

Trabajo Fin de Grado

ECTRODACTILIA

Ectrodactyly



MARÍA JOSÉ ARCHE BANZO

Directora: Ana Isabel Cisneros Gimeno

Codirector: Ricardo Savirón

Cornudella

Dpto. de Anatomía y Embriología Humanas

6º de Grado en Medicina

Universidad de Zaragoza

Curso 2015-2016

Agradecimientos

A mis padres, por ser mi fuente de pasión por la Medicina desde que tengo recuerdos y firmes correctores de mis errores, académicos y no académicos. Por las interminables sesiones clínicas a la hora de comer. Por creer en mí y empujarme hacia delante cuando pensaba que se me habían acabado las fuerzas, y por ayudarme a conseguir el sueño de mi vida.

A Blanca y Paloma, fieles compañeras de vida, de diversión y de lágrimas, que siempre han estado a mi lado, y no sólo en los momentos difíciles, también en los fáciles, en los que lo importante es reír y disfrutar.

A Ana, por haber sido desde el principio mucho más que una profesora, para mí y para Fran. Gracias por habernos querido y ayudado tanto y tan bien.

A tí, que me has mostrado la fuerza que es capaz de generar una persona en los momentos más difíciles, que nunca te rindes y consigues hacer de mí la mejor persona que puedo llegar a ser.

“La felicidad se puede hallar hasta en los más oscuros momentos, si somos capaces de usar bien la luz”.

(J. K. Rowling)

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------------------------|----|
| • Resumen | 4 |
| • Abstract | 5 |
| • Introducción | 6 |
| • Historia de la Ectrodactilia | 7 |
| • Desarrollo embriológico de las extremidades | 8 |
| ○ Etapas iniciales del desarrollo de las extremidades | 8 |
| ○ Etapas finales del desarrollo de las extremidades | 10 |
| ○ Anomalías del desarrollo de las extremidades | 10 |
| • Exploración ecográfica de las manos fetales | 11 |
| ○ Hallazgos normales en ecografía | 11 |
| ○ Hallazgos patológicos en ecografía | 12 |
| • Ectrodactilia y genética | 15 |
| • Síndrome SHFM o Ectrodactilia aislada | 15 |
| • EEC | 18 |
| ○ Diagnóstico ecográfico de EEC | 20 |
| ○ Genética y EEC | 21 |
| • Curiosidades | 23 |
| • Casos clínicos | 24 |
| ○ Caso 1 | 24 |
| ○ Caso 2 | 25 |
| • Bibliografía | 27 |

RESUMEN

La ectrodactilia es una rara malformación congénita, caracterizada por un defecto central en manos y pies con forma de “V” profunda, consecuencia de la deficiencia o ausencia de los radios centrales de las extremidades.

La ectrodactilia es una manifestación genética y clínicamente heterogénea, que se presenta de forma aislada o en combinación con otras malformaciones y/o síndromes, tales como la ectrodactilia aislada autosómica dominante o SHFM (*Split Hand-Foot Malformation*) o, la forma más frecuente y conocida, el síndrome de Ectrodactilia, Displasia Ectodérmica y labio/paladar leporino (EEC). Se puede asociar también a displasia ungueal, anomalías de la piel y del conducto lagrimal, entre otras. Se ha descrito con patrón autosómico dominante.

El término “Ectrodactilia” data de 1832, cuando San Hilario lo utilizó para describir una mano constituida por sólo dos dedos.

Las anomalías de la mano son difíciles de diagnosticar y con frecuencia se pasan por alto durante las ecografías prenatales. El espectro de malformaciones de la mano es muy amplio, y pueden estar aisladas o asociadas a otras malformaciones o alteraciones del cariotipo. El descubrimiento de estas anomalías ayuda a estrechar el cerco en el diagnóstico diferencial, ya que algunas malformaciones son altamente sugestivas de un diagnóstico sindrómico específico. Así pues, el examen sistemático de las extremidades fetales puede guiarnos en el diagnóstico y manejo de muchas condiciones asociadas.

Tanto en el caso de la ectrodactilia aislada como en los complejos sindrómicos que tienen la ectrodactilia entre sus alteraciones definitorias, como el Síndrome EEC, han tomado protagonismo las mutaciones del gen p63 (gen supresor de tumores relacionados con el ectodermo y mesodermo embrionarios), ubicado en el cromosoma 3, y causante de la gran mayoría de casos de ectrodactilia en el mundo.

El enfoque terapéutico de la ectrodactilia debe ser multidisciplinario. En los casos de ectrodactilia asociada a otras malformaciones, la prioridad debe ser la corrección quirúrgica de los defectos que ocasionan déficit funcional, como los problemas de fonación y audición debidos al paladar leporino, o los problemas de la marcha o la manipulación de objetos debido a la ectrodactilia.

Palabras clave: ectrodactilia, recién nacido, discapacidad, Karsch-Neugebauer, sindactilia, transmisión autosómico dominante, EEC, SHFM, exploración ecográfica, manos hendidas, embriología, desarrollo extremidades.

ABSTRACT

Ectrodactyly is a rare congenital malformation characterized by a central defect in hands and feet, shaped deep "V", a result of the deficiency or absence of the central limb rays. Is a genetically and clinically heterogeneous manifestation, that can occur isolated or in combination with other malformations or syndromes, such as isolated autosomal dominant pattern ectrodactyly or SHFM (Split Hand-Foot Malformation) or, the most frequent and known, Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia and cleft lip / cleft palate syndrome (EEC syndrome). It can also be associated with nail dysplasia, skin and tear duct abnormalities, among others. Almost all the cases which have been reported, were described as autosomal dominant pattern.

The concept "Ectrodactyly" dates from 1832, when Saint Hilary used it to describe a hand composed of just two fingers.

Fetal hand anomalies are difficult to diagnose and often overlooked during prenatal sonographic exploration. The spectrum of hand malformations is broad, and they may be isolated or associated with other malformations or karyotype alterations. The finding of these anomalies helps the differential diagnosis, since some malformations are highly suggestive of specific syndromes. Thus the systematic examination of fetal limbs can lead us in the diagnosis and management of many associated conditions.

The vast majority of ectrodactyly cases in the world are caused by mutations in the p63 gene (embryonic ectoderm and mesoderm tumor suppressor gene), located on chromosome 3, both isolated ectrodactyly and in syndromic complexes which are defined by ectrodactyly as their main sing.

The therapeutic approach must be multidisciplinary. In cases of ectrodactyly associated with other malformations, the priority must be the surgical correction of defects that cause functional deficiencies, such as speech and hearing problems due to cleft palate, or gait or manipulation of objects problems due to ectrodactyly.

Key words: ectrodactyly, newborn, disability, Karsch-Neugebauer, syndactyly, autosomal dominant pattern, EEC, SHFM, sonographic exploration, cleft hands, embryology, limb growth.

INTRODUCCIÓN

La ectrodactilia o mano hendida o dividida (conocida comúnmente como “mano en pinza de langosta”) es una malformación congénita rara, caracterizada por un defecto central en las extremidades con forma de V profunda, y que resulta de la deficiencia longitudinal de los radios centrales de la mano (imagen 1).¹



Imagen 1: Ectrodactilia de pies y manos, respectivamente. Evidente ausencia de los radios centrales y hendidura central con forma de “V” profunda.

