

Síndrome orofaciodigital tipo I. Expresión fenotípica variable

Oro-facial-digital syndrome type I. Phenotypic variable expression

Dra. María Pía Boldrini^a, Dra. María Elsa Giovo^b y Dra. Claudia Bogado^c

RESUMEN

El síndrome orofaciodigital tipo I (OFD 1; OMIM #311200) es un trastorno del desarrollo transmitido como un rasgo dominante ligado al cromosoma X con letalidad en varones. Se asocia con manifestaciones clínicas a nivel oral, facial y digital. Se caracteriza, además, por la presencia de quistes de milia, hipotricosis y poliquistosis renal. Se presentan dos casos con diagnóstico clínico de síndrome orofaciodigital tipo I con cierta variabilidad fenotípica entre ellos.

Palabras clave: *síndrome orofaciodigital, milia, ciliopatías.*

ABSTRACT

Oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD1; OMIM #311200) is a developmental disorder transmitted as an X-linked dominant condition with embryonic male lethality. It is associated with malformation of the oral cavity, face, and digits. Furthermore, it is characterized by the presence of milia, hypotrichosis and polycystic kidney disease. We present two cases with clinical diagnosis of oral-facial-digital syndrome type I with some phenotypic variability between them.

Key words: *oro-facial-digital syndrome, milia, ciliopathies.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e242>

INTRODUCCIÓN

Los síndromes orofaciodigitales (SOFD) corresponden a un grupo heterogéneo de desórdenes del desarrollo, de los cuales se han reportado, al menos, 13 variantes clínicas. Como su nombre lo indica, las principales manifestaciones se encuentran a nivel oral, facial y digital; sin embargo, otros órganos pueden estar afectados, lo que definiría el tipo específico de SOFD.¹

El primer caso fue descrito por Mohr en 1941, seguido por un reporte de Papillon-League y Psaume en 1954; posteriormente, estos fueron denominados SOFD tipo II y I, respectivamente.²

El SOFD tipo I (OFD 1; OMIM #311200), a diferencia de los otros subtipos, es transmitido como un rasgo dominante ligado al cromosoma X con letalidad en varones. Se caracteriza, además, por la presencia de quistes de milia y/o hipotricosis, lo que tendría una destacada implicancia para el dermatólogo pediatra.³

Se describen dos pacientes de sexo femenino, con diagnóstico de SOFD con fenotipos clínicos diferentes.

Paciente 1

Niña de 4 meses de edad, nacida por cesárea con peso adecuado para la edad gestacional luego de un embarazo sin complicaciones.

No se reportaban antecedentes de importancia en la familia y no existía consanguinidad entre los padres.

Examen físico: múltiples quistes de milia desde el nacimiento, distribuidos en la cara y el pabellón auricular; en esta última localización, también presentaba comedones (*Figura 1*).

FIGURA 1. Quistes de milia y comedones en pabellón auricular (paciente 1)



- a. Dermatología, Hospital San Roque.
b. Dermatología, Hospital de Niños Santísima Trinidad, Hospital Materno Neonatal.
c. Genética Médica, Hospital Materno Neonatal, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María Pía Boldrini: mpboldrini@hotmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 2-9-2013

Aceptado: 30-7-2014

Estas lesiones cutáneas se encontraban asociadas a dimorfismos faciales y anomalías orales congénitas.

A nivel oral, presentaba en la lengua una discreta escotadura en la punta lateral izquierda, asociada a una lesión tumoral color piel, de 0,3 cm, levemente pedunculada (hamartoma blando); en el dorso lingual, nevo melanocítico congénito.

La encía inferior se encontraba engrosada; además, presentaba lesiones hamartomatosas en la zona alveolar y membranas fibrosas (frenillos), que unían la mucosa oral del labio inferior con la región alveolar correspondiente (*Figura 2*).

A nivel facial, presentaba una frente amplia, hipertelorismo, esbozo de epicanto bilateral y escleróticas azuladas. Se observaba, además, nariz corta, puente nasal deprimido, narinas antevertidas y filtrum largo.

