



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CARACTERISTICAS CLINICOPATOLOGICAS DE LOS
PACIENTES CON SÍNDROME DE HAY-WELL (EAO) EN EL
SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A :
DR. CÉSAR ARTURO RODRÍGUEZ GONZÁLEZ



MÉXICO, D. F.

2004

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

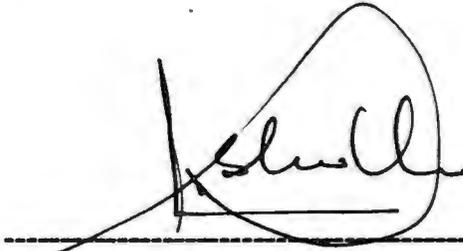
**CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES CON SÍNDROME DE HAY-WELL (EAC) EN EL
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A:
DR. CÉSAR ARTURO RODRÍGUEZ GONZÁLEZ.**

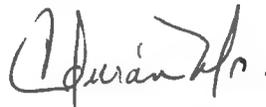
**CARACTERISTICAS CLINICOPATOLOGICAS DE LOS
PACIENTES CON SÍNDROME DE HAY-WELL (EAC) EN EL
SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA.**



**DR PEDRO SANCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y
POSGRADO**



**DRA CAROLA DURÁN MCKINSTER
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS.**

DEDICATORIA:

Para mi familia.

Para mis amigos.

Para todos mis compañeros en esta aventura de tres años llamada
residencia médica.

Para los niños de México, en especial de mi bello estado, Chiapas...

AGRADECIMIENTOS:

Al servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, en especial a la Dra. Carola Durán Mckinster, por su apoyo en la realización de este trabajo.

A la Dra. Erika Ayala por su ayuda y confianza depositada en mí.

Para Abril, por tu cariño, por tu infinito amor y humanidad, porque al estar junto a ti todo es más fácil, por que ahora tú eres mi inspiración.

A mis amigos...

DEDICATORIA.

AGRADECIMIENTOS.

INDICE.

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN.

A) Definiciones.

B) Epidemiología.

C) Fisiopatología.

D) Cuadro Clínico.

- **Consideraciones Generales.**
- **Criterios Diagnósticos.**
- **Abordaje Diagnóstico.**
- **Diagnóstico Diferencial.**

OBJETIVO.

JUSTIFICACIÓN.

MATERIAL Y METODOS.

CASOS CLÍNICOS.

DISCUSIÓN.

CONCLUSIÓN.

BIBLIOGRAFÍA.

RESUMEN.

Antecedentes: La primera descripción del Síndrome de Hay-Wells fue hecha en 1976 por Hay y Wells en el cual describieron a 7 pacientes correspondientes a cuatro familias, que presentaban un nuevo patrón de defectos congénitos consistentes en: 1.-Anquiblefaron filiforme adnatum. 2.-Displasia ectodérmica. 3.-Paladar hendido con o sin labio hendido.

Por lo que se denominó Síndrome AEC (Ankyloblefaron , Ectodermal dysplasia and oral Clefts o Síndrome de Hay-Wells).

El síndrome muestra un patrón de herencia autosómico dominante. Hay pocos casos reportados en la literatura, la frecuencia de este síndrome es baja.

Objetivo: Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con Síndrome de Hay-Wells en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Método: Es un estudio retrospectivo que consiste en reporte de casos. Se revisaron los expedientes clínicos del archivo del Instituto Nacional de Pediatría de los pacientes con Síndrome de Hay-Wells. Se examinaron las iconografías del servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Resultados: Caso 1 (431430) lactante menor del sexo femenino de 6 meses de edad con padecimiento actual desde el nacimiento con la presencia de labio/paladar hendido, anquilobléfaron filiforme adnatum, y displasia ectodérmica caracterizada por la presencia de alopecia, manchas hipopigmentadas en todos los segmentos corporales, uñas hipoplásicas, dermatitis seborréica, y piel seca. Caso 2 (349063) preescolar del sexo masculino de 3 años y 5 meses de edad con padecimiento actual desde el nacimiento con la presencia de labio/paladar hendido (corregido), displasia ectodérmica con anoniquia, alopecia difusa con pelo discrómico, adoncia parcial y caries dentales, dacriostenosis, microsomnia hemifacial derecha; pabellones auriculares displásicos y con apéndices auriculares; elongación de la comisura labial derecha y engrosamiento del pliegue naso-labial bilateral, pseudoacantosis en pliegues de flexión, uñas hipoplásicas. Caso 3 (424649) escolar del sexo femenino de 10 años de edad con padecimiento actual desde el nacimiento con la presencia de labio/paladar hendido (corregido), anquilobléfaron (corregido) y displasia ectodérmica caracterizada por adoncia parcial en maxilar superior, incisivos inferiores cónicos, xerosis generalizada y piel con manchas hipopigmentadas, uñas hipoplásicas, así como hipoplasia medio facial y braquidactilia. Caso 4 (325244) Adolescente del sexo masculino de 18 años de edad con padecimiento actual desde el nacimiento con la presencia de labio y paladar hendido bilateral (corregido), y displasia ectodérmica caracterizada por la