El espectro de la ectrodactilia abarca desde la agenesia de un dígito a la existencia de dicha hendidura central. Se puede asociar a sindactilia, aplasia, o hipoplasia de las falanges y metacarpianos residuales, y se pueden afectar tanto las manos como los pies, lo que le confiere a esta malformación una severidad muy variable.¹

La ectrodactilia es una manifestación clínica y genéticamente heterogénea, pudiendo presentarse de forma aislada, como la Ectrodactilia aislada autosómica dominante o SHFM (*Split Hand-Foot Malformation*), o en combinación con otras malformaciones y/o síndromes (genéticos y no genéticos), como el Síndrome EEC (acrónimo en inglés de Ectrodactilia, Displasia Ectodérmica y labio/paladar leporino). Las malformaciones sistémicas que con más frecuencia se asocian a ectrodactilia son las del sistema genitourinario, craneofacial y las de otras estructuras ectodérmicas. Los casos no sindromáticos, pueden deberse a uso de fármacos, tales como warfarina o anticomiciales (como fenitoína o ácido valproico) durante la gestación.

En el caso del Síndrome EEC, además de los 3 rasgos cardinales que lo definen, pueden presentarse otras alteraciones, tales como anomalías del ojo y el conducto lacrimal, hipoplasia de una hemicara, anomalías auriculares, talla baja, anomalías genitourinarias, múltiples nevus o anomalías del sistema nervioso central (pérdidas auditivas o retraso mental). McNab, médico perteneciente una familia con múltiples individuos afectos del Síndrome EEC, encontró la ausencia congénita del estribo y parte del yunque y el martillo en uno de los miembros de su familia, el cual padeció una pérdida de audición de tipo transmisivo, además de las características básicas de este síndrome.^{2, 8}

La ectrodactilia aislada muestra un patrón de herencia autosómica dominante, con penetración casi completa, pero también están descritas la herencia autosómica recesiva y la herencia ligada al cromosoma X. Por estos motivos, la expresividad de esta alteración genética suele ser muy variable, presentándose fenotipos muy diferentes en una misma familia.

El diagnóstico diferencial de la ectrodactilia aislada incluye anomalías de las manos y los pies, como la braquidactilia o el Síndrome de Sinóstosis Múltiple, así como síndromes que manifiestan manos y pies hendidos asociados a otras malformaciones, tales como el Síndrome EEC, que también posee un patrón de herencia autosómico dominante. Otros síndromes que incluyen esta deformidad son la Ectrodactilia con pulgar de tres falanges, Ectrodactilia con polidactilia central, Síndrome de Fontaine (síndrome acrorenal y disostosis madibulofacial), Síndrome de Karsch-Neugebauer (ectrodactilia con nistagmo congénito), Síndrome lacrimo-auriculo-dento-digital, Ectrodactilia con displasia ectodérmica, y Síndrome acro-dermato-ungueal-lacrimal-dental o Síndrome ADULT (acrónimo en inglés de *acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth*).^{3,5}

El examen completo de las manos fetales en el periodo prenatal es esencial. Puede ser un marcador temprano de muchos síndromes, e incluso de aneuploidías fetales.⁴

HISTORIA DE LA ECTRODACTILIA

Lo que en la comunidad científica se conoce como *Split Hand-Foot Malformation*, ha sido descrito con muchos términos, tales como ectrodactilia, mano partida, afalangia parcial terminal, oligodactilia, oligodactilia central, deficiencia de los ejes centrales o malformación “en pinza de cangrejo o de langosta”. Uno de los términos usados con más frecuencia data de 1832, cuando San Hilario usó el término “Ectrodactilia” para describir una mano constituida por sólo dos dedos. Su asociación con SHFM ha persistido en la literatura científica y aún hoy se usa para describir este síndrome.^{2,23}

El término ectrodactilia deriva del griego, de los vocablos *ektroma* (aborted) y *dactylos* (dedos). Es un concepto poco específico, utilizado para describir la pérdida de los dedos, y se refiere solamente a la ausencia del eje central de la extremidad. Aunque anteriormente este síndrome era denominado como una *deformidad*, Palmer sugirió en 1994, muy apropiadamente, utilizar el término de *malformación*.^{2,5}

La literatura científica ha revelado la presencia de SHFM en la antigüedad. En 1770, Hartsinck, director de la Compañía del Este de la India, describió una tribu de la Guinea Holandesa llamada Touvinga, cuyos miembros tenían sólo 2 dedos alargados en cada mano y 2 pulgares alargados en cada pie, asemejándose sus extremidades a las pinzas de los cangrejos. Hartsinck fue el primero en asociar el término “pinza” al síndrome SHFM, y en sugerir que esta condición tenía un componente hereditario.^{2,12}



Imagen 2: Sello peruano del año 2002. Parte de la exhibición de las Tumbas Reales de Sipán, descubiertas cerca de la ciudad peruana de Chiclayo, que datan del año 400 a.C. Esta imagen precolombina muestra un “hombre-cangrejo”. Podemos deducir que en estas antiguas civilizaciones se habían observado personas cuyas extremidades carecían de los radios centrales, lo que les confería esta imagen de “pinzas de cangrejo”. Al igual que en otras civilizaciones antiguas, las personas que nacían con defectos congénitos llamativos, eran considerados “creaciones especiales”, por lo que eran adorados o sacrificados.⁵

En 1994, el Comité de Nomenclatura del Genoma Humano, determinó que el síndrome Split Hand-Foot Malformation debía simbolizarse con las siglas SHFM.^{5, 12}

El síndrome Ectrodactilia, displasia Ectodérmica y labio/paladar leporino (EEC) fue descrito por primera vez por Cockayne en 1936, pero el acrónimo fue acuñado por Rudiger en 1970.^{2, 22}

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LAS EXTREMIDADES

Etapas iniciales del desarrollo de las extremidades

La formación de las extremidades comienza con la activación de un grupo de células mesenquimatosas en el mesodermo lateral. Los esbozos de las extremidades aparecen, como elevaciones de la pared corporal ventrolateral, en la profundidad de una banda gruesa de ectodermo en los días 26 y 27 de gestación para las extremidades superiores, y entre 1 y 2 días después para extremidades inferiores. Inicialmente, las extremidades estarán formadas por un núcleo mesenquimal central y el ectodermo que lo rodea. Estos esbozos de las extremidades se alargarán a expensas de la proliferación del tejido mesenquimal central.

En el extremo de cada esbozo, el ectodermo presenta un engrosamiento que forma una Cresta Ectodérmica Apical (CEA), que ejerce influencia en el mesodermo adyacente de la extremidad para inducir su crecimiento y desarrollo en dirección proximal-distal (Imagen 3).⁶

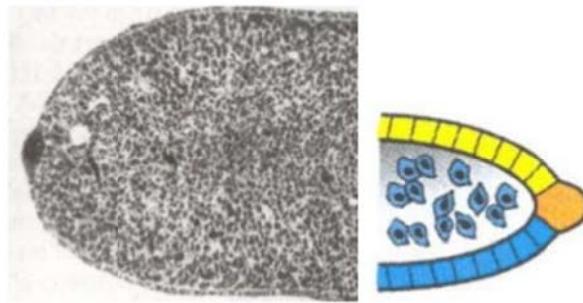


Imagen 3: Corte longitudinal del esbozo de la extremidad que muestra una parte central de mesénquima cubierta por una capa de ectodermo que se va engrosando, al llegar al extremo distal del miembro, para formar la CEA.

Las células mesenquimatosas se agrupan en el borde posterior del esbozo formando la Zona de Actividad Polarizante. Los factores de crecimiento fibroblásticos de la CEA activan esta Zona Polarizante, lo que dará lugar a la formación de la extremidad en el eje anteroposterior. La CEA también se mantiene activa gracias a sus propias señales inductoras.

