

Alteraciones estomatognáticas del síndrome 3M: reporte de dos casos

Selenia Janet Medina-Arizpe*
Ana Teresa García-Aldape**
Joanna Chaib-Adell**
Alfredo Salinas-Noyola***

* Catedrático de Odontopediatría de la Escuela de Odontología de la Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

**Estudiantes del V año de la Carrera Médico Cirujano Dentista de la Universidad de Monterrey. San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

***Director de la Escuela de Odontología de la Universidad de Monterrey. San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Alfredo Salinas Noyola. Dirección: Ignacio Morones Prieto #4500 Pte. San Pedro Garza García, Nuevo León. C.P. 662. Teléfono: (52) 81 82151541. Correo electrónico: alfredo.salinas@udem.edu

Resumen

El síndrome 3M es un desorden autosómico recesivo, heterogéneo, poco común, llamado así por los tres investigadores que lo describieron por primera vez, Miller, Mckusck y Malvaux. Las características principales son retraso en el crecimiento prenatal y postnatal severo, dismorfias faciales y anomalías radiológicas. En sus manifestaciones estomatológicas presentan dolicocefalia, abombamiento frontal, cara triangular, labios gruesos, cejas pobladas, hipoplasia maxilar severa, facies melancólicas, retraso en la erupción dental severa y falta de crecimiento del macizo facial. El objetivo del artículo es la descripción de casos gemelares de 8 años y 6 meses de edad, que acuden a la Clínica de Atención Dental Avanzada de la Universidad de Monterrey, con confirmación del síndrome 3M por prueba sanguínea a los 4 años de edad por parte del Servicio de Genética del Hospital Universitario. Se realiza rehabilitación bucal de ambas niñas, y, posteriormente, son referidas a interconsulta con ortodoncia interceptiva. **MÉD.UIS.2019;32(2): 59-65**

Palabras Clave: Síndrome. Enanismo. Genética. Gemelos.

Stomatognathic alterations of 3m syndrome: two cases report

Abstract

3M syndrome is very rare, it's a heterogeneous autosomal recessive disorder named after 3 researches who described it for the first time, Miller, Mckusck and Malvaux. Whose main characteristic are; delayed prenatal growth, severe postnatal growth, facial dysmorphism, radiological abnormalities, presence of dolichocephaly, frontal bulging, triangular face, thick lips, raised eyebrows, severe maxillary hypoplasia, melancholic facies, delayed severe dental eruption, lack of facial mass growth. The objective of the article is the description of twin cases that come to the Advanced Dental Care Clinic of the University of Monterrey; 8 years 6 months old, with confirmation of the 3M syndrome, with a blood test at 4 years of age by the Genetics Service of the University Hospital. **MÉD.UIS.2019;32(2): 59-65**

Key words: Syndrome. Dwarfism. Genetics. Twins.

¿Cómo citar este artículo?: Medina-Arizpe SJ, García-Aldape A, Chaib-Adell J, Salinas-Noyola A. Alteraciones estomatognáticas del síndrome 3M: reporte de 2 casos. *MÉD. UIS.2019;32(2):59-65.*
doi: 10.18273/revmed.v32n2-2019008

Introducción

El síndrome 3M es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en los genes que codifican para el Cullin 7(CUL7), la Obscurina-1 (OBSL1), y el dominio de la hélice superenrollada

de la proteína 8 (CCDC8). Su prevalencia se estima en menos de un caso por cada millón de personas a nivel mundial, reportándose aproximadamente 200 casos en la actualidad¹. La mutación en el gen CUL7 se reporta en un 77%, y un 16% para el gen OBSL1; el CUL7 codifica un componente del

complejo ubiquitina-proteína ligasa de la enzima E3, localizada principalmente en el citoplasma y unida al p53, responsable de la degradación de proteínas citoplasmáticas^{2,3}.