presencia de xerosis generalizada, pelo muy grueso, hirsuto, áspero, fácilmente desprendible, agenesia de lagrimales, hipodoncia parcial con defectos del esmalte, politelia, uñas hipoplásicas. Caso 5 (323404) Adolescente masculino de 18 años de edad con padecimiento actual desde el nacimiento con la presencia de labio y paladar hendido, ectrodactilia y displasia ectodérmica caracterizada por la presencia de pelo discromico, hipoplasia de conducto lagrimal, xerosis generalizada y uñas hipoplásicas.

Conclusión: En la actualidad la expresión variable de las manifestaciones clínicas de los síndromes de Hay-Wells, Rapp-Hodgkin y EEC sugieren que se trata de una misma entidad.

Un detallado examen clínico es importante por la variabilidad clínica del Síndrome de Hay-Wells y sus características en común con los síndromes de Rapp-Hodgkin, EEC y Bowen-Armstrong.

INTRODUCCIÓN:

En 1976 Hay y Wells describen por primera vez 7 pacientes correspondientes a 4 familias con un nuevo patrón de defectos congénitos (1,2). Las características comunes de estos casos son 1.- Anquiloblefaron filiforme adnatum. 2.- Fisura en labio y/ o en paladar. 3.- Displasia ectodérmica. El patrón de herencia tiene un carácter autosómico dominante resultado de la mutación en el dominio SAM del gen p63 (12-15).

Figura 1. Síndrome de Hay-Wells.



Las displasias ectodérmicas consisten:

Alteración en la erupción de los dientes (hipodoncia).

Uñas hipoplásicas.

Anhidrosis parcial o hipohidrosis generalizada.

Acompañado de otras manifestaciones como son:

-Anormalidades de los conductos lacrimales.

-Atresia de coanas.

-Estenosis de canales auditivos.

-Sindactilia.

-Pezones supernumerarios.

-Hiperpigmentación de piel.

-Hipospadias (2).

-Alteraciones en la piel cabelluda.

-Queratodermia plantar (en adultos) (3).

A) Definiciones.

La displasia ectodérmica es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un defecto congénito, no progresivo, en el que están alteradas 2 o más estructuras derivadas del ectodermo. Con frecuencia están alteradas también estructuras derivadas del mesodermo.

B) Epidemiología.

El Síndrome Hay-Wells es una enfermedad poco común. Su prevalencia es de 1 por cada 567,588 recién nacido vivos (2).

C) Fisiopatología.

Al octavo día posterior a la fecundación, la masa celular interna forma la cavidad amniótica, recubierta de ectodermo. El ectodermo del disco germinativo originará el tubo neural, crestas neurales y epidermis. Durante la tercera semana ocurre un desarrollo rápido del embrión. El disco germinativo bilaminar se transforma en trilaminar compuesto de tres capas germinales primarias (ectodermo, endodermo y mesodermo), a

partir de las cuales se originan todos los tejidos y órganos del embrión.

El desarrollo normal del ojo inicia hacia el día 22 de vida originándose del neuroectodermo del cerebro anterior, ectodermo superficial de la cabeza y del mesodermo. Los párpados se juntan y se fusionan a la décima semana y permanecen cerrados hasta la vigésimo sexta semana. La separación de los pliegues palpebrales se lleva a cabo por apoptosis de una línea celular en la semana 26. Una alteración en este mecanismo explica la presencia del anquilobléfaron.

La piel y sus apéndices están constituidos de dos capas diferentes derivadas del ectodermo y mesodermo. La epidermis y sus derivados (pelos, uñas, y glándulas) derivan del ectodermo. La dermis deriva del mesodermo. Inician su diferenciación a partir de la décimo primera semana. El paladar y labio se forma a partir de dos primordios: el paladar primario y el paladar secundario, iniciando al final de la quinta semana, la fusión de sus partes se completa a la décimo segunda semana.

Hacia la sexta o séptima semana el tejido mesenquimatoso de las placas de las manos se condensa y forman los rayos digitales de las placas de las manos y pies. Los intervalos entre

las placas digitales son ocupados por mesénquima laxo. A medida que progresa la fragmentación de este tejido se forman dedos al final de la octava semana. Si este proceso es incompleto o se detiene se observan grados variables de membranas interdigitales. La falta de destrucción de este tejido entre los dedos ocasiona la presencia de sindactilia, polisindactilia, ectrodactilia u otras malformaciones en manos y pies (14).

