



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DISPLASIA ECTODERMICA ASOCIADA A LABIO Y PALADAR
HENDIDO: REPORTE DE CASOS EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRIA Y REVISION DE LITERATURA.

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GENETICA MEDICA**

PRESENTA

DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR

TUTOR DE TRABAJO DE TESIS

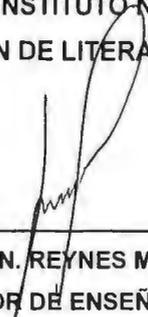
DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



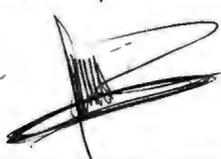
MEXICO, D. F.

2006

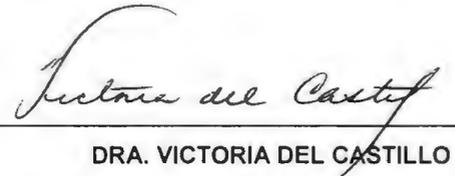
**DISPLASIA ECTODÉRMICA ASOCIADA A LABIO Y PALADAR HENDIDO:
REPORTE DE CASOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y
REVISIÓN DE LITERATURA.**



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA
TUTOR DE TRABAJO DE TESIS**



**DRA. MARÍA DEL CARMEN ESMER SÁNCHEZ
COTUTOR DEL TRABAJO DE TESIS**

A DIOS Y A LA VIDA por brindarme esta oportunidad.
A MIS PADRES Y HERMANA por su apoyo incondicional.
A MI ABUELITA CARMELITITA que siempre has estado junto a mí.
A OMAR por tu gran amor, apoyo y comprensión.

AGRADECIMIENTOS

"Esta etapa de mi vida no la hubiera podido concluir sin el apoyo de muchas personas"

A Dios, a mis padres, a mi abuelita, a Omar...

A la Dra. del Castillo por permitirme ser parte de su grupo de residentes.

A Ari, Esther, Camilito y Marycarmen por su enseñanza en la consulta y en la vida.

A mis compañeros y amigos Bárbara, Camilito, Gina, Oreth, Sandra, "Little light", Susie, Pao, David, Roberto, Rocio y Carlitos Piña por los momentos difíciles de gran lucha y a todos los compañeros y amigos de los laboratorios de citogenética, cultivo de tejidos y molecular.

A mi primo y hermano Yuji, a mi tía querida Tochan, porque siempre me me dieron mucho ánimo en los momentos difíciles y sin ustedes no lo hubiese podido lograr, al igual que el resto de mis tíos, primos y primas por sus porras.

A la señora Ludy, al doctor Rodolfo y a Junior porque han sido como una familia para mí.

A mis tres estrellas, Paty, Queto y Chapis.

Y a mi gran hermana Kikus y su esposo Alex... gracias por tu CONFIANZA hermanita!

GRACIAS!

ÍNDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	7
Justificación.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	20
Anexos.....	32
Referencias.....	50

RESUMEN

Las displasias ectodérmicas son un grupo de padecimientos en los cuales están involucradas estructuras derivadas del ectodermo como piel, pelo, uñas, dientes y sistema nervioso. En piel, la principal anomalía es la falta de sudoración por lo que las variedades pueden ser de tipo anhidrótica o hidrótica. El cabello generalmente es escaso, rubio, fino y corto; las cejas y pestañas muy escasas. Las glándulas lagrimales pueden mostrar disminución o incremento de su función. Entre las alteraciones de cavidad oral se encuentran la ausencia de dientes permanentes, con presencia o no de uno o más molares; los incisivos maxilares y los caninos generalmente tienen una forma cónica.

Existen varios síndromes en los que se asocia la presencia de datos de displasia ectodérmica con hendiduras labiopalatinas. Son tres los más característicos: síndrome de EEC, síndrome de Rapp-Hodgkin y síndrome de AEC.

La mayoría de los casos del síndrome de EEC, (ectrodactilia - displasia ectodérmica – hendiduras labiopalatinas) son casos únicos y los casos familiares tienen una herencia autosómica dominante con poca penetrancia y expresividad variable. Los otros dos síndromes, el síndrome de Hay-Wells o AEC (anquilobléfaron filiforme) y el síndrome de Rapp-Hodgkin también se heredan

con un patrón autosómica dominante con expresividad variable, pero puede haber heterogeneidad genética. Las tres entidades comparten algunas características y debido a su variabilidad de expresión, es importante realizar una buena exploración física de los familiares para brindar un adecuado asesoramiento.

En esta revisión se analizaron 14 expedientes de pacientes con displasia ectodérmica asociada a hendiduras labiopalatinas. Ocho casos fueron síndrome de EEC, 4 casos con Rapp-Hodgkin y 2 diagnosticados como síndrome de AEC. De estos 14 pacientes, 4 casos contaban con francos antecedentes familiares y el resto de los pacientes se consideraron como mutaciones nuevas. De estos últimos, es probable que uno también sea caso familiar. En los no familiares, no se encontró relación con edad paterna avanzada.

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN.

Las displasias ectodérmicas son un grupo grande y complejo de enfermedades. El primer caso fue descrito por Thurman en 1848 (Priolo M – Laganà C, 2001).

Por definición, el término de displasia ectodérmica está limitado a enfermedades con afección de dos o más derivados ectodérmicos (Freire M – Pinheiro M, 1988; Pinheiro M et al., 1994) entre los que se incluyen cabello, dientes, uñas y función de glándulas sudoríparas (Priolo M et al., 2000) con la posibilidad de mostrar diferentes combinaciones.

FRECUENCIA.

La incidencia estimada de las displasias ectodérmicas es de 0.7 a 1 por cada 100 000 recién nacidos vivos. Se han identificado más de 170 subtipos diferentes desde el primer caso identificado por Charles Darwin en 1860 (Shin JJ et al., 2004).

CLASIFICACIÓN

Pinheiro y Freire-Maia (1994) proponen clasificarlas de acuerdo a las estructuras ectodérmicas involucradas, dándole un número a cada derivado ectodérmico (cabello es 1, dientes son 2, uñas son 3, función de glándulas sudoríparas es 4). Teniendo en cuenta las diferentes combinaciones posibles, se han observado 10 subgrupos de displasias ectodérmicas (Priolo M et al., 2001).

Recientemente, Priolo y Laganà (2001) propusieron una nueva clasificación, en dos grupos, que integran datos moleculares – genéticos con datos clínicos (tabla 1).

El **grupo 1** incluye enfermedades en las cuales se puede reconocer un **defecto en la regulación del desarrollo y en la interacción epitelio-mesénquima**. Dentro de este grupo se encuentran, la displasia ectodérmica anhidrótica ligada al X que se caracteriza por afección limitada a derivados ectodérmicos y las displasias que se asocian a datos clínicos específicos como respuesta inmune alterado o inmunodeficiencia (*Incontinencia pigmenti*), alteraciones funcionales a nivel de sistema nervioso central (displasia ectodérmica y ataxia cerebelar), alteraciones esqueléticas (EEC, AEC, Rapp-Hodgkin) y finalmente con defectos endocrinológicos como hipotiroidismo (síndrome ANOTHER).

Por otro lado, el **grupo 2** incluye enfermedades en las cuales se ha encontrado un defecto en una proteína que participa en el **mantenimiento de la estructura del citoesqueleto y de la estructura celular**. En este grupo se encuentran padecimientos que presentan manifestaciones asociadas como hiperqueratosis/queratodermia (enfermedad de Clouston), sordera, labio y paladar hendido (síndrome CLPED1 y síndrome de displasia ectodérmica tipo Margarita), y degeneración de la retina.

ETIOLOGÍA

A pesar del gran número de displasias ectodérmicas descritas, se han identificado pocos genes que se han clasificado en 5 grupos de acuerdo a sus funciones y patrones de expresión (tabla 2).

I. **Proteínas EDA/DL** expresadas específicamente en derivados ectodérmicos y epidermis cuya función aún se desconoce, pero se piensa que pudieran estar involucradas en la interacción epitelio-mesénquima y en la regulación de desarrollo normal de los anexos.

II. **Proteínas tipo helicasa** involucradas en la reparación y replicación del DNA (ERCC2, ERCC3, RECQL4).

III. **Proteínas nucleares** que actúan como factores de transcripción (p63, DLX3, TRPS1).

IV. **Proteínas nucleolares** involucradas en la biogénesis de RNA ribosomal, ensamblaje de subunidad ribosomal y uniones microtúbulo/centrómero (DKC1).