En la clínica se observan alteraciones dismórficas, anomalías esqueléticas, retraso severo de crecimiento prenatal y postnatal, y alteraciones estomatognáticas sin compromiso de la cognición ni de la función endocrina (Ver Tabla 1)^{1,2}. Dentro de las manifestaciones estomatognáticas se encuentran: biotipo facial triangular, tercio medio facial hipoplásico, hipoplasia malar, cejas pobladas, punta de la nariz gruesa, boca prominente, labios gruesos, mentón marcado, filtrum largo, surco nasolabial largo, compresión bimaxilar, apíñamiento, paladar alto y piezas dentarias grandes^{1,4}. Así mismo, dentro de las características clínicas se encuentran el crecimiento retardado prenatal y posnatal, estatura corta, dolicocefalia, frente plana y distancia interorbitaria estrecha. Sin embargo, la apariencia facial puede variar de acuerdo a la expresión del síndrome^{1,2,3,4}. Además, presentan cuello corto y ancho, músculos trapezoidales prominentes, deformaciones del esternón, tórax corto, hombros cuadrados, escápula alada, hiperlordosis, displasia y dislocación de cadera, pulgar corto, talones prominentes e hiperlaxitud de las articulaciones, en varones, se puede encontrar hipogonadismo e hispospadias.⁴

El diagnóstico se hace por medio de las características clínicas; peso y talla baja al nacer, hallazgos radiológicos y el test genético molecular confirmatorio¹⁵. Dentro de los hallazgos de imagen, se observa radiolucidez anormal, debido al aumento de la constricción diafisaria, donde las corticales se encuentran con un grosor adecuado pero la medula parece ser más estrecha, dando una apariencia anómala, cuerpos vertebrales, con disminución del diámetro anteroposterior y transversal, y huesos pélvicos pequeños, así como el pubis y el isquion con crestas ilíacas abocinadas y reducida de tamaño⁴. Así mismo, pueden presentarse cuellos femorales cortos, displasia de codo, pseudoepífisis del segundo hueso metacarpiano, clinodactilia de los dedos pequeños y edad ósea retrasada⁴.

Los mecanismos fisiopatológicos de las malformaciones de crecimiento aún no están esclarecidos. Igualmente, no existe tratamiento específico; se puede considerar hormona de crecimiento (GH, del inglés *Growth hormone*) para alcanzar la estatura final y corrección quirúrgica en displasia de cadera. Se ha observado un mejor

progreso en los pacientes con alteraciones en el CCDC8 que en el OBSL1².

A continuación, se describe un protocolo higiénico preventivo y restaurativo de lesiones cariosas en hermanas gemelas con síndrome 3M, así como sus características faciales e intraorales. En la actualidad, existen pocas publicaciones que aporten hallazgos estomatológicos y una orientación en las alteraciones bucodentales en pacientes con síndrome 3M, y ya que se consideran casos esporádicos o poco conocidos, la descripción de los mismos es importante. El presente artículo aporta datos y hallazgos estomatológicos no reportados con anterioridad, que podrán ayudar a la comunidad odontológica para una correcta orientación a los familiares acerca de los problemas bucodentales de los pacientes con el síndrome de 3M.

Presentación del caso

Caso clínico 1

Paciente femenina de 8 años y 6 meses de edad, ASA II con diagnóstico de síndrome de 3M a la edad de 4 años, quien acude a consulta odontológica a la Clínica de Atención Dental Avanzada (CADA), de la Universidad de Monterrey, por dolor dental con 2 meses de evolución. Como antecedentes de importancia, se destaca cirugía de corrección de displasia de cadera bilateral, y miotomía de psoas y aductores en el año 2012, con transfusión sanguínea en el transoperatorio, sin complicaciones anestésicas; niega alergias o toma de medicamentos. Esta información, fue otorgada por la madre de la menor, y se indica firmar consentimiento informado. A la exploración física, se encuentra peso y talla de 15.5kg y 106cm de estatura, lo que corresponde al percentil 3, presión arterial de 87/51, pulso de 116, frecuencia respiratoria de 20 y temperatura de 36°. En la exploración clínica intraoral se observan caries dentales grado 3 según ICDAS en piezas: 1.6, 2.6, 3.6, 4.6, 8.4, 8.5, 7.5. Grado 5: 5.5, 5.4. Grado 6: 6.4, 6.5, 7.4 (Ver Figuras 1, 2 y 3).



Figura 1: Fotografías faciales
Fuente: autores.