La patogenia de muchas de las malformaciones congénitas es compleja y escasamente conocida. Los defectos genéticos pueden causar malformaciones por un mecanismo directo o bien mediante la modificación de otros genes. El Síndrome EEC se ha ligado a una mutación del gen p63 heterocigoto del cromosoma 3q27 (15) y del cromosoma 7q21.3 (7). Particularmente los genes MSX1 y MSX2 que se expresan en el paladar, dientes y en el desarrollo de las extremidades, se han propuesto como candidatos para el desarrollo de algunos síndromes de DE y LH/PH (7). Recientemente se demostró que el Síndrome de Hay-Wells es resultado de la mutación en el dominio SAM del gen p63 (15).

D) Cuadro Clínico:**• Consideraciones Generales:**

Las DE y las fisuras orales (LH /PH) son reconocidas como un grupo heterogéneo de entidades que representan un amplio espectro clínico, que asocian anormalidades en:

1. Cabello.
2. Uñas.
3. Dientes.
4. Piel y glándulas sudoríparas.

Sin embargo frecuentemente se encuentran otros signos clínicos agregados como lo son: defectos orofaciales, esqueléticos, del conducto auditivo y otros signos menos comunes; lo anterior representa una secuencia displásica (displasia embriológica), más que malformaciones individuales (6).

La asociación de displasia ectodérmica y labio paladar hendido es reconocida en varias entidades de las cuales las más frecuentes son (4,7):

1. Síndrome de Hay-Wells o EAC (Anquilobléfaron, Displasia ectodérmica y Labio/paladar hendido).
2. Síndrome EEC (Ectrodactilia, Labio/paladar hendido y Displasia ectodérmica).

3. Síndrome de Rapp-Hodgkin (Displasia ectodérmica, Labio paladar hendido, hipoplasia hemifacial, fusión de los párpados, alteración en genitales).
4. Síndrome de Bowen-Armstrong (Anquilobléfaron, Displasia ectodérmica, Labio/paladar hendido y retraso mental).

Aún no está claro si este espectro de síndromes asociados a DE y LH/PH son variantes fenotípicas del mismo trastorno (7). Por ejemplo hay evidencia que una madre de un paciente con diagnóstico de Síndrome EEC padece Síndrome de Rapp-Hodgkin; lo anterior apoya la hipótesis que el Síndrome EEC, Rapp-Hodgkin, e incluso otras patologías como Bowen-Armstrong o síndrome de Hay-Wells pueden ser manifestaciones variables de la mutación de un mismo gen. Esta heterogeneidad alélica en un locus puede explicar la sobreposición de manifestaciones clínicas (7, 12-13, 15).

• Criterios Diagnósticos.

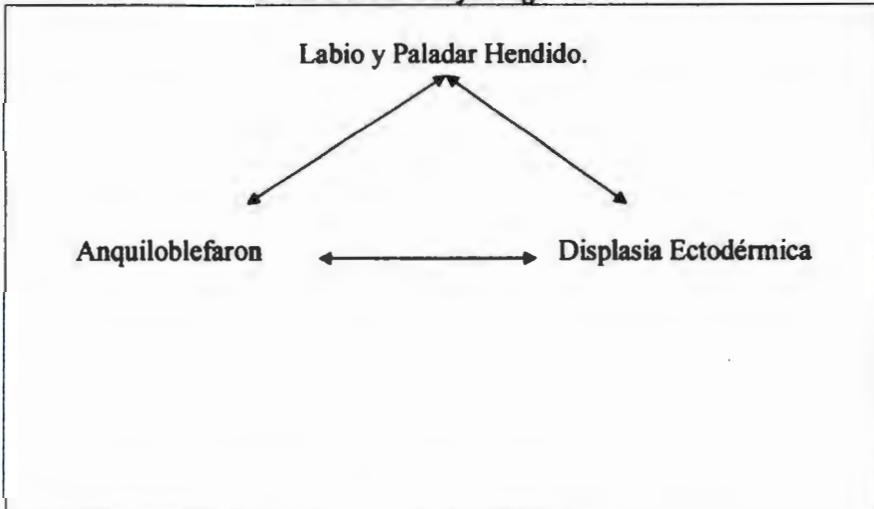
Los criterios del Síndrome de Hay-Wells son: anquilobléfaron filiforme adnatum, labio hendido y/o paladar hendido y displasia ectodérmica.

El anquilobléfaron hace distintivo a este síndrome. Esta anomalía en los párpados es resultado de la separación incompleta o la anomalía en la fusión de los márgenes de los párpados de forma unilateral o bilateral (7).

• Abordaje Diagnóstico.

