

CASO CLÍNICO

Síndrome Abléfaron-Macrostromía: Reporte de un caso.

Ablepharon-Macrostromia Syndrome: Case report.

Chávez M¹, Zea A², Córdova G³, Bambarén E⁴.

RESUMEN

Se describe, el caso de un neonato con cejas y párpados ausentes, opacidad de la córnea, telecanto, nistagmo, macrostromía, labios delgados, dientes neonatales, alas nasales hipoplásicas, nariz ancha, puente nasal deprimido, anomalías del hélix de la oreja izquierda, atriquia, ictiosis lamelar, piel laxa, pezones hipoplásicos, ambigüedad sexual y criptorquidia. Se catalogó el caso como Abléfaron-Macrostromía MIM 200110, el cual es un síndrome raro descrito en la literatura. Este es el primer caso reportado en el Perú. Hay otros síndromes parecidos como el Síndrome Abléfaron Ictiosis, Queratitis-Ictiosis-Sordera (KID) MIM 148210 y el Síndrome Barber Say MIM 209885.

Palabras Claves: Abléfaron, macrostromía, ictiosis, genitales ambiguos.

SUMMARY

A neonate case is described with absent eyebrows and eyelids, cloudy corneae, telecantus, nistagmus, macrostromia, thin lips, neonatal teeth, hypoplastic alae nasi, wide nose, flat nasal bridge, left ear helix anomalies, alopecia totals, lamellar ichthyosis, loose skin, hypoplastic nipples, ambiguous genitalia and cryptorquid testes. It was diagnosed Ablepharon-Macrostromia Syndrome which is a rare syndrome reported in the literature. This is the first case reported in Peru. There are other similar syndromes as Syndrome Ablepharon Ichthyosis, Keratitis-Ichthyosis-Deafness (KID) MIM 148210 and Barber Say syndrome MIM 209885.

Key words: Ablepharon, macrostromia, ichthyosis, ambiguous genitalia.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Abléfaron-Macrostromía fue descrito por primera vez por McCarthy y West en 1977, por lo cual también se le conoce como Síndrome de McCarthy. Se trata de un síndrome raro del cual sólo se conocen 17 casos reportados (14 con cariotipo 46,XY y tres 46,XX) de los cuales tres fueron diagnosticados en edad adulta. Se

caracteriza por pelo escaso, abléfaron, ictiosis, macrostromía y ambigüedad genital. Se desconoce la fisiopatología de este síndrome. La mayoría de los autores concuerdan que se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva⁽¹³⁾. No obstante, se ha descrito casos que dan indicios de herencia autosómica dominante con diferentes grados de expresividad y posible anticipación^(2, 15, 16).

Reporte del caso

J.R.C., paciente de seis días de edad atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Recién nacido a término adecuado para edad gestacional con un peso de 3400 gr., talla de 50 cm. y un perímetro craneal de 32 cm. Sus padres procedían del distrito de Independencia (Lima) y no había consanguinidad entre ellos. Al examen se aprecia atriquia, pestañas y cejas ausentes, párpados hipoplásicos, opacidad corneal, telecanto, nistagmo, macrostromia, labios estrechos, dientes neonatales, alas nasales hipoplásicas, nariz ancha, puente nasal deprimido, anomalías del hélix de la oreja izquierda, ictiosis lamelar, piel laxa, pezones hipoplásicos, ambigüedad sexual y criptorquidia (Fig 1). En el primer día posnatal se identificó opacidad corneal bilateral y quemosis. Ver Tabla 1. El perfil hematológico y bioquímico fue normal. No desarrolló trastornos metabólicos en las primeras 72 horas de vida. Se le realizó un examen de cromatina sexual el que resultó negativo, cariotipo 46, XY. Se diagnosticó como Síndrome Abléfaron-Macrostromia MIM 20010*.

* Se refiere al número que presenta en el catálogo de Enfermedades Mendelianas Humanas de McKusick (MIM)

¹ Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Morfológicas, FMAH, UPCH. Responsable SUA Genética UPCH.

Asistente Servicio de Genética Instituto Nacional de Salud del Niño

² Médico Cirujano.

³ Médico Cirujano.

⁴ Profesor Auxiliar, Departamento de Pediatría, FMAH, UPCH Asistente, Servicio de Neonatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Dentro de los posibles diagnósticos diferenciales se plantearon el Síndrome Keratitis- Ictiosis-

Sordera (KID por sus siglas en inglés) MIM 148210, el Síndrome Abléfaron Ictiosis y el Síndrome Barber-Say MIM 209885.