V. **Proteínas queratina** citoplasmáticas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las displasias ectodérmicas (Itin PH et al. 2004) se caracterizan por la afección de una o más estructuras derivadas del ectodermo no neural; (Schnur RE, 2004).

- En la piel, las alteraciones pueden afectar las diversas capas de la epidermis y los anexos epidérmicos en forma muy variable. La manifestación más frecuente es la anhidrosis que se describe como una epidermis seca, fina y lisa, hipopigmentada con parches de hiperqueratosis y/o eczema (Priolo M et. al, 2000).

- El cabello es generalmente rubio y escaso. Se ha reportado con frecuencia hipotricosis y alopecia parcial o total. Los folículos corporales generalmente están disminuidos o ausentes. Las cejas y pestañas pueden estar ausentes.
- En dientes presentan oligodoncia o anodoncia, así como dientes cónicos o rudimentarios y displasia del esmalte.
- Las uñas pueden ser distróficas, hipertróficas, anormalmente queratinizadas, densas, decoloradas, con estrías, fracturadas o fragmentadas.
- Las glándulas sudoríparas pueden ser aplásicas o hipoplásicas. Las glándulas apócrinas generalmente son normales.
- Las glándulas de diversas mucosas pueden estar afectadas. En vías respiratorias pueden estar ausentes de tal manera que los pacientes tienen cuadros infecciosos frecuentes, la ausencia de glándulas salivales puede llevar a xerostomía y en la mucosa gastrointestinal, su ausencia condiciona disfagia.

Las displasias ectodérmicas se pueden asociar con diversas malformaciones de otros órganos y sistemas. Cuando se asocian a hendiduras labiopalatinas las posibilidades diagnósticas se resumen a las siguientes:

1. Síndrome de EEC (OMIM 604292).
2. Síndrome de AEC (OMIM 106260).
3. Síndrome de Rapp-Hodgkin (OMIM 129400).
4. Síndrome de CLPED (OMIM 225000).
5. Síndrome extremidades – glándula mamaria (OMIM 603543).
6. Síndrome odonto-tricomélico (OMIM 273400).

De las condiciones anteriores, las 3 más frecuentes son: síndrome de EEC (displasia ectodérmica, ectrodactilia y hendiduras labiopalatinas), síndrome de Rapp-Hodgkin y síndrome de AEC (anquilobléfaron, displasia ectodérmica, hendidura labiopalatina). Estas entidades presentan un espectro fenotípico muy estrecho y sus datos clínicos se sobrelapan.

JUSTIFICACIÓN

Los casos de displasia ectodérmica asociados a defectos de línea media, principalmente labio y paladar hendidos, son raros y por lo general no se diagnostican fácilmente. Esta descripción revisa las principales características clínicas de estos padecimientos, haciendo énfasis en la dificultad diagnóstica condicionada por su expresividad variable y el grado en que comparten manifestaciones clínicas entre ellos.

RESULTADOS

Se incluyeron 14 pacientes con displasia ectodérmica y hendiduras de línea media facial correspondientes a 13 familias, desde mayo de 1972 hasta junio del 2005, de los cuales 8 casos (caso 1–8) correspondieron a síndrome de EEC, en 4 casos (caso 9–12) a síndrome de Rapp-Hodgkin y 2 casos (caso 13–14) a síndrome de AEC o Hay-Wells.

En las tablas 3–5 se resumen las características clínicas de la totalidad de los casos en las diferentes entidades. La distribución por género demostró 8 casos masculinos y 6 femeninos. El rango de edad en el momento del diagnóstico en el grupo de estudio fue desde 2 días hasta 11 años 1 mes de vida.

Se identificaron 3 familias con más de un miembro afectado (21%). En una de ellas dos pacientes eran hermanos (figura 1). La variabilidad en la expresión tanto intrafamiliar como interfamiliar es muy notoria. En las figuras 1-3 se describen los datos clínicos y los árboles genealógicos, los cuales muestran un patrón consistente con la herencia autosómica dominante.

El primer caso familiar (figura 1a), se identificó en una paciente (caso 6) que acudió por la presencia de labio y paladar hendido derecho, ectrodactilia de ambos pies y sindactilia cutánea de 3° y 4° dedos de mano derecha (figura 1b-1c); en el interrogatorio se menciona la presencia de un hermano (caso 7) que previamente había sido evaluado en el departamento de genética por la presencia de labio y paladar hendido bilateral y sindactilia cutánea de 3° y 4° dedos de mano derecha y de 2° y 3° dedos de ambos pies sin que en su valoración inicial se hubiera sospechado el síndrome (figura 1d-1e). Al revisar a la madre se encontró oligodoncia y se le descartó paladar hendido submucoso con nasofibroscofia. Ni clínica, ni radiológicamente se encontraron anomalías esqueléticas. Con los datos anteriores se estableció el diagnóstico de síndrome EEC (figura 1f).

Por su parte, el caso 9 acudió por la presencia de labio y paladar hendido bilateral. Al explorarlo se encontraron datos de displasia ectodérmica sin alteraciones en extremidades, por lo que se sospechó síndrome de Rapp-Hodgkin (figura 2). Al revisar a los padres, se observó en el papá alopecia universal y uñas displásicas, por lo que se le solicitó estudio de nasofibroscofia, y se encontró paladar hendido submucoso, con lo que se confirmó su estado como afectado.

El caso 11 fue revisado por cursar con el mismo padecimiento de la madre con diagnóstico de Rapp-Hodgkin (figura 3).

El caso 8 con síndrome de EEC considerado hasta el momento como esporádico pudiera ser familiar, ya que la madre muestra cejas y pestañas escasas con cabello muy delgado, sin hendidura labiopalatina ni alteraciones esqueléticas, lo cual orienta a una expresión mínima, sin embargo, aún no se ha completado su estudio (figura 4a-4f).

DISPLASIA ECTODÉRMICA.

De los 14 pacientes, 10 presentaron involucro de más de dos componentes ectodérmicos. Los cuatro pacientes que no mostraron datos importantes de displasia ectodérmica tuvieron síndrome de EEC como diagnóstico, mientras que los pacientes con síndrome de AEC o con síndrome de Rapp-Hodgkin presentaron alteración de componentes ectodérmicos.

- Cabello: Nueve de 14 pacientes tuvieron afección del cabello consistente en cabello escaso, adelgazado y/o alopecia difusa, cejas y pestañas escasas, vello escaso, hipopigmentado.
- Uñas: Siete pacientes presentaron uñas hipoplásicas y/o displásicas.
- Dientes: Nueve pacientes mostraron afección dental. La mayoría presentaron caries dentales, generalmente graves y en todos los dientes. Entre otras alteraciones encontramos retraso de erupción dental, microdoncia, anodoncia y dientes cónicos.

HENDIDURAS LABIOPALATINAS.

Trece casos (93%) presentaron hendiduras labiopalatinas. En 8 de estos, se observó labio y paladar hendido bilateral (figura 5a) y en 5 unilateral. No se identificaron casos índice con paladar hendido submucoso, aunque en uno de los padres afectados se identificó esta anomalía mediante nasofibroscofia intencionada.

El caso 5 con diagnóstico de EEC, fue el que no presentó fisura labiopalatina y los padres son consanguíneos de segundo grado (tío-sobrina).

ALTERACIONES ESQUELÉTICAS EN EXTREMIDADES.

En 10 casos (71%) se presentaron alteraciones de extremidades, de los cuales 8 tenían el diagnóstico de EEC. Cuatro tuvieron afección de tipo ectrodactilia de las cuatro extremidades (figuras 6a y 6b). Sólo en un paciente se observó ectrodactilia de ambas extremidades inferiores combinada con sindactilia cutánea de mano derecha. En 3 pacientes se presentó sindactilia cutánea.

Un paciente con síndrome de AEC mostró sindactilia acompañada de polidactilia preaxial (figura 7d) y un paciente con síndrome de Rapp-Hodgkin presentó defectos en extremidades de tipo sindactilia sin datos radiológicos de ectrodactilia. Los dedos más frecuentemente involucrados en sindactilia cutánea fueron 3° y 4° dedos en manos, 2° y 3° en pies.

ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS.

Los dos casos con diagnóstico de síndrome de AEC mostraron anquilobléfaron (caso 12 – figura 7a-7d), mientras que 2 pacientes con síndrome de Rapp-Hodgkin y 2 pacientes con síndrome de EEC presentaron alteración bilateral de conductos lagrimales, de tipo dacriostenosis, que les ocasionó múltiples episodios de infección en la infancia.