Debido a la expresión de las manifestaciones clínicas podemos encontrarnos ante la presencia de un paciente con labio y paladar hendido, que es una de las malformaciones faciales congénitas más recuentes, ó anquilobléfaron y buscar de forma intencionada la presencia de manifestaciones de displasia ectodérmica para tener el diagnóstico de EAC. Este síndrome presenta una clara variabilidad clínica, sin embargo dos de sus manifestaciones son únicas y llamativas por lo que se debe de sospechar el diagnóstico en los casos en que se presenten con labio y/o paladar hendido y anquilobléfaron.

Cuadro 1. Abordaje diagnóstico.



• Diagnóstico Diferencial.

En el diagnóstico diferencial hemos de considerar aquellas entidades que cursa con displasia ectodérmica, las que tienen anquilobléfaron filiforme adnatum y en menor medida las que se presentan con fisuras orales (2).

1. Síndrome EEC: Caracterizado por ectrodactilia, aunado a displasia ectodérmica y labio y/o paladar hendido. Este síndrome no tiene anquilobléfaron filiforme.
2. Síndrome de Rapp-Hodgkin: En el cual hay displasia ectodérmica, labio y paladar hendido y hipoplasia hemifacial, fusión de los párpados, hipoplasia de genitales, clinodactilia, y facies características, estando ausente el anquilobléfaron.
3. Síndrome de CHAND (Curly Hair, Ankyloblefaron, Nail Dysplasia) y Síndrome de Rosselli-Gulienetti: Son síndromes que cursan con displasia ectodérmica y anquilobléfaron, pero estas dos entidades tienen un carácter de herencia autosómico recesivo.
4. Síndrome de Bowen-Armstrong: Este síndrome comparte la presencia de anquilobléfaron, displasia ectodérmica y labio/paladar hendido, pero los pacientes además presentan retraso mental, anomalías genitales y alteración cicatrización del vértex craneal, sin demostración de un patrón de herencia autosómica dominante, por lo que se considera como una entidad completamente diferente.

5. Otras entidades: La asociación de labio/paladar hendido y anquilobléfaron filiforme adnatum se ha descrito como un síndrome, sin embargo no presenta displasia ectodérmica, y la mayoría de los casos reportados tienen un patrón de herencia autonómico recesivo.

OBJETIVO.

Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con Síndrome de Hay-Wells en el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

JUSTIFICACION.

Dadas las características de sobreposición clínica con otras displasias ectodérmicas es importante realizar la caracterización que lo defina. El propósito del presente reporte es destacar el perfil clínico de los casos de Síndrome de Hay-Wells estudiados en el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, enfatizado en las manifestaciones dermatológicas.

MATERIAL Y METODOS.

El presente es un estudio retrospectivo en el cual se analizarán las características de los pacientes diagnosticados como Síndrome de Hay-Wells o Síndrome AEC. La presentación será como un reporte de casos.

Revisión de los expedientes clínicos del archivos del Instituto Nacional de Pediatría y se examinaron las iconografías del servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

CASOS CLINICOS:

Caso 1 (431430)

Procedencia: Comitán, Chiapas.

Edad: 6 meses.

Sexo: Femenino

Consanguinidad: Desconocido.

Madre de 17 años, indígena. La paciente fue abandonada y enviada a la casa DIF de Tlalpan. Se desconocen más datos. Peso 1900grs. Apgar 8/9, obtenida por Cesárea, (se ignora causa.) Desarrollo psicomotriz: Normal.

Padecimiento actual: se refiere que la paciente fue prematura sin especificar edad gestacional. Presento dificultad respiratoria, labio/paladar hendido (*figura 2*) y anquilobléfaron filiforme central izquierdo (*figura 3*).

Exploración física: a su ingreso al Instituto, se encuentra a una paciente hipotrofica, con desnutrición de primer grado. En cabeza presentaba alopecia severa de piel cabelluda en región fronto-parietal bilateral, dermatitis seborrérica e impétigo secundario (*figura 4*).

Alopecias de la cola de las cejas, epicanto interno e inverso. Hipoplasia medio facial; fisuras palpebrales pequeñas, anquilobléfaron filiforme adnatum central izquierdo. Labio/paladar hendido bilateral, úvula bífida. Manchas hipocrómicas generalizadas de 1 a 2 cm de diámetro que alternaba con piel normal. Piel seca y brillante, uñas hipoplásicas (*figura5*). Genitales normales. Limitación en la abducción de la cadera, extremidades con hipotonía generalizada.

Audiología: No cuenta con estudios.

Foniatría: Llanto con tono nasal.

Urografía excretora: No se realizo.

Cariotipo: No se realizó.

Figura 2. Labio paladar hendido



Figura 3. Anquiloblefaron filiforme adnatum central.



