan los diámetros dentales de un lado de la arcada con los de su homóloga, la simetría dental aumentada parece ser casi el doble en el síndrome de Down que en la población general.
4. Pueden presentarse características atávicas por ejemplo en cadáveres disecados se pueden encontrar numerosos músculos supernumerarios, lo cual ocurre rara vez en individuos cromosómicamente normales, pero con regularidad en primates.
5. Finalmente existen muchos ejemplos sobre la morbilidad en el síndrome de Down, las malformaciones congénitas, defectos cardíacos, leucemia aguda e incremento en la susceptibilidad a las infecciones respiratorias.

El crecimiento rápido en la dirección de los cartilagos de la base del cráneo y del cartilago de Meckel entre la 7 y 10 semanas i.u. provoca cambios faciales típicos, que darán una apariencia específica después de la osificación. El aumento en los movimientos cartilaginosos son importantes para el reacomodo espacial en el desarrollo de los huesos faciales; por lo tanto las alteraciones en el crecimiento del cartilago en ese momento, provocan la morfología craneofacial ya irreversible.

El maldesarrollo de la cara puede deberse a aberraciones durante la morfogénesis en cualquiera de los diferentes niveles del desarrollo y puede estar determinado por factores genéticos o ambientales. Algunas aberraciones se desarrollan a partir de la cresta neural (neurocristopatía) este ocurre cuando las células de la cresta:

- a) son deficientes en número.
- b) no completan su migración hacia su destino.
- c) fallan en su capacidad inductiva o de citodiferenciación.

Otra de las causas que produce defectos faciales es la falta de respuesta por parte de la matriz endodérmica y exodérmica a la inducción de la cresta neural.

La falta o la insuficiencia del mesénquima de la cresta neural en la eminencia frontonasal provoca los labios fisurados. La deficiencia de la prominencia maxilar y del mesénquima del arco branquial (posiblemente por el largo camino que sigue la cresta neural para su migración) puede provocar ausencia de huesos faciales. En el caso del síndrome de Treacher Collins (disostosis mandibulofacial), la característica de las mejillas aplanadas, se debe a la hipoplasia severa o a la ausencia de los huesos cigomáticos.

Cuando hay deficiencia en el desarrollo de los huesos faciales (como en la displasia ectodérmica anhidrótica), se observa un perfil en forma de "plato", provocado por los mecanismos defectuosos de la inducción ectodérmica por el tejido de la cresta neural. En el síndrome de Down (trisomía 21) hay menor tendencia a la ausencia de los huesos nasales o a que estos sean pequeños a pesar de su nariz característica y presenta un maxilar de tamaño subnormal. La deficiencia en el desarrollo del maxilar, también se asocia con las fisuras de labio y paladar.

Ojos

El desarrollo incompleto del cerebro (holoprosencefalia) influye enormemente en la forma facial, de esta malformación, puede derivarse la ciclopía (un solo ojo medial). La distancia entre los ojos también influye en las características faciales: Una distancia interocular grande hipertelorismo da una expresión poco común a la cara; el hipertelorismo ocular se caracteriza por una distancia interorbital mayor a la normal. Esta posición morfogenética deja las órbitas en posición fetal provocando la amplitud de los huesos nasales, de la lámina cribiforme y del esfenoides.

Los pliegues epicánticos internos son pliegues redundantes de piel, secundario a esto, se crea un puente nasal bajo o exceso de piel como en el 'cutis laxa'. Los pliegues menores son frecuentes en la infancia temprana y entre mas prominente este el puente nasal serán menos evidentes.

El telecanto es consecuencia del desplazamiento lateral de el canto interno, el cual obscurece parcialmente la porción media del ojo dando una falsa impresión de estrabismo.

El puente nasal bajo va a dar la impresión de hipertelorismo ocular, así es que este debe determinarse por la medición de la distancia del canto interno y con la inspección visual para determinar si existe el canto o no.

Las fisuras palpebrales oblicuas se deben al crecimiento del cerebro por arriba de los ojos en oposición al área facial debajo de los ojos. Por ejemplo, el paciente con microcefalia, presenta la inclinación hacia arriba, su frente es estrecha a consecuencia de esta inclinación; el paciente con la inclinación hacia abajo puede presentar hipoplasia maxilar como resultado de esa inclinación.

La mancha de Brushfield, es un anillo moteado a 2/3 de distancia de la periferia del iris con una pérdida relativa en su forma. Se presenta entre el 20 y el 80% de los individuos y es más frecuente en el síndrome de Down.

La falla de las prominencias faciales al fundirse o fusionarse provoca hendiduras anormales en el desarrollo. Estas hendiduras son provocadas por la disyunción de los procesos que actúan en la inducción, en la migración celular, en crecimiento local y en la fusión mesenquimatosas.

Boca

La unión de las prominencias maxilar y mandibular puede realizarse demasiado cerca de la línea media dando lugar a una boca muy pequeña microstomía; o muy lejos de la línea media, provocando la macrostomía.

Las microstomías son defectos comunes en los síndromes congénitos; por ejemplo, en las trisomías 17-18, en el síndrome craniocarpotarsal, síndrome otopalatodigital y síndrome de Turner.

Las macrostomías se presentan en la hipercalcemia idiopática, en la disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins) y en el síndrome de Klinefelter.

Es poco común que se unan completamente las prominencias maxilar y mandibular y que provoquen el cierre total de la boca (astomía).

Mandíbula.

El retardo en el desarrollo mandibular provoca micrognacia en distintos grados acompañándose de maloclusión dental. La falta total del desarrollo de la mandíbula se llama agnacia y se asocia con la acomodación ventral anormal del oído externo (sinotia).

La mandíbula puede estar completamente subdesarrollada o incluso ausente (agnacia), reflejando la deficiencia del tejido de la cresta neural en el área inferior de la cara. La aplasia mandibular y del hueso hioides (síndrome de 1° y 2° arco) puede llegar a ser una entidad letal con múltiples defectos de la órbita y de la maxila; puede existir implantación baja de los oídos y de los

huecesillos auditivos aunque estos estén bien desarrollados, lo cual sugiere que después de la formación del oído se presente una necrosis isquémica de la mandíbula y de el hueso hioideo.

La Micrognacia (mandíbula pequeña), es un rasgo característico en muchos síndromes, incluyendo el de Pierre Robin, el de "*Cri-du-chat*", Treacher Collins, progeria, síndrome de Down, el síndrome de oculomandibulodicefalia. (Hellerman-Streiff) y el síndrome de Turner.

El mecanismo central dismorfogénico que origina defectos en la cresta neural, en su migración o en su destrucción, puede ser responsable de la hipoplasia mandibular. La ausencia o deficiencia de tejido de la cresta neural alrededor de la capa óptica provoca "aspiración" de manera que el desarrollo de la depresión óptica (normalmente adyacente al segundo arco branquial), se mueva cranealmente al territorio del primer arco y del oído y se desplace hacia el ángulo de la mandíbula. Otra consecuencia de la deficiencia ectomesenquimatosas, es que los huesos cigomático, maxilar y mandibular se vuelvan hipoplásicos, produciendo la facies común de estos síndromes.

En el síndrome de Pierre Robin, el subdesarrollo de la mandíbula puede recuperarse con el crecimiento del niño; en la disostosis mandibulofacial, la deficiencia mandibular permanece aún con el crecimiento; en la agénesis unilateral de la rama mandibular, la deformidad se incrementa con la edad. En la microsomía hemifacial (síndrome de Goldenhar), la deformidad también se hace más severa por el retardo de el crecimiento.

Las variaciones en la forma condilar pueden ser un cóndilo bífido o doble a consecuencia de la persistencia del septum que divide el cartilago condilar en el periodo fetal.

La macrognacia, provoca prognatismo y generalmente es una entidad hereditaria; pero el fenómeno de crecimiento anormal como el hipopituitarismo puede producir sobre crecimiento mandibular severo que aumenta con la edad. La hipertrofia hemifacial congénita, es evidente al nacimiento, y tiende a acentuarse en la pubertad. El agrandamiento unilateral de la mandíbula, de la fosa mandibular y de los dientes tiene una etiología desconocida. Es común la hiperplasia condilar unilateral aislada.

El maldesarrollo de la ATM provoca anquilosis, como resultado de la formación mandibular desigual. La anquilosis puede ser uni o bilateral. El poco uso de la articulación provoca el maldesarrollo mandibular y el sufrimiento severo masticatorio. Aunque la ausencia del disco articular es muy rara, su perforación por la comunicación de sus compartimientos es común.



- a) Úvula bífida
- b) Paladar y labio fisurado unilateral
- c) Paladar y labio fisurado bilateral

Fig. 4.2 Diferentes fisuras en el paladar⁴³.

⁴³ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge. pp.140.

Paladar.

La sincronización del movimiento de las conchas nasales, durante el crecimiento del aislamiento de la lengua y del crecimiento de la mandíbula con la cara va a garantizar la fusión del paladar. La falla en cualquiera de estos eventos ya sea por agentes ambientales o por predisposición genética va a provocar las hendiduras palatinas. (fig. 4.4)

Si quedan atrapados restos epiteliales o perlas en la línea de fusión de las conchas palatinas, y especialmente en la línea media del rafé del paladar duro, entonces se originaran quistes, médiales palatinos. A estos quistes o nódulos se les llama perlas de Epstein y se presentan a lo largo del rafé del paladar duro y en la unión de este con el paladar blando. Los nódulos de Bohn son pequeños quistes retentivos de glándulas mucosas y se pueden presentar en las caras bucales y linguales de los puentes alveolares; los quistes de la lámina dental están formados por remanentes epiteliales de esta lámina y pueden desarrollarse en la cresta del área alveolar. Todos estos quistes superficiales del paladar, desaparecen por lo general en el tercer mes de vida extrauterina. El quiste maxilar de la línea media anterior que se origina en la región del paladar primario es un quiste del conducto nasopalatino que invade la parte anterior dentro del paladar y por lo tanto no es de origen fisural.

Es poco común que se formen quistes en el paladar blando por el origen mesenquimatoso de las conchas en esta región. Sin embargo, se pueden desarrollar hendiduras submucosas.

El retardo en la elevación de las conchas palatinas de la posición vertical a la horizontal mientras que crece la cabeza provoca una amplia brecha entre las conchas impidiendo su unión; si las conchas se mueven en posición horizontal se crea la fisura palatina.

La fisura palatina puede crear úvulas bífidas, con una ocurrencia relativamente común. Las hendiduras severas, tienen graves consecuencias en el desarrollo posterior, ya que la hendidura avanza anteriormente en dirección contraria a la fusión normal.

Las líneas de fusión de las conchas palatinas laterales con el paladar primario marcan la desorientación de la línea media de la hendidura palatina severa anteriormente hacia la izquierda o la derecha y en ocasiones hacia ambos lados.

Cuando la hendidura involucra el arco alveolar generalmente pasa entre el incisivo lateral y el canino. La hendidura palatina severa puede o no estar-asociada al labio fisurado unilateral o bilateral; ya que las dos condiciones son independientes. En las fisuras palatinas severas el septum nasal vertical puede unirse con la concha palatina derecha, izquierda o con ninguna.

Las hendiduras de paladar blando dificultan el habla en diferentes grados y provocan problemas durante la ingestión por su inhabilidad para cerrar completamente la comunicación entre la orofaringe y la nasofaringe durante sus funciones faringeadas. Se puede decir que las hendiduras del paladar duro generalmente incluyen paladar blando y ocasionan problemas en el infante durante la alimentación, ya que para el proceso de succión se requiere un paladar duro intacto y es común que se derrame la comida dentro de la fosa nasales, por lo tanto, estos niños requieren

la corrección quirúrgica y/o obturadores para tener una buena nutrición y ayudar en el desarrollo de la pronunciación correcta.

El paladar hendido es una de las características de muchos síndromes congénitos entre los que se encuentra el síndrome de Treacher Collins, síndrome de Pierre Robin y la disostosis orodigital facial.

El paladar en el síndrome de Down es más estrecho, pequeño y corto de lo normal, aunque se le describe con una elevación alta en la línea media, pero está aplanado lateralmente en un plano horizontal a lo largo de los procesos alveolares creando el paladar en forma de campana. El síndrome de Marfan se caracteriza por presentar un paladar alto y arqueado (ojival), esta alteración incurre en anomalías esqueléticas y cardiovasculares y se caracteriza por la hipercondroplasia, aunque paradójicamente el cartilago del septo nasal es pequeño. La disostosis cleidocraneal es un defecto congénito de los huesos intramembranosos y también presenta paladar ojival, con o sin hendidura. Otras alteraciones congénitas en que se presenta este tipo de paladar son la disostosis craneofacial (síndrome de Crouzon), la acrocefalosindactilia (síndrome de Apert), progeria, síndrome de Turner (complemento del cromosoma sexual X) y la displasia aculodontodigital.

Otra anomalía genética del paladar es el crecimiento óseo en la línea media palatina, conocido como *Torus palatino*; este puede crecer en la vida adulta pero no interfiere en la oclusión dental; en la mayoría de los casos la alteración es provocada por factores ambientales. Las hendiduras faciales incluyendo las de labio y paladar pueden agregarse a más de 250 síndromes, muchos de los cuales son causados por factores genéticos.