Figura 1. Características clínicas del paciente: **a.** Ausencia de pestañas, cejas y macrostomía. **b.** Alopecia y atriquia. **c.** Párpados hipoplásicos. **d.** Nariz ancha y alas nasales hipoplásicas. Puente nasal deprimido. **e.** Dientes neonatales. **f.** Anomalías del hélix de la oreja. **g.** Opacidad corneal. **h.** Ictiosis lamelar y genitales ambiguos.

Tabla 1. Características clínicas del paciente.

Signos del Síndrome Abléfaron Macrostomía	Signos presentes en el paciente
Cabellos finos/ alopecia	X
Abléfaron	X
Cejas ausentes	X
Pestañas Ausentes	X
Macrostomía	X
Microdoncia total o parcial	
Hipotriquia o atriquia	X
Orejas de implantación baja	
Ictiosis lamelar	X
Pezones hipoplásicos	X
Ambigüedad sexual	X
Criptorquidia	X
Sinfalangia	
Hernia umbilical o ventral	
Alteración del habla	
Retraso mental moderado o ligero	
Hipoplasia malar	

Signos del Síndrome Abléfaron Macrostomía	Signos presentes en el paciente
Alas nasales estrechas	X
Nariz ancha	X
Puente nasal deprimido	X
Anomalías en la estructura de las orejas	X
Conducto auditivo externo atrésico o ausente	
Opacidad de la córnea	X
Nistagmo	X
Hipertelorismo o telecanto	X
Dientes de erupción precoz o neonatales	X
Labios estrechos	X
Atrofia de piel	
Exceso de piel	X
Cara arrugada con envejecimiento prematuro	
Metabolismo anormal de los aminoácidos	
Dificultades alimentarias	
Talla pequeña	
Microcefalia	X

Evolución: Al año de edad, el paciente presentaba desnutrición crónica y retardo del crecimiento así como retardo en el desarrollo del lenguaje y de la motricidad motora gruesa. Al año y dos meses de edad el paciente fue hospitalizado en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) por anemia severa con un hematocrito en 22%, Hb 6.9 gr/dl y reticulocitos en 0.6%. El estudio de médula ósea arrojó como resultado eritroblastopenia. El paciente recibió

transfusión de paquete globular, corticoides a dosis de 1 mg/kg y ácido fólico. El control del hematocrito, un mes después, se mantuvo estable alrededor de 33%. La evaluación oftalmológica evidenció Leucocoria. Fue evaluado en Endocrinología y Urología por genitales ambiguos y micropene. El Servicio de Genética corroboró el diagnóstico planteado (Fig 2). El niño presentaba retardo de lenguaje.



Figura 2. Paciente al año y dos meses donde se muestra **a.** Leucocoria y **b.** Genitales ambiguos.

DISCUSIÓN

El Síndrome Abléfaron-Macrostomía o Síndrome de McCarty es un síndrome raro caracterizado por cabellos finos y escasos abléfaron, cejas y pestañas ausentes, macrostomía debido a errores en la fusión de la boca, microdoncia total o parcial, hipotriquia o atriquia, orejas de implantación baja, ictiosis lamelar, pezones hipoplásicos, ambigüedad sexual, criptorquidia, sinfalangia, hernia umbilical o ventral, alteración del habla, retraso mental moderado o ligero e hipoplasia malar. También puede ir acompañado de alas nasales estrechas, nariz ancha, puente nasal deprimido, anomalías en la estructura de las orejas, conducto auditivo externo atrésico o ausente, opacidad de la córnea debido a exposición prematura, nistagmo, hipertelorismo o telecanto, dientes de erupción precoz o neonatales, labios estrechos, atrofia o exceso de piel, cara arrugada con envejecimiento prematuro, metabolismo anormal de los aminoácidos, dificultades alimentarias, talla pequeña y microcefalia ^(1, 4, 5).