Figura 4. Displasia ectodérmica: dermatitis seborréica e impétigo secundario.



Figura 5. Displasia ectodérmica: uñas hipoplásicas, manchas hipopigmentadas.



Caso 2 (349063)

Procedencia: México D. F.

Edad: 12 años.

Sexo: Masculino.

Consanguinidad: Negada.

Producto de Gesta: 5 Parto 4 Cesárea: 1. De 40 semanas de gestación, antecedente de amenaza de parto pretérmino a los 6 meses tratado con reposo absoluto, ampicilina y ácido nalidíxico. Obtenido por cesárea por trabajo de parto prolongado, presentación cefálico, peso: 3125 Apgar: 8/9.

Desarrollo psicomotriz: Normal.

AHF: Madre y hermana con orejas displásicas, prima (paterna) y tío materno con apéndices pre-auriculares.

Antecedente de corrección quirúrgica de labio hendido a los 3 meses de edad y corrección de paladar hendido al año y 3 meses de edad.

Cistorrinostomía a los 3 años de edad.

Padecimiento actual: al nacimiento paladar y labio hendido y anoniquia.

Exploración física: Peso: 15,300 kg (70%) Talla: 100.5 (50%) cabeza con desproporción craneofacial, microsomía hemifacial derecha leve, cabello ralo, discreta discromía, siendo más claro en la región frontal, fácilmente desprendible a la tracción. El estudio microscópico del pelo revelo cabellos de diversos diámetros, unos más claros que otros, algunos sin médula y otros con distribución regular del pigmento a todo lo largo del tallo, el

bulbo es distrófico y distorsionado, de menor tamaño al esperado y en fase anágena. Cicatriz de corrección de labio hendido (corregido a los 3 meses de edad). Dientes con caries prematuras y adoncia parcial. Pabellones auriculares displásicas con apéndices auriculares corregidos. Ojos: bordes palpebrales hiperémicos y cicatriz en canto interno de parpado derecho (cistorrinostomia a los 3 años de edad) y en pliegue naso labial bilateral Se refiere dacriostenosis resuelto con dacriointubación a los 3 años de edad. Presenta pliegue naso labial bilateral muy marcado, y comisura labial derecha, en boca presenta fisura a nivel del paladar, úvula bífida, y micrognatia. Tórax excavatum. Genitales con hipospadias (corregida en nuestra Institución a los 3 años de edad). Cuello, rodillas, codos, nudillos, axilas e ingles con manchas hipo e hiperpigmentadas y engrosamiento de la piel. Escaso vello en piernas y brazos. Uñas hipoplásicas, muy delgadas, distrofia ungueal de 2do y 3er dedo de mano derecha postraumática. Extremidades inferiores con discretas pápulas foliculares de 2 a 3 mm de diámetro siendo diagnosticada como queratosis pilar. En la parte interna de la pierna izquierda hay una placa ligeramente elevada de aprox. 0.5cm de diámetro del color de la piel que correspondió a un colagenoma.

Audiología: Otoserosis bilateral, ambas membranas opacas y retraídas. Se corrobora audición normal. **Foniatría:** Dislalia orgánica.

Urografía excretora: Normal.

Cariotipo 46 XY con BG Normal.

Caso 3 (424649)

Procedencia: México D. F.

Edad: 10 años.

Sexo: Femenino.

Consanguinidad: Negado

Gesta: 2 Cesárea: 1 Aborto: 1. De 40 semanas de gestación. Control prenatal regular; sonogramas al cuarto y séptimo mes de gestación reportados como normales. Embarazo de alto riesgo (se ignora la causa).

Peso: 2000 grs. Apgar: desconocido.

AHF: Madre con signos característicos de displasia ectodérmica y LH/PH corregido.

Antecedente quirúrgico de corrección de labio y paladar hendido a los 1, 4 y 9 años de edad. Cirugía de párpados a los 4 años. Desarrollo psicomotriz: Normal. Poca socialización y ansiedad.

Padecimiento actual: Desde el nacimiento con labio/paladar hendido bilateral y fisuras palpebrales estrechas y ptosis.

Exploración física: Cabello escaso y reseco, ojos con fisuras palpebrales estrechas, cicatriz quirúrgica bilateral medial. Hipoplasia mediofacial y maxilar, nariz ancha con punta hacia abajo y columnela corta. Ausencia de dientes superiores y algunos inferiores, incisivos inferiores cónicos, aparente prognatismo. Tanner mamario II, Tanner genital I. Xerosis generalizada, con manchas hipopigmentadas y maculas puntiformes

hiperpigmentadas. Piel seca y con hipohidrosis generalizada. Extremidades hiporeflexicas, manos largas, braquidactilia, pies con hipoplasia ungueal.