Oído.

Las anomalías del oído incluyen anotia y microtia, afectando la aurícula, (la cual puede estar ausente o de menor tamaño) ocasionando la falta de formación de meato acústico externo (*atresia*). Una anomalía facial severa es la sinotia, en la cual los oídos se localizan en la parte ventral superior del cuello generalmente acompañado de agnacia. Esta asociación se ha atribuido a la ausencia de tejido de la cresta neural que normalmente migra dentro del área baja anterior de la cara. De este modo no se afecta únicamente la mandíbula, sino también los otocitos que forman el oído, ocupan el lugar del ectomesenquima de la cresta neural. La presencia y el crecimiento de la mandíbula es un factor determinante en la posición de los oídos.

En el área preauricular a veces se encuentran pequeños rudimentos que con frecuencia contienen núcleos de cartilagos, aparentemente, se trata de eminencias de His accesorias, eminencias que generalmente se originan en el espacio comprendido entre los arcos hioideo y mandibular y se unen para formar la aurícula.

Los hoyuelos preauriculares, parecen ser hereditarios, son más comunes en mujeres que en hombres y se presentan con mayor frecuencia en negros.

Otras alteraciones en la región auricular incluyen desarrollo incompleto del helix, de la fosita escafoidea, ausencia de lóbulo, oído y oídos inclinados.

La implantación baja del oído se refiere a que el helix se une al cráneo por debajo del nivel del plano horizontal con respecto a la esquina del ojo. Este último plano puede relacionarse con el eje vertical lateral de la cabeza. Idealmente, el plano horizontal debería ser una línea que se extendiera por los cantos internos (esto posiblemente se puede hacer con los rayos X).

Si el ángulo de inclinación de la aurícula excede los grados en relación con la línea perpendicular que pasa por el plano horizontal.

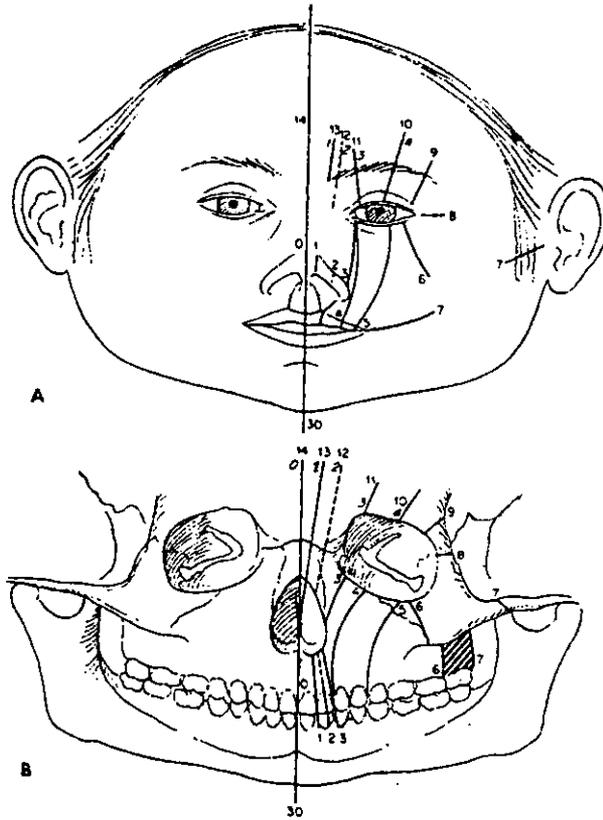
Generalmente la implantación baja, y la angulación se presentan juntas y representan un rezago en la morfogénesis, ya que la aurícula se encuentra en esa posición durante vida fetal temprana.

Hendiduras.

Tessier en 1976 describió un sistema para clasificar distintas clases de hendiduras craneofaciales, situadas a lo largo de ejes, definidos con números asignados en los sitios de la hendidura dependiendo de su relación con la línea media sagital. Las hendiduras pueden involucrar hueso y/o tejido blando pero en distintos grados y extensiones. Esta clasificación es anatómica y descriptiva y no involucra términos de mecanismos etiopatogénicos. (fig. 4.3)

La hendidura facial oblicua se debe a la persistencia del surco entre la prominencia maxilar y la prominencia nasal lateral que corre del canto medio del ojo al ala de la nariz. La persistencia del surco entre las dos prominencias mandibulares provoca una hendidura poco común en la línea media mandibular.

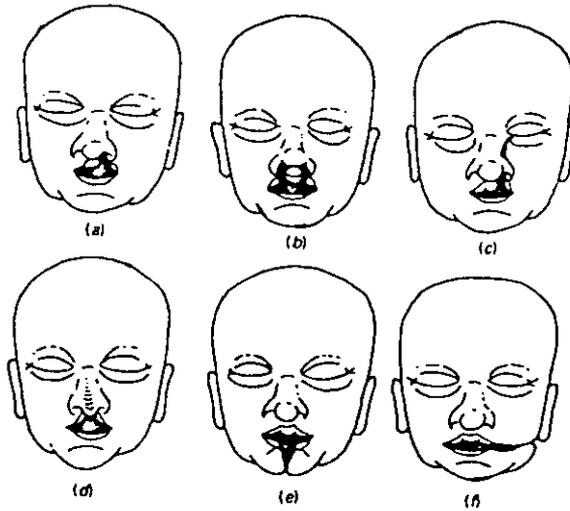
La hendidura unilateral del labio superior (queiloquisis) se origina de la falla de la unión de la prominencia nasal media con la prominencia maxilar en cualquiera de los lados de la línea media. La hendidura unilateral del labio se presenta con mayor frecuencia en el lado izquierdo y se trata de un defecto congénito que afecta a uno de cada ochocientos nacimientos; además, tiene una alta tendencia familiar, lo que sugiere que esté implicado el componente genético, aunque se clasifica en las malformaciones de tipología multifactorial. El labio fisurado bilateral se origina de un amplio defecto en la línea media de el labio superior y puede provocar proboscis protuberantes. La fisura media del labio se debe a la fusión incompleta de las dos prominencias medias nasales, y por lo tanto en la mayoría de los casos se acompaña de grandes hendiduras en la nariz provocando distintas clases de nariz bifida. (fig. 4.4)



A) localización de las hendiduras en la cara
 B) patrones esqueléticos

Fig. 4.3 Clasificación de Tessier de las hendiduras faciales⁴⁴.

⁴⁴ Mc Carthy, I.; Joseph G.: Plastic Surgery cleft lip and palate. WB. Saunders Company, 1992.



- | | |
|--|--|
| a) Labio fisurado unilateral | d) Hendidura medial de labio y defecto nasal |
| b) Labio fisurado bilateral | e) Hendidura mandibular media |
| c) Hendidura facial oblicua y labio fisurado | f) Macrostomía unilateral |

Fig. 4.4. Defectos del desarrollo orofacial⁴⁵.

⁴⁵ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge.

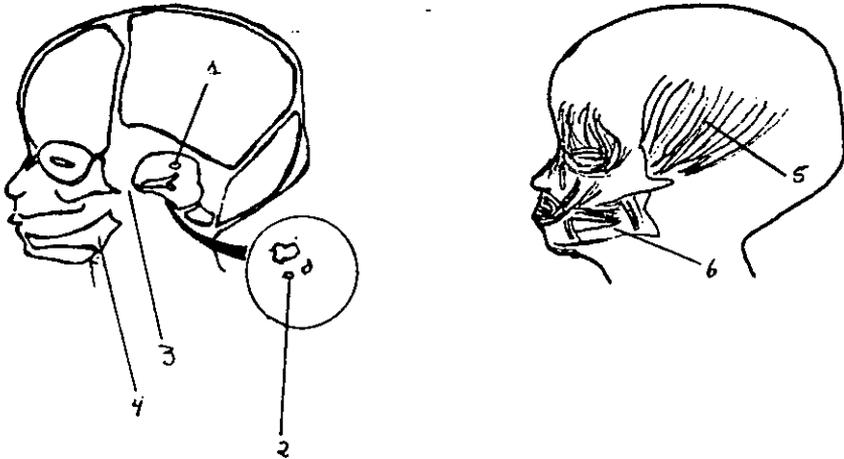
Quistes.

Los *quistes craneofaciales* no son en sentido estricto defectos del desarrollo orofacial ya que se originan por los procesos embriogénicos del complejo craneofacial. Los quistes emergen de las líneas de las fisuras faciales y palatinas, su epitelio de recubrimiento parece derivarse de los restos del tejido epitelial que cubre las prominencias embriogénicas que forman la cara.

Los epitelios quedan atrapados en el mesénquima subyacente durante la fusión, o bien se forman por un secuestro ectópico de la piel o la mucosa cerca de la superficie favoreciendo el potencial de la formación quística. En la mayoría de los casos, la subsuperficie epitelial degenera, probablemente por la muerte celular programada. Los restos epiteliales que persisten pueden ser estimulados y proliferar, aún después de la necrosis. Todavía se desconoce la causa que provoca exactamente el desarrollo de los quistes. Los quistes reciben su nombre según el lugar donde se formen. El quiste nasolabial se desarrolla donde la prominencia nasal lateral y la prominencia maxilar se unen, el quiste glóbulo maxilar se forma en un plano más profundo a lo largo de la línea de unión de las prominencias nasal media y maxilar y el quiste mandibular medio en el sitio de unión de las dos prominencias mandibulares.

Microsomía.

El desarrollo facial unilateral defectuoso (*microsomia-hemifacial*) origina una cara asimétrica. El poco desarrollo de las estructuras del lado afectado son: el oído incluyendo los huesecillos (*microtia*), el hueso cigomático y la mandíbula. Agregando a esto la glándula parótida, la lengua y los músculos faciales. Esta alteración es producida por un hematoma destructivo, originado en la arteria estapedial primitiva alrededor del día 32 de desarrollo. (fig. 4.5)



- | | |
|----------------------------|--|
| 1. Hueso temporal reducido | 4. Reducción de la mandíbula |
| 2. Huesecillos anormales | 5. Reducción de los músculos de la masticación |
| 3. Hueso malar reducido | 6. Glándula parótida pequeña o ausente |

Fig. 4.5 Características mayores de la microsomía craneofacial unilateral. Además de la aurícula deformada, existe hipoplasia generalizada de los tejidos adyacentes y de los tejidos óseos: articulación temporomandibular, huesecillos del oído medio, músculos de la masticación y glándula parótida⁴⁶.

⁴⁶ Sperber, Geoffrey H.: Craniofacial embryology. Wright, fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge.

SINDROMOLOGÍA

La palabra *síndrome* se refiere a un patrón de anomalías múltiples que se piensa se relaciona en forma patogénica y que se desconoce si representa una secuencia aislada o defecto politópico de campo. Este último es el patrón de anomalías que deriva de la alteración de un campo aislado del desarrollo⁴⁷:

- *Secuencia* es el patrón de múltiples anomalías que se derivan de un defecto estructural o factor mecánico conocido o supuesto.
- *Asociación* es la ocurrencia no al azar de múltiples anomalías en dos o más personas que se desconoce si es defecto politópico de campo, secuencia o síndrome.

Dismorfología es el área de la genética clínica que se desarrolla con el diagnóstico e interpretación de patrones de defectos estructurales.

Nomenclatura.

Un síndrome puede ser denominado en base a seis criterios:

1. Epónimo	Se refiere al nombre o nombres de las personal que han descrito la enfermedad o el síndrome.	-Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber. -Síndrome de Apert. -Síndrome de Correción de Lance.
2. Por una o más de sus características	El nombrar una o más características físicas o anatómicas de síndrome facilita recordar dicha entidad, ya que con esto se hace una descripción del síndrome.	
3. Acrónimo	Son las iniciales de las características de un síndrome.	-Síndrome de Leopardo: múltiple Lentiginos, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hipertelorism, Pulmonis Stenosis, Atrial septal defect, Retardation of growth, Deafness.
4. Por un numeral	Se utiliza para subclasificar un síndrome, para diferenciar las alteraciones que tiene el mismo epónimo o para clasificar las alteraciones con la misma característica descriptiva.	-MAS I (Mucopolisacaridosis tipo I) -Síndromes Hanhart (tipo I-V) -Acondrogénesis (tipo I-II)
5. En base a un sitio geográfico	Según el lugar donde se describió el primer paciente.	-Acondrogénesis tipo brasileño.
Combinando algunos de los anteriores.		-Mucopolisacaridosis MPS I. -Síndrome de Hurler MPS I-H

Clasificación.

⁴⁷ Moore, I. Keith.: Embriología Clínica. Interamericana, quinta edición, 1997, México. pp 154.

Clasificación.