Figura 2: Fotografías intraorales
Fuente: autores

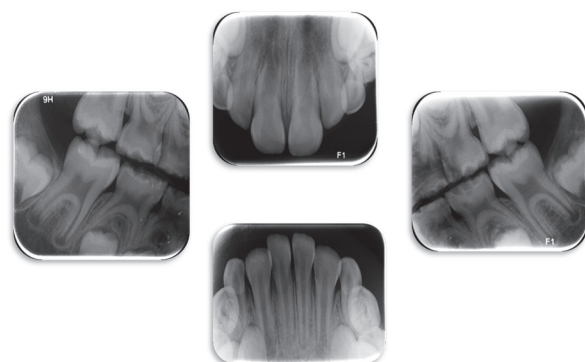


Figura 3: Serie radiográfica infantil
Fuente: autores.

Caso clínico 2

Paciente femenino de 8 años y 6 meses de edad, ASA II, quien acude a consulta externa odontológica, a la CADA, de la Universidad de Monterrey, por dolor dental con 1 mes de evolución. Como antecedente heredofamiliar de importancia, se destaca abuela materna con hipertensión; niega alergias, toma de medicamentos, antecedentes quirúrgicos. Esta información fue otorgada por la madre de la menor y se indica firmar consentimiento informado. A la exploración física, se encuentra un peso de 17 kg y estatura de 104 cm, lo que corresponde al percentil tres, presión arterial de 96/67, pulso de 116, frecuencia respiratoria de 18 y temperatura de 36°. En la exploración clínica intraoral se observan caries dental es grado 3 según ICDAS en piezas: 5.5, 2.6, 3.6, 7.5, 4.6. Grado 4: 1.6. Grado 5: 5.4. Grado 6: 8.5. (Ver Figura 6, 7 y 8)

Las características faciales de ambos casos se comparten (Ver Tabla 1), al igual que las intraorales (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas

Características	Caso 1	Caso 2
Cráneo dolicocefalo	Presente	
Cara dolicofacial	Presente	
Tercio medio facial hipoplásico	Presente	
Perfil convexo	Presente	
Implantación del cuero cabelludo alta	Presente	
Pabellón auricular normal	Presente	
Frente abultada	Presente	
Cejas semipobladas	Presente	
Ojos simétricos	Presente	
Puente nasal recto	Presente	
Narinas evertidas	Presente	
Punta nasal deprimida	Presente	
Labios gruesos	Presente	
Comisuras bucales rectas	Presente	
Cuello corto y ancho	Presente	
Manos hidratadas	Presente	
Crecimiento retardado prenatal	Presente	
Crecimiento retardado posnatal	Presente	
Estatura corta	Presente	
Distancia interorbitaria	Presente	
Músculos trapezoides	Presente	
Alteraciones en el esternón	Presente	
Tórax corto	Presente	
Hombros cuadrados	Presente	
Escápula alada	Presente	
Displasia de cadera	Presente	
Pulgar corto	Presente	
Hiperlaxitud de las articulaciones	Presente	
Hipogonadismo	Ausente	
Hipospadias	Ausente	

Fuente: autores

Fase preventiva de tratamiento

En la fase preventiva, que se realizó a la par de la fase restaurativa, se evaluó el riesgo a caries según Norman Tinanoff⁸, teniendo en cuenta el estatus socioeconómico, estado de salud general, hábitos alimenticios, higiene dental, historial de caries y actividad presente, llegando a la conclusión que ambas presentaban un riesgo alto (Ver Tabla 3). Se decidió establecer una fase preventiva consistente en una técnica de cepillado Stillman, profilaxis

dental con pasta abrasiva, y citas de seguimiento con barniz de flúor de fosfato de sodio al 5% cada tres meses. Debido a la capacidad motriz de los pacientes, se decide instruir la técnica de Stillman, ya que presenta ventajas sobre la técnica de Bass, que tiene menos acceso a las zonas interproximales; la técnica de Charters está indicada en pacientes con enfermedad periodontal y la técnica de Fones y Scrubs consideramos una técnica muy sencilla para la edad de nuestros pacientes⁹.