Audiología: Hipoacusia Superficial bilateral secuelas de otitis media crónica. Foniatría: Dislalia orgánica.

Urografía excretora: Normal.

Cariotipo: No se realizó.

Caso 4 (325244)

Procedencia: Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

Edad: 18 años.

Sexo: Masculino.

Consanguinidad: Desconocido.

AHF: Padre con paladar hendido membranoso, alopecia total en cabeza, uñas displásicas y distrofia dental compatible con Síndrome de Rapp-Hodgkin.

Gesta: 2 Parto: 2. De 38 semanas de gestación, control prenatal y embarazo con evolución normal. Peso: 2900grs. Apgar: Desconocido.

Desarrollo psicomotriz: Normal.

Padecimiento actual: al nacimiento con labio-paladar hendido bilateral manejado en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE a los 2 años de edad.

Presenta estenosis del conducto lacrimal recibiendo manejo por oftalmología.

A la exploración física cráneo con pelo grueso, hirsuto, áspero, fácilmente desprendible abundante. Xerosis generalizada así como presencia de placas eritematoescamosas pruriginosas en cara con predominio en mejillas y en región periorbitaria, cuello y cara interna de brazos diagnosticada como dermatitis atópica. Cejas y pestañas escasas. Hipoplasia mediofacial, agenesia de lagrimales (corregida por conjuntivo dacriostorrinostomía derecha, a los 6 años). Conjuntivas hiperémicas. Narinas deprimidas. Cicatriz de corrección de labio hendido bilateral. Premaxila prominente (corregida con reposición mandibular a los 16 años). Ausencia de algunas piezas dentales y otras de mala calidad, fístula palatina, lengua escrotalizada y papilas poco prominentes. Pabellones auriculares pequeños y de baja implantación. Tórax con politelia bilateral. Mancha hiperpigmentada en hemitórax izquierdo. Manos con hiperqueratosis palmar, equivalente simiano, uñas hipoplásicas con depresiones y relieves longitudinales. Extremidades inferiores con quiste en pierna derecha no doloroso, vello corporal escaso.

Audiología: Hipoacusia bilateral de predominio izquierdo, secundaria a otitis media serosa tratada con colocación de tubos de ventilación.

Foniatría: Dislalia orgánica.

Urografía excretora: Normal.

Cariotipo: No se realizó.

Caso 5 (323464)

Procedencia: Chiapa de Corzo, Chiapas.

Edad: 19 años.

Sexo: Masculino.

Consanguinidad: Negado.

AHF: Dos tíos abuelo paternos con LH/PH.

Gesta: 2 Parto: 0 Cesárea: 2 Aborto: 0. Producto de término de 40 semanas de gestación, obtenido por cesárea por desproporción cefalo-pelvica. Peso: 2,350 kg. Apgar: Desconocido. Desarrollo psicomotriz: Normal.

Antecedentes quirúrgicos de zagaplastia de segundo y tercer dedo de mano izquierda a los 5 años de edad. Amputación metacarpofalangica proximal de segundo dedo de mano izquierda a los 5 años de edad. Cierre de paladar blando y fistulas vestibulo-nasales y queiloplastia a los 5 años de edad.

Orquidopexia derecha a los 5 años de edad. Dacrioscistorrinostomia izquierda a los 8 años de edad. Cierre de insuficiencia velo-faríngea a los 11 años de edad.

Padecimiento actual: desde el nacimiento con presencia de labio y paladar hendido, ectrodactilia (*figura 6*) de segundo y tercer dedo de mano izquierda, sindactilia de tercer y cuarto dedo de pie derecho y discromía del pelo.

Exploración física: pelo con discromía (rubios y plateados). Ojos con fisuras palpebrales antimongoloides, blefarofimosis y cicatriz de

dacriocistorrinostomia izquierda. Narinas hipoplásicas con filtrum muy corto. Labio con cicatriz quirúrgica de LH/PH. Piel con xerosis generalizada. Genitales con ausencia de testículo izquierdo. Mano izquierda con ectrodactilia de segundo y tercer dedo. Pie derecho con sindactilia de tercer y cuarto dedo. Uñas hipoplásicas.

Audiología: Sin estudios. Foniatría: Dislalia orgánica.

Urografía excretora: No se realizo.

Cariotipo: No se realizo.

Figura 6. Ectrodactilia



DISCUSIÓN.

Los criterios diagnósticos para el Síndrome de Hay-Wells son anquilobléfaron filiforme adnatum, labio/paladar hendido y displasia ectodérmica. Otros rasgos que ocasionalmente se han descrito en los pacientes con este síndrome son anomalías de los conductos lacrimales, atresia de coanas, estenosis de los canales auditivos, sindactilia, politelia, hiperpigmentación de la piel e hipospadias.