OTRAS ALTERACIONES ASOCIADAS.

A. TALLA BAJA.

En 5 pacientes (36%) se encontró talla por debajo de la percentil 3 y por debajo de la talla blanco familiar. Este dato se presentó en las 3 entidades sindrómicas en revisión. En las tablas 3–5 se muestra la desviación estándar de la talla de los pacientes.

B. RETRASO PSICOMOTOR.

Encontramos 5 de 14 (36%) con retraso del desarrollo psicomotor, uno de ellos con antecedente de hipoxia al nacimiento (caso 5). Dos casos, uno con síndrome de AEC y el otro con EEC, mostraron retraso leve y 1 con diagnóstico de base de síndrome de Rapp-Hodgkin, presentó retraso de leve a moderado confirmados mediante medición de coeficiente global del desarrollo (CGD).

C. AUDICIÓN.

A todos los pacientes se les realizó valoración audiológica y estudio de audiometría. En 5 de 14 (36%) se observó alteración en la audición. En 4 de estos se detectó sordera conductiva y en uno, el cual contaba con síndrome de Rapp-Hodgkin, la pérdida de audición fue de tipo neurosensorial. Los 4 casos de sordera tipo conductiva se relacionaron con cuadros de otitis media recurrente en la infancia probablemente secundaria a defecto de hendidura orofacial.

Dos casos presentaron hipoacusia transitoria, previo a la corrección quirúrgica de paladar hendido, la cual corrigió posterior a su cierre total, aunque requirieron la colocación de tubos de ventilación.

D. ALTERACIONES GENITOURINARIAS.

De los 8 pacientes masculinos, 4 (50%) presentaron hipospadias. En 3 fue de tipo coronal o glandular, en el otro paciente no se especificó su localización.

ESTUDIOS DE GABINETE.

Se les realizó ultrasonido renal a 6 pacientes y urografía excretora a uno, que fueron reportados como normales. A tres casos con ectrodactilia y dos con sindactilia, se les realizó estudio radiológico de manos y pies encontrando lo descrito en la tabla 6 (figuras 8 y 9).

DISCUSIÓN

Como ya se mencionó previamente las displasias ectodérmicas son un grupo grande y complejo de enfermedades caracterizadas por un desarrollo anormal del tejido embrionario que forma el cabello, dientes, uñas y glándulas sudoríparas y que se pueden asociar con malformaciones de otros órganos y sistemas, incluyendo retraso mental (Priolo M – Laganà C, 2001).

En el presente trabajo se revisaron 14 pacientes con displasia ectodérmica asociada a hendiduras labiopalatinas. Entre las entidades sindromáticas mencionadas, el síndrome de EEC es el más común, como en nuestro trabajo que se presentó en 8 pacientes.

El EEC se presenta con una frecuencia de 1:50,000 recién nacidos vivos y fue observada por primera vez por Rudiger et al. en 1970 en una paciente con ectrodactilia de ambas manos y un pie, displasia ectodérmica con queratitis grave y labio/paladar hendido. El involucro ectodérmico en esta entidad es muy variable, e incluso puede ser mínimo, como se encontró en 4 pacientes y dos madres (figuras 1f y 4a).

La ectrodactilia que se presenta en estos pacientes, también es conocida como extremidades en "tenazas de langosta" o manos y pies hendidas [split hand/foot malformation (SHFM)] y resulta de una reducción del eje medial que se puede manifestar como una malformación aislada o sindrómica (figuras 6a-6b). La sindactilia, aplasia y/o hipoplasia de dedos adyacentes, de metacarpos o de metatarsos, hasta pérdida total de estos últimos (Berdón-Zapata V et al., 2004; Zenteno JC et al., 2005) son manifestaciones mínimas que forman parte del espectro de la ectrodactilia.

De los 8 pacientes con diagnóstico de síndrome de EEC, 5 presentaron ectrodactilia y los 3 restantes presentaron sindactilia de diverso grado. Dentro de los defectos de extremidades en síndrome de EEC también se ha reportado polidactilia preaxial, sin embargo, no se ha reportado asociado con síndrome de AEC como lo encontramos en uno de nuestros pacientes (figura 7d).

La presencia de ectrodactilia en ausencia de dismorfismo facial, es el dato clínico más útil para diferenciar al síndrome de EEC del síndrome de Rapp-Hodgkin, en el cual se puede encontrar frente amplia, maxilar hipoplásico, puente nasal ancho, alas de nariz hipoplásicas y boca pequeña (figura 5a-5b). El síndrome de Rapp-Hodgkin fue descrito por primera vez en 1968 en una mamá, hijo e hija con displasia ectodérmica anhidrótica, labio y paladar hendido, nariz estrecha y boca pequeña.

Los pacientes también pueden presentar talla baja, hipospadias, *pili torti* o *pili canaliculi* e inteligencia normal, atresia de conductos lagrimales con conjuntivitis e hipospadias en varones. La audición en estos pacientes puede estar alterada, generalmente por hipoacusia conductiva.

El síndrome de AEC se caracteriza por anquilobléfaron asociado con displasia ectodérmica y labio y/o paladar hendido y fue descrito por primera vez por Hay y Wells en 1976 en 7 individuos de 4 familias con displasia ectodérmica, uñas distróficas, hipohidrosis, anquilobléfaron filiforme adnatum, hipodoncia, hipoplasia de maxilar y labio/paladar hendido.

El hallazgo que distingue al síndrome de AEC con los anteriores es la presencia de anquilobléfaron que se define como fusión de párpados, el cual, en su forma más leve es parcial y engrosado a nivel de la porción central de los márgenes de los párpados, conocido como anquilobléfaron filiforme adnatum (Bertola DR, 2000). Este dato constituye la principal característica con la que se diagnostica el síndrome de AEC, así como ocurrió en nuestros casos (figuras 7a y 7b).

Las alteraciones ectodérmicas reportadas en la literatura en las 3 entidades son prácticamente las mismas. La mayoría de los pacientes en esta revisión presentaron involucro ectodérmico. En el resto de los pacientes, las manifestaciones fueron muy diversas, y no siempre se encontró afección a todas las capas ectodérmicas.

OTRAS ALTERACIONES.

En nuestra revisión encontramos una frecuencia de 36% de los casos con sordera, donde la mayoría de los casos fue de tipo conductiva asociada a otitis media recurrente como se ha descrito en la literatura. De los defectos del tracto urinario (Maas SM et al., 1996; Gorlin RJ et al., 2001), encontramos que 4 casos presentaron hipospadias principalmente de tipo glandular. Se buscaron defectos de tracto urinario mediante estudio de imagen en 7 pacientes, pero no se evidenció ninguna alteración.

La frecuencia de retraso mental asociado a EEC reportado en la literatura es del 7 - 10% (Roelfsema NM, Cobben JM, 1996) y en esta revisión encontramos 2 de 8 con EEC que tuvieron retraso del desarrollo.

En los síndromes de AEC y Rapp-Hodgkin, existe poca información sobre la presencia de datos clínicos asociados, sin embargo, se ha reportado talla baja en pacientes con Rapp-Hodgkin, ausencia de puntos lagrimales, hipospadias en varones y alteraciones de la audición tipo conductiva tanto en síndrome de Rapp-Hodgkin como en síndrome de AEC (Cambiaghi S et al., 1994).

GENÉTICA.

a. Expresividad variable.

Freire-Maia y Pinheiro (1988) consideran que para sospechar una displasia ectodérmica, es necesario presentar al menos dos componentes ectodérmicos alterados, de tal manera que lo esperado era que todos los pacientes presentaran datos clínicos de displasia ectodérmica, sin embargo en esta revisión, 10 de 14 pacientes contaban con este criterio mínimo de afección. El diagnóstico de estas entidades puede dificultarse ya que, aunque se considera que en síndrome de EEC ningún dato clínico es obligatorio para confirmar el diagnóstico (Fryns JP et al., 1990), van Bokhoven H. (2001) refiere que son necesarios al menos dos datos clínicos de EEC para poder hacerlo.

Es notorio que todas las manifestaciones clínicas de los 3 síndromes se presentan con una frecuencia variable entre los afectados y que no existe una sola de ellas que su presencia sea constante. Roelfsema NM et al. (1996) encontraron las siguientes frecuencias de malformaciones en síndrome de EEC: ectrodactilia en 84% de los pacientes, displasia ectodérmica en 77%, hendiduras faciales en 68%, alteraciones de conductos lagrimales en 59% y alteraciones genitourinarias en 23%.