Los extremos distales de los esbozos de la extremidad se aplatan en láminas con forma de pala para formar la mano y el pie. Hacia el final de la 6^a semana de gestación, las láminas de la mano se condensan para formar los radios digitales, dando lugar al modelo de los dedos de la mano. En el extremo de cada radio digital, una porción de la CEA induce el desarrollo de los rudimentos mesenquimatosos de las falanges. Todo este proceso se repite sobre la 7^a semana de gestación para formar el modelo de los dedos del pie (Imagen 4).⁶

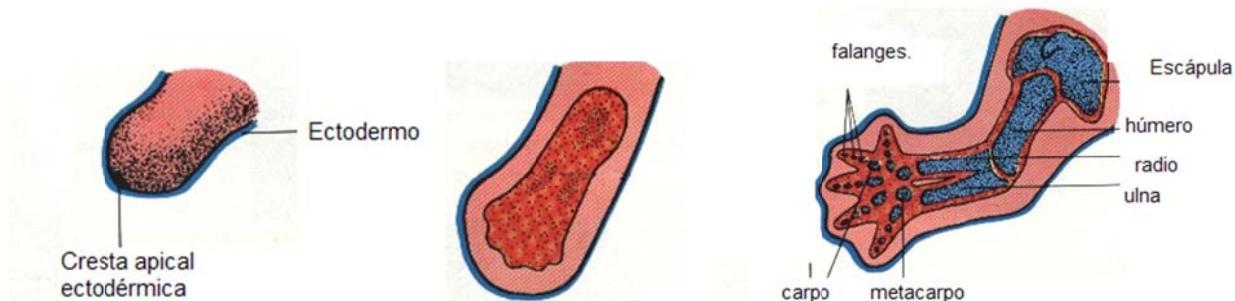


Imagen 4: Esquema del desarrollo de la extremidad superior: primero, la aparición de la CEA; después la prolongación del tejido mesenquimal y por último, la formación de la pala distal que dará lugar a la mano.

Poco después, la muerte celular programada (apoptosis) es la responsable de la desaparición de tejido en las regiones de interdigitales, dando lugar a dedos separados (Imagen 5). El bloqueo de este fenómeno provocaría sindactilias (fusión de los dedos de las manos o los pies).^{6, 13}



Imagen 5: Apoptosis del tejido interdigital, que da lugar a la separación de los dedos.

Etapas finales del desarrollo de las extremidades

Mientras las extremidades se alargan, se forman modelos mesenquimatosos de los huesos mediante agregaciones celulares. Los centros de condrificación aparecen en la 5^a semana, y hacia el final de la 6^a, todo el esqueleto de la extremidad es cartilaginoso.

La osteogenia de los huesos largos comienza en la 7^a semana a partir de centros de osificación primarios, ubicados en el espesor de los huesos largos. Estos centros de osificación están presentes en todos los huesos largos hacia la 12^a semana de gestación.

Desde las regiones dermomiotomas de los somitas, migran también las células precursoras miógenas, que darán lugar a la musculatura de las extremidades. El mesénquima presente en el esbozo de la extremidad da lugar también a ligamentos y vasos sanguíneos. Durante esta fase final del desarrollo de las extremidades del embrión, también aparece la inervación cutánea de las extremidades.⁶

Anomalías en el desarrollo de las extremidades

Las anomalías leves de las extremidades son relativamente frecuentes, y en general pueden corregirse mediante cirugía. Aún con todo, pueden ser indicadores de defectos más graves o formar parte de un grupo definido de defectos congénitos.

El periodo crítico del desarrollo de la extremidad va desde el día 24 al 36 tras la fecundación.

Hay dos tipos principales de anomalías en la extemidad: la amelia (o ausencia de extremidad) o la meromelia o focomelia (ausencia de parte de una extremidad).

La detención o alteración del crecimiento o la diferenciación de las extremidades durante la 5^a semana gestacional, provoca distintos tipos de meromelia. Igual que otras anomalías congénitas, los defectos de las extremidades están causados por:

- Factores genéticos, como cromosomopatías (p. ej: trisomía 18).
- Mutaciones genéticas, como en el caso de la ectrodactilia.
- Factores ambientales, como en las amelias y meromelias por consumo de talidomida en el primer trimestre.

- Interrupción de la irrigación o isquemia de los miembros, frecuentemente asociados a oligohidramnios y falta de espacio para el embrión en el vientre materno.

En el caso de la ectrodactilia, el principal mecanismo patogénico es, probablemente, un error en la CEA medial durante el desarrollo del primordio de la extremidad.^{2, 5, 6, 15}

EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA DE LAS MANOS FETALES

Hallazgos normales en ecografía

El mejor momento para el examen ecográfico de las manos fetales es desde el final del primer trimestre de gestación a la primera mitad del segundo trimestre. Durante este periodo de tiempo, el feto se mueve y tiene espacio suficiente para hacerlo con cierta libertad. Además, en este momento, las manos se encuentran abiertas (con los dedos en extensión) con más frecuencia que en etapas posteriores del embarazo. La ecografía 3D no es necesaria ni obligatoria en la exploración habitual, pero puede ser útil para representar mejor las características morfológicas de los defectos y la relación espacial entre los diversos segmentos anatómicos, o para mostrar las anomalías más claramente y facilitar su explicación a los futuros padres.^{4, 7, 9}

Es posible visualizar las manos en cuanto los huesos largos comienzan a osificarse. La osificación de húmero, radio, cúbito y falanges comienza sobre la 11^a semana después de la FUR (fecha de última regla), y la de los metacarpianos en la 12^a semana (Imagen 7). La osificación de los huesos del carpo ocurre tras el nacimiento.⁴



Imagen 6: Ecografía de manos fetales normales en las semanas 18 y 25 de gestación, respectivamente.

Para que se pueda considerar normal el examen ecográfico de las manos fetales, se deben identificar las siguientes estructuras anatómicas, y su presencia, número, tamaño, morfología, posición y relación entre ellos debe ser definida con claridad:^{1, 2, 4, 18}

- Carpo sin osificar (hipoecogénico).
- 5 huesos metacarpianos cilíndricos e hiperecogénicos.

- 5 dedos independientes de diferentes longitudes con 3 falanges osificadas (2 para el dedo pulgar).
- Radio, cúbito y húmero únicos y de morfología y tamaño normales.

La mano y muñeca fetales se encuentran ligeramente flexionadas en condiciones normales, mientras que la mano está cerrada en reposo. Se deben observar durante el examen tanto la flexión como la extensión de los dedos. El ángulo que forman el eje del antebrazo y la mano es, generalmente, neutral. Es anormal para cualquier articulación tener una posición fija, no sólo por las consecuencias funcionales que se pueden traducir de esa posición, si no porque las posiciones fijas de las articulaciones se asocian, con frecuencia, a algunas alteraciones del cariotipo. Por último, y si es posible, se deben examinar las dos manos en el plano longitudinal y axial.

Cualquier defecto congénito con expresión fenotípica condiciona un efecto psicológico importante, no sólo en el individuo que lo padece, sino también en los padres, y éste puede ser de tal magnitud que condicione rechazo del recién nacido. Por este motivo, el diagnóstico temprano, y preferiblemente durante la gestación, logra una mejor adaptación de los padres a la condición del neonato, a la vez que les proporciona tiempo para entender su enfermedad y les documenta sobre las alternativas terapéuticas y de rehabilitación de las que podrá beneficiarse recién nacido.^{3,7}

Hallazgos patológicos en la exploración ecográfica de las manos fetales

Las anomalías de la mano son difíciles de diagnosticar y con frecuencia, tal y como ocurre con la mayoría de las disostosis esqueléticas, se pasan por alto durante las ecografías rutinarias prenatales. El espectro de malformaciones varía desde deformidades sutiles de las falanges distales, prácticamente indetectables en el útero materno, hasta anomalías muy severas, como la mano zamba o la ausencia completa de una extremidad.¹

Las malformaciones de la mano se pueden clasificar de acuerdo a la anomalía predominante. Existen varios sistemas de clasificación de las malformaciones de las extremidades superiores, que tienen como base la anatomía, embriología, genética y teratología. Los sistemas de clasificación tienen fines diagnósticos y pronósticos.