La diferenciación del Síndrome Hay-Wells con el Síndrome EEC se basa en la presencia de ectrodactilia en este último. La diferenciación con los Síndromes Rapp-Hodgkin, y Bowen-Armstrong es difícil por la sobreposición de sus características fenotípicas, aunque este último se caracteriza por la presencia de retraso psicomotriz.

La variabilidad y la sobreposición de sus características fenotípicas indican que estas cuatro enfermedades corresponden a una misma entidad clínica, con un defecto genético común. El Síndrome de Hay-Wells es resultado de una mutación en el dominio SAM del gen p63 del cromosoma 3q27. Probablemente la alteración en el mecanismo de apoptosis impide la separación de los pliegues de los párpados y de los rayos digitales provocando la presencia de anquilobléfaron y ectrodactilia respectivamente.

Los pacientes estudiados con displasia ectodérmica y LH/PH en el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría presentan una clara variabilidad en su expresión clínica (*Tabla 1*).

Tabla 1. Características Clínico patológicas.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Anquilobléfaron filiforme adnatum	+	-	+	-	-
Labio paladar hendido	+	+	+	+	+
Displasia ectodérmica	+	+	+	+	+
+ Positivo. - Negativo.					

En cuatro de los casos (casos 2, 3, 4, 5) no se encontraron datos de consanguinidad, y se desconoce en uno de los casos (caso 1). En los casos 3 y 4 uno de los padres también presentaba características clínicas similares de DE, evidencia de un trastorno de herencia autosómico dominante. En los casos 3, 4 y 5 hay antecedentes de familiares con labio y paladar hendido.

Un detallado examen clínico es importante por la variabilidad clínica del Síndrome de Hay-Wells y sus características en común con los síndromes de Rapp-Hodgkin, EEC y Bowen-Armstrong.

El anquilobléfaron filiforme adnatum central se presentó en un caso (caso 1), otro más presentó fisuras palpebrales estrechas de forma bilateral (caso 3), esta puede ser una variante clínica del Síndrome de Hay-Wells. De

estos dos casos, el primero (*figura 3*) fue diagnosticado como Síndrome de Hay-Wells, y el segundo como Síndrome de Rapp-Hodgkin.

Todos los casos presentaron LH/PH y dislalia orgánica.

En uno de los casos (caso 5) se encontró ectrodactilia (*figura 6*)

Tabla 2. Características específicas de los casos clínicos.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Distrofia del pelo	+	+	+	+	+
Displasia dental	+	+	+	+	+
Distrofia ungueal	+	+	+	+	+
Displasia de glándulas sudoríparas	-	-	+	-	-
Anomalías de conductos lagrimales	-	+	-	+	+
Maxilar hipoplásico	-	-	+	-	-
Hipoplasia mediofacial	+	-	+	+	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	+
Sindactilia	-	-	-	-	-
Malformaciones urinarias	§	§	-	§	§
Anormalidad en genitales externos	-	+	-	-	+
Dermatitis seborréica recalcitrante de piel cabelluda	+	-	-	-	-
Retraso mental	-	-	-	-	-
Discromía cutánea	+	+	+	+	-
Alteración en la fonación	+	+	+	+	+
Alteración en la audición	§	-	+	+	-
+ Positivo. - Negativo. § Sin estudio.					

De las alteraciones de displasia ectodérmica la hipodoncia, la alteración del esmalte (displasia dental), la distrofia del pelo, y la distrofia de las 20 uñas fue constante en todos los pacientes (*Tabla 2*).

La discromía de la piel fue variable. Tres de los casos (casos 1, 2, 3) presentaban manchas hipopigmentadas que alternaban con piel normal. Un caso (caso 4) presentaba una mancha café con leche, lo cual no es significativo ya que se puede presentar en de forma normal en la población general.

En dos casos (casos 3 y 4) se corrobora hipoacusia bilateral secundaria a otitis media crónica.

Ninguno de los casos presentaba retraso mental pero en un paciente se encontró alteraciones en el patrón de conducta manifestado por ansiedad y alteración en el campo de la socialización (caso 3).

El anquilobléfaron filiforme adnatum es una característica patognomónica del Síndrome de Hay-Wells y permite la diferenciación con otros síndromes de DE y LH/PH.

La revisión del Síndrome de Hay-Wells y otros síndromes de DE y LH/PH permitirá un consejo genético temprano para disminuir la frecuencia de estas complejas entidades que tienen un patrón de herencia dominante.

CONCLUSIÓN.