Los síndromes pueden clasificarse en base a los siguientes criterios⁴⁸:

1. etiología
 2. embriología e histología
 3. prototipo
 4. politéticos
 5. monotéticos
 6. mixtos.
- 1) en base a su etiología, los síndromes se pueden clasificar como monogénicos, cromosómicos y los que son provocados por el medio ambiente. Esta clasificación puede subdividirse en multifactoriales, disruptivos y de etiología desconocida.
 - 2) según la embriología y la histología se pueden clasificar en base a las alteraciones durante el desarrollo del tejido, por ejemplo los síndrome hamartoneoplásicos (Hamartía, trastorno del desarrollo embrionario) se clasifican según la capa germinal que este afectada.
 - 3) según el prototipo del síndrome, esto es que los síndromes pueden ser analizados por los diferentes niveles de organización clasificándolos en cuatro clases:
 - a) síndrome dismetabólicos, alteraciones en el metabolismo
 - b) síndrome distogenético, alteraciones en los tejidos.
 - c) síndrome por malformación, alteraciones en los órganos
 - d) síndrome por deformación, alteraciones en las diferentes regiones anatómicas.
 - 4) en la clasificación politética los síndromes son agrupados por compartir grandes proporciones de sus alteraciones principales, de esta manera se puede realizar un mejor diagnóstico diferencial, es decir, si las alteraciones presentan similitudes dismórficas el espectro fenotípico (número total de anomalías en un síndrome dado y su frecuencia respectiva en la población de dicho síndrome) puede traslaparse ocasionando que:
 - a) Los patrones del desarrollo de un grupo de síndromes sea similar o el mismo, así un grupo es conocido como una *comunidad de síndromes* (concepto desarrollado por Pinsky en 1974-1977). La comunidad de síndromes permite la descripción de un tipo de fenotipo como un todo, esto es de gran utilidad cuando no se puede saber con certeza de que síndrome se trata, pero con todos los patrones se puede colocar en una población.
 - b) la comunidad de síndromes puede facilitar la información bibliográfica y la manipulación computarizada de las alteraciones.
 - c) la comunidad de síndromes permite reagruparlos por sus características ayudando al diagnóstico diferencial.

⁴⁸ Cohen, Jr. M.M.: Syndromology: an updated conceptual overview. II. Syndrome classifications. Int. J.Oral Maxillofac. surg. 1989; 18: 223-228.

- d) la comunidad de síndromes puede ayudar a realizar hipótesis sobre las relaciones entre varios miembros de una clase, esto es si los patrones del desarrollo son similares o diferentes.
- c) Los desordenes que son etiológicamente heterogéneos pueden tener mecanismos patogénicamente similares.
- 5) en la *clasificación monotética* de los síndromes, estos se agrupan para compartir una característica única como la polidactilia o el paladar hendido, estos agrupamientos generalmente son utilizados para facilitar el diagnóstico diferencial.
- 6) las *clasificaciones mixtas* son utilizadas para diferentes propósitos, generalmente son utilizadas en libros sobre sindromología.

La naturaleza arbitraria de algunas categorías puede ser un buen método para organizar un gran número de síndromes.

Clasificación morfogénica de las malformaciones craneofaciales.

Van der Meulen et al en 1983 propusieron una nueva clasificación de las malformaciones craneofaciales. Su sistema se basa en principios embriológicos lo cual permite correlacionar las observaciones clínicas y la morfogénesis. En la clasificación se incluye el cerebro, los ojos y la nariz como centros de osificación del esqueleto craneofacial. El término que ellos utilizaron para su sistema fue *displasia* que se refiere al arresto de piel, músculo o hueso sin importar su etiología. Más tarde dividieron las malformaciones craneofaciales en *displasia con disostosis* y *displasia con sinostosis*. Disostosis fue dividido en defectos de transformación que se originan después de que el esqueleto facial se ha fusionado, y defectos de diferenciación que se originan por los centros de osificación deficientes después de que la cara primitiva es formada. En la displasia con sinostosis, los defectos son de diferenciación.

Génesis.

El proceso de delineación de los síndromes puede dividirse en dos categorías:

1. síndrome de etiología desconocida, que incluyen síndrome con un patrón único y síndrome con patrones recurrentes.
2. síndrome de etiología conocida que incluyen los síndromes cromosómicos, síndromes por defectos bioquímicos y síndromes por inducción ambiental.

En los *síndromes de etiología desconocida* la causa simplemente no se conoce, presentan un patrón único con múltiples anomalías. La probabilidad de que estas malformaciones se presenten nuevamente es escasa.

Un *síndrome con patrón recurrente* puede ser definido como un grupo similar o idéntico de anomalías en dos o más pacientes. En este caso la etiología sigue siendo desconocida. En general la validez de un síndrome con patrón recurrente se incrementa con mayor número de anomalías encontradas en dicha condición y con más pacientes que presenten dicha alteración.

Síndromes de etiología conocida se definen como múltiples anomalías relacionadas a una base:

- 1) ocurrencia en una misma familia o, en menor grado, el mismo trastorno heredado en diferentes familias.
- 2) un defecto cromosómico.
- 3) un defecto específico en una enzima o una estructura proteica.
- 4) por un factor ambiental.

El término de *síndrome hereditario* se refiere a un síndrome con etiología conocida con fundamento en la herencia, el defecto básico por sí solo permanece indefinido aunque la condición es conocida por representar un defecto monogénico. Los síndromes cromosómicos son citogenéticamente determinados como en el caso de la trisomía 13.

En un *síndrome por defecto bioquímico* se presentan defectos enzimáticos muchas veces característicos de los síndromes recesivos. El término también incluye defectos específicos en las proteínas estructurales; éstas también se presentan en algunas alteraciones dominantes.

Los *síndromes inducidos ambientalmente* son definidos en términos del factor ambiental o por la causa teratogénica.

El término de *efectos fetales* se utiliza generalmente al referirse a los posibles resultados generados por sustancias químicas o ambientales. Toda la secuencia de posibles resultados especialmente en el final moderado del espectro fenotípico, por ejemplo, los efectos sobre el feto provocado por alcoholismo.

Se conocen dos tipos nosológicos en genética:

1. Heterogeneidad, se refiere a las múltiples razones o causas que provocan un mismo efecto.
2. Pleiotrofia, se refiere a los múltiples efectos provocados por una misma causa.

Una *malformación* se define como un defecto morfológico a consecuencia de un proceso normal del desarrollo intrínseco (ejemplo: polidactilia, labio, paladar fisurado, etc.)⁴⁹.

⁴⁹ Salamanca, F.: Citogenética Clínica. Interamericana, primera edición, 1993, México.

Las malformaciones por lo tanto se generan durante la organogénesis, y tienden a tener consecuencias a largo plazo. Una *secuencia* se puede definir como defectos múltiples derivados de un defecto estructural. El defecto primario provoca una cadena de eventos secundarios o terciarios que provocan múltiples anomalías.

Todas las malformaciones se originan de un defecto primario en la morfogénesis del mesodermo precordial. Las malformaciones y las secuencias no son específicas, cada una es provocada por un defecto aislado y cada una puede ser parte de uno o varios síndromes, por lo tanto, pueden o no presentarse aunque sean características de dicha condición.

Por lo tanto, el diagnóstico de un síndrome se realiza por todo un grupo de malformaciones.

Una malformación puede presentarse en una variedad de cuadros clínicos de diferentes alteraciones. Cada síndrome con etiología conocida tiene una frecuencia específica con la cual una malformación dada ocurre en dicha población. Más aún, para algunas malformaciones, cada síndrome. con etiología conocida tiene un rango específico de variación anatómica.

Por todo lo anterior, Síndrome se define formalmente como un patrón de anormalidades múltiples que están patogénicamente relacionadas y que no representan una secuencia, (Benirschke, 1980).

Un *síndrome por malformación verdadera* se caracteriza por la pleiotropía embriogénica en la cual los patrones del desarrollo no se relacionan con las secuencias ocurridas, esto es, las malformaciones que provoca un síndrome. se presentan en áreas no contiguas embriológicamente, ellas no se relacionan en los niveles descriptivos embriogénicos pero sí en un nivel más básico, las malformaciones tienen o son provocadas por una causa común y por lo tanto están patogénicamente relacionadas.

El grado más alto en el síndrome por malformación es el síndrome de etiología conocida de tipo cromosómico o hereditario.

El síndrome. hereditario puede involucrar proteínas embriogénicas mutantes que se activan después del nacimiento enmascarando el defecto principal.

Aneuploidías

Cuando la constitución cromosómica de las células se desvía de lo normal por adición o sustracción de los cromosomas o de los pares cromosómicos se habla de *aneuploidía*.

En una célula normal diploide la pérdida de un par cromosómico es llamada *nulisomía* ($2N-2$), la pérdida de un solo cromosoma es llamado *monosomía* ($2N-1$), la adición de un par cromosómico es llamado *tetrasomía* ($2N+2$), la adición de un solo cromosoma es llamado *trisomía* ($2N+1$).

Las aneuploidías se presentan en uno de cada 200 nacimientos, estas anormalidades cromosómicas provocan grandes malformaciones y retardo psicomotor.

Los factores que predisponen a la *no disyunción* (cuando los cromosomas no se separan) son:

1. *Edad materna*, en 1876 Frazer y Mitchell indicaron que el síndrome de Down, la trisomía 13 y la 18 se relacionaban con la edad materna avanzada, esto es mujeres de 35 años o más.
2. *Edad paterna*, se ha observado el efecto de la edad paterna en la población de las alteraciones génicas "de novo", especialmente en entidades autosómicas dominantes como la acondroplasia, síndrome de Marfan, acrocefalosindactilia, neurofibromatosis y esclerosis tuberculosa. En el 20% de los casos de síndrome de Down la edad paterna mayor de 55 años ha inducido el síndrome.
3. *Mutaciones génicas*, las mutaciones génicas se relacionan con la endogamia. Se han descrito diferentes casos sobre la predisposición familiar hacia la no separación cromosómica, los sujetos de las familias pueden presentar complementos cromosómicos aneuploides, dobles trisomías, mixoploidías, mosaicismos etc.
4. *Fertilización tardía*, se cree que las relaciones esporádicas pueden inducir la no disyunción.
5. *Frecuencia de quiasmas* (entrecruzamiento de las cromátides de los cromosomas homólogos) la disminución de los quiasmas puede provocar la frecuencia de aneuploidías.
6. *Pérdida o bloqueo de genes para ARN*, los virus, los anticuerpos y/o la fertilización tardía pueden aumentar la pérdida de genes para ARN en los oocitos envejecidos, o bien facilitar la degradación del ARN.
7. *Polimorfismos cromosómicos y moleculares*, Patil y Lubs encontraron que los cromosomas más frecuentemente involucrados en las translocaciones robertsonianas son el cromosoma 14, el 21 y el 13 y también los más frecuentemente encontrados en la asociación de satélites. Por otra parte Hamerton y col. encontraron que la presencia de polimorfismos de los acrocéntricos pueden favorecer la no disyunción y que los polimorfismos de la heterocromatina constitutiva también están involucrados en la no disyunción. Por otra parte las enzimas de restricción o endonucleasas también presentan fragmentos de polimorfismos de longitud variable.
8. *Autoinmunidad*, Fialkow encontró una alta frecuencia de anticuerpos anatiroides en madres de niños con síndrome de Down y síndrome de Turner, por lo que se postuló que la presencia de anticuerpos tiroideos podría disponer directa o indirectamente la no separación cromosómica. Los anticuerpos tiroideos son importantes en el padre como en la madre para favorecer la no disyunción.
9. *Alelos de Alfa-1-Antitripina*, La presencia de los alelos particulares en los locus de Alfa-1-Antitripina pueden relacionarse con las mixoploidías cromosómicas.
10. *Asociación con HLA*, se relaciona con la sobrevida de los productos con síndrome de Down según los antígenos portadores de la madre.

Factores Ambientales:

1. Radiación, la radiación materna se asocia a la presencia de aneuploidías y principalmente en las mujeres con mayor edad. La irradiación también se asocia con abortos.
2. Drogas, están asociadas a las aneuploidías y a las triptoidias .
3. Agrupamiento.
4. Variación estacional.
5. Virus, es probable que las variaciones estacionales, los virus y los agrupamientos en el tiempo estén relacionados.

Aberraciones Estructurales

Casi todas las alteraciones estructurales de los cromosomas resultan de la ruptura de un cromosoma seguido de la reconstitución, en una combinación anormal debida por lo general a factores ambientales como radiación, fármacos, virus o sustancias químicas.

El tipo de anomalía de la estructura cromosómica depende de lo que sucede con los segmentos cromosómicos.

Las inversiones o translocaciones son los únicos reordenamientos estructurales que se transmiten por medio de la herencia.

Delección es la pérdida de un segmento cromosómico, la pérdida ocurre cuando el final de un cromosoma se rompe o cuando un virus, una radiación o un agente químico provoca el rompimiento de esa región cromosómica. La delección en el cromosoma 5 provoca retardo mental y laringe malformada (síndrome de "*cri-du-chat*").

Duplicación esto es una porción duplicada de la secuencia genética en un cromosoma. Esto ocurre por ejemplo cuando la delección de uno de los cromosomas es insertada en su homólogo.

Inversión es cuando un segmento cromosómico se separa del cromosoma y se reinserta al revés. La inversión paracéntrica se limita a un brazo del cromosoma, mientras que la inversión pericéntrica incluye ambos brazos y al centrómero.