Dentro del diagnóstico diferencial se tiene que considerar el Síndrome Barber-Say. Hay autores que han propuesto que el Síndrome Abléfaron-

Macrostomía y el Síndrome Barber Say se tratan de uno solo, pues comparten signos comunes como la macrostomía, anomalías de oreja y nariz, pezones hipoplásicos, ausencia de párpados y pestañas y exceso de piel ⁽¹⁷⁾. Sin embargo es importante resaltar que mientras en el Síndrome Abléfaron-Macrostomía se observa una marcada hipotriquia o atriquia en el Síndrome Barber-Say lo más común es encontrar hipertriosis. Además en el Síndrome Barber-Say el ectropion se presenta con más frecuencia mientras que los genitales ambiguos son más comunes en el Síndrome Abléfaron-Macrostomía ^(7,10).

El Síndrome Queratitis-Ictiosis-Sordera (KID) fue sugerido debido a algunos signos compartidos tales como ausencia de pestañas y cejas, opacidad de la córnea por defectos en el epitelio corneal ⁽¹⁴⁾, criptorquidia e ictiosis lamelar. No obstante este síndrome tiene una variabilidad clínica muy amplia, observándose, sordera neurosensorial, triquiasis, eritroderma, fotofobia, uñas distróficas, inmunodeficiencia y contractura de articulaciones ⁽¹⁾. Es autosómico dominante y puede ser causado por mutación heterocigota en el gen de la conexina 26 GJB2 MIM 121011, locus 13q11-12⁽⁸⁾.

Finalmente también se considera, el Síndrome Abléfaron-Ictiosis debido al abléfaron, la opacidad corneal, los defectos del cuero cabelludo, ictiosis y la piel en exceso, sin embargo sólo se ha reportado un caso de este síndrome, y lo más llamativo son las orejas peludas ^(1,11). Por lo tanto, el diagnóstico más probable es el de Síndrome Abléfaron-Macrostromia como podemos notar en la Tabla 2.

En el Síndrome de Abléfaron-Macrostromia, la mayoría de casos reportados indican un tipo de

herencia autosómica recesiva; sin embargo, Cruz y col., (1995) como Ferraz y col., (2000) describieron dos niñas cuyas manifestaciones incluían acortamiento severo de los párpados, macrostromia, orejas pequeñas, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, ausencia de pezones y de lanugo. El padre presentaba anomalías menores en párpados, cejas y orejas por lo cual los autores sugirieron un patrón de herencia autosómica dominante con diferentes grados de expresividad ^(2,14,16).

Tabla 2. Diagnostico Diferencial

Paciente	Abléfaron Macrostromia	Abléfaron Ictiosis	Barber Say	KID
Abléfaron	X	X	X	
Atriquia	X	X		X
Pestañas ausentes	X		X	X
Cejas ausentes	X		X	X
Opacidad corneal	X	X	X	X
Telecanto	X		X	
Nistagmo	X			
Macrostromia	X		X	
Labios estrechos	X		X	
Dientes neonatales	X		X	
Alas nasales hipoplásicas	X		X	
Nariz ancha	X		X	
Puente nasal deprimido	X		X	
Anomalías del helix de la oreja izquierda	X			
Ictiosis lamelar	X	X		X
Piel laxa	X	X	X	
Pezones hipoplásicos	X		X	
Ambigüedad sexual	X			
Criptorquidia	X			X

Aún no está definida la etiología y fisiopatología, pero algunos autores sugieren que se trata de una enfermedad alélica - dos mutaciones distintas de un mismo gen que producen cuadros clínicos diferentes- con el Síndrome Fraser o Síndrome del Criptoftalmos-Sindactilia MIM 219000. En este síndrome se ha mapeado el gen FRAS1 en el locus 13q13.3 ^(2,10), y en razón de los hallazgos de Cavalcanti y col., (2007), donde de los dos

hermanos reportados, uno fue fenotípicamente portador del Síndrome Abléfaron-Macrostromia mientras que el otro tenía Síndrome Fraser. Ambos fueron homocigotos para la mutación FRAS1 y los autores sugieren que el Síndrome Abléfaron-Macrostromia puede estar en el espectro fenotípico de Síndrome Fraser ⁽²⁾. También se han reportado casos de Abléfaron-Macrostromia relacionados con anomalías del cromosoma 18q. Pellegrino y

col., reportaron un caso muy convincente con un rearreglo cromosómico complejo, correspondiente a una delección 18q3->ter y una inversión del 18q12.3->18q21.2⁽⁶⁾. Debido a la similitud del cuadro clínico, se ha postulado que pudiera tratarse de una mutación en el gen responsable del Síndrome Barber Say ^(9,12), el cual todavía no ha sido identificado.