Ecográficamente y durante la gestación, las malformaciones de la mano fetal se clasifican de la siguiente manera:^{1,2}

- Anomalías de la alineación (tabla 1): puño cerrado, camptodactilia (limitación de la extensión de las articulaciones interfalangicas en uno ó más dedos), clinodactilia (desviación de uno ó más dedos en el plano transverso), hipocinesia, mano zamba, focomelia.
- Dedo pulgar anormal.
- Tamaño anormal: macrodactilia, mano en tridente.
- Anomalías de la ecogenicidad: calcificaciones anormales.

- Número anormal de dedos: polidactilia (aumento del número de dedos), sindactilia (presencia de tejido interdigital con ausencia de separación entre los dedos), ectrodactilia.
- Alteraciones isquémicas por constricción de bandas amnióticas.

Estas alteraciones de la mano, morfológicas y funcionales, pueden estar aisladas o, lo que es más frecuente, asociadas a otras malformaciones (esqueléticas y no esqueléticas), displasias o alteraciones del cariotipo. La clasificación y caracterización de las anomalías ayuda a estrechar el cerco en el diagnóstico diferencial, ya que algunas malformaciones son altamente sugestivas de un diagnóstico sindrómico específico. Por ejemplo, en los casos de mano zamba radial, las pruebas complementarias y específicas de esta patología son obligatorias, y deberían incluir un conteo completo de células sanguíneas fetales para excluir el Síndrome de Trombocitopenia y Ausencia de Radio.³ Habitualmente, la detección de malformaciones fetales garantiza el completo seguimiento de la gestación, incluyendo exámenes ecográficos y cardiológicos fetales, así como el asesoramiento genético para determinar si la investigación exhaustiva de la historia clínica familiar y el análisis de cariotipo son necesarios.

Por estos motivos, las anomalías de la mano tienen implicaciones diagnósticas y pronósticas importantes, así como consecuencias funcionales muy variables.^{3, 15}

Las alteraciones en la formación y desarrollo de las manos fetales suelen descubrirse de manera casual durante una ecografía rutinaria, pero en el caso de detectar previamente una anomalía mayor (Crecimiento Intrauterino Retardado, acortamiento significativo de los huesos largos, tórax anormalmente pequeño, craneoestenosis...), el ecografista las buscará activamente. En estas circunstancias, el descubrimiento de anomalías en las manos fetales puede ayudar a estrechar el espectro de diagnósticos diferenciales. Algunas anomalías de la mano son suficientemente específicas como para establecer un diagnóstico definitivo: la presencia de una mano “en dedo de autoestopista” es altamente sugestiva de Displasia Distrófica; así como una mano “en puño cerrado” es sugestiva de Trisomía 18; y una “mano en tridente” sugeriría una variante severa de Osteocondrodisplasia. Por último, en aquellos casos en los que se conozca una historia familiar de anomalías de las manos o la exposición a un teratógeno conocido, se realizará una exploración ecográfica dirigida.^{1, 2, 4, 13}

Si se detecta una anomalía en la mano fetal, la paciente deberá ser referida a una unidad especializada en el diagnóstico y manejo de malformaciones fetales y síndromes genéticos. Es necesario un diagnóstico fetal completo incluyendo, como mínimo, una exploración cardiológica y ecográfica general para determinar la presencia o ausencia de anomalías asociadas. En algunas ocasiones, hay que realizar una ecografía focalizada de las manos para diagnosticar con más precisión las anomalías subyacentes.

| ANOMALÍAS EN LA ALINEACIÓN DE LAS MANOS FETALES | |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hallazgo ecográfico | Condición o síndrome asociado |
| Mano cerrada o en puño | Trisomía 18, FADS (<i>fetal akinesia deformation sequence</i>). |
| Camptodactilia | Trisomías 18, 13, 15, FADS. |
| Clinodactilia | Trisomía 21. |
| Mano en garrote | Aneuploidias, Anemia de Fanconi, Síndrome de Aase, Síndrome de Holt-Oram, asociación VACTERAL (anomalías vertebrales, anales , cardiacas , traqueales, esofágicas , renales y de las extremidades <i>-limb-</i>). |
| Focomelia | Esporádico, uso de Talidomida, Síndrome de Roberts, Síndrome de Grebe. |

Tabla 1: Anomalías en la alineación de las manos fetales y su asociación a condiciones aisladas o a complejos sindrómicos (imagen 6).

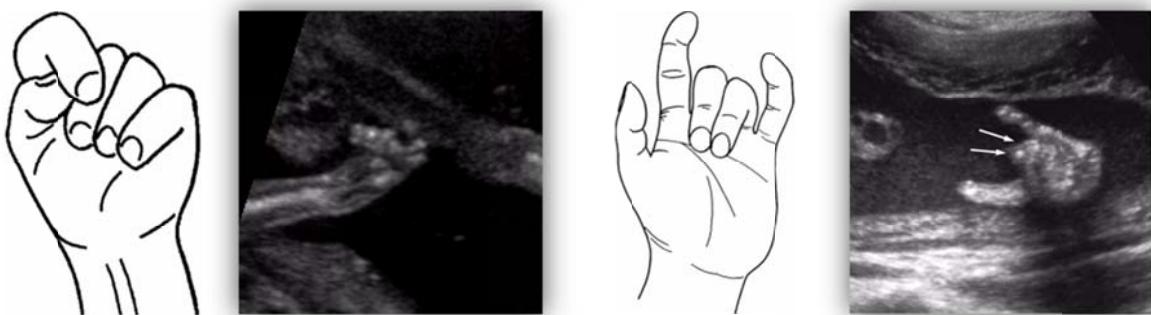


Imagen 7: Esquemas y ecografías de mano en puño cerrado y FADS (*fetal akinesia deformation sequence*), respectivamente.

En todos los casos en los que se observen alteraciones del desarrollo y formación de las manos fetales, se recomienda el consenso con cirujanos ortopédicos y plásticos para estimar su pronóstico funcional.

En conclusión, resulta rentable realizar un examen sistemático de las extremidades fetales, ya que el conocimiento de anomalías de las manos puede guiarnos en el diagnóstico y manejo de muchas condiciones asociadas.^{4, 9, 14}

ECTRODACTILIA Y GENÉTICA

La ectrodactilia es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, presente en seis de cada 10,000 nacidos vivos. Dentro del diagnóstico de ectrodactilia se distinguen dos entidades: la malformación limitada a manos y pies, que muestra una penetrancia que oscila entre el 93-98%; o en combinación con otras malformaciones de las extremidades, que con frecuencia muestran un patrón de transmisión muy variable.⁹

Las diferentes combinaciones de displasia ectodérmica, hendiduras orofaciales y malformaciones de las extremidades como características clave, pueden objetivarse en diferentes síndromes: síndrome EEC (ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio/paladar leporino), que es el más frecuente; síndrome de Hay- Wells ó AEC (anquilofaritis, displasia ectodérmica y labio leporino), LMS (síndrome con afectación mamaria y de extremidades), síndrome Acro-dermato-ungueal-lacrimal-dental o síndrome de Rapp-Hodgkin.^{2,8}

El gen p63 es un regulador clave del desarrollo ectodérmico, orofacial y de las extremidades. Como se menciona anteriormente, la displasia ectodérmica es una de las 3 características principales en estos síndromes asociados a ectrodactilia. Por este motivo, en estos pacientes el número de dientes es, con frecuencia, menor al de los individuos sanos, lo que indica que existe una reducción del número de placas dentales en los síndromes asociados a mutaciones de p63. Los dientes también pueden tener malformaciones: forma cónica, o la pobre formación de esmalte, que causará las subsecuentes caries dentales.^{17,20}

SÍNDROME SHFM (*Split Hand-Foot Malformation*) O ECTRODACTILIA AISLADA

El SHFM, también conocido como Síndrome de Karsch-Neugebauer, es uno de los síndromes EEC-like. La ectrodactilia, cuya anomalía clave es la ausencia de los ejes digitales centrales, con la consiguiente hendidura mediana profunda y fusión de algunos de los dedos restantes, puede afectar a las cuatro extremidades, con repercusiones funcionales más graves en las manos.