La variabilidad en la expresión ha sido ampliamente descrita. Por ejemplo es frecuente que existan pacientes con displasia ectodérmica o hendiduras labiopalatinas como manifestación aislada y que posteriormente se presente otro caso en la misma familia con más datos o con la expresión completa de cualquiera de los síndromes como ocurrió con los casos 6 y 7 de nuestra revisión (figura 1a).

En nuestra revisión se resalta la expresividad tan variable que pueden tener estos padecimientos, sobre todo cuando se trata de determinar si un familiar tiene una expresión mínima o no, ya que hasta la característica que define a estas condiciones, como lo es la displasia ectodérmica, puede encontrarse ausente o con datos mínimos de afección.

b. Casos familiares.

En una revisión de 230 casos de síndrome de EEC, Roelfsema y Cobben (1996) identificaron 116 casos como familiares y 114 mutaciones nuevas, reportando así una frecuencia aproximada de 50% de casos familiares. Se estimó una penetrancia de 93 a 98% en esta cohorte, así como gran expresividad variable intrafamiliar e interfamiliar, sugiriendo que más de un gen o alelo podrían estar involucrados en este síndrome. Entre los casos estudiados encontramos 3 familias con afectados en dos generaciones y una familia probable, otros familiares, incluyendo a los abuelos de los casos índices se reportaron como sanos pero no fue posible revisarlos en consulta para descartar la presencia de datos mínimos de la enfermedad.

Aunque se ha determinado claramente que la transmisión en estas entidades sindromáticas es autosómica dominante, en ocasiones el tamaño pequeño de las familias no es informativo para determinar el tipo de herencia. En este estudio, los 3 casos familiares presentaron características sugestivas de patrón de herencia dominante, al igual que el considerado como probable familiar. Por otro lado es difícil considerar otra forma de herencia sólo por la presencia de consanguinidad en el paciente 5. El resto de los casos se consideraron como mutaciones nuevas sin relación con edad paterna avanzada, ya que el promedio de edad paterna fue 27 años.

c. Biología molecular.

En el síndrome de EEC se han identificado más de una región cromosómica ligada con el padecimiento. La región EEC1 en el cromosoma 7q11.3-q21.1 (Crackower MA et al., 1996), EEC2 en el cromosoma 19 (O'Quinn JR et al., 1998), EEC3 en el cromosoma 3q27 (Celli J et al., 1999).

Un tamizaje de mutaciones en 43 individuos afectados de EEC no relacionados entre si, reveló que 40 (93%) tenían mutaciones en EEC3, sugiriendo que esta es la causa más frecuente de EEC. Este gen codifica para la proteína tumor 63 (TP63), un gen homólogo a *p53* (Celli J et al., 1999).

Su expresión embriológica en ratones es más importante en la cresta ectodérmica apical de las extremidades y en el ectodermo braquial mandibular y maxilar, los cuales son esenciales para el crecimiento y orientación del mesénquima de base. Los ratones nulos homocigotos del gen *p63* presentan malformaciones craneofaciales, acortamiento de extremidades y ausencia de anexos epidérmicos como folículos pilosos y primordios dentales, así como ausencia de glándulas lagrimales, sebáceas y salivares (Mills AA et al., 1999; Yang A et al., 1999).

Recientemente, se han identificado mutaciones en *p63* en pacientes con síndrome de Rapp-Hodgkin y hasta la fecha se han encontrado que la mayoría de los cambios se localizan en el dominio SAM (*sterile-alpha motif domain*), produciendo un tallo alfa anormal de los isotipos de la proteína P63 (Kantaputra PN et al., 2003; Shotelersuk V et al., 2005). Esta región también contiene la mayoría de las mutaciones patogénicas del síndrome de AEC, como lo demostró Irving et al. (2000) en 3 pacientes no relacionadas con AEC con la presencia 3 diferentes mutaciones puntuales en este dominio SAM.

Las similitudes fenotípicas y su solapamiento llevaron a pensar en la posibilidad de que algunos de estos síndromes pudieran ser variantes alélicas. Sin embargo, en la literatura se informa de casos en los que un miembro de la familia se diagnóstica con uno de estos padecimientos y otro miembro de la misma familia tiene criterios clínicos para otro padecimiento. Tal es el caso reportado por Moerman y Fryns (1996) que describieron a una madre con datos clínicos de Rapp-Hodgkin y su hijo con EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica, paladar hendido y quistes renales bilaterales).

Así mismo, se han evidenciado otros casos similares, por ejemplo Dianzani et al. (2003) demostraron la mutación 1859delA del gen *p63*, en una familia donde la madre tenía diagnóstico de síndrome de AEC y sus dos hijas mostraban las dismorfias faciales típicas de Rapp-Hodgkin.

También Bertola en 2004 demostró en dos pacientes no familiares, una con AEC y otra con Rapp-Hodgkin, la mutación I510T en este gen. Por su parte, Stelle (2005) reportó una nueva mutación de tipo puntual, en el exón 14 del mismo gen, en una madre con síndrome de Rapp-Hodgkin y sus dos hijas con síndrome de AEC. Con estas observaciones se enfatiza el amplio espectro de variaciones fenotípicas que resultan de la misma mutación en el gen, lo que podría caer en el concepto de expresividad variable.

Por otro lado también se han referido mutaciones tanto en EEC1 como en EEC3 en pacientes con ectrodactilia no sindromática (Ray AK et al., 2004) aunque existen otros loci SHFM (split hand/foot malformation) para ectrodactilia aislada en diferentes cromosomas, lo que nos hablaría de heterogeneidad de locus.

Chan et al (2005) consideran que estos datos confirman que existe un solapamiento entre síndrome de Rapp-Hodgkin y otros síndromes de displasia ectodérmica, notablemente síndrome de Hay-Wells, y que la futura caracterización de las consecuencias funcionales de estas mutaciones a nivel molecular y celular nos brindarán más datos en relación con el espectro clínicos de estos síndromes malformativos del desarrollo.

d. Asesoramiento genético, diagnóstico prenatal y manejo.

El asesoramiento genético a familias con EEC puede dificultarse sobretodo en las que muestran poca sintomatología o en las que erróneamente se puede considerar que el caso índice es una mutación nueva, como es probablemente la situación en el caso 8. Por lo que en todos los casos es recomendable realizar una exploración minuciosa e intencionada a los familiares con el propósito de identificar aquellos con manifestaciones mínimas del padecimiento.

El diagnóstico temprano de estos síndromes, ya sea de forma prenatal mediante la identificación de defectos labiopalatinos o alteraciones en extremidades, principalmente por ultrasonido de segundo nivel o al nacimiento, ayudará a los padres a tener acceso a orientación sobre la manera de disminuir las secuelas secundarias a las malformaciones que puedan producir algún grado de discapacidad.

El manejo de estos pacientes requiere de acciones multidisciplinarias. Se debe realizar prevención de infecciones oftalmológicas con lágrimas artificiales, así como visitas frecuentes con el estomatólogo para evitar problemas de mala oclusión por oligodoncia o dientes cónicos, y evitar complicaciones de caries por defecto de esmalte. El cuidado de la piel con cremas lubricantes para evitar infecciones y lesiones secundarias a la hipohidrosis también se debe tomar en cuenta. Muchas veces requieren de múltiples correcciones quirúrgicas de los defectos en extremidades.

Siempre debe tenerse en cuenta que ante la presencia de displasia ectodérmica, fisuras labiopalatinas o alteraciones esqueléticas en extremidades, se debe hacer una exploración intencional en el paciente y en los familiares de primer grado para búsqueda de manifestaciones mínimas que orienten hacia alguno de los padecimientos de EEC, AEC o Rapp-Hodgkin.

Debido a la expresividad variable de las manifestaciones clínicas en estas tres entidades sindrómicas, es probable que existan casos subdiagnosticados y que sólo se presenten en instituciones de 3er nivel aquellos con manifestaciones que ameriten un manejo multidisciplinario. Por la posibilidad de expresión mínima se deberá realizar estudio molecular del gen *p63* para determinar la posible existencia de mutaciones ya conocidas o incluso mutaciones aún no descritas.

ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de displasias ectodérmicas.