Translocación es la transferencia de una parte de cromosoma a un cromosoma no homólogo, por ejemplo en algunos tipos de cáncer un segmento del cromosoma 8 se transmite al cromosoma 14.

Isocromosomas la normalidad se origina en los cromosomas cuando el centrómero se divide de manera transversal y no en sentido longitudinal. Un isocromosoma es cuando un cromosoma pierde un brazo y el otro se duplica esto, se presenta comúnmente en el cromosoma "X".

Las anomalías estructurales son ocasionadas por agentes mutagénicos que producen rompimiento, este se manifiesta en una sola cromátide si el daño ocurrió después del período de replicación del ADN, o en ambas cromátides si la lesión fue sufrida en el período presintético.

Los agentes mutagénicos capaces de producir anomalías estructurales pueden ser radiaciones, sustancias químicas o virus.

Síndromes de microdelección.

Con el análisis cromosómico, de 1956 a finales de 1960 se pudo detectar un gran número de anomalías relacionadas con el número de cromosomas y algunas aberraciones estructurales. Los descubrimientos durante este periodo incluyó las trisomías 13, 18 y 21. Las aneuploidias ocasionadas por anomalías en los cromosomas sexuales como el síndrome de Turner y el de Klinefelter y deleciones como el síndrome de 'cri du chat', así como deleciones en el brazo largo del cromosoma 18.

En los años setenta, la introducción de las técnicas de bandas permitió el descubrimiento de un gran número de deleciones intersticiales y terminales, duplicaciones, deleción - duplicación y doble duplicación, por ejemplo el síndrome de dup(5p), síndrome de del(11q), síndrome de mosaicismo tetrasómico 12p, síndrome de del(16p) y síndrome de del(22q) entre otros. ('p' se refiere al brazo corto del cromosoma y 'q' al brazo largo).

Durante los ochenta, los métodos de tinción de la prometafase y la combinación de métodos citogenéticos y moleculares permitieron identificar microdeleciones y determinar el mapa genético.

Las *microdeleciones* tienen cuatro características en común:

1. Todas incluyen microdeleciones cromosómicas.
2. Los síndromes clínicos asociados han tenido que ser reconocidos como condiciones distintivas antes de que las microdeleciones más pequeñas sean reconocidas.
3. Algunos casos están asociados con reordenamientos cromosómicos complejos, siempre con el mismo segmento de uno de los cromosomas involucrados.
4. La mayoría de los síndromes por microdeleción son esporádicos en ocurrencia pero en ocasiones hay antecedentes de consanguíneos afectados u otros parientes afectados por transmisión vertical ya que las microdeleciones pueden ser hereditarias y/o presentarse por herencia mendeliana.

Los síndromes de microdeleción también han sido nombrados como síndromes de deleción menor y síndromes genéticos contiguos aunque esta última nominación también fue utilizada para la microduplicación cromosómica.

Schmickel en 1986 indicó que los síndromes de microdelección no son entidades bien definidas clínicamente pero que presentan un amplio espectro de variabilidad causada por varios genes cada uno de los cuales puede incluirse en un caso específico. Esto por supuesto no se aplica en todos los casos.

Si el síndrome de microdelección fuera tan variable que no tuviera características distintivas, jamás podrían ser reconocidos como entidades clínicas antes de conocerse o entenderse su naturaleza cromosómica.

También postuló que cada síndrome por microdelección podía existir en uno o dos posibles estados, con una microdelección submicroscópica invisible en la misma región del cromosoma.

*Dismorfología*⁵⁰.

Kurmit et al realizaron un modelo que se utiliza en malformaciones causadas por "*el riesgo multifactorial*". El riesgo multifactorial depende de la interacción entre los factores genéticos y ambientales. Kurmit sugirió que la variabilidad puede ser inherente al "oportunismo" que se juega durante el proceso de desarrollo. De esta manera, la segregación de una malformación dada puede explicarse por la presencia de un solo gen defectuoso que predispone, pero no necesariamente ocasiona la malformación. Más aún, la baja penetración y la remarcada variabilidad en la expresividad esta caracterizada por un supuesto número de malformaciones en síndromes autosómicos dominantes que posiblemente solo son un reflejo de las influencias estocásticas que son intrínsecas al proceso embriológico. Sin embargo, Chen y Cole sugirieron que estudios futuros podrían demostrar que dichos síndromes podrían desarrollarse predictivamente de la alteración de un gen único modificado por las leyes que gobiernan el crecimiento.

Cuando un marcador genético es localizado en un cromosoma específico y siempre se asocia a una alteración génica particular el desorden puede encontrarse en ese cromosoma. En algunos estudios el marcador indica el gen en cuestión, y puede ser que exista un entrecruzamiento ("Crossin-over") y una recombinación y con menos frecuencia el marcador y el gen podrían estar asociados en el mismo cromosoma. Contrariamente el marcador más cercano al gen en cuestión, y entre más afines sean, siempre estarán asociados a la no recombinación.

Se ha demostrado que más que las proteínas, la secuencia de ADN muestra polimorfismos abundantes y que dichos marcadores son llamados fragmentos polimorfos de longitud restringida (RFLP), rara vez estos fragmentos son parte de la secuencia codificadora del gen, no denotan variación funcional.

Con este tipo de análisis se trata de conocer la causa del paladar hendido y la anquilosis.

⁵⁰ Cohen, Jr. M.M.: Syndromology: an updated conceptual overview. IX. Facial dysmorphism. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1990: 19: 81-88.

Con los diferentes análisis genéticos se puede encontrar la causa de desórdenes del metabolismo, alteraciones que afectan los minerales óseos, las alteraciones del almacenamiento lisosómico y los desórdenes peroxisómicos.

Aspectos de la Teratogénesis

El estudio de la Teratología se relaciona con las causas ambientales que causan los defectos congénitos.

Está demostrada la interacción entre los factores genéticos y ambientales. La susceptibilidad a la Teratogénesis varía durante el desarrollo intraútero; del período de la fertilización a la diferenciación de las tres capas terminales, es un pequeño período refractario en el que ocurre la teratogénesis. Durante la organogénesis se presenta un alto grado de sensibilidad. El pico de susceptibilidad para los defectos anatómicos se presenta aproximadamente en el día 30. Durante la organogénesis avanzada, la resistencia a la Teratogénesis se incrementa y es necesario el aumento en edad y en las dosis del teratógeno para crear manifestaciones, si es que se pueden producir todas.

Ya que el período fetal (segundo a noveno mes) se caracteriza por histogénesis y la maduración funcional, la interferencia teratogénica va a consistir en retardo en el crecimiento y alteraciones funcionales como retardo mental.

La malformación no siempre es causada en el momento específico en que se desarrolla, ya que la causa puede presentarse en ese momento o antes.

La Teratogénesis puede resumirse en tres categorías:

1. Causas
2. Mecanismos
3. Manifestaciones

Las causas dependen de la acción directa o indirecta del medio ambiente sobre las células germinales, embrión o feto.

El medio ambiente incluye estadios metabólicos maternos como la Diabetes Mellitus. El medio ambiente produce varias reacciones o mecanismos como la interferencia mitótica, alteración en el ácido nucleico o inhibición enzimática. Dichos mecanismos participan en el desarrollo normal (patogénesis) de los cuales ocurren las teratogénesis. Estos incluyen la muerte celular, la falla en interacción celular o el impedimento del movimiento morfogenético y su expresión final: muerte intrauterina, malformación, retardo en el crecimiento y/o déficit funcional.

Naturaleza de los Agentes Teratogénicos

Se conocen muchas categorías de teratógenos y dentro de esas categorías se pueden encontrar diferentes naturalezas. Está generalmente aceptado que los tejidos en desarrollo son más sensibles a los factores ambientales que los tejidos somáticos maduros

La defensa materna en contra de los agente químicos consiste en reducir la dosis recibida por el embrión a través del flujo sanguíneo por:

1. Proceso homeostático como el catabolismo del hígado, la excreción renal, la acción proteínica y el almacenaje tisular.
2. El rango de transferencia placentario, el cual indica que la dosis embrionaria en un tiempo determinado depende de la concentración sanguínea materna, la cual constantemente tiende a reducirse por dispersión homeostática y transferencia placentaria.

Manifestaciones Teratogénicas

Los teratógenos son capaces de producir uno o más de cuatro tipos de desviación en el desarrollo:

1. Muerte en el desarrollo orgánico.
2. Anormalidad estructural o malformación.
3. Deficiencia en el crecimiento.
4. Deficiencia funcional.

Estas desviaciones no se presentan de la misma manera en todas las exposiciones teratógenas y una que otra puede predominar en diferentes intervalos durante el desarrollo.

Dosificación

No existe efecto en el rango por debajo de la entrada en la cual los efectos embriotóxicos aparecen. Los efectos teratogénicos y la frecuencia embrioletal comienzan casi al mismo tiempo y se incrementa en rangos paralelos tanto como la dosis se incrementa por arriba del punto en el cual todas las concepciones son afectadas.

Las grandes dosis ocasionan embrioletaia y maternoletaia; la proporción de dosis embrioletal y maternoletaia es altamente variable y depende del tipo de droga o sustancia química.

Algunos de los síndromes ocasionados por agentes teratógenos son: síndrome fetal por alcoholismo, síndrome fetal por hidantoina, síndrome fetal por valproato, síndrome de rubeola congénita y síndrome por radiación.

METODOLOGÍA

Se revisaron los archivos del servicio de cirugía maxilofacial del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Correspondientes al intervalo entre los años 1994 y 1995 de pacientes que presentaron síndromes genéticos o cromosómicos craneofaciales.

Con los datos obtenidos se procedió a organizar los resultados para posteriormente hacer tabulación de datos y de este modo realizar el análisis de la información y finalmente poder llegar a las conclusiones.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre los años 1994 y 1995 se analizaron 75 historias clínicas de ellas: 11 casos (14.66%) correspondieron al síndrome de *Pierre Robin*; 5 casos (6.66%) corresponden al síndrome de *Crouzon*; 5 casos (6.66%) corresponden al síndrome de *Goldenhar*, 3 casos (4%) corresponden al síndrome *Marfan*, 3 casos (4%) corresponden al síndrome de *Down*, 3 casos (4%) corresponden al síndrome de *Enfermedad de Leroy*, 3 casos (4%) corresponden al síndrome de *Noonan*, 3 casos (4%) corresponden al síndrome de *Treacher Collins* y 3 casos (4%) corresponden al síndrome de *Apert*.

De los 75 casos estudiados 22 casos (29.33%) corresponden a un síndrome diferente. Las presentaciones clínicas de estos síndromes fueron extremadamente variados por su naturaleza.

Síndromes Genéticos y Cromosómicos. Distribución por frecuencia de casos.		
No. de Casos	Síndromes	
1	22	29.3 %
2	3	8.0 %
3	6	24.0 %
5	2	13.3 %
8	1	10.7 %
11	1	14.7 %
75	35	100.0 %

SÍNDROME DE PIERRE ROBIN

Sinonimia: Anomalía de Robin.

Características craneofaciales: Micrognacia, glosptosis, paladar hendido e hipoplasia mandibular temprana.

Características orales: A las 9 semanas comienza a desarrollarse la hipoplasia mandibular, provocando que la lengua se coloque en el área posterior e impida el cierre de las conchas palatinas posteriores, las cuales crecen al rededor de la lengua uniéndose en el centro, por lo tanto la forma del paladar depende de la patología y difiere del paladar en "v" invertida de la mayoría de las hendiduras palatinas; la retrognasia mandibular temprana es la primer anomalía. Esta alteración provoca obstrucción de vías aéreas

Etiología: Desconocida.



Síndrome de Pierre Robin. Micrognocia, glosoptosis y paladar hendido ⁵¹

⁵¹ a) Gorling, Robert J. Et al.: Thoma, Patología oral. Salvat Editores. 2ª reimpresión 1977. Barcelona España, pp. 71
b) Gorling, Robert J. Et al. : Syndromes of Head and Neck. Mc Graw Hill Book Co. 1976. USA pp. 134.

SÍNDROME DE CROUZON

Sinonimia: Disostosis craneofacial.

Características generales: Proptosis ocular y órbitas pequeñas con o sin estrabismo divergente, hipertelorismo, prominencia frontal, hipoplasia maxilar con o sin nariz de loro, paladar en forma de "v" invertida. Craneosinostosis especialmente de las suturas coronal, lambdaoidea y sagital con los bordes palpables.

Características orales: Dientes en forma de clavija, espacios interdentes amplios, anodoncia parcial, lengua larga, desviación del septo nasal, atresia del meato auditivo, sordera, foramen óptico con forma triangular.

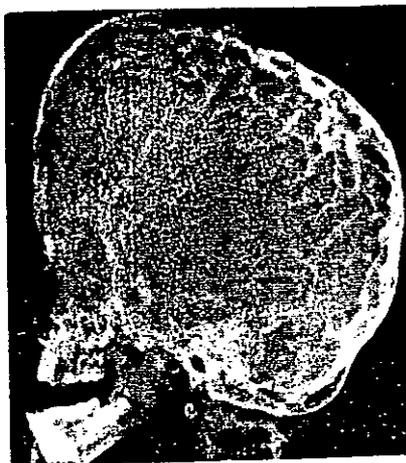
Etiología: Autosómico dominante de expresión variable, puede presentarse por mutación de novo, puede estar implicada la edad paterna avanzada en el momento de la concepción.