COMENTARIO

El paciente estudiado comparte muchas características con el Síndrome Abléfaron-Macrostomía, (Ver Tabla 1 y 2) de tal manera que reúne los criterios para catalogarlo como tal y se suma a los pocos casos reportados en la literatura y es el único reportado en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winter R. y Baraitser M.: Oxford Medical Databases: London Dysmorphology Database. Polyherdron Software Ltd 2011.
2. Cavalcanti DP, Matejas V, Luquetti D, Mello MF, Zenker M: Fraser and Ablepharon macrostomia phenotypes: concurrence in one family and association with mutated FRAS1. *Am J Med Genet A*. 2007; 143(3):241-7.
3. Ferraz VE, Melo DG, Hansing SE, Cruz AA, Pina-Neto JM: Ablepharon-macrostomia syndrome: first report of familial occurrence. *Am J Med Genet*. 2000; 94(4):281-3.
4. Jackson IT, Shaw KE, del Pinal Matorras F: A new feature of the ablepharon macrostomia syndrome: zygomatic arch absence. *Br J Plast Surg*. 1988; 41(4):410-6.
5. Hornblass A, Reifler DM: Ablepharon macrostomia syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1985; 99(5):552-6.
6. Pellegrino JE, Schnur RE, Boghosian-Sell L, Strathdee G, Overhauser J, Spinner NB, Stump T, Grace K, Zackai EH: Ablepharon macrostomia syndrome with associated cutis laxa: possible localization to 18q. *Hum Genet*. 1996; 97(4):532-6.
7. Stevens, C. A.; Sargent, L. A. :Ablepharon-macrostomia syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 2002; 107: 30-37.
8. Richard, G.; Rouan, F.; Willoughby, C. E.; Brown, N.; Chung, P.; Ryyanen, M.; Jabs, E. W.; Bale, S. J.; DiGiovanna, J. J.; Uitto, J.; Russell, L. : Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. 2002; 70: 1341-1348.
9. Mazzanti L, Bergamaschi R, Neri I, Perri A, Patrizi A, Cacciari E, Forabosco A.: Barber-Say Syndrome: report of a new case. *Am J Med Genet*. 1998; 78(2):188-91.
10. Brancati, F.; Mingarelli, R.; Sarkozy, A.; Dallapiccola, B. :Ablepharon-macrostomia syndrome in a 46-year-old woman. *Am. J. Med. Genet*. 127A: 96-98, 2004.
11. David, A.; Gordeeff, A.; Badoual, J.; Delaire, J. : Macrostomia, ectropion, atrophic skin, hypertrichosis: another observation. *Am. J. Med. Genet*. 39: 112-115, 1991.
12. Hornblass, A.; Reifler, D. M.: Ablepharon macrostomia syndrome. *Am. J. Ophthalm*. 99: 552-556, 1985.
13. McCarthy, G. T.; West, C. M: Ablepharon (sic) macrostomia syndrome. *Dev. Med. Child Neurol*. 19: 659-672, 1977.
14. Cruz, A. A. V.; Guimaraes, F. C.; Obeid, H. N.; Ferraz, V. E. F.; Noce, T. R.; Martinez, F. E.: Congenital shortening of the anterior lamella of all eyelids: the so-called ablepharon macrostomia syndrome. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg*. 11: 284-287, 1995.
15. Kallish S, McDonald-McGinn DM, van Haelst MM, Bartlett SP, Katowitz JA, Zackai EH. Ablepharon-Macrostomia syndrome--extension of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2011 Dec;155A(12):3060-2.
16. Rohena L, Kuehn D, Marchegiani S, Higginson JD. Evidence for autosomal dominant inheritance of ablepharon-macrostomia syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Apr;155A(4):850-4. doi: 10.1002/ajmg.a.33900. Epub 2011 Mar 15.
17. Haensel J, Kohlschmidt N, Pitz S, Keilmann A, Zenker M, Ullmann R, Haaf T, Bartsch O. Case report supporting that the Barber-Say and ablepharon macrostomia syndromes could represent one disorder. *Am J Med Genet A*. 2009 Oct;149A(10):2236-40.

Correspondencia Miguel Chávez Pastor
josue1986@gmail.com
miguel.chavez@upch.pe

Recibido: 13.05.2012

Admitido: 19.05.2012