Se han propuesto varias clasificaciones para el síndrome de SHFM (general, específica, anatómica y genética). La diferenciación entre mano hendida típica o atípica fue descrita por Lange, y ésta es la descripción que se ha mantenido en el tiempo.⁵

La mano hendida atípica (con una incidencia de 1 de cada 150.000 nacimientos) muestra con frecuencia una afectación unilateral y aparece de manera esporádica. Los pies no suelen verse afectados. Clínicamente, existe afectación de los 3 radios centrales de la mano. Los radios no afectados son frecuentemente hipoplásicos, y suele existir una membrana en el lugar de los dedos deficitarios. Se ha propuesto que esta entidad, en

algunos casos, pueda ser consecuencia de una interrupción vascular. En 1993, el Comité de la Federación Internacional de la Sociedad de Cirugía de la Mano recomendó acabar con el término “mano hendida atípica” y utilizar “simbraquidactilia” para identificar esta entidad. Sin embargo, muchos genetistas continúan refiriéndose a ellos como mano hendida atípica.⁵

En la mano hendida típica (cuya incidencia es de 1 de cada 90.000 nacimientos) puede haber afectación bilateral, y los pies también suelen verse afectados (imagen 8). A diferencia de la mano hendida atípica, los pacientes que presentan una mano hendida típica pueden presentar antecedentes familiares de esta entidad. La mano hendida típica ha sido clasificada en dos subtipos: el Tipo I, que consta de la ausencia de los ejes centrales de la mano (incluyendo falanges y metacarpianos), frecuentemente caracterizado por una hendidura profunda central con forma de “V” que divide la mano en dos partes, y hace que la mano se asemeje a la pinza de una langosta; y el Tipo II o monodactilar, que presenta únicamente el 5º dedo y no existe hendidura.^{4, 5}



Imagen 8: Radiografía fetal que muestra ectrodactilia en las cuatro extremidades.

La Clasificación de Anomalías Congénitas, de la Federación Internacional de la Sociedad de Cirugía de la Mano, clasifica la mano hendida en las Anomalías de Categoría I: error en la formación (detención del desarrollo). Sin embargo, está claro que los elementos de la Categoría II (error en la diferenciación/separación de las partes), así como los de la Categoría V (hipoplasia), están frecuentemente asociados. Además, la polidactilia central, clasificada en la Categoría III (duplicación), también puede estar presente.^{5, 8}

En 1990 Blauth y Borisch propusieron una clasificación radiográfica para los defectos de los pies, en la que se diferencian 6 tipos o grados de afectación: el primer y segundo grado, presentan cinco metatarsianos, pero este segundo grado presenta hipoplasia de los metatarsianos. En el tercer grado, sólo están presentes cuatro metatarsianos; en el cuarto, sólo tres metatarsianos; en el quinto, dos metatarsianos; y en el sexto, sólo un metatarsiano (imagen 9).²²

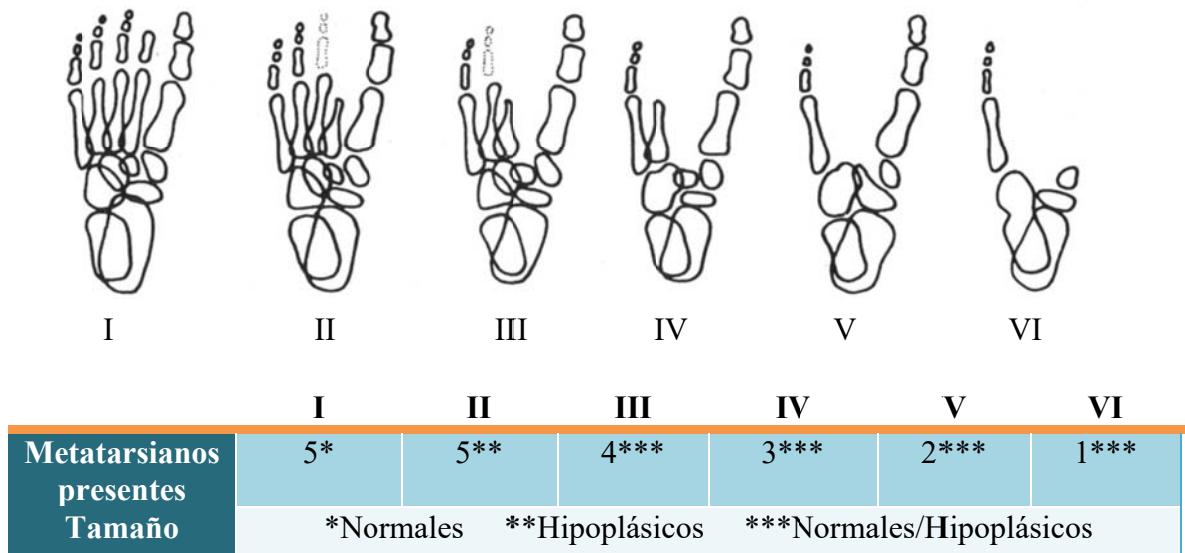


Imagen 9: Clasificación radiológica de Blauth y Borisch de los defectos del pie.

Hasta ahora, se han identificado 5 loci en el genoma humano responsables de esta malformación (tabla 2). La citogenética y los análisis moleculares han proporcionado evidencias de que la anomalía aislada está causada por una alteración en los cromosomas 7 (7q21: SHFM 1), 10 (10q24: SHFM 3) ó 3 (3q27: SHFM 4). El hallazgo del locus causante de SHFM 4 es reciente. Se ha demostrado que esta forma de SHFM es consecuencia de mutaciones en el gen p63, homólogo al gen supresor tumoral TP53. Existe también una forma de la enfermedad con patrón de herencia ligada a X (Xq26: SHFM 2). La heterogeneidad de localización de los genes hace difícil (y cara) la identificación del gen causante, y complica la tarea de consejo genético.^{2, 4, 5, 8, 21, 25}

| Gen | Cromosoma | Locus |
|---------------|-----------|----------------|
| SHFM 1 | 7 | 7q21 |
| SHFM 2 | X | Xq26 |
| SHFM 3 | 10 | 10q24 |
| SHFM 4 | 3 | 3q27 (Gen p63) |
| SHFM 5 | 2 | 2q31 |

Tabla 2: Loci genéticos involucrados en SHFM (*Split Hand Foot Malformation*).