En la actualidad la expresión variable de las manifestaciones clínicas de los síndromes de Hay-Wells, Rapp-Hodgkin y EEC sugieren que se trata de una misma entidad en la que las alteraciones en el mecanismo de la apoptosis provoquen la presencia de anquilobléfaron y/o ectrodactilia,

ambos procesos derivados de la falla de separación de los pliegues del párpado y de las placas digitales respectivamente. El resto de las características las comparten las tres entidades.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- HAY R, WELLS R, THE SYNDROME OF ANKYLOBLEFARON, ECTODERMAL DEFECTS AND CLEFT LIP AND PALATE: AN AUTOSOMAL DOMINANT CONDITION. BR J DERMATOL 1976; 94: 277-289.
- 2.- MARTINEZ ML, BERMEJO M, AYALA A. SINDROME DE HAY-WELLS, FRECUENCIA EN ESPAÑA Y REVISION DE LA LITERATURA. AN ESP PEDIATR 1996; 45: 101-104.
- 3.- KANTAPUTRA P, CHULABHORN P, PRAMONTE V. RAPP-HODGKIN SYNDROME WITH PALMOPLANTAR KERATODERMA, GLOSSY TONGUE , CONGENITAL ABSENCE OF LINGUAL FRENCH AND OF SUBLINGUAL CARUNCLES: NEWLY RECOGNIZED FINDINGS. AM J MED GENET 1998 ;79:343-346.
- 4.-ANTHONY J, MALLORY B, KRAFCHILK R, WHAT SYNDROME IS THIS?. PEDIATR DERMATOL 1997; 14: 403-407.
- 5.-MARTINEZ R, ORNELAS M, PEREZ G, SINDROME AEC: ANQUILOBLEFARON , DEFECTO ECTODERMICO, LABIO Y PALADAR HENDIDO (SINDROME DE HAY-WELLS). BOL MED HOSP INFANT MEX 1989; 46: 349-352.
- 6.-ELAINE S, RODINI R, COTA A. EEC SYNDROME: REPORT OF 20 NEW PATIENTS, CLINICAL AND GENETIC CONSIDERATIONS. AM J MED GENET 1990; 37: 42-53.
- 7.-ZENTENO J, VENEGAS C, KOFMAN A, EVIDENCE THAT AEC SYNDROME AND BOWEN ARMSTRONG SYNDROME ARE VARIABLE EXPRESIONS OF THE SAME DISEASE. PEDIATR DERMATOL 1999; 16: 103-109.
- 8.-KANESHIGE S, YASUAKI T, SUMIMASA O, ANKYLOBLEFARON, ECTODERMAL DYSPLASIA, CLEFT LIP AND

PALATE (AEC) SYNDROME: SURGICAL CORRECTIONS WITH AN 18 YEAR FOLLOW UP INCLUDING MAXILLARY OSTEOTOMY. PLASTIC AN D RECONST SURG 1994; 93: 590-594.

9.-MASAMICHI O, SADA KO K, SATORU O, ALVEOLAR SINECHIA, ANKYLOBLEFARON, AND ECTODERMAL DOSORDERS: AN AUTOSOMAL RECESSIVE DISORDER?. AM J MED GENT 1991; 38: 13-18.

10.-BERTOLA D, KLIM C, SUGAYAMA M, AEC SYNDROME AND CHAND SYNDROME:FURTHER EVIDENCE OF CLINICAL OVERLAPPING IN THE ECTODERMAL DISPLASIAS. PEDIATR DERMATOL 2000; 3: 218-221.

11.-CAMBIAGHI S, TADINI G, BARBARESCHI M, RAPP-HODGKIN SYNDROME AND AEC SYNDROME: ARE THEY THE SAME ENTITY?. BR J DERMATOL 1994; 130: 97-101.

12.-MCGRATH J, PASCAL H, DOETSCH V, HAY-WELLS SYNDROME IS CAUSED BY HETEROZYGOUS MISSENSE MUTATIONS IN THE SAM DOMAIN OF p63. HUMAN MOLECULAR GEN 2001; 10: 221-229.

13.-FOMENKOV A, HUANG Y, TAPALOGLU O, p63a MUTATIONS LEAD TO ABERRANT SPLICING OF KERATINOCYTE GROWTH FACTOR RECEPTOR IN THE HAY WELLS SYNDROME. THE J OF BIOL CHEMISTRY 2003; 23: 23906-23914.

14.- COLEMAN W. B. KISSEL C. G. STERLING H. G. SYNDACTYLISM AND ITS SURGICAL REPAIR. J AM PODIATRY ASSOC 1981; 71: 545-549.

15.- BARROW L L, VAN BOKHOVEN H, DAAK-HIRSCH S, ANDERSEN T, VAN BEERSUM S E C, ANALISIS OF THE p63 GENE IN CLASSICAL EEC SYDROME, RELATED SYDROME, AND NON SYNDROME OROFACIAL CLEFTS. J MED GENET 2002; 39: 559-566.