

# Síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura de labio/paladar, informe de un caso con expresividad variable

*Ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate syndrome, report of a case with variable expressivity*

Dr. Luis Enrique Meza Escobar<sup>a</sup>, Dra. Carolina Isaza<sup>b</sup> y Dr. Harry Pachajoa<sup>c</sup>

## RESUMEN

El síndrome ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura de labio/paladar es una entidad poco frecuente, asociada a la mutación de genes que codifican la proteína p63. Presentamos un caso de un paciente con ectrodactilia en el pie derecho asociada a labio y paladar fisurados, sin otras alteraciones evidentes, con antecedente familiar de labio con paladar fisurado y muerte en el período perinatal. El manejo de cada caso de este síndrome debe ser específico y multidisciplinario.

**Palabras clave:** síndrome EEC, ectrodactilia, fisura de labio y paladar, displasia ectodérmica, diagnóstico prenatal, asesoramiento genético.

## SUMMARY

The ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate syndrome is a rare entity associated with mutations in the genes that express the protein p63. We present a case of a patient with right foot ectrodactyly associated with cleft lip and palate, without other evident anomalies. The patient has a positive familiar history for cleft lip and palate and mortality during the perinatal period. The management of each case must be specific and multidisciplinary.

**Key words:** EEC syndrome, ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip/palate syndrome, prenatal diagnosis, genetic counseling.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e95>

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura de labio y paladar (EEC, por su sigla en inglés), es un síndrome poco frecuente, y su prevalencia se ha establecido en aproximadamente 1 de cada 50 000 recién nacidos vivos; es de herencia autosómica dominante con penetrancia que oscila entre 93-98% y expresividad variable.<sup>1,2</sup>

Fue inicialmente reconocido como síndrome en 1970 por Rüdiger y cols., y descrito por primera vez por Cockayne en 1936.<sup>3</sup>

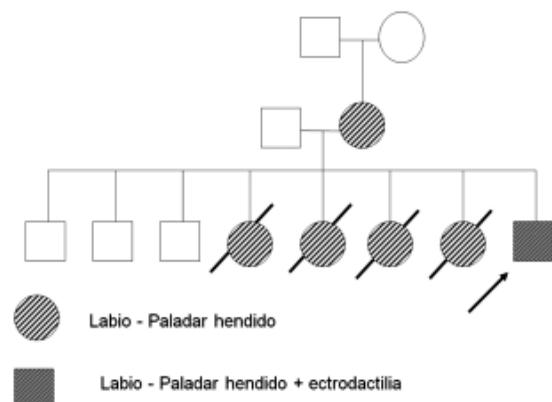
En este artículo se presenta un caso de síndrome EEC con un fenotipo clásico en una familia con antecedente de labio y paladar fisurado, lo que sugiere variabilidad de este síndrome en dicha familia. Adicionalmente se efectúa una revisión de la bibliografía sobre los aspectos genéticos, la variabilidad clínica de este síndrome y el asesoramiento genético.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido a término, varón, hijo de madre de 26 años, padre de edad desconocida y agricultor de ocupación, padres no consanguíneos. La madre registra ocho embarazos atendidos por parto natural, cuatro de ellos mortinatos secundarios a prematuridad y todos con labio y paladar fisurados, que no fueron estudiados.

La madre presenta labio y paladar fisurados, pero sin signos de displasia ectodérmica ni otro tipo de alteraciones. La búsqueda de antecedentes en las familias de la madre y del padre resulta negativa para alguna de las características de este síndrome. (Figura 1)

FIGURA 1. Cuadro genealógico que muestra el tipo de herencia y la expresión variable observados en esta familia.



- Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi.
- Facultad de Salud, Universidad del Valle.
- Departamento de Ciencias Básicas Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

## Correspondencia:

Dr. Luis Enrique Meza Escobar: lemeza@icesi.edu.co

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-1-2012

Aceptado: 15-2-2012

La madre realizó cinco controles prenatales durante el embarazo y una única ecografía obstétrica de segundo trimestre que no detectó alteración alguna.