Tabla 2. Descripción intraoral

Características	Caso 1	Caso 2
Mucosas	Rosa pálido	
Carrillos	Hidratados	
Frenillos	Buena inserción	
paladar duro	Con rugas palatinas marcadas	
Paladar blando	Rosa pálido	
Vías aéreas	Permeables	
Piso de Boca	Hidratados, vascularizado	
Salivación	Cristalina	
Arcos dentarios	Íntegros, de forma oval	
Órganos dentarios	Cariados	
Apiñamiento dental	Moderado en arcada inferior	
Clase molar	I	
Clase canina	I	

Fuente: autores

Fase restaurativa del tratamiento

Paciente Caso Clínico 1

En la fase restaurativa, se realiza manejo de conducta “decir, mostrar, hacer”. Estando la paciente en la escala de Frankl IV, se realiza pulpotomía en órgano dentario 7.4, pues presentaba dolor persistente sin estímulo precipitante, diagnosticado como pulpitis irreversible, y se coloca la corona acero cromo #3 cementada con ionómero de vidrio; también se coloca resina compuesta en 3.6, 7.5. Posteriormente, se prosigue a realizar pulpotomía 6.4 y 6.5, y colocar corona acero cromo #3; igualmente, se coloca resina compuesta en 2.6. En la siguiente cita, se realiza pulpotomía 5.4, ya que presentó pulpitis irreversible, y se coloca corona de acero cromo #3, corona en 5.5, restauración de resina 1.6, y finaliza con resina compuesta en 8.4, 8.5 y 4.6. Las citas de atención se realizaron en la CADA con intervalos de una semana. Se realiza seguimiento e interconsulta con el área

de ortodoncia interceptiva para manejar el espacio, oclusión y valoración de ortopedia. (Ver Figura 4 y 5).

Tabla 3. Fase preventiva

Características	Estatus oral y general	Situación actual ambos casos
Factores de riesgo	Estado de salud general	ASA I,I
	Actividad de caries presente	Alta
	Actividad pasada de caries	Alta
	Higiene dental	Deficiente
	Riesgo a Caries	Alto
	Hábitos Alimenticios	Dieta alta en carbohidratos
	Estatus socioeconómico	Bajo
Protocolo preventivo establecido	Técnica de cepillado	Stillman Modificada asistida
	Citas de seguimiento	Cada 3 meses
	Profilaxis dental	Pasta abrasiva
	Barniz de Flúor de fosfato de sodio al 5%	Cada 3 meses

Fuente: autores



Figura 4: Fotografías intraorales finales
Fuente: autores.

Paciente Caso Clínico 2

En la fase restaurativa se realiza manejo de conducta “decir, mostrar, hacer”. Estando la paciente en la escala de Frankl IV, se realiza pulpectomía en

órgano dentario 8.5, pues presentaba dolor y necrosis pulpar, y se coloca la corona acero cromo #4 cementada con ionómero de vidrio. Así mismo, se realiza la restauración de resina compuesta en 4.6, y se prosigue a colocar resina compuesta en 3.6, 7.5 y 7.4. En una cita posterior, se realiza restauración con resina compuesta en 5.5 y 1.6. Se finaliza la rehabilitación con resina compuesta en 6.5 y 2.6. Cada una de las citas fueron realizadas en la CADA con intervalos de una semana. Se realiza seguimiento e interconsulta con ortodoncia interceptiva para manejar el espacio, la oclusión y la ortopedia. (Ver figuras 9 y 10).

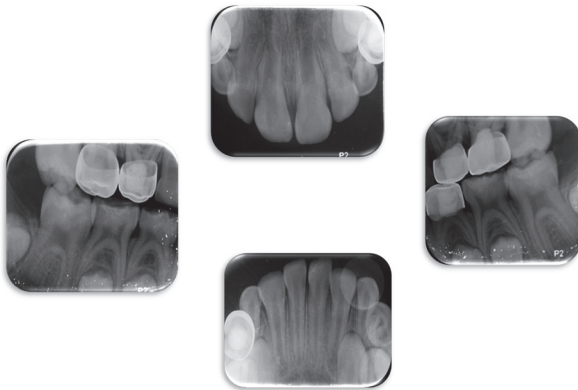


Figura 5: Serie radiográfica infantil final
Fuente: autores.



Figura 6: Fotografías faciales finales
Fuente: autores.



Figura 7: Fotografías intraorales
Fuente: autores.