Síndrome de Crouzon. Obsérvese el hipertelorismo, la proptosis ocular la hipoplasia del tercio medio y la craneosinostosis así como la malformación y la malposición dentaria⁵².

⁵² Cortesía de la Dra. Pilar Pacheco. CMN Siglo XXI. Servicio de Cirugía y Ortopedia Maxilofacial.



Síndrome de Crouzon.

A) Hipertelorismo, exoftalmos y labio superior corto.

B y C) Diámetro anteroposterior corto e impresiones digitales.⁵³

⁵³ Gorling, Robert J. Et al. : Syndromes of Head and Neck. Mc Graw Hill Book Co. 1976. USA pp. 221.

SÍNDROME DE GOLDENHAR

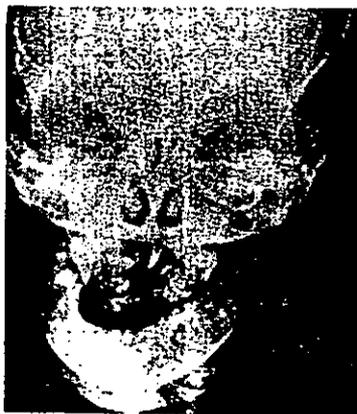
Sinonimia: Displasia aurículo vertebral, síndrome de primer y segundo arco branquial, síndrome oculoauriculovertebral. (OAV), síndrome facioauriculovertebral.

Características generales: Microtia, macrostomía, falta de formación del cóndilo y de la rama mandibular; anomalías vertebrales como hemivertebras o hipoplasia vertebral torácica, lumbar o cervical; quiste dermoide epibulbar. Los sistemas cardiaco renal y esquelético también se encuentran alterados.

Características craneofaciales: Facies asimétrica por la hipoplasia y/o el desplazamiento auricular. Los huesos maxilar temporal y malar del lado afectado son de menor tamaño y aplanados, los ojos no se encuentran en un mismo nivel, el aplanamiento puede acentuarse por la aplasia o hipoplasia de la rama mandibular y del cóndilo, aplanamiento de la región mastoide la afección puede ser bilateral o unilateral. Falta de desarrollo de los músculos maseteros, temporales, pterigoideos y de los de la expresión facial, debilidad del tercio inferior de la cara posiblemente por afectarse el canal de la región facial en combinación con los huesos puede haber retardo mental, la aurícula puede estar aplásica o distorsionada, sordera por anomalías del oído medio y/o por ausencia o deficiencia del meato auditivo externo puede presentarse apéndices auriculares super numerarios y fistulas.

Características orales: Poco desarrollo del cóndilo y/o aplasia de este bi o unilateral, ausencia de la fosa glenoidea ángulo gonial aplanado y maxilar estrecho del lado afectado, paladar amplio músculos palatinos y linguales hipoplásicos o paralizados. Labios y paladar hendido, agenesia de la rama mandibular y macrostomía, puede haber agenesia de la glándula parótida y desplazamiento del tejido de la glándula salival.

Etiología: Desconocida, la mayoría de los casos son esporádicos, puede existir influencia hereditaria, el padecimiento puede ser autosómico dominante, autosómico recesivo y por factores múltiples hereditarios, también se ha asociado con cariotipo 5p.



Síndrome de Goldenhar.

- a) Aurícula subdesarrollada desplazada anterior e inferiormente en la mejilla izquierda. Tercio medio subdesarrollado. Parésia de músculos faciales.
- b) Dermoides epibulbares micrognacia anomalías de los pabellones auriculares.
- c) Asimetría e hipoplasia unilateral de la rama mandibular.⁵⁴

⁵⁴ Gorling, Robert J. Et al.: Thoma. Patología oral. Salvat Editores. 2ª reimpresión 1977. Barcelona España, pp. 43

SÍNDROME DE MARFAN

Características generales: Crecimiento esquelético desproporcionado, con dólicoestenomelia y aracnodactilia; ectopia lentis y aneurismas de la aorta fusiformes y disecantes, pectus excavatum, hallux valgus (dedo gordo del pie torcido hacia el exterior). El segmento inferior es mayor que el superior, hiperextensibilidad de las articulaciones.

Características craneofaciales: Dolicocefalia con puentes supraorbitales prominentes. El bosio o giba frontal es común dando apariencia de ojos hundidos; iridodonesis, dislocación lenticular, ectopia lentis.

Características orales: Paladar alto, paladar fisurado, úvula bífida. Los dientes son largos y angostos, maloclusión, prognatismo y senos maxilares alargados.

Etiología: Desorden de herencia autosómica dominante con alto grado de penetración y expresividad variable, puede deberse a mutación de Novo, también se asocia la edad paterna avanzada en el momento de la concepción.

TRISOMÍA 21

Sinonimia: Síndrome de Down

Características generales: Hipotonía, facies aplanada, fisuras palpebrales inclinadas, oídos pequeños, reflejo de moro disminuido, hiperextensibilidad articular, pérdida de la piel en la nuca, pelvis displásica, clinodactilia del quinto dedos y pliegues simiescos.

Características craneofaciales: Braquicefalia y occipucio plano, cierre de fontanelas tardío, fontanelas de mayor tamaño, senos frontal y esfenoidal ausentes, seno del maxilar hipoplásico. Estructura ósea del tercio medio de la cara hipoplásico, hipertelorismo, nariz pequeña con puente nasal aplanado, relativo prognatismo. Ángulo nasion-sella-basión aumentado. Fisuras palpebrales mongoloides y pliegues epicánticos, manchas de Brusfield, opacidades lenticulares, estrabismo convergente, nistagmus, queratoconos y cataratas. Oídos pequeños y lóbulos pequeños y ausentes

Características orales: Labios anchos, irregulares, fisurados y secos boca abierta y lengua protrusiva cavidad oral pequeña. Ocasionalmente macroglosia verdadera, lengua fisurada, papilas linguales aplanadas. Paladar estrecho y corto, hendidura de labio y/o paladar. Flujo de glándula parótida disminuido. Enfermedad paradontal perdida de dientes centrales inferiores, incidencia de caries dental baja, erupción dental retrasada, anodoncia parcial, microdoncia y macrodoncia.

Etiología: Trisomía en el cromosoma 21 por trisomía 21 total, trisomía 21 por mosaicismo o translocación. Alteración cromosómica.

ENFERMEDAD DE LEROY

Sinonimia: Mucopolipidosis II, enfermedad de células Y.

Características generales: Tiene características esqueléticas similares a las de las alteraciones en el mecanismo de los mucopolisacáridos (mucopolisacaridosis) linfocitos vacuolados, células "espumosas", manchas maculares rojo cereza, degeneración de mielina, metacromática de nervios periféricos. Retardo psicomotor severo, baja estatura, agrandamiento gingival exagerado, menstruación lenta progresiva y muerte por problemas cardiacos en la niñez.

Características craneofaciales: Órbitas pequeñas, exoftalmos, aclaramiento prematuro del cabello, puentes frontoorbitales poco aparentes, cara gorda y sonrojada por telangiectasias múltiples, tercio inferior de la cara en forma de pescado.

Características orales: Agrandamiento gingival y del proceso alveolar anterior desde los 4 meses lengua gruesa y protrusiva.

Etiología: Alteración autosómica recesiva.

SÍNDROME DE NOONAN

Sinonimia: XXYY del síndrome de Turner.

Características generales: Estatura baja, anormalidades faciales, defectos cardiacos congénitos, anomalías esqueléticos, malformaciones genitales, retardo mental cuello alado.

Características craneofaciales: Frente amplia, hipertelorismo, ligera oblicuidad antimongoloide, ptosis palpebral uni o bilateral, pliegues epicánticos implantación baja del pelo, pliegue en la porción transversa superior del helix, e implantación baja. estrabismo y nariz en silla de montar.

Características orales: Micrognacia, paladar alto y ojival, maloclusión dental, úvula bifida y ocasionalmente paladar hendido.

Etiología: Ocurrencia esporádica, puede deberse a un mosaicismo XO sin detectar, puede deberse a herencia autosómica dominante en algunos casos. También se ha sugerido herencia ligada al sexo, pero sin predilección por este, o bien por herencia multifactorial.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Turner.

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS

Sinonimia: Disostosis mandibulofacial. Síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein.

Características generales: Afecta estructuras del primer arco branquial, presenta fisuras palpebrales oblicuas depresión del hueso cigomático, deformación auricular mentón hacia adentro y boca de pescado. En el 25% de los casos existe prolongación del pelo hacia la mejilla.

Características craneofaciales: Puentes supraorbitarios con poco desarrollo y marcos digitales en las suturas. Cuerpo del hueso malar ausente o asimétrico de poco desarrollo sin fusión en el arco cigomático. Los procesos mastoideos no están pneumatizando y se presentan escleróticos. senos paranasales pequeños o ausentes.

Fisuras palpebrales antimongoloides, coloboma en el tercio externo del párpado inferior, coloboma de iris, microftalmia, puntos lagrimales inferiores, ausentes en ocasiones.

Aurículas deformadas, ausencia de canal auditivo externo, sordera conductiva, huesecillo auditivos ausentes o malformados, fistulas entre el trago y ángulo de la boca.

Ángulo frontonasal obliterado, puente de la nariz abultado, nariz grande por la falta de desarrollo del hueso malar, orificios nasales estrechos y cartílagos alares hipoplásicos atresia cloanal.

Características orales: Mandíbula hipoplásica, rama mandibular corta procesos coronoides y condíleos aplanados o aplásticos. La superficie inferior del cuerpo de la mandíbula puede presentar una concavidad. Pronunciado en ocasiones paladar fisurado. Macrostomía por el poco desarrollo de la maxilar, maloclusión, dientes con separaciones amplias, hipoplásicos y displásicos o bien con mordida abierta.

Etiología: Síndrome autosómico dominante de expresividad variable. Los genes pueden tener un efecto letal ya que con frecuencia hay muerte posnatal. El síndrome se puede presentar por generaciones.



Síndrome de Treacher Collins. *

- a) Facies típica con aspecto de pájaro, micrognacia, hipoplasia de huesos cigomáticos, oblicuidad antimongolóide de párpados, colobomas en los párpados inferiores y pabellones auriculares deformados.
- b) Crecimiento maxilar y mandibular exagerado y concavidad de la superficie inferior de la mandíbula.⁵⁵

⁵⁵ Gorling, Robert J. Et al.: Thoma, Patología oral. Salvat Editores. 2ª reimpresión 1977. Barcelona España, pp. 45

SÍNDROME DE APERT

Sinonimia: Acrocefalosindactilia.

Características generales: Craneosinostosis provocando turibraquicefalia, sindactilia de manos y pies, anquilosis varias, sinostosis progresiva de manos, pies y espina cervical.

Características craneofaciales: Variabilidad facial. La frente es amplia y exagerada, durante la infancia puede observarse un surco horizontal por arriba de los puentes supraópticos, el occipucio está aplanado, hipertelorismo, proptosis y oblicuidad antimongoloide de las fisuras palpebrales en grados variables. En algunos casos estrabismo; cuando el puente nasal esta muy deprimido la nariz tiene apariencia de pico de perico, pero en general la estructura nasal es muy variable. El tercio medio de la cabeza no se desarrolla y provoca que la mandíbula crezca, existe asimetría facial y en ocasiones puede ser muy pronunciada.

Características orales: En reposo, los labios se observan de forma trapezoidal, el paladar es alto y arqueado, es limitado y puede presentar un surco medial. El paladar fisurado se presenta en 30% de los casos, puede haber úvula bífida, el paladar blando es excesivamente largo, el arco dental maxilar tiene forma de "v", y los dientes están apiñados y el puente alveolar se observa inflamado, maloclusión clase III con mordida abierta anterior o mordida cruzada y mordida cruzada posterior bilateral o unilateral, retardo en la erupción dentaria.

Etiología: Autosómico dominante, la mayoría de los casos es por "mutación de novo". Uno de los factores que se predispone en los casos esporádicos es la edad paterna.





Síndrome de Apert. Observe la amplitud frontal exagerada, el hipertelorismo y la asimetría facial⁵⁶.

⁵⁶ Cortesía de la Dra. Pilar Pacheco. CMN Siglo XXI. Servicio de Cirugía y Ortopedia Maxilofacial.