SHFM 4 es una malformación “pura” de las extremidades (ectrodactilia y sindactilia), por lo que no existen displasias ectodérmicas o hendiduras en el área orofacial. Esta malformación está causada por varias mutaciones, las cuales están distribuidas en el gen p63. El resultado es un síndrome puro y no sindrómico de mano en pinza de langosta (imagen 10). SHFM 4 constituye la segunda parte del fenotipo por la mutación de p63. Las manos y pies se encuentran deformados con frecuencia, y poseen una hendidura profunda en la mitad de la palma de la mano o en la planta del pie. La sindactilia, o fusión de los dedos de las manos o de los pies, también puede verse conjuntamente con la ectrodactilia en SHFM 4.^{2, 5, 9}



Imagen 10: Ectrodactilia asociada a sindactilia del primer y segundo dedo de la mano izquierda, en un caso de SHFM 4.⁸

La actuación del gen p63 como regulador clave del desarrollo ectodérmico, orofacial y de las extremidades, se objetivó en 1999 mediante la cría de ratones sin dicho gen, y con el descubrimiento de pacientes humanos con displasia ectodérmica, SHFM y hendiduras orofaciales que portaban mutaciones dominantes en este gen. Además, otra entidad no sindrómica está causada por mutaciones de p63, además de SHFM 4: el labio leporino no sindrómico.^{2, 17}

En ausencia de anomalías que le confieran un pronóstico más complicado, la ectrodactilia aislada (SHFM 4) presenta un pronóstico postnatal excelente. La mayoría de los sujetos afectados presenta un cociente intelectual normal y pueden llevar un estilo de vida sin alteraciones significativas tras la corrección de las anomalías de las extremidades, en caso de que haya gran repercusión funcional de las mismas. De hecho, en la mayor parte de los casos, las intervenciones quirúrgicas no son estrictamente necesarias, puesto que se considera que no existe posibilidad de revertir completamente el déficit funcional de los pacientes. Aún con todo, puede valorarse la cirugía con el objetivo de ayudar al paciente en el ámbito psicosocial.^{2, 4, 5}

EEC

El síndrome de EEC es un síndrome genético caracterizado por displasia ectodérmica (desarrollo de anomalías en estructuras derivadas del ectodermo embrionario), ectrodactilia en manos y/o pies, y labio/paladar leporino. Su incidencia es de aproximadamente 1 de cada 90.000 nacidos vivos.⁸

El síndrome EEC fue descrito por primera vez en 1804 por Eckholdt y Martens, y desde entonces se han reportado alrededor de 200 casos de esta rara enfermedad congénita y se ha publicado un único caso de diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo.⁹

Este síndrome está caracterizado por varias manifestaciones clínicas (tabla 3), que varían significativamente de unos individuos a otros generando diferentes combinaciones. Estas manifestaciones incluyen: múltiples alteraciones de las estructuras derivadas del ectodermo embrionario, tales como anomalías anatómicas o funcionales de las glándulas sudoríparas, pelo fino, escaso y de color claro, distrofia ungueal,

alteraciones dentales, anomalías en los conductos lagrimales y los ojos, hipoplasia facial, aplasia tibial; alteraciones otológicas; talla baja; malformaciones genitourinarias; deterioro del sistema nervioso central, que incluye pérdida de la audición y/o retraso mental; hipopigmentación cutánea difusa y nevus; ectrodactilia (ausencia congénita de uno o más dígitos) asociada o no a sindactilia y clinodactilia; y labio-paladar leporino parcial o completo.^{9, 10, 19, 21}

| CABEZA Y CUELLO | SISTEMA GENITOURINARIO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipoplasia maxilar Hipoplasia malar moderada Hipoacusia Orejas pequeñas Orejas malformadas Iris azul Fotofobia Blefarofimosis Blefaritis Dacriocistitis Anomalías en los conductos lacrimales Cejas y pestañas poco pobladas Labio leporino Paladar leporino Xerostomía Ausencia del conducto de Stenon Agenesias dentales Microdontia Cavidades orofaríngeas | Micropene Criotorquidia Septo tranverso vaginal Agenesia renal Displasia renal Hidronefrosis Megaureter Reflujo vesicoureteral Ureterocele Divertículos vesicales Duplicación del sistema pielocalicial |
| SISTEMA RESPIRATORIO | EXTREMIDADES |
| Atresia de coanas | Sindactilia Ectrodactilia Aplasia tibial |
| TÓRAX | PIEL, PELO Y UÑAS |
| Pezones hipoplásicos | Piel delgada y frágil Hiperqueratosis Distrofias ungueales Pits ungueales Pelo claro Pelo fino y poco abundante Vello púbico poco abundante Vello axilar poco abundante Cejas y pestañas poco pobladas |
| SISTEMA ENDOCRINO | SISTEMA NERVIOSO |
| Déficit de GH Hipogonadismo hipogonadotropo Diabetes insípida central | Retraso mental Holoprosencefalia semilobar |

Tabla 3: Manifestaciones clínicas del síndrome EEC.

En vista de la exuberancia clínica de esta patología, en los casos de diagnóstico prenatal no suele necesitarse una confirmación genética mediante amniocentesis o biopsia corial. Sin embargo, aunque muchos de los casos hasta ahora publicados son esporádicos, esto es sin antecedentes familiares, la detección prenatal de alteraciones cromosómicas específicas de este tipo de síndromes está constituyendo un avance importante para las pacientes afectas que desean tener descendencia. En la actualidad ya se ha utilizado con éxito la detección prenatal de alteraciones del gen p63 en el cromosoma 3, lográndose en consecuencia el nacimiento de niños sanos, hijos de padres afectos del síndrome EEC.⁹

El diagnóstico diferencial de EEC incluye, entre otros, los síndromes de Goltz, Rapp-Hodgkin (displasia ectodérmica asociada a nariz estrecha, labio-paladar leporino, microstomía, talla baja, frente prominente, hipoplasia maxilar, paladar ojival, labios delgados e hipoplasia ungueal), Hay-Wells (AEC: anquiloblefaritis, displasia ectodérmica y labio/paladar leporino), síndrome de Christ-Siemens-Touraine y Síndrome ADULT (acrónimo en inglés de *acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth*). Todos ellos con patrón de herencia autosómico dominante. (Tabla 4).^{9,10}

| Síndromes EEC-like | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Cornelia de Lange | Christ-Siemens-Touraine |
| Smith-Lemli-Opitz | Goltz |
| VACTERAL | Hay-Wells |
| Trisomía 21 (S. de Down) | Braquidactilia |
| Trisomía 18 (S. de Edwards) | Sinóstosis múltiple |
| Karsch-Neugebauer | Síndrome de bandas amnióticas |
| De Fointaine | Ectrodactilia |
| S. ADULT o S. de Apert | Acro-renal-ocular |

Tabla 4: Diagnóstico diferencial del síndrome EEC.

El enfoque terapéutico de este tipo de casos debe ser multidisciplinario. En los casos de ectrodactilia sindrómica, es decir, asociada a otras malformaciones, un primer punto importante es la corrección quirúrgica de los defectos que ocasionan déficit funcional, como los problemas de fonación y audición debidos al paladar hendido, o de la marcha o la manipulación de objetos debido a la ectrodactilia, así como los del sistema genitourinario. Es decisivo el seguimiento odontológico, con la corrección de la mala oclusión dental y las caries, y la colocación de implantes. Para evitar los problemas oculares pueden indicarse lágrimas artificiales y antibióticos tópicos. En caso de complicaciones oculares insidiosas puede recurrirse a otras técnicas para evitar problemas como el entropión o la triquiasis.