Grupo 1 Defectos en la regulación del desarrollo y en la interacción epitelio – mesénquima.				
Buscar vías de señalización de	<i>Involucro de derivados</i>	1	Displasia ectodérmica ligada al X hipohidróica.	XR
TNF-like, TNFRs y patrones de	<i>ectodérmicos principalmente.</i>	2	Displasia ectodérmica hipohidróica.	AD
Regulación NF-κB si:		3	Displasia ectodérmica hipohidróica.	AR
		4	Displasia ectodérmica hidróica (tipo Christianson Fourier).	AD
		5	Síndrome odonto-onico-ungueal-digito-palmar, tipo Mendoza-Valiente.	AD
		6	Síndrome amelo-onico-hipohidróico.	AD
		7	Síndrome BOOK (canas prematuras).	AD
		8	Defectos del esmalte y <i>pili torti</i> (cabello retorcido).	AR
		9	Disgenesia de dientes y uñas, "síndrome uñas-dientes".	AD
		10	Taurodoncia, ausencia de dientes, cabello escaso.	AR
		11	Displasia odonto-onico-hipohidróica con defectos de línea media de cuero cabelludo.	AD
		12	Síndrome cuero cabelludo/pabellones/pezones.	AD
		13	Displasia ectodérmica con dientes neonatales, tipo Turpenny.	AD
		14	Displasia ectodérmica tipo uña-cabello "puro".	AD
	<i>Inmunodeficiencias,</i>	15	<i>Incontinencia Pigmento</i>	XD
	<i>respuesta inmune anormal,</i>	16	HED-ID y XHM-ED.	XR
	<i>alteraciones funcionales de</i>	17	Displasia-trico-onico y neutropenia.	AR
	<i>SNC.</i>	18	Síndrome amelo-cerebro-hidróica (dientes amarillos y epilepsia).	AR
		19	Ataxia cerebelar y displasia ectodérmica.	AR
Buscar reguladores de	<i>Involucro esquelético</i>	20	Síndrome de EEC (EEC3).	AD
Expresión génica si:	<i>Principalmente</i>		Síndrome de AEC.	AD
			Rapp-Hodgkin.	AD
			Síndrome de ADULT.	AD
		21	Síndrome de EEC (EEC1)	AD
		22	Síndrome TDO.	AD
		23	Síndrome EvC.	AR
		24	Síndrome extremidades-glándula mamaria (limb-mammary syndrome).	AD
		25	Síndrome LADD.	AD
		26	Hipoplasia cabello-cartilago.	AR
		27	Enfermedad de Sensenbrenner (displasia craneo-ectodérmica)	AR
		28	Displasia trico-odonto-oniqueal con deficiencia ósea en región frontoparietal.	AR
		29	Síndrome ACD.	AR
		30	Síndrome odonto-tricoméica.	AR
	<i>Alteraciones endócrinas.</i>	31	CLPED/tipo Fryns-Soekerman.	AR
		32	Síndrome ANOTHER.	AR

Continuación de tabla 1. Clasificación de displasias ectodérmicas.

Grupo 2 Mantenimiento del citoesqueleto y de la estabilidad celular.				
Buscar conexinas, placas	<i>Hiperqueratosis /</i>	1	Enfermedad de Clouston.	AD
Desmosómicas, proteínas si:	<i>Queratoderma</i>	2	Síndrome de fragilidad de piel/displasia ectodérmica.	AR
		3	Displasia odonto-onico-dérmica.	AR
		4	Leucomelanoderma, infantilismo, retraso mental, hipodoncia, hipotricosis.	AR
		5	Síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn.	AD
		6	Síndrome amelo-onico-hipohidróica.	AD
		7	Displasia pilodental con errores de refracción.	AR
Buscar conexinas si:	<i>Sordera y/o alteraciones corneales</i>	8	Sordera-onicodistrofia.	AD
		9	Sordera, hipoplasia de esmalte y defectos de uñas.	AR
		10	Displasia ectodérmica, trico-odonto-oniquial y amastia.	AD
Buscar proteínas NAP si:	<i>DELPH</i>	11	Síndrome Zlotogora-Ogur/Rosselli-Guglielmetti.	AR
			Síndrome displasia ectodérmica tipo Margarita.	AR
Buscar proteínas PDZ si:	<i>Degeneración de retina</i>	12	Oculo-trico-displasia.	AR
		13	Síndrome de Bork.	AD
		14	Síndrome EEM.	AR

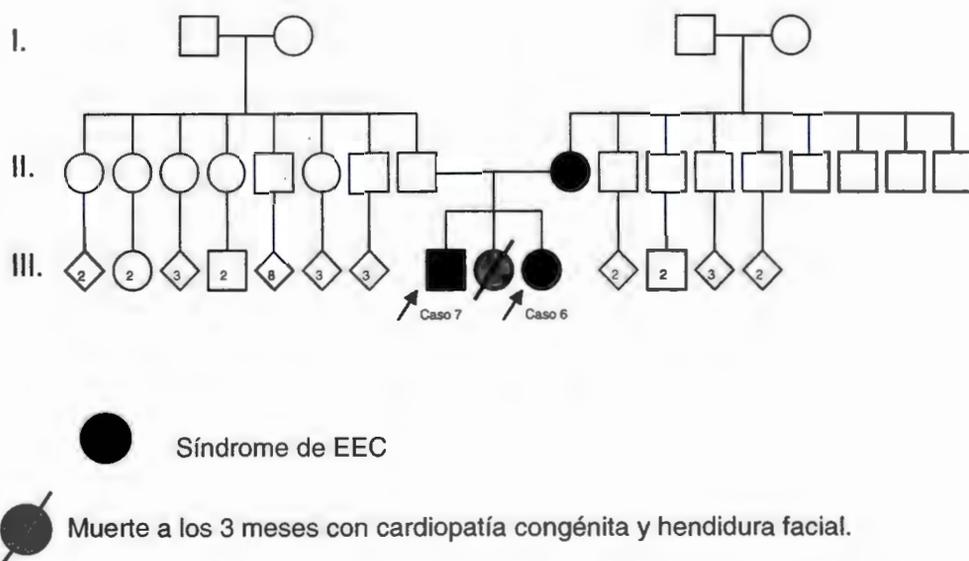
Priolo M, Laganà C. 2001. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. J Med Genet 38:579-585

Tabla 2. Clasificación de genes causantes de displasia ectodérmica.

Grupo	Gen	Localización	Función	Enfermedad
I	<i>EDA1</i>	Membrana celular. Proteína de corte.	Diferenciación celular. Sobrevida celular. Interacciones epitelio-mesénquima?	Displasia ectodérmica hidrótica ligada al X.
	<i>DL</i>	Membrana celular.	Diferenciación celular. Sobrevida celular. Interacciones epitelio-mesénquima?	Displasia ectodérmica hidrótica autosómica dominante y autosómica recesiva. Síndrome Rothmund-Thomson.
II	<i>PECOL4</i>	Núcleo.	Actividad helicasa. Mantiene integridad del genoma.	Tricotodistrofia.
	<i>ERCC2</i>	Núcleo.	Transcripción del DNA. Reparación del DNA.	
	<i>ERCC3</i>	Núcleo.	Actividad helicasa. Transcripción del DNA. Reparación del DNA.	
III	<i>p63</i>	Núcleo.	Factor de transcripción. Señalización ectodermo-mesodermo.	Síndrome EEC.
	<i>DLX3</i>	Núcleo.	Factor de transcripción. Señalización ectodermo-mesodermo.	Síndrome trico-dento-óseo.
	<i>TRPS1</i>	Núcleo.	Factor de transcripción. Regulación de transcripción.	Síndrome trico-rino-falángico I.
	<i>EVC</i>	Núcleo?	Factor de transcripción.	Síndrome Ellis-van Creveld, disostosis acrodental de Séller.
IV	<i>DKC1</i>	Núcleo.	Biogénesis de rRNA, ensamblaje de ribosomas.	Disqueratosis congénita ligada al X
		Nucleolo. Cuerpos en espiral.	Unión centrómero/microtúbulos. Ensamblaje de ribonucleoproteínas? Regulación de actividad de la telomerasa?	
V	<i>K6a</i>	Citoplasma.	Integridad celular.	Paquioniquia congénita 1.
	<i>K16</i>	Citoplasma.	Integridad celular.	Paquioniquia congénita 1.
	<i>K6b</i>	Citoplasma.	Integridad celular.	Paquioniquia congénita 2.
	<i>K17</i>	Citoplasma.	Integridad celular.	Paquioniquia congénita 3.
	<i>PLK</i>	Placas desmosómicas.	Integridad celular. Interacción célula-célula.	Síndrome de piel frágil/displasia ectodérmica.
	<i>LCR</i>	Citoplasma. "Cornified envelop"	Integridad celular. Proteínas CE.	Síndrome de Vohwinkel.
	<i>CTSC</i>	Lisosomas	Peptidil aminopeptidasa I. Procesamiento de queratinas?	Síndrome de Papillon-Lefevre.