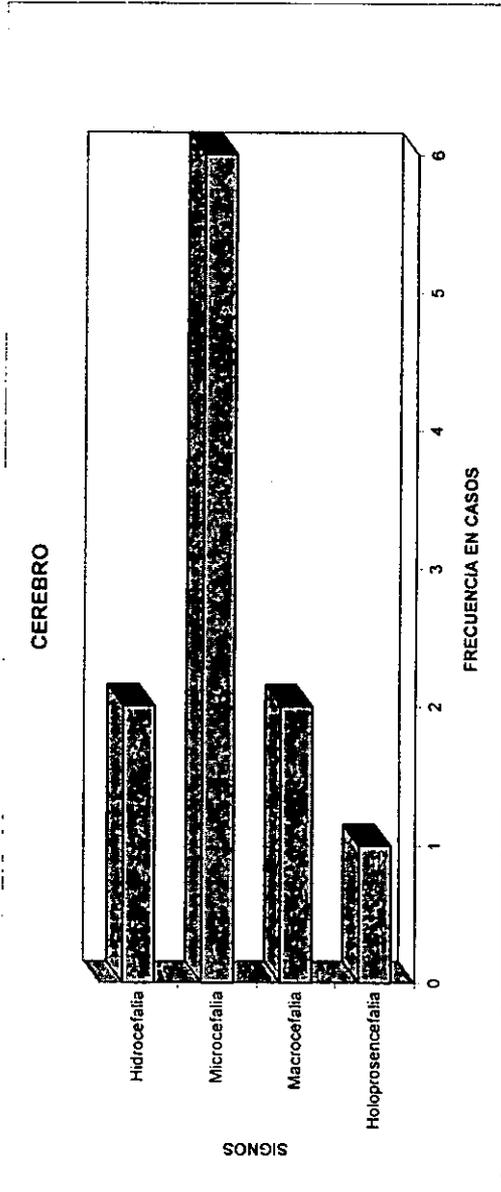


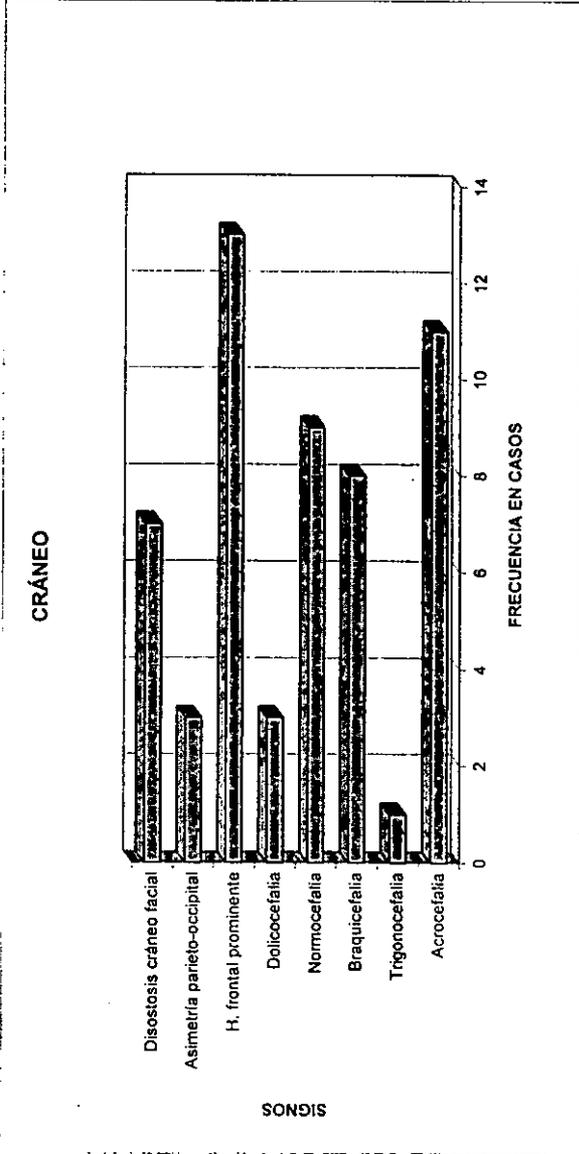
Síndrome de Apert.

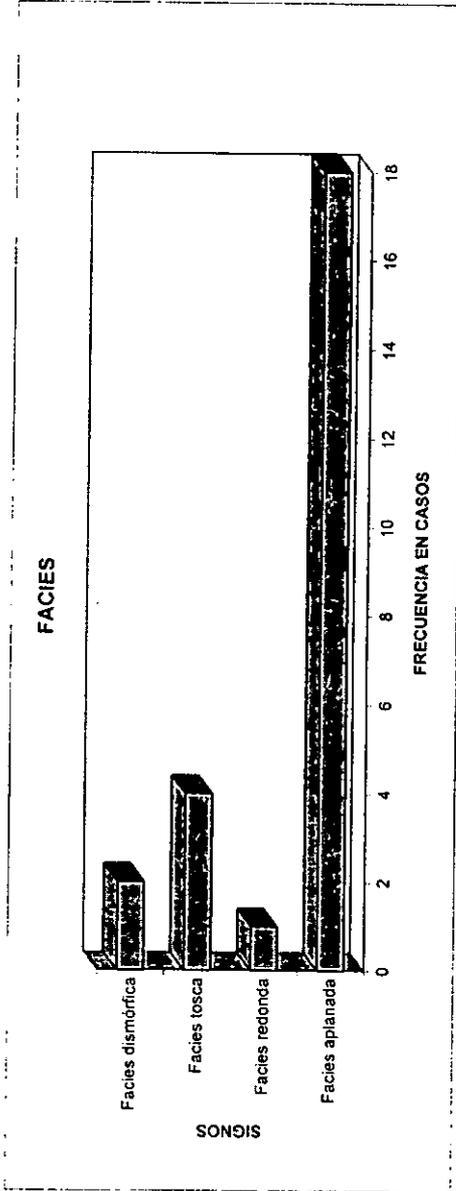
- a) Acrocefalosindactilia. Obsérvese el abombamiento frontal y sindactilia.
- b) Fusión completa de los dedos del pie.⁵⁷

⁵⁷ Gorling, Robert J. Et al.: Thoma, Patología oral. Salvat Editores. 2ª reimpresión 1977. Barcelona España, pp. 11