El peso al nacer del paciente fue de 1750 g (<P5), talla de 43 cm (P: 10) y distancias intercantales externa e interna fueron de 7 cm y 2,5 cm, respectivamente, correspondientes al percentil 75.

El paciente presentó labio y paladar fisurado bilateral, puente nasal ancho, micrognatia y ectrodactilia caracterizada por ausencia del tercer orjejo del pie derecho y ausencia de la falange media y distal del segundo orjejo del pie derecho. No presentó alteraciones en la piel ni en sus anexos. (Figuras 2, 3, 4 y 5)

Un ecocardiograma y una ecografía renal no detectaron otras alteraciones.

## DISCUSIÓN

Muchos de los casos descritos son de ocurrencia esporádica, pero el síndrome EEC se hereda de forma autosómica dominante, con una penetrancia que oscila entre 93-98% y expresividad varia-

ble.<sup>1,2</sup> La bibliografía informa que la mutación del gen p63 es la responsable de la mayoría y posiblemente de todos los casos de EEC.<sup>4</sup> Este síndrome se ha dividido en tres tipos según sus *loci* génicos, el EEC tipo 1 ha sido asignado al cromosoma 7q11.2-q21.3; el tipo 2 al cromosoma 19p13-q13 y el tipo 3 al cromosoma 3q27.<sup>1,5</sup> La expresión de la proteína p63 en adultos humanos es prominente en las células basales de la epidermis que se encuentran en proliferación. En ratones, la expresión embrionaria es prominente en la cresta ectodérmica apical de las extremidades y en el ectodermo branquial maxilar y mandibular. En ratones genoprivos (*knock out*) para la proteína p63 se han presentado malformaciones craneofaciales y de extremidades, alteraciones dentales y ausencia de folículos pilosos y glándulas sebáceas, lacrimales y salivales.<sup>6</sup>

Un estudio en pacientes con síndrome EEC mostró mutaciones heterocigóticas del gen p63 en 40 de 43 pacientes y familias no relaciona-

FIGURA 2. Labio fisurado y ectrodactilia.



FIGURA 3. Labio y paladar fisurados.



das, lo cual indica la importancia de este gen en el desarrollo de esta patología.<sup>7</sup> Adicionalmente se han descrito otros síndromes relacionados con mutaciones en el gen p63, como el síndrome Hay-Wells, el síndrome *limb-mammary*, el síndrome ADULT y la ectrodactilia no sindromática.<sup>8-10</sup>

Clínicamente, este síndrome se manifiesta por la presencia de ectrodactilia, caracterizada por deficiencia o ausencia de uno o más dedos centrales en manos y pies, hendidura metacarpiana mediana profunda y fusión de los dedos restantes, cuadro también conocido como dedos en pin-

FIGURA 4. Ectrodactilia con ausencia completa del tercer orjejo e incompleta del segundo orjejo del pie derecho.



FIGURA 5. Radiografía del pie derecho: ectrodactilia manifiesta.



za de langosta.<sup>11</sup> Se considera que esta alteración debe estar presente para establecer el diagnóstico, pero se han descrito algunos casos de síndrome EEC sin ectrodactilia.<sup>1</sup> La displasia ectodérmica, compuesta por un grupo heterogéneo de anomalías hereditarias de dos o más estructuras ectodérmicas, se manifiesta a través de alteraciones en uñas, dientes, glándulas sudoríparas y cabello, que es ralo, delgado y de color claro. El labio y paladar fisurados se presentan en aproximadamente 60-75% de los pacientes.<sup>1</sup> Mutaciones en diferentes regiones del gen p63 influyen en el fenotipo de los pacientes; si la mutación aparece en el dominio de unión al ADN, el paciente presentará labio y paladar fisurados, mientras que mutaciones en la región c terminal del gen se expresan bien como labio o como paladar fisurados.<sup>12</sup> Existen otras alteraciones descritas como dacriocistitis y queratoconjuntivitis ocasionadas por ausencia del orificio lacrimal, usualmente bilateral; malformaciones renales y uretrales; pérdida auditiva conductiva, entre otras.<sup>11</sup> Todas estas alteraciones se expresan de forma variable en cada paciente; la eritrodactilia ocurre en 84% de los pacientes, la displasia ectodérmica en 77% y el labio y paladar fisurados en aproximadamente el 68%.<sup>2</sup> En el caso estudiado, la mejor explicación para la variabilidad del fenotipo en la familia está dada por la expresividad variable que puede tener la mutación.