Piolo M, Silengo M, Lerone M, Ravazzolo R. 2000. Ectodermal dysplasias: not only 'skin' deep. Clin Genet 58:415-430.

Figura 1a. Caso familiar 1.



Familia	Datos clínicos
1	<p>Caso 6: Femenina de 3 meses, con labio y paladar hendido derecho, ectrodactilia de ambos pies y sindactilia cutánea de mano derecha.</p> <p>Caso 7: Masculino conocido a los 10 años 11 meses por labio y paladar hendido bilateral, talla baja y sindactilia cutánea de mano derecha y ambos pies.</p> <p>Madre: Oligodoncia, nasofibroscopía sin datos de paladar hendido submucoso.</p> <p>DIAGNÓSTICO FINAL: SÍNDROME DE EEC.</p>

NOTA: La edad de los pacientes es en cita de primera vez en el servicio de Genética.

CASO FAMILIAR 1

SÍNDROME DE EEC

CASO 6

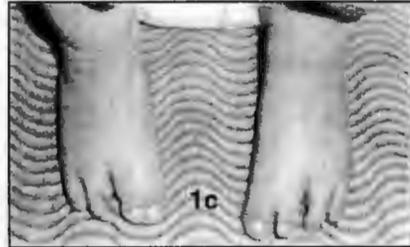


Figura 1b. Paciente femenina del caso familiar 1 con síndrome de EEC con labio y paladar hendido derecho. **Figura 1c.** Ectrodactilia de ambos pies, manos sin alteraciones.

CASO 7

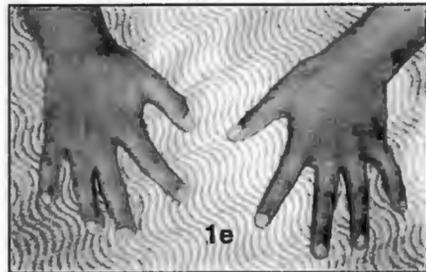
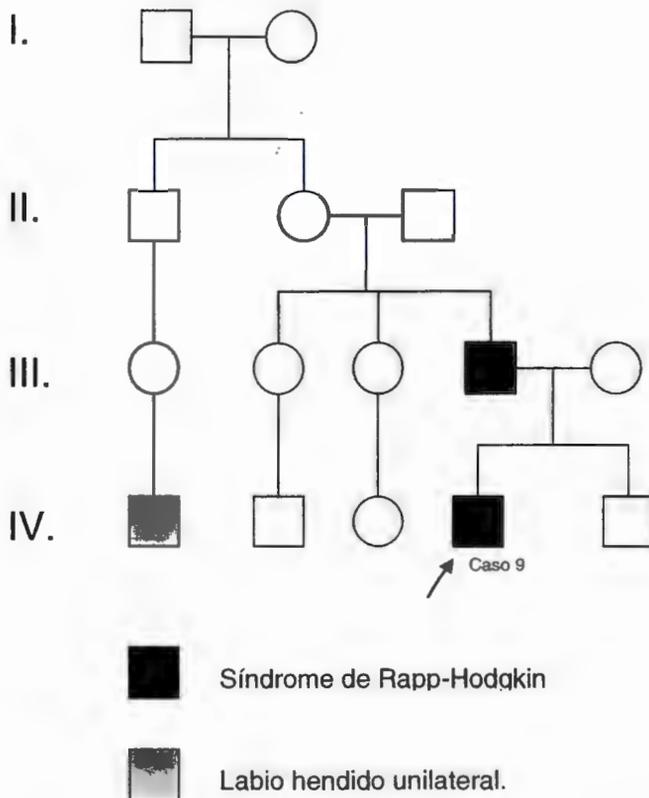


Figura 1d. Labio y paladar hendido bilateral. **Figura 1e.** Mano derecha con sindactilia cutánea de 3º y 4º dedos.



Figura 1f. Madre sin LPH ni alteraciones en pelo, uñas, extremidades.

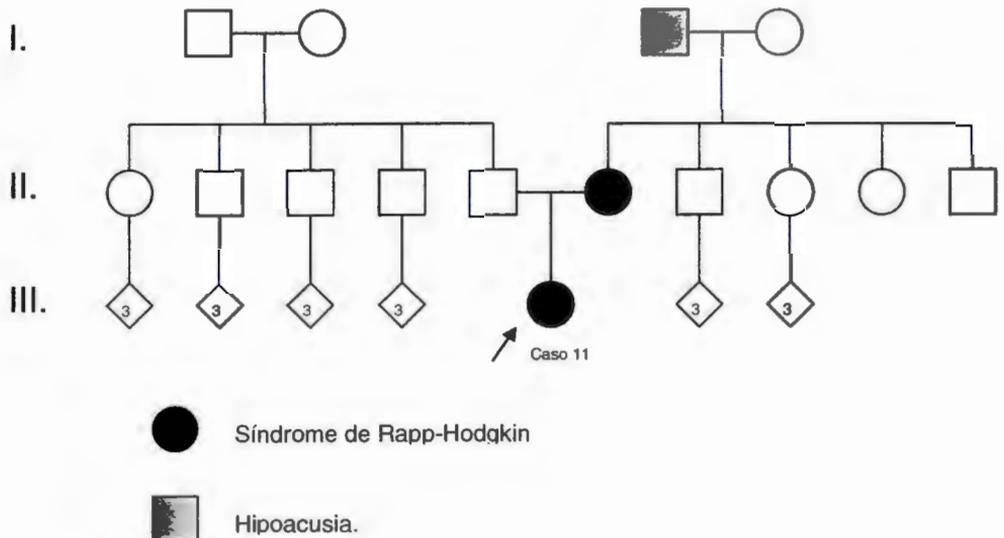
Figura 2. Caso familiar 2.



Familia	Datos clínicos
2	<p>Caso 9: Masculino de 11 años, conocido por labio y paladar hendido bilateral, displasia ectodérmica con involucro de cabello, piel, uñas y dientes, con dacriostenosis y sordera neurosensorial.</p> <p>Padre: Con cabello escaso, seco, cejas y pestañas escasas, uñas con puentes transversos y oligodoncia y paladar hendido submucoso.</p> <p>DIAGNÓSTICO FINAL: SÍNDROME DE RAPP-HODGKIN.</p>

NOTA: La edad de los pacientes es en cita de primera vez en el servicio de Genética.

Figura 3. Caso familiar 3.



Familia	Datos clínicos
3	<p>Caso 11: Femenino de 11 años con displasia ectodérmica por involucro de piel, uñas, dishidrosis tipo anhidrótica y dientes cónicos asociada a labio y paladar hendido bilateral.</p> <p>Madre: Con displasia ectodérmica y defecto de línea medio facial (no especificado en expediente).</p> <p>DIAGNÓSTICO FINAL: SÍNDROME DE RAPP-HODGKIN.</p>

NOTA: La edad de los pacientes es en cita de primera vez en el servicio de Genética.

PROBABLE CASO FAMILIAR

CASO 8



Figura 4a. Mamá de paciente masculino con síndrome de EEC quien muestra cejas y pestañas escasas y cuenta con cabello muy delgado.



Figura 4b. Paciente con cejas y pestañas escasas, labio y paladar hendido derecho, dermatitis en región malar izquierda.

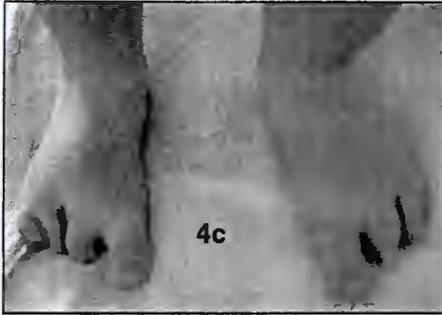


Figura 4c. Ectrodactilia de ambos pies del mismo paciente. **Figura 4d.** Hendidura en línea media secundaria a defecto de ectrodactilia.



Figura 4e. Ectrodactilia con agenesia de cúbito de brazo derecho. **Figura 4f.** Mano izquierda con 4 dedos únicamente y pliegues aberrantes secundarios.

Tabla 3. Datos clínicos de las pacientes con diagnóstico de EEC.