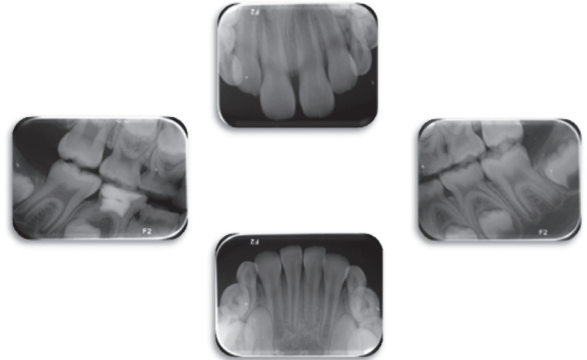


Figura 8: Serie radiográfica infantil
Fuente: autores.



Figura 9: Fotografías intraorales finales
Fuente: autores.

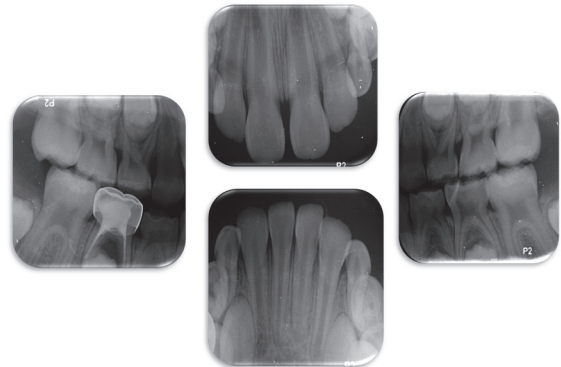


Figura 10: Serie radiográfica infantil final
Fuente: autores.

Resultados

En cuanto al tratamiento restaurativo, las coronas de acero cromo se siguen considerando la mejor opción restaurativa para las lesiones de caries interproximales en pediatría; así mismo, se ha demostrado que, si se tiene una buena higiene bucal, el acúmulo de biofilm en una corona de acero cromo es menor¹⁰.

Considerando el alto riesgo a caries presentando en ambas pacientes, el protocolo preventivo aplicado tuvo un resultado exitoso, ya que, en las citas de control, no presentaron recidiva de caries ni acumulo de biofilm, y demostraron una técnica de cepillado bien realizada. También mostraron interés por conocer el estado de su boca. Las citas de seguimiento preventivo, cada 3 meses, fueron de ayuda para identificar lesiones cariosas en su fase inicial; sin embargo, la colocación del fluoruro de fosfato de sodio al 5% estimuló la remineralización del esmalte descalcificado, interfiriendo con el crecimiento y desarrollo de bacterias del biofilm.¹¹

El manejo multidisciplinario entre estomatología/ ortodoncia interceptiva muestra una mejoría en el crecimiento orofacial de la población en general; según Jolley et al., la interconsulta en edad pediátrica para mejorar las maloclusiones, antes del tratamiento de ortodoncia, nos ofrece en un 50% de mejoras en la corrección del resalte, alineación maxilar y mandíbula anterior.¹²

Discusión

Es difícil el diagnóstico al nacimiento de este síndrome, siendo tan poco común, y con facies que pudieran pasar desapercibidas. En el caso de las pacientes presentadas, se realizó el diagnóstico definitivo a los 4 años de edad, principalmente por sus características clínicas, confirmado con una prueba molecular, y teniendo una tasa de crecimiento de 7.4 cm por año. Siendo un caso gemelar, se encontraron todas las características faciales propias del síndrome en nuestras dos pacientes, aunque cabe destacar que solo una presentó displasia de cadera bilateral. Dentro del área estomatológica, no se encontró en la búsqueda bibliográfica ningún documento que describa el manejo completo de los pacientes con síndrome 3M; sin embargo, siendo un síndrome que presenta alteraciones en crecimiento facial, el área estomatológica está involucrada. Se considera de vital importancia el manejo del crecimiento orofacial, debido al retraso marcado, y el manejo de forma multidisciplinaria estomatología/ortodoncia para la hipoplasia facial del tercio medio, así como la guía de la erupción dental, con el fin de valorar el espacio adecuado para los órganos dentarios permanentes.

Según Akawi et al., 2011; Huber et al., 2005; y Maksimova et al., 2007, las mutaciones del CUL7 y OBSL1, también se encontraron en el síndrome

Yakuts, síndrome de Le Merrer (también conocido como el síndrome de la cara sombría) y el síndrome de Silver-Russell, ampliando el alcance de las mutaciones del síndrome 3M, y vinculándose con otros síndromes poco comunes y con alteraciones de crecimiento ponderal³.