El diagnóstico prenatal juega un rol importante en el diagnóstico de este síndrome, tanto en la detección de ectrodactilia, labio y paladar fisurados, como en la detección de anomalías genitourinarias, de modo de evaluar la complejidad de cada caso y brindar una atención adecuada.<sup>13</sup>

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario. Corresponde crear un equipo que incluya cirugía plástica, otorrinolaringología pediátrica, audiología, odontología pediátrica, terapia de lenguaje y ocupacional para lograr resultados estéticos y funcionales adecuados.<sup>14</sup> La higiene dental debe ser priorizada por las múltiples alteraciones dentales existentes, por la dificultad del cuidado personal y por las malformaciones en labio y paladar. Estas alteraciones predisponen a la formación de caries, gingivitis y placa, que deben ser evitadas para lograr buenos resultados.<sup>15</sup> Cabe mencionar que la variabilidad de expresión en este síndrome torna difícil el ase-

soramiento genético. Llama la atención que a la familia nunca se le brindase ningún tipo de asesoramiento genético, incluso después de 4 casos similares, que hubiese posibilitado una adecuada prevención primaria de un cuadro con tan graves consecuencias para la salud. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. Orofacial clefting syndromes: common and well-known syndromes. En: Gorlin's syndromes of the head and neck. 5<sup>th</sup> Ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. Págs.973-1010.
2. Roelfsema NM, Cobben JM. The EEC syndrome: a literature study. *Clin Dysmorphol* 1996;5(2):115-27.
3. Rüdiger R, Haase W, Passarge E. Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip-palate. *Am J Dis Child* 1970;120(2):160-3.
4. Brunner HG, Hamel BCJ, van Bokhoven H. The p63 gene in EEC and other syndromes. *J Med Genet* 2002;39(6): 377-81.
5. OMIM, Online Mendelian inheritance in man database [Internet]. Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information. [Acceso: 13 febrero 2012]. Disponible en: <http://omim.org/entry/129900?search=EEC&highlight=eec>
6. Yang A, Schweitzer R, Sun D, Kaghad M, et al. p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial, and epithelial development. *Nature* 1999;398(6729):714-8.
7. Van Bokhoven H, Hamel BCJ, Bamshad M, Sangiorgi E, et al. p63 gene mutations in EEC syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand split foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001;69(3):481-92.
8. Amiel J, Bougeard G, Francannet C, Raclin V, et al. TP63 gene mutation in ADULT syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9(8):642-5.
9. Duijf PHG, Vanmolkot KRJ, Propping P, et al. Gain-of-function mutation in ADULT syndrome reveals the presence of a second transactivation domain in p63. *Hum Mol Genet* 2002;11(7):799-804.
10. Ianakiev P, Kilpatrick MW, Toudjarska I, Basel D, et al. Split-hand/split-foot malformation is caused by mutations in the p63 gene on 3q27. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):59-66.
11. Cortez-Franco F, García-Salas S, Medina-Flores J. Síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y paladar hendido (EEC) y dermatitis: reporte de un caso. *Dermatol Peru* 2005;15(1):56-9.
12. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet* 2004;13(Spec N°1):R73-81.
13. Kohler R, Sousa P, Jorge CS. Prenatal diagnosis of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft palate (EEC) syndrome. *J Ultrasound Med* 1989;8(6):337-9.
14. Robin N, Baty H, Franklin J, Guyton F, et al. The multidisciplinary evaluation and management of cleft lip and palate. Review article. *South Med J* 2006;99(10):1111-20.
15. Pettit S, Campbell PR. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome: the oral hygiene management of a patient with EEC. *Spec Care Dentist* 2010;30(6):250-4.