Presentaba moderada clinodactilia del 5^{to} dedo en ambas manos.

En la región sacra, se observaba una mancha mongólica típica y, en la línea media interglútea, una lesión tumoral (hamartomatosa), color rosado pálido, de 0,3 cm de diámetro.

La maduración neurológica se encontraba dentro de los parámetros normales con respecto a la edad de la paciente.

Se solicitó laboratorio completo de sangre y orina, que se encontraban dentro de los parámetros normales.

Se realizó ecografía cerebral, ecografía renal, ecocardiograma y radiografía de miembros inferiores, cuyos informes no revelaron anomalías.

Se tomó una biopsia de piel de una de las lesiones de la mejilla derecha, que informó compatibilidad con quiste de millium (*Figura 3*).

Se realizó asesoramiento genético a los progenitores y se indicó control periódico de la paciente.

Paciente 2

Neonato de sexo femenino, nacida a término por cesárea con peso adecuado, producto de 6^{ta} gesta y 2^{da} paridad. Padres de 26 y 28 años, aparentemente sanos, no consanguíneos, quienes referían como antecedente una hija sana y cuatro abortos espontáneos de primer trimestre. Además, como antecedente en la familia materna, se destacaba pérdida de embarazos y un niño varón con malformaciones que falleció al nacer.

La paciente presentaba un diagnóstico ecográfico prenatal de fisura labial y dilatación de ventrículos cerebrales.

Examen físico: dolicocefalia, frente estrecha y cabello escaso. Lesión compatible con quiste de millium en la mejilla izquierda. A nivel ocular, hipertelorismo y mácula eritematosa en el párpado superior izquierdo, compatible con hemangioma infantil. Nariz ancha, narinas pequeñas, boca pequeña en V invertida, escotadura labial medial, con inversión de labio inferior, lengua pequeña, con frenillo corto y grueso, y microretrognatia (*Figuras 4 y 5*).

En cuanto a los miembros, se observaba marcada braquidactilia en ambas manos.

Ecografía cerebral: dilatación ventricular, agenesia de cuerpo caloso.

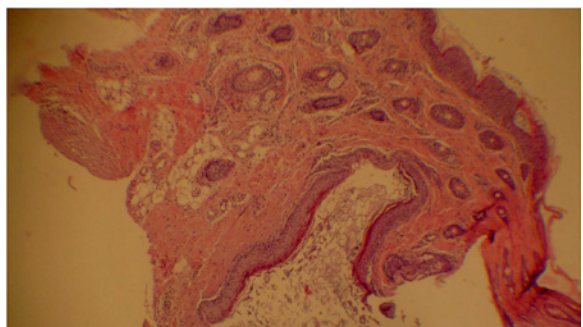
Ecografía abdominal: normal.

A partir del análisis de los antecedentes familiares, la genealogía y los hallazgos clínicos en esta paciente, se realizó asesoramiento genético, que planteó letalidad de varones y alto riesgo de recurrencia en futuras hijas.

FIGURA 2. Anomalías congénitas de lengua y encía (paciente 1)



FIGURA 3. Foto histológica correspondiente a un quiste de millium (Hematoxilina-Eosina, 4X, gentileza del Dr. Pedro Giraucho) (paciente 1)



DISCUSIÓN

El SOFD tipo I es un raro desorden del desarrollo transmitido en forma dominante ligado al cromosoma X. Causa letalidad en

FIGURA 4. Anomalías craneofaciales (frente) (paciente 2)



FIGURA 5. Anomalías craneofaciales (perfil) (paciente 2)



embriones masculinos en el primer o segundo trimestre del embarazo; solo se han reportado algunos pocos casos en varones (Franco, en 2008).⁴

Existe una incidencia estimada de 1:50 000-250 000 nacidos vivos, y fue descrito en diferentes grupos étnicos.¹ Es el único subtipo, hasta ahora, del cual se sabe la mutación genética, que es causada en el *Cxorf5* transcriptasa, subsecuentemente denominado *OFD1*, localizado en Xp22. Estudios funcionales han demostrado que el gen *OFD1* tiene un papel crucial en la biología de la cilia primaria, lo que demuestra que este trastorno pleiotrópico debe ser considerado una ciliopatía.⁴ Sin embargo, según Torriello,² basándose en análisis de estudios previos, estaría claro que los diversos fenotipos pueden ser resultado de diferentes mutaciones en este gen y que otros subtipos (ej.: SOFD VIII) podrían también estar causados por mutación en el *OFD1*.