Datos clínicos	1	2	3	4	5	6**	7**	8
1. Género	F	M	F	M	M	F	M	M
2. Edad	6m	6a 3m	6m	4m	8m	3m	11a	2m
3. Displasia ectodérmica								
Pelo	Escaso, hipertricosis	Escaso, hipertricosis	-	-	Escaso, delgado	-	-	-
Uñas	-	hipoplásicas	-	-	-	-	-	Hipopigmentado
Dientes	Caries	Caries	-	-	-	-	-	Microdoncia
4. Hendiduras labiopalatinas								
LPH derecho	-	-	-	-	-	+	-	+
LPH izquierdo	+	-	+	+	-	-	-	-
LPH bilateral	-	+	-	-	-	-	+	-
5. Alteraciones esqueléticas en extremidades								
Ectrodactilia	Cuatro extremidades	-	Cuatro extremidades	-	Cuatro extremidades	-	-	Cuatro extremidades
Ectrodactilia/Sindactilia	-	-	-	-	-	+ ^a	-	-
Sindactilia	-	Mano izquierda	-	Cuatro extremidades	-	-	Pies	-
6. Alteraciones oftalmológicas								
Anquilobléfaron	-	-	-	-	-	-	-	-
Dacriostenosis	+	+	-	-	-	-	-	-
7. Otras alteraciones asociadas								
Talla baja	-2.22 DS	-	-	-	-3.14 DS	-	-1.72 DS	-
Retraso psicomotor	-	-	-	-	+	-	-	+
Sordera conductiva	+	-	-	-	-	-	-	-
Sordera neurosensorial	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospadias	-	+	-	-	+	-	-	-

^aectrodactilia en ambos pies y sindactilia de mano derecha. a=años de edad, m=meses de edad, M=masculino, F=femenino. Caso 6 y 7 son familiares.

Tabla 4. Datos clínicos de las pacientes con diagnóstico de Rapp-Hodgkin.

Datos clínicos	9**	10	11**	12
1. Género		M		F
2. Edad		3a 3m	11	5m
3. Displasia ectodérmica				
Pelo	Escaso, seco	Escaso, seco, hipopigmentado	Escaso	Escaso
Uñas	Puentes transversos	Hipoplásicos	Hipoplásicos, triangulares	-
Dientes	Anodoncia, retraso dental	Anodoncia	Anodoncia, retraso dental, cónicos	Retraso dental, cónicos
4. Hendiduras labiopalatinas				
LPH derecho	-	-	-	-
LPH izquierdo	-	-	-	-
LPH bilateral	+	+	+	+
5. Alteraciones esqueléticas en extremidades				
Ectrodactilia	-	-	-	-
Ectrodactilia/Sindactilia	-	-	-	-
Sindactilia	-	-	-	Cuatro extremidades
6. Alteraciones oftalmológicas				
Anquilobléfaron		-	-	-
Dacriostenosis		+	-	-
7. Otras alteraciones asociadas				
Talla baja	-	-	-	-
Retraso psicomotor	-	-	-	+
Sordera conductiva	-	-	-	-
Sordera neurosensorial	+	-	-	-
Hipospadias	-	+	-	-

A=años de edad, a=años de edad, m=meses de edad, M=masculino, F=femenino. Caso 9 y 11 son familiares**.

Tabla 5. Datos clínicos de las pacientes con diagnóstico de AEC o Hay-Wells.

Casos	13	14
1. Edad	Masculino	Femenino
2. Género	2 días	6 meses
3. Displasia Ectodérmica		
Pelo	Escaso y delgado	Escaso e hipopigmentado
Uñas	Hipoplásticas	Hipoplásticas
Dientes	Microdoncia	Retraso dental
4. Hendiduras Labiopalatinas		
LPH derecho	-	-
LPH izquierdo	-	-
LPH bilateral	+	+
5. Alteraciones esqueléticas en extremidades		
Ectrodactilia	-	-
Ectrodactilia/Sindactilia	-	-
Sindactilia	En ambos pies y polidactilia	-
6. Alteraciones oftalmológicas		
Anquilobléfaron	+	+
Dacriostenosis	+	-
7. Otras alteraciones asociadas		
Talla baja	-2.65 DS	-3.22 DS
Retraso psicomotor	+	+
Sordera conductiva	+	+
Sordera neurosensorial	-	-
Hipospadias	+	-

SÍNDROME DE RAPP-HODGKIN

CASO 12



Figura 5a. Paciente femenina con frente amplia, cejas y pestañas escasas, nariz con puente nasal ancho, LPH bilateral, boca pequeña. **Figura 5b.** Perfil con hipoplasia malar.

SÍNDROME DE EEC

CASO 5

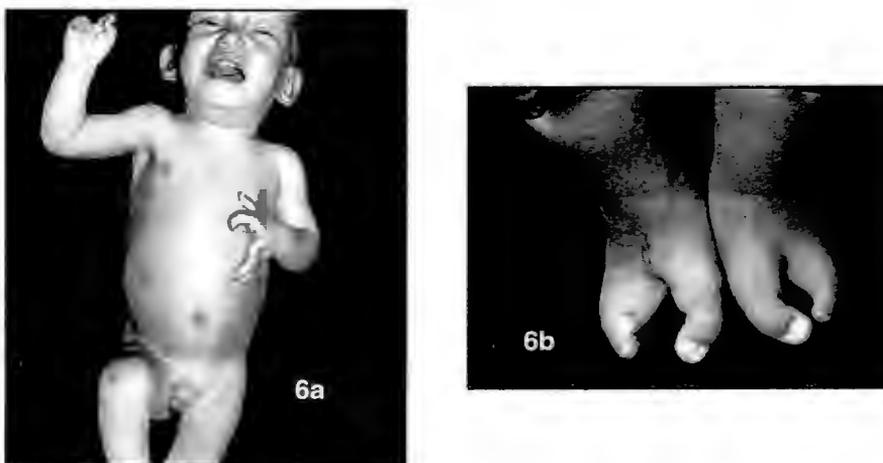


Figura 6a. Paciente con ectrodactilia de ambas manos y displasia ectodérmica.

Figura 6b. Ectrodactilia de ambos pies.

SÍNDROME DE AEC

CASO 13



Figura 7a. Paciente con anquilobléfaron filiforme bilateral, labio y paladar hendido bilateral, cabello, cejas y pestañas escasas. **Figura 7b.** Acercamiento del anquilobléfaron filiforme de ojo derecho.



Figura 7c. Uñas displásicas del paciente con AEC. **Figura 7d.** Polidactilia preaxial de mano derecha.

Tabla 6. Estudios radiológicos de manos y pies de los pacientes con ectrodactilia clínicamente.

Paciente	Radiografía de manos	Radiografía de pies
Caso 1 Ectrodactilia	Agenesia de dos dedos en ambas manos. En mano izquierda con 4 metacarpianos, faltando 2° metacarpiano. En mano derecha con 2 metacarpianos, faltando 2° y 3° metacarpianos y pulgares trifalángicos.	En pie derecho con agenesia de primer orjejo. En pie izquierdo con ausencia de 2 orjejos. Cuenta con 5 metatarsianos en ambos pies
Caso 2 Sindactilia Únicamente	Mano izquierda con sindactilia de 2° y 3° dedos con metacarpianos hipoplásicos. Mano derecha normal	Pies normales.
Caso 4 Sindactilia Únicamente	Manos normales.	Pie derecho con fusión de 1° con 2° y 3° con 4°, hipoplasia de 3° dedo que está fusionado con 4°. Sólo 4 metatarsianos de los cuales 3° y 4° están fusionados y bifurcados en la base. Pie izquierdo con fusión de 1° y 2°, una falange muy ancha, 3° dedo sólo con 2 falanges, 4° y 5° normales, hay 5 metatarsianos.
Caso 5 Ectrodactilia	Agenesia digital en ambas manos. En mano derecha se identifica sólo el pulgar, segundo dedo y otro no identificado, íntegros y fusión de 2° y 3° metacarpianos. En mano izquierda con pulgar y 2° dedo íntegro, dedos 4° y 5° fusionados en base de primera falange y en piel (figura 8a).	Pie izquierdo identificando calcáneo y astrágalo, así como dos estructuras del tarso y dos apéndices o esbozos de falanges proximales. No se encontró reporte del pie derecho (figura 8b).
Caso 8 Ectrodactilia	Mano izquierda identificando 4 dedos con integridad ósea y 4 metacarpianos. En mano derecha identificando dos dedos con integridad ósea y dos metacarpianos, así como aplasia de cúbito ipsilateral (figura 9a).	Pie derecho con 4 apéndices digitales con integridad ósea, hipotrofia de tercer metacarpiano con adelgazamiento del 2° metacarpiano. Pie izquierdo con 5 apéndices digitales con integridad ósea, fusión de 3° y 4° metatarsianos, así como todos los metatarsianos adelgazados (figura 9b).