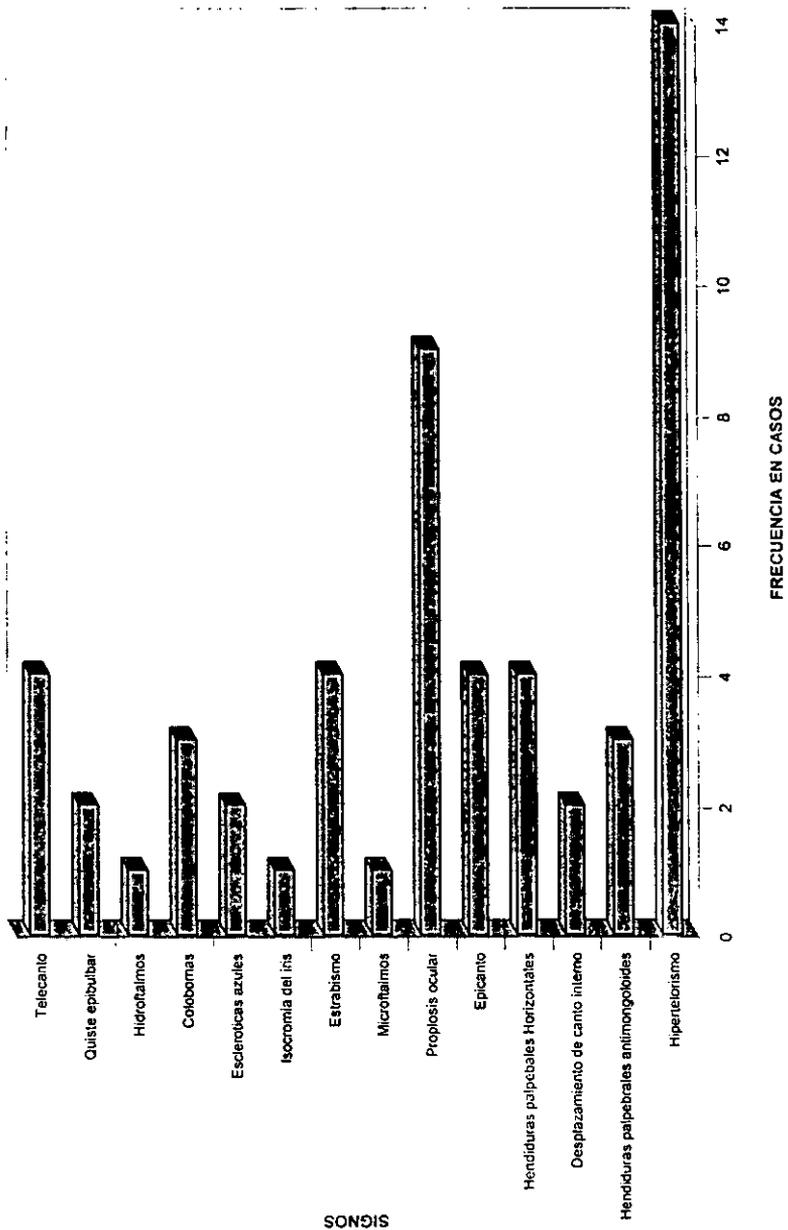
GRAFICAS





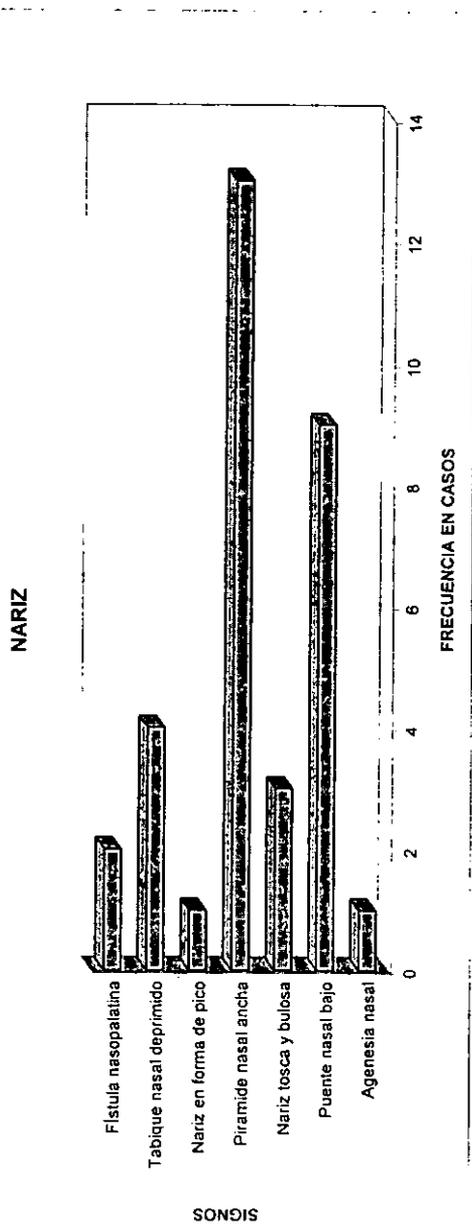


REGIÓN OCULAR

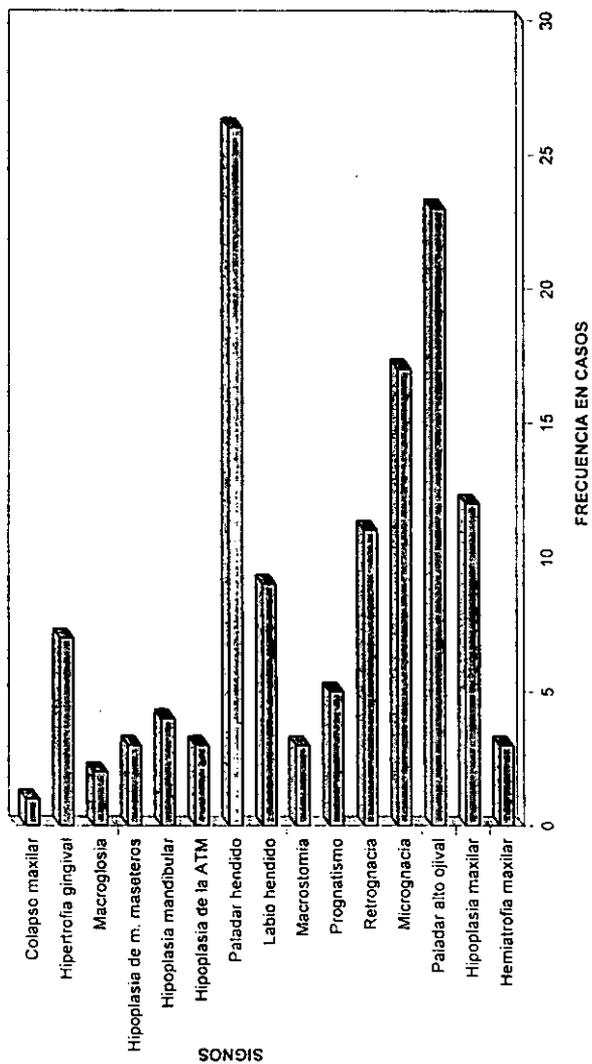


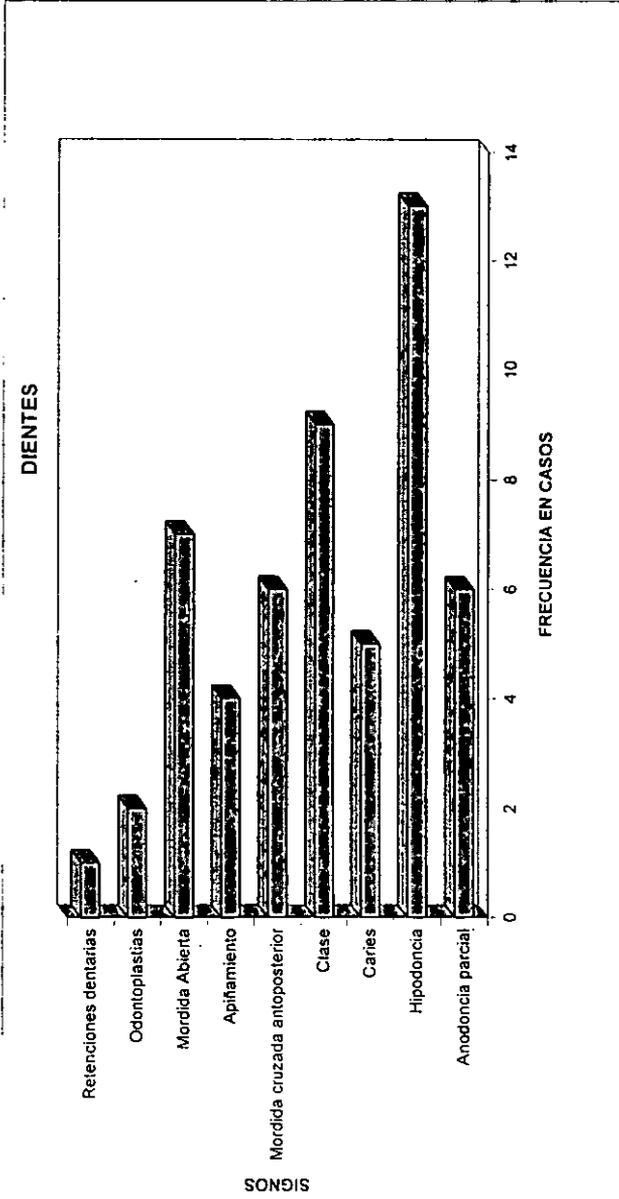
SIGNOS

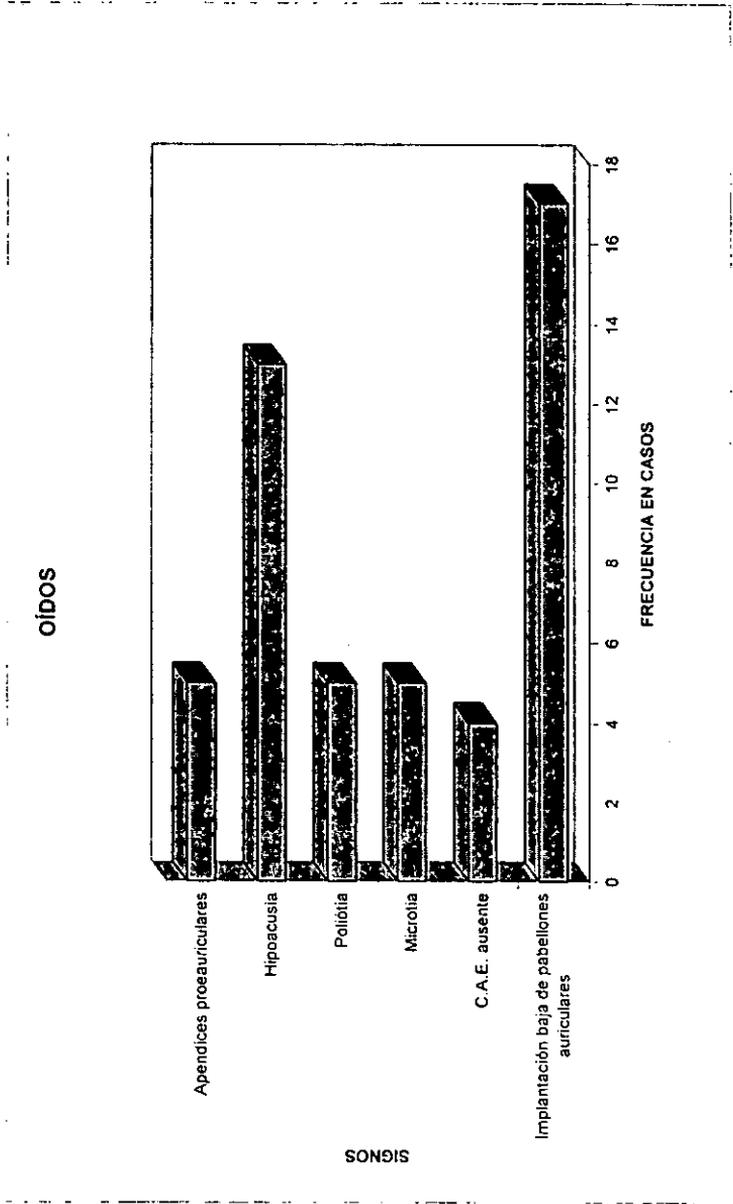
FRECUENCIA EN CASOS



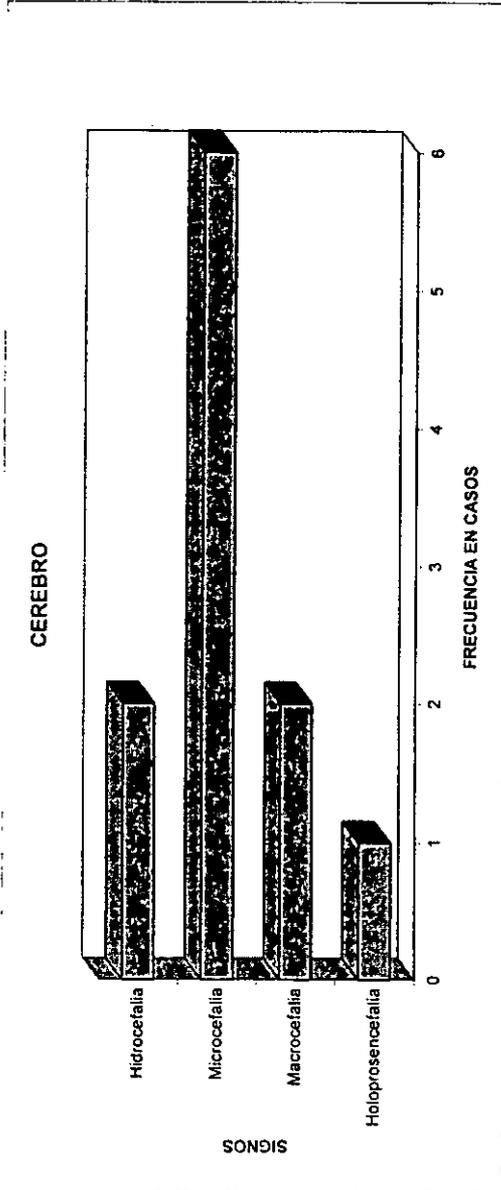
MAXILA Y MANDIBULA

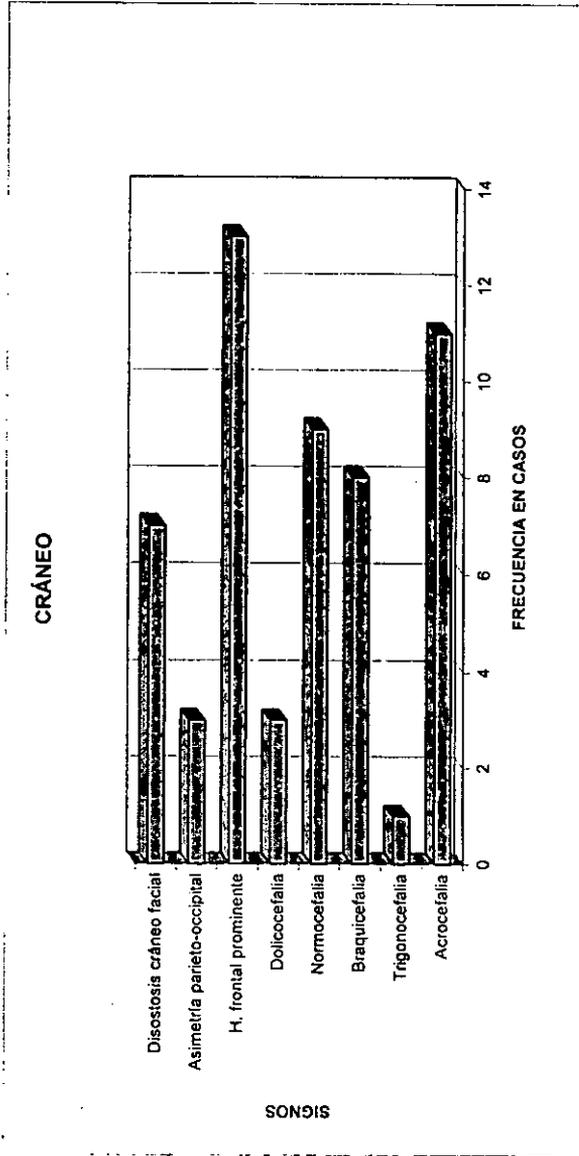




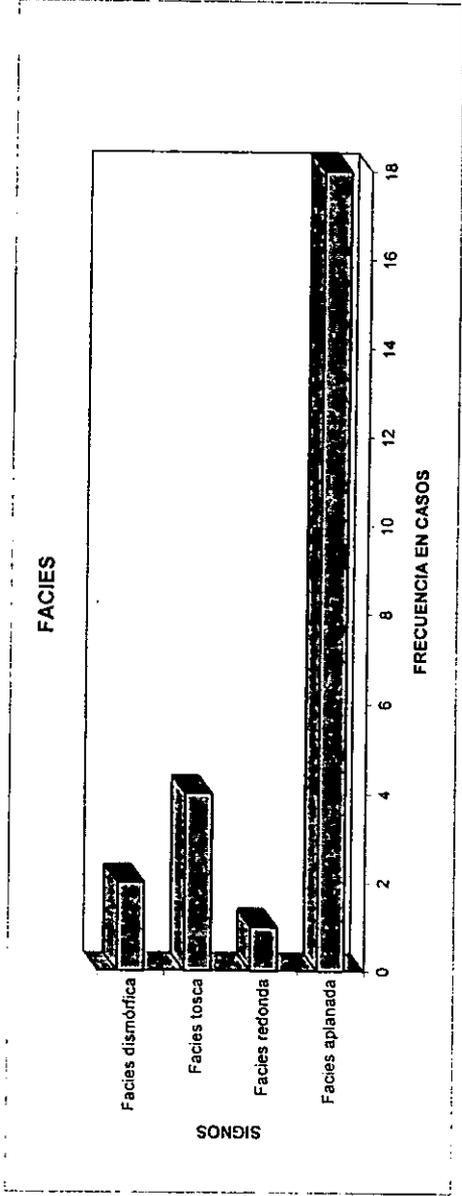


GRAFICAS

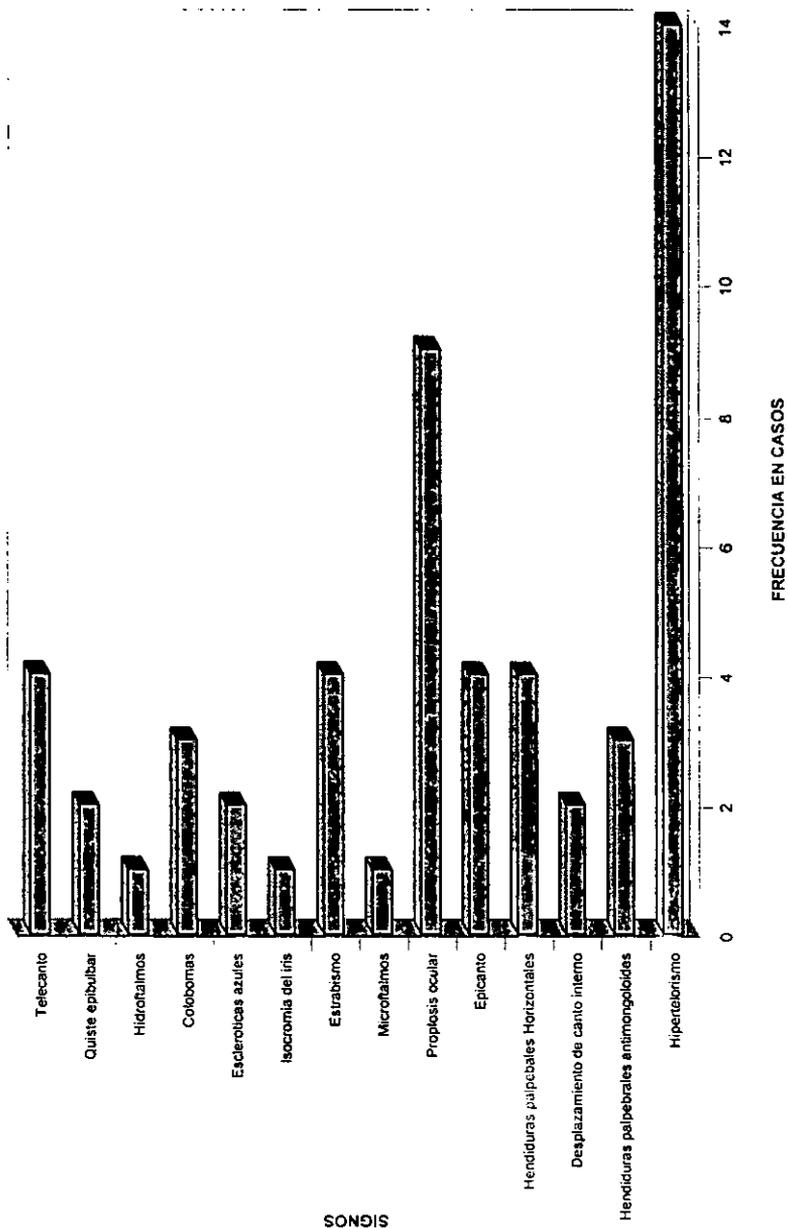




SIGNOS



REGIÓN OCULAR



CONCLUSIONES

Los defectos del nacimiento se han estudiado por cuatro décadas y se ha establecido que sus causas principalmente son: los teratógenos humanos, los defectos cromosómicos y los de genes aislados. Sin embargo, alrededor de las dos terceras partes de los casos, se desconoce la causa de los defectos, aunque se sabe que la exposición ambiental y la predisposición genética son factores importantes.