Se caracteriza por anomalías faciales, en la cavidad oral y digitales, con un alto grado de variabilidad fenotípica, incluso dentro de una misma familia, posiblemente debido a diferentes grados de mosaicismos somáticos resultantes de inactivación aleatoria del cromosoma X.⁵

Dentro de las anomalías fenotípicas asociadas, se destacan las siguientes:⁴

1. Anomalías orales: muy frecuentemente reportadas en esta patología, de las cuales las más destacadas son frénula oral aberrante (63,7%) y anomalías linguales (84,1%). Dentro de estas últimas, se destacan la lengua lobulada, los hamartomas y las hendiduras. Además, se pueden observar hendiduras de las crestas alveolares (22,2%), hendidura de la arcada palatina (49,6%) y alteraciones dentarias (43,3%).
2. Anomalías craneofaciales: dentro de estas, se incluyen las alteraciones faciales (69,1%), caracterizadas por fisura palpebral inclinada, hipoplasia de alas nasales, hipertelorismo, telecanto, microretrognatia, epicanto, cara plana y baja implantación de orejas. Además, se incluyen la milia evanescente (24,9%) en la cara y las orejas, asociada o no a pelo seco, frágil o alopecia (21,5%); también se ha descrito la presencia de labio leporino o *pseudo-cleft* del labio superior (32,6%).
3. Anomalías esqueléticas: entre ellas, se destacan la braquidactilia (63,7%), clinodactilia (47,4%), sindactilia (49,6%), polidactilia preaxial (19,3%) o postaxial (3,7%) y la baja estatura (7%).
4. Otras anomalías incluyen el compromiso del sistema nervioso central (SNC) (50%) con

TABLA 1. Anomalías congénitas asociadas al síndrome orofaciocigital

Orales	Paciente 1	Paciente 2
Frénula oral aberrante	x	x
Anormalidades linguales	x	
Hendiduras de las crestas alveolares		
Hendidura de la arcada palatina		
Anormalidades dentarias		
Craneofaciales		
Fisura palpebral inclinada		
Hipoplasia de alas nasales	x	x
Hipertelorismo	x	x
Telecanto		
Microretrognatia	x	x
Epicanto	x	
Cara plana		
Baja implantación de orejas		
Milia evanescente (cara y orejas)	x	
Pelo seco, frágil, hipotricosis o alopecia		x
Labio leporino o <i>pseudo-cleft</i> del labio superior		x
Esqueléticas		
Braquidactilia		x
Clinodactilia	x	
Sindactilia		
Polidactilia pre- o postaxial		
Baja estatura		
Otras		
Compromiso del SNC		x

X: Hallazgo clínico positivo durante el examen físico.

SNC: sistema nervioso central.

agenesia del cuerpo caloso, microcefalia, malformaciones cerebrales, etc.; también se han descrito trastornos auditivos (5,3%) y quistes pancreáticos, hepáticos y/u ováricos (5% aproximadamente).

En la *Tabla 1*, se resumen las anomalías congénitas del SOFD y se remarcan las que estaban presentes en las pacientes descritas. Cabe destacar, además, como hallazgos dermatológicos no relacionados directamente con este síndrome, la presencia, en el paciente 1, de un nevo melanocítico congénito en el dorso de la lengua asociado a una mancha mongólica típica y un hamartoma en la línea interglútea y, en el paciente 2, la coexistencia de un hemangioma capilar en el párpado.