Diagnóstico ecográfico de EEC

El diagnóstico prenatal se puede realizar de forma muy temprana mediante ecografía en 2D, que identifica las malformaciones de las extremidades y craneofaciales. El

diagnóstico prenatal definitivo es posible mediante el análisis del DNA fetal a través de una biopsia corial, que se realizará entre las semanas 11^a y 14^a de gestación, o más tardíamente mediante la amniocentesis, entre las 15 y las 17 semanas de gestación.^{7,20}

La ecografía 3D ha sido utilizada para definir mejor la anatomía de las malformaciones, así como para poder proporcionar una mejor explicación de las mismas a los futuros padres (Imagen 11). Hay evidencias de los beneficios de la utilización de la ecografía 3D en casos de ectrodactilia aislada. Aún con todo, la ecografía en 2D es suficiente para el diagnóstico del síndrome EEC y la ecografía 3D no es esencial para ello.^{9,10}



Imagen 11: Imágenes 3D: ambas manos con ectrodactilia y evidencia de labio leporino.

La ecografía del primer trimestre en gestantes de alto riesgo por anomalías anatómicas familiares conocidas, adquiere gran importancia y muestra amplios beneficios. El diagnóstico precoz de esta malformación otorga más tiempo para considerar el futuro de la gestación, y ayuda a disminuir los efectos psicológicos, consecuencia de la interrupción voluntaria del embarazo, ocasionados en los padres. También pone de manifiesto los problemas éticos asociados al diagnóstico prenatal precoz de estas malformaciones aisladas sin pronóstico letal.^{7,18}

Genética y EEC

El síndrome de EEC es un raro síndrome genético, con patrón de herencia autosómico dominante. Este síndrome puede aparecer en familias o en individuos aislados, siendo los casos esporádicos (no familiares) los que conllevan mayor gravedad. La variabilidad interfamiliar parece ser significativamente mayor que la variabilidad intrafamiliar, lo que sugiere la existencia de una gran heterogeneidad genética.^{2,8,10}

EEC resulta, en la mayoría de las ocasiones, de mutaciones en el gen p63, supresor de tumores relacionados con el ectodermo y el mesodermo, localizado en el cromosoma 3. Qumsiyeh sugirió que este síndrome se origina en el cromosoma 7 (locus 7q11), mientras Hasegawa informó sobre casos de transposiciones recíprocas entre los cromosomas 7 y 9 (7q11 y 9p12).^{17,20}

La bibliografía informa que la mutación del gen p63 es la responsable de la mayoría, y posiblemente de todos los casos de EEC. Este síndrome se ha dividido en tres subtipos

según sus loci génicos, el EEC tipo 1 ha sido asignado al cromosoma 7q11.2-q21.3; el tipo 2 al cromosoma 19p13-q13 y el tipo 3, que es consecuencia de la mutación de p63, al cromosoma 3q27. Todos ellos presentan complejos sindrómicos semejantes (fenotipo similar en todos los subtipos de EEC). (Tabla 5).^{2, 20, 21}

| | Mutación principal | Fenotipo |
|--------------|---------------------------|--------------------------|
| EEC 1 | 7q11.2-q21.3 | Ectrodactilia, Displasia |
| EEC 2 | 19p13-q13 | Ectodérmica y |
| EEC 3 | 3q27 (Gen p63) | labio/paladar leporino. |

Tabla 5: Subtipos del síndrome EEC y loci de sus mutaciones causantes.

CURIOSIDADES

Tribu Wadoma

Los Wadoma son una tribu del norte de Zimbabwe en la que, debido a la endogamia característica de muchas poblaciones tribales africanas, han desarrollado y mantenido la ectrodactilia en su población. Como ya se ha mencionado anteriormente, la ectrodactilia aislada tiene una incidencia de 1 de cada 90.000 nacidos vivos, mientras que en esta tribu la incidencia es de aproximadamente 1 de cada 1.000 nacimientos que, en comparación, es una incidencia sólo un poco menor a la del nacimiento de gemelos idénticos.¹¹

Mikhaíl Tal

Mikhaíl Nejemiévich Tal fue el octavo campeón del mundo de ajedrez.

Conocido como *el Mago* o *el Brujo de Riga*, nació en el seno de una familia judía y presentó, desde su nacimiento, ectrodactilia con ausencia de dos radios centrales en su mano derecha. Su peculiar estilo de juego lo convirtió en uno de los jugadores legendarios de la historia del ajedrez.

Bree Walker

Bree Walker es una presentadora de televisión y radio muy conocida en Los Ángeles. Nació en Oakland con ectrodactilia congénita de origen hereditario, definida por la ausencia varios dedos en ambas manos y ambos pies, y sindactilias en ambas manos.

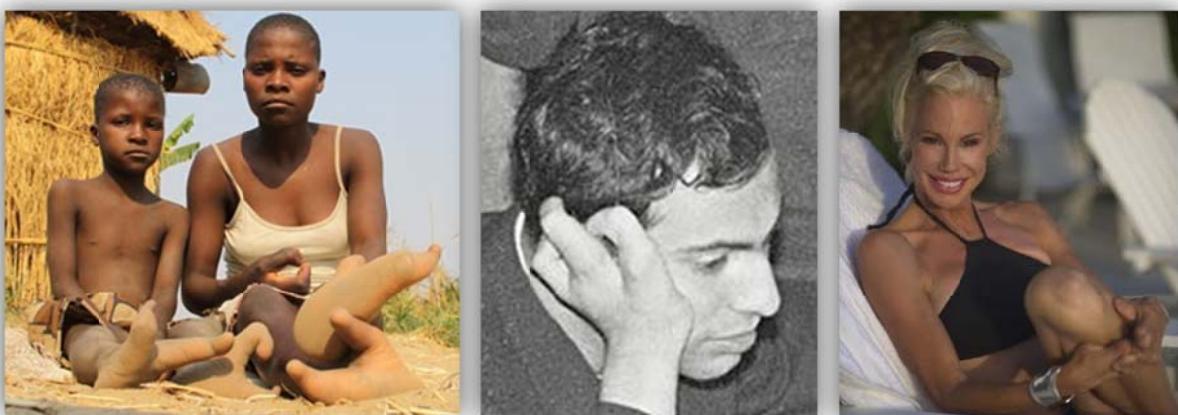


Imagen 12: Habitantes de la tribu Wadoma, Mikhaíl Tal y Bree Walker.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de 32 años, con antecedentes familiares de un hermano con cardiopatía congénita grave, en seguimiento habitual de su segundo embarazo, sin antecedentes personales de interés ni intervenciones quirúrgicas previas, declaró no haber recurrido a drogas ni a medicamentos fuera de los habituales, ni durante la gestación, ni en el periodo previo a la concepción. Alérgica a la penicilina. Controles gestacionales normales hasta ese momento. Acudió a realizarse la ecografía de las 12 semanas (establecida por fecha de la última menstruación) y en la ecografía abdominal y transvaginal durante la exploración, se observa un feto con longitud acorde a 12 ± 2 semanas de gestación, con latido cardíaco positivo, translucencia nucal negativa, hueso nasal y ductus venoso normales. El resultado del screening combinado para síndrome de Down y Edwards fue de bajo riesgo. La valoración ecográfica sistemática de la anatomía fetal no mostró anomalías, excepto en la valoración de las extremidades, en las que se hallaron alteraciones sugestivas de ectrodactilia (imagen 13).



Imagen 13: Ecografías en 2D: se observan las hendiduras, en la mano y el pie respectivamente, con forma de "V" profunda por la ausencia de falanges, metacarpianos y metatarsianos centrales.