Además de las características ya mencionadas sobre las facies propias del síndrome, dentalmente se encontró retraso en la erupción dental, que pudiera ser un signo clínico propio del síndrome no descrito anteriormente; apiñamiento dental de moderado a severo, clase molar II, perfil convexo, retrusión clínica mandibular, mordida abierta anterior, y todas las alteraciones de crecimiento y posición que pudieran estar relacionadas con las características del patrón facial del síndrome 3M. Hari Kumar y col, 2015, describieron un caso de un paciente masculino de 23 años de edad, con características dentales similares, quien presentaba mordida abierta anterior y crecimiento vertical.⁶ Por otro lado, en los dos casos no se presentó retraso mental, hernias inguinales o alteraciones congénitas en el corazón, como se encontró en un caso reportado por Sasaki K, y col 2010⁵.

Conclusiones

Para lograr un diagnóstico temprano del síndrome 3M, se deben tener en cuenta un severo retraso en el crecimiento, hallazgos faciales y hallazgos radiológicos, siendo comprobados por la prueba genética molecular. Por otro lado, en el área odontológica no existen casos reportados de este síndrome, a pesar de que presenta alteraciones severas del crecimiento maxilofacial.

A raíz de esto, es de suma importancia que el odontopediatra tenga amplio conocimiento sobre el crecimiento maxilofacial normal para poder ofrecer la mejor opción terapéutica, y así ser de gran ayuda para mejorar las alteraciones de crecimiento y apiñamiento dental.

Referencias bibliográficas

1. Aracena M, Macho L, Cornier-Daire V, Huber-Lequesne C, Nishimura G. Síndrome 3-M: Descripción clínica-radiológica. Caso Clínico. *Revista Chilena de Pediatría*. 2012;83(6):587-594.
2. Keskin M, Muratoglu N, Kurnaz E, Bayramoglu E, Savas S, Aycan Z, et al. A Rare Cause of Short Stature: 3M Syndrome in a Patient with Novel Mutation in OBSL 1 Gene. *The Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;1(9):91-94
3. Yan J, Yan F, Li Z, Sinnott B, Cappell K, Yu Y et al. The 3M Complex Maintains Microtubule and Genome Integrity.

- 2014;54(5):791-804..
4. Holder-Espinasse M, Irving M, Cormier-Daire V. Clinical utility gene card for: 3M syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2011;19(9). doi:10.1038/ejhg.2011.32.
 5. Sasaki, K., Okamoto, N., Kosaki, K., Yorifuji, T., Shimokawa, O., Mishima, H., Yoshiura, K.-i. and Harada, N. (2011), Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a *CUL7* gene mutation causing 3M syndrome. *Clinical Genetics*, 80: 478–483. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01599.x
 6. Hari Kumar M, Kumar Siva M, Kumar Siva V, Kumar Hari S. An adult with 3-M syndrome. *BMJ Case Reports* 2015; doi:10.1136/bcr-2015-211429
 7. Marshall, Christian R., et al. Whole-exome analysis of fetal autopsy tissue reveals a frameshift mutation in *OBSL1*, consistent with a diagnosis of 3-M Syndrome. *BMC genomics* 16.1 (2015): S12.
 8. Tinanoff, Norman, Reisine, Susan. Update on early childhood caries since the surgeon general's report. *Academy Pediatric*, 2019; 9 (6):396-403.
 9. Rizzo Rubio L, Torres Cadavid A, Martinez Delgado C. Comparación de diferentes técnicas de cepillado para la higiene bucal. *CES Odontologia*, 2016; 29 (2): 52-64.
 10. Madrigal D, Viteri EM, Romero MR, Colmenares MM, Suárez Á. Factores predisponentes para la inflamación gingival asociada con coronas de acero en dientes temporales en la población pediátrica. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2014; 26(1): 152-163.
 11. Contreras Rosales J, De la Cruz Cardoso D, Castillo Chaires I, Arteaga Mejía M. Dentífricos fluorurados: composición. *Vertientes, Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 17(2):114-119.
 12. Sandoval P, Bizcar B. Beneficios de la implementación de ortodoncia interceptiva en la clínica infantil. *Int. J. Odontostomat.*, 7(2):253-265.