De los 75 casos estudiados aquí, se observó que un gran número de ellos fue por mutación de novo y la causa seguramente fue un factor ambiental teratógeno y que la alteración se presentó en la primera gesta, que la edad reproductiva de los padres era óptima.

El conocimiento de los orígenes embriológicos, nos permite analizar retrospectivamente las malformaciones para poder realizar los procedimientos quirúrgicos ortodóncicos e integrales en el paciente dismórfico.

Es por esto que el estudiante de odontología, debe también reconocer la importancia, de los patrones de crecimiento en el complejo craneofacial, ya que cualquier alteración va a provocar un efecto negativo en el cráneo, en el piso de cráneo, en el complejo facial y en la cavidad oral.

Los casos clínicos revisados nos permite reflexionar sobre la importancia de valorar al paciente odontológico en forma integral y no dirigirnos al padecimiento bucal exclusivamente.

En medicina, ningún signo o síntoma por insignificante que parezca debe ser menospreciado, ya que puede ser la señal que nos obligue a buscar más datos clínicos, que permitan llegar a integrar un síndrome o enfermedad sistémica.

La mayoría de los pacientes fueron estudiados por más de 3 servicios médicos, desde su nacimiento y a partir de ese momento se encontraron datos compatibles con los síndromes genéticos, por lo tanto se debe solicitar interconsulta con el o los especialistas indicados, de acuerdo al cuadro clínico hasta llegar al diagnóstico, ya que la rehabilitación oportuna puede brindarle a los pacientes una vida llevadera.

BIBLIOGRAFÍA

1. BARR, M.L.; BERTRAM, E.G.: *A morphological distinction between neurones of the male and female and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis.* **Nature.** Londres, 1949, 163:676.
2. BEIGHTON, P.; SUJAN SKY-E.: *Genetic skeletal dysplasias in the museum of pathological anatomy.* **Am.J.Med.Genet.** 1993, Nov., 1, 47(6): 843-7.
3. BLAKE, K.; KIRK, J.; UrE: *Growth in Charge association.* **Arch. Dis. Childhood.** 1993; 68:508-509 (Real Hospital de Londres; Hospital San Bartholome Londres).
4. CASPERSON, T.; y col.: *Analysis of human metaphase chromosome preparations of leucocytes cultures from peripheral blood.* **Exp. Cell. Res.** 1970, 62:490.
5. CINALLI G.; RENIER D.; SEBAY G.; et al.: *Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: The role of premature synostosis of the lamboid suture.* **Journal of Neurosurgery.** 1995, oct., 83(4): 575-82.
6. CLARO-WOODRUFF: *Proportional changes in craniofacial growth between Down syndrome and normal individuals.* 1987. Dissertation UCLA Biomed.
7. COHEN M.M. Jr.; KREIBORG S.: *Growth pattern in Apert syndrome.* **American Journal of Medical Genetics.** 1993, oct., 1, 47(5): 617-23.
8. COHEN M.M. Jr.; W. KREIBORG S.: *Unusual cranial aspects of Apert syndrome.* **Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology.** 1994, Jan-Mar, 14(1); 48-56.
9. COHEN, Jr. M.M.: *Syndromology: an updated conceptual overview.* **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** 1989, I-X.
10. COHEN, M.M. Jr.: *Craniosynostoses phenotypic/molecular correlations* [editorial]. **American Journal of Medical Genetics.** 1995, Apr., 10,56(3): 334-9.
11. COHEN, M.M. Jr.: *Perspectives on craniofacial asymetry. V. The craniosynostoses.* **International Journal of oral and Maxillofacial Surgery.** 1995 Jun, 24(3): 191-4.
12. COHEN, M.M. Jr.: *Skeletal abnormalities in Apert syndrome.* **American Journal of Medical Genetics.** 1993, oct., 1, 47(5): 624 -32.
13. COHEN, M.M. Jr.; KREIBORG S.: *Cranial size and configuration in Apert syndrome.* **Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology.** 1994, Jul-Sep, 14(3): 153-62.
14. DE LEON G.; W. GROVER: *Agenesis of the corpus callosum and limbic malformation in*

- Apert syndrome (Type I acrocephalosyndactily). Arch- Neural.* 1987, 44:979-82.
15. EJ. GUILLIGAN: **Fetal and maternal medicine.** Library of Congress Cataloging in Publication Data. 1980, USA, pp. 59.
 16. ELDADAH-ZA; GRIFO-JA.: *Marfan syndrome as a paradigm for transcript targeted preimplantation diagnosis of heterozygous mutations.* **Nat-Med.** 1995, Aug, 1(8): 798-803.
 17. FIGUEROA L.: *El proceso diagnostico en el paciente dismorfico.* **Bol. Med Hospital Inf de México.** 1994, 51:59-69.
 18. FROLANT, Anders: **Klinefelter's syndrome: clinical, endocrinological and cytogenetical studies.** Copenhagen: Costers Bogtr, 1969.
 19. FORD, C.E.; HAMMERTON, J.L.: *The chromosomes of man.* **Nature.** 1956, 170:1010-1023.
 20. GERHARD PFEIFER: **Craniofacial abnormalities and clefts of the lip, alveolus and palate.** Geory Thieme Verlag Stuttgart, N.Y., 1991.
 21. GONZÁLEZ: **Introducción a la clínica genética.** Ed. Mendez Cervantes, México 1982.
 22. GORLING, Robert J. Et al.: Thoma, **Patología Oral.** Salvat Editores. 2ª reimpresión 1977. Barcelona España.
 23. GORLING, Robert J. Et al. : **Syndromes of Head and Neck.** Mc Graw Hill Book Co. 1976. USA.
 24. GULIZIA-JM; CUNNINGHAM-MVV: *Inmunoreactivity of anti-streptococcal monoclonal antibodies to human heart valves. Evidence for multiple cross reactive epitopes.* **Am. J. pathol.** 1991, feb, 138(2): 285- 301.
 25. HAMMERTON, J.L.; y col.: Paris conference (1971). *Standaritation in human citogenetics.* **B.D.O.A.S. The National Foundation March of Dimes.** 1972, vol. VIII, num. 7.
 26. HEUTINK, P.; VERMEIJ-KEERS, C.: *The genetic bockground of craniosinostosis Syndroms.* **European J. of Human Gen.** 1995, 3(5): 312-23.
 27. , Robert: *Aspects morphologiques et dermatoglypiques du syndrome de klinefelter 47xxy: Medicine et Hygiene.* **Journal de Genetique Humaine.** Supplement, V. 26, 1978.
 28. JACKSON, Ian T.: **Atlas of craniomaxillofacial surgery.** The Mosby Company, 1982. London.
 29. KIVIRIKKO-KL.: *Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases.* **Ann Med.** 1993, Apr, 25(2): 113-26.

30. KRAGSKOV J.; SINDET-PEDERSEN S.; GYLDENSTED C.: *A comparison of three dimensional computed tomography scans and stereolithographic models for evaluation of craniofacial anomalies.* **Journal of Maxillofacial Surgery.** 1966, Apr, 54(4): 492-11; discussion 411-2.
31. LESSON; LENSON; PAPARO: **Atlas de Histología.** Ed. Interamericana, primera edición, 1990, México, D.F.
32. LEWANDA, A.F.; COHEN, M.M. Jr.; HOAD, J.; et al.: *Cytogenetic survey of Apert syndrome. Reevaluation of a trans location (2:9) (p 11. 2; q 34.2) in a patient suggest the break points are not related to the disorder.* **Am. J. of Diseases of Children.** 1993, Dec., 147 (12): 1306-8.
33. MARCHAC DI RENIER D.: *Faciocraniosynostosis from infancy to adulthood.* **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery Andhand Surgery.** 1956 Supplementum, 1995, 27:1-10.
34. MCCARTHY J.G.; GLASBERY SB; CUTTING CB; et al.: *Twenty year experience with early surgery for craniosynostosis: II the craniosynostosis syndromes and pansynostosis - results and unsolved problems.* **Plastic and Reconstructive Surgery.** 1995, Aug, 96(2): 284-95; discussion-296-8.
35. MCCARTHY, I.; G., Joseph: **Plastic surgery cleft lip and palate.** W.B. Saunders Company, 1992.
36. MCCLELLAN MW; GOLDEN WL; WILSON WG.: *Marfan and cri-du-chat syndromes in an 18-month - old child; evidence of phenotypic interaction.* **Clinical Genetics.** 1994, oct, 46(4): 319-21.
37. MICHEL, Joseph.: *Measurement of the facies; a study in Down's Syndrome.* **Spastics International Medical Publications.** 1970.
38. MILEWICZ DH; GROSSFIELD J; CAO SN; KIELTY C.; et al.: *A mutation of FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan Syndrome.* **Journal of Clinical Investigation.** 1995, May, 95(5). 2373-8.
39. MOORE I KEITH: **Embriología Clínica.** Interamericana. 5ª edición, 1997, México, pgs. 144-173; 187-227.
40. MULL, David; DEREK I JOHNSON: **Pediatría Esencial.** Manual Moderno, México, 1991, pg. 17-36.
41. MUR KEN; JAN-DIETHER: **The xyy syndrome and klinefelter's syndrome investigations into epidemiology clinical picture psychology, behavior and genetics.** Stuttgart, 1973. Topics in human genetics, V. 2.

42. NARAYAN M.; SCOTT F.: *Prenatal ultrasound diagnosis of Apert's syndrome. Prenatal Diag.* vol. 10: 187-192, 1991.
43. **National Down Syndrome Society (US)**. Symposium (5th:1988:NY). *Molecular and cytogenetic studies of non-disjunction*. December 1-2, 1988.
44. **National Down Syndrome Society (US)**. *The phenotypic mapping of Down syndrome and other aneuploid conditions*. Jan 14, 15 - 1993.
45. PARK WJ; THEDA C, et al.: *Analysis of phenotypic features and FGFR2. mutations in Apert syndrome. Am. Journal of Human Genetics*. 1995, Aug, 57(2): 321-8.
46. RAVEN, Johnson: **Understanding biology**. The Mosby Year Book, Inc., second edition, U.S.A. 1991.
47. RAYMOND L. BRAHAM: **Odontologia Pediatrica**. Ed. Panamericana, Argentina, 1984, pg. 41-64.
48. SALAMANCA, F.: **Citogenética Clínica**. Interamericana, primera edición, 1993, México.
49. SMITH, David W.: **Recognizable patterns of human malformation genetic, embryology and clinical Aspects**. WB Saunders Company. Second edition 1976, Toronto.
50. SMITH, R.J.; JACKSON, I.T.: *Anatomy and significance of the temporal fat pad in apert syndrome. Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 1994, May, 31(3): 224-7.
51. SORENSEN, Kurt: **Klinefelters syndrome in childhood, adolescence, and youth; a genetic, clinical, developmental psychiatric and psychological study**. Lancaster, UK; Park Ridge. N.J. USA. Parthenon Pub. 1988.
52. SPERBER, Geoffrey H.: **Craniofacial embryology**. Wright Fourth edition 1989, Great Britain, University Press Cambridge.
53. STARR, Cecie; TAGGART, Ralph: **Biology, the unity and diversity of life**. Wadsworth Publishing Co., California, U.S.A. 1992.
54. TAJIMA S.: *Collagen metabolism in the fibroblast derived from skin of 16 year-old patient with Marfan syndrome: a decreased rate of intracellular degradation of collagen. Keio J. Med.* 1995, sep. 44(3): 88-92.
55. TJIO, Jh.; LEVAN, A.: *The chromosome number in man. Hereditas H2*. 1956, 1-6.
56. WHITE R.A; DOWLER LL.; ANGELONI SV.; et al.: *Assignment. of FGF8 to Human Chromosome 10 q25- q26: mutations in FGF8 may be responsible for some types of acrocephalossyndactyly linked to this region. Genomics*. 1995, Nov., 1, 30(1): 109-11.