El diagnóstico diferencial debe plantearse principalmente con algunos de los subtipos de SOFD (*Tabla 2*). El SOFD tipo I, denominado también síndrome de Papillon-League-Psaume, presenta tres características diferenciales:

a) Es autosómico dominante ligado al X, con mutación del gen OFD1 localizado en Xp22.3-p22.2, el cual interfiere en la función de la cilia primaria, por la que es considerado una ciliopatía. A la fecha, 99 mutaciones diferentes (7 deleciones genómicas y 92 mutaciones de punto) fueron identificadas en pacientes con SOFD tipo I. Más del 70% de los pacientes representan casos esporádicos.⁶

Los datos genealógicos proporcionan importante información. Los antecedentes de abortos y varones fallecidos son característicos de la herencia dominante ligada al X, que determina el tipo I de SOFD.

b) Se caracteriza por la presencia de milia en la

TABLA 2. Características diferenciales de los principales subtipos de síndrome orofaciocigital

Síndrome	Características distintivas
OFD 1	AD ligado al x, milia y poliquistosis.
OFD 2 (sind. de Mohr)	Polidactilia. Otras: punta nasal bífida.
OFD 3	Guiño ocular en sube y baja (alternado), polidactilia. Otras: espasmos mioclónicos, retraso mental profundo, nariz bulbosa y orejas de implantación baja.
OFD 4	Compromiso tibial y polidactilia. Otras: pectus excavatum y corta estatura.
OFD 5	Polidactilia y labio leporino medial aislado. Otras: frénula hiperplásica (descrita solo en un individuo).
OFD 6	Polidactilia (principalmente media) y malformación cerebelar. Otras: displasia y agenesia renal.
OFD 8	Herencia recesiva ligada al X. Polidactilia, defectos tibiales y radiales y anomalías epiglóticas.
OFD 9	Anormalidades retinianas y labio leporino no medial.

AD: autosómico dominante.

OFD: orofaciocigital.

región malar y auricular, las cuales suelen ser numerosas y persistentes; pueden asociarse a hipotricosis.³ Es considerable recordar que el quiste de millium, o quiste de queratina subepidérmico, puede presentarse espontáneamente sin causa asociada, como sucede en un alto porcentaje de neonatos, y puede formar parte de un trastorno familiar hereditario o estar asociado a una genodermatosis.⁷ Este concepto es trascendental cuando valoramos a un recién nacido que presenta milia.

- c) La presencia de poliquistosis renal en el 37,3% de los casos, de los cuales el 63% son mayores de 18 años, por lo que es fundamental el seguimiento a largo plazo de los pacientes.⁴

El interés de los casos descritos radica en presentar variables fenotípicas de un síndrome poco frecuente, el cual puede manifestarse con un compromiso clínico leve o asociado a importantes alteraciones morfológicas.

Destacamos la importancia de una anamnesis completa, que incluya antecedentes de abortos o mortinatos, un examen físico detallado de piel, mucosas y faneras, sumado a la participación

de un equipo multidisciplinario integrado principalmente por genetistas, pediatras y dermatólogos, para arribar al diagnóstico y brindar asesoramiento y asistencia a estos pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Gurrieri F, Franco B, Toriello H, Neri G. Oral-facial-digital syndromes: review and diagnostic guidelines. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):3314-23.
2. Toriello HV. Are the oral-facial-digital syndromes ciliopathies? *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):1089-95.
3. Nanda A, Sharaf A, Alsaleh QA. Multiple milia in a newborn with congenital malformations: oral-facial-digital syndrome type 1. *Pediatr Dermatol* 2010;27(6):669-70.
4. Macca M, Franco B. The molecular basis of oral-facial-digital syndrome, type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151C(4):318-25.
5. Thauvin-Robinet C, Cossée M, Cormier-Daire V, Van Maldergem L, et al. Clinical, molecular, and genotype-phenotype correlation studies from 25 cases of oral-facial-digital syndrome type 1: a French and Belgian collaborative study. *J Med Genet* 2006;43(1):54-61.
6. Alazard E, Kerai V, Alazard CM, Badano C, et al. Síndrome orofaciocdigital I. *Arch Argent Pediatr* 1998;96(2):137-40.
7. Batra P, Tsou HC, Warycha M, Votava HJ, et al. Multiple eruptive milia. *Dermatol Online J* 2009;15(8):20.