NOTA: Los datos mencionados se extrajeron directamente del reporte del servicio de radiología del expediente.

RADIOGRAFÍAS

CASO 5

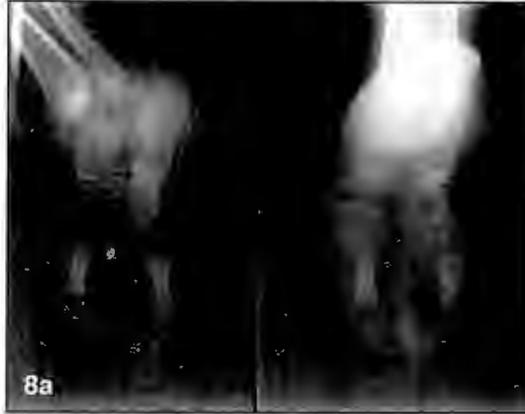


Figura 8a. Radiografías de ambos pies con ectrodactilia de paciente con EEC, sólo se observan 2 metatarsianos.

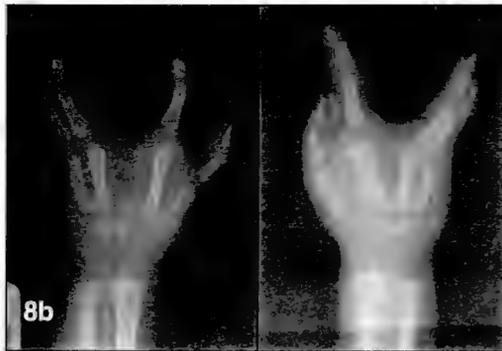


Figura 8b. Radiografías de ambas manos con defecto de línea media del mismo paciente con EEC.

CASO 8



Figura 9a. Radiografías de ambos pies con defecto de metatarsiano y falanges medias bilateral de paciente con EEC.



Figura 8b. Radiografías de miembros torácicos del mismo paciente. El brazo derecho con ausencia de cubito y sólo dos metacarpianos. Mano izquierda con solamente 4 dedos.

REFERENCIAS

- Barrow LL, van Bokhoven H, Daack-Hirsch S, et al. 2002. Analysis of the *p63* gene in classical EEC syndrome, related syndromes, and non-syndromic orofacial clefts. *J Med Genet* 39:559-566.
- Berdón-Zapata V, Granillo-Álvarez M, Valdés-Flores M, et al. 2004. *p63* gene analysis in Mexican patients with syndromic and non-syndromic ectrodactyly. *J Orthop Res*. 22(1):1-5.
- Bertola DR. 2004. Molecular evidence that AEC syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome are variable expression of a single genetic disorder. *Clin Genet* 66:79-80.
- Bigatà X, Bielsa I, Artigas M et al. 2003. The Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC): Report of Five Cases. *Ped Dermat* 20(29):113-118.
- Buss PW, Hughes HE, Clarke A. 1995. Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J Med Genet* 32(9):716-723.
- Cambiaghi S, Tadini G, Barbareschi M, et al. 1994. Rapp-Hodgkin syndrome and AEC syndrome: are they the same entity?. *Br J Dermatol* 130(1):97-101.

- Celli J, Duijf P, Hamel BCJ et al. 1999. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 99:143-153.
- Chan I, McGrath JA, Kivirikko S. 2005. Rapp-Hodgkin syndrome and the tail of p63. *Clin Exp Dermatol* 30(2):183-6.
- Crackower MA, Scherer SW, Rommens JM et al. 1996. Characterization of the split hand-foot malformation locus SHFM1 at 7q21.3-q22.1 and análisis of candidate gene for its expresión during limb development. *Hum Mol Genet* 5:571-579.
- Dianzani I, Garelli E, Gustavsson P et al. 2003. Rapp-Hodgkin and AEC syndromes due to a new frameshift mutation in the TP63 gene. *J Med Genet* 40: e133.
- Freire Maia N, Pinheiro M. 1988. Ectodermal dysplasias - - some recollections and a classification. *Birth Defects Orig Artic Ser* 24(2):3-14.
- Frynz JP, Leius E, Dereymaeker AM, Van den Berghe H. 1990. EEC syndrome without ectrodactyly: report of two new families. *J Med Genet* 27:165-168.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. (2001). Syndromes of the head and neck – Orofacial clefting syndromes: common syndromes. Pages: 878-886.

- Irvine AD, Wessagowit V, Atherton DJ et al. 2000. Molecular basis of Hay-Wells (AEC) syndrome: heterozygous germline missense mutations in the sterile-alpha-motif (SAM) domain of the p63 gene. *J Invest Dermatol* 115(3):530.
- Itin PH, Fistarol SK. 2004. Ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 131C(1):45-51.
- Kantaputra PN, Hamada T, Kumchai T, McGrath JA. 2003. Heterozygous mutation in the SAM domain of p63 underlies Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia. *J Dent Res* 82(6):433-7.
- Kiss P, Török E. (1990). Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia. *Pediatr Dermatol* 7:323- 324.
- Maas SM, de Jong TP, Buss P, Hennekam RC. 1996. EEC syndrome and genitourinary anomalies: an update. *Am J Med Genet* 63(3):472-478.
- Mills AA, Zheng B, Wang XJ, et al. 1999. p63 is a p53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 398(6729):708-713.
- Moerman P, Fryns JP. 1996. Ectodermal dysplasia, Rapp-Hodgkin type in a mother and severe ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome (EEC) in her child. *Am J Med Genet* 63:479-481.

- Neilson DE, Brunger JW, Heeger Sh, et al. 2002. Mixed clefting type in Rapp-Hodgkin syndrome. *Am J Med Genet* 108:281-284.
- O'Quinn JR, Hennekan RCM, Jorde LB, Bamshad M. 1998. Syndromic ectrodactyly with severe limb ectodermal, urogenital, and palatal defects maps to chromosome 19. *Am J Hum Genet* 62:130-135.
- Pinheiro M, Freire-Maia N. 1994. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet* 53(2):153-162.
- Pozo G, Canun S, Kofman-Alfaro S, Zenteno JC. 2004. A *de novo* heterozygous point mutation in the *p63* gene causing the syndrome of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and facial clefting. *Br J of Dermat* 151(4):927-929.
- Priolo M, Laganà C. 2001. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet* 38:579-585.
- Priolo M, Silengo M, Lerone M, Ravazzolo R. 2000. Ectodermal dysplasias: not only 'skin' deep. *Clin Genet* 58:415-430.
- Qumsiyeh MB. 1992. EEC syndrome (ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate) is on 7p21.2-q21.3. *Clin Genet* 42:101.

Ray AK, Marazita ML, Pathak R, et al. 2004. TP 63 mutation and clefting modifier genes in an EEC syndrome family. *Clin Genet* 66:217-222.

Roelfsema NM, Cobben JM. 1996. The EEC syndrome: a literature study. *Clin Dysmorphol* 5:115-127.

Schnur RE. 2004. Genodermatoses 2003-2004. *Curr Opin Pediatr* 16(6):678-688.

Shin JJ, Hartnick CJ. 2004. Otologic manifestations of ectodermal dysplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (9):1104-1107.

Shotelersuk V, Janklat S, Siriwan P, Tongkobpetch S. 2005. De novo missense mutation, S541Y, in the p63 gene underlying Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia syndrome. *Clin Exp Dermatol* 30(3):282-5.

Shwayder TA et al. (1986). Hay-Wells syndrome. *Pediatr Dermatol* 3:399-402.

Steele JA, Hansen H, Arn P, Kwong PC. 2005. Spectrum of phenotypic manifestations from a single point mutation of the p63 gene, including new cutaneous and immunologic findings. *Pediatr Dermatol* 22(5):415-9.

van Bokhoven H, Hamel BCJ, Bamshad M et al. 2001. 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* 69:481-491.

van Bokhoven H, Brunner HG. 2002. Splitting *p63*. *Am J Hum Genet* 71:1-13.

Yang A, Schweitzer R, Sun D et al. 1999. *p63* is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 398:714-718.

Zenteno JC, Berdón-Zapata V, Kofman-Alfaro S, Mutchinick OM. 2005. Isolated ectrodactyly caused by a heterozygous missense mutation in the transactivation domain of TP63. *Am J Med Genet* 134A:74-76.