A la paciente se le ofreció la posibilidad de realizar un estudio cromosómico mediante biopsia corial, que se efectuó en la 13^a semana gestacional con resultado de dotación disómica normal de los cromosomas 13, 18 y 21 y fórmula cromosómica 46 XY. Se explicaron a los padres los hallazgos ecográficos y la posible evolución. Todo indicaba que el feto padecería una grave tara física, motivo legalmente suficiente para interrumpir el embarazo. Tras interrupción voluntaria del embarazo, la anatomía patológica confirmó los hallazgos ecográficos de extremidades superiores e inferiores con malformaciones esqueléticas distales, compatibles con ectrodactilia (imagen 14). Debido a la corta edad gestacional del feto, no se pudo asegurar si la malformación era, en este caso, un defecto aislado o si podrían haber existido otras malformaciones asociadas formando parte de un síndrome complejo.



Imagen 14: Confirmación anatopatológica en pieza de necropsia de la existencia de ectrodactilia tanto en extremidades superiores como en extremidades inferiores.

Caso2

Paciente varón de 12 años de edad que acudió a consulta de atención primaria por la presencia de múltiples caries en sus dientes e hipersensibilidad de los mismos. El paciente refirió que sus dientes eran normales hace un mes, pero recientemente habían aparecido caries en las piezas dentales 16, 26, 36, 45 y 46, según la nomenclatura de la FDI (imagen 15). No tenía dolor, sólo hipersensibilidad dental.

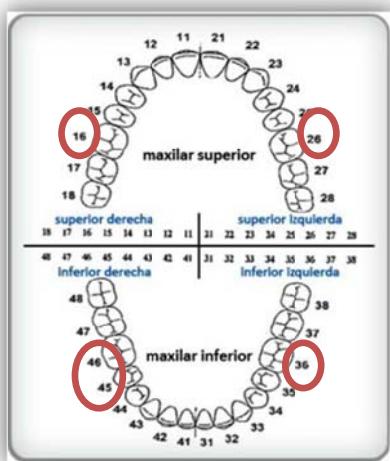


Imagen 15: Numeración de las piezas dentales según la Federación Dental Internacional (FDI), y piezas afectadas resaltadas.

Tras la realización de la entrevista clínica al paciente junto con sus padres, se concluyó que no tenía antecedentes patológicos de interés ni había consumido fármacos. La historia clínica familiar reveló que el paciente fue fruto de una relación de consanguinidad entre los padres y que ningún otro miembro de su familia padecía las malformaciones que él presentaba. Sus antecedentes personales revelaron que padecía bruxismo nocturno.

A la exploración física, se evidenció la presencia de una hendidura central y profunda con forma de "V" en las 4 extremidades, con la ausencia de algunos dedos. Las manos del paciente carecían de los dedos índice y corazón. Estaban presentes el 1^{er}, 4^o y 5^o dedo, cuya forma y tamaño eran anormales. Los pies revelaron la ausencia del 2^o dedo y la fusión de los dedos 3^o, 4^o y 5^o con una hendidura profunda entre los dedos fusionados y el dedo pulgar (imagen 16).



Imagen 16: Vistas dorsal y palmar de las manos del paciente, y vista dorsal de los pies, respectivamente.

La exploración de la cavidad oral mostró la pérdida de los incisivos centrales derechos superior e inferior, y el incisivo central izquierdo inferior (piezas dentales 11, 31 y 41). El número total de piezas dentales presentes en el momento de la exploración fue de 22. El tejido mucoso de la cavidad oral era aparentemente normal (Imagen 17).



Imagen 17: Exploración física de la cavidad oral del paciente. Se evidencia la ausencia de las piezas dentales 11, 31 y 41.

Se realizaron radiografías de la cavidad oral, las manos y las muñecas, y una ortopantomografía (radiografía panorámica de la cavidad oral). En la ortopantomografía se observó que los núcleos germinales de los dientes 11, 31, 32, 33 y 45 se habían perdido, y las piezas dentales 13, 17, 23, 27, 37, 35 y 47 estaban erosionadas por el bruxismo. En las radiografías de las manos y las muñecas se evidenció la ausencia de metacarpianos y falanges de los dedos anteriormente mencionados (Imagen 18). Basándose en las características clínicas y los hallazgos de las pruebas complementarias se estableció el diagnóstico de Malformación “en pinza de langosta” (*Split hand-foot malformation*).

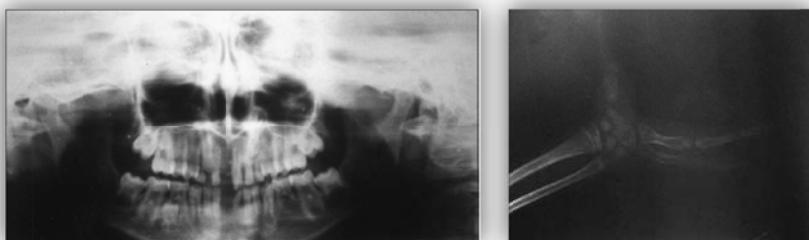


Imagen 18: Ortopantomografía de la cavidad oral, que evidencia la ausencia de los núcleos germinales de los dientes 11, 31, 32, 33 y 45; y radiografía simple de muñeca y mano del paciente, que muestra la ausencia de los metacarpianos y las falanges del 2º y 3º dígito.

El diagnóstico diferencial incluyó EEC (Síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio y/o paladar leporino), Síndrome orofacial-digital, Síndrome de Apert,... Las cromosomopatías fueron excluidas en este caso. A pesar de que en este caso existía la deformidad definitoria de este síndrome, existían algunas características en la exploración física del paciente, como el hundimiento del puente nasal, escasez de vello en las cejas, pérdida de piezas dentales, sequedad de piel y mucosas, que sugerían la existencia de displasia ectodérmica. Finalmente, se estableció el diagnóstico definitivo de SHFM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rypens F, Dubois J, Garel L, Fournet JC, Michaud JL, Grignon A. Obstetric US: Watch the Fetal Hands. *Radiographics*. 2006 May-Jun; 26(3):811-29; discussion 830-1. Review.
2. Agrawal A, Agrawal R, Singh R, Agrawal R, Agrawal S. Lobster claw deformity. *Indian J Dent Res*. 2014 Mar-Apr; 25(2):243-7.
3. Herreros, M. B., Atobe, O., Rodríguez, S. Diagnóstico prenatal de ectrodactilia, por ecografía, en dos hermanos. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*. 2005; 3(1), 65-67.
4. Lapaire O, Schiesser M, Peukert R, Holzgreve W, Tercanli S. Split hand and foot malformation: ultrasound detection in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Nov; 20(5):511-2.
5. Elliott AM, Evans JA, Chudley AE. Split hand foot malformation (SHFM). *Clin Genet*. 2005 Dec; 68(6):501-5.
6. Moore K, Persaud TVN. Extremidades. En: Moore K, Persaud TVN. *Embriología clínica*. 8^a edición. Barcelona: Elsevier; 2008. P. 364-379.
7. Rios LT, Araujo Júnior E, Caetano AC, Nardozza LM, Moron AF, Martins MG. Prenatal Diagnosis of EEC Syndrome with "Lobster Claw" Anomaly by 3D Ultrasound. *J Clin Imaging Sci*. 2012; 2:40.
8. Patel A, Sharma D, Yadav J, Garg E. Split hand/foot malformation syndrome (SHFM): rare congenital orthopaedic disorder. *BMJ Case Rep*. 2014 Jun 27; 2014.
9. González-Ballano I, Savirón-Cornudella R, Alastuey- Aisa M, Garrido-Fernández P, Lerma-Puertas D. Ectrodactilia: detección ecográfica a las 12 semanas. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:490-495.
10. Trope BM, Salomão JN, Costa VD, Verde RB, Barros DS. Do you know this syndrome? Ectrodactyly - ectodermal dysplasia - cleft lip/palate (EEC) syndrome. *An Bras Dermatol*. 2010 Jul-Aug; 85(4):573-5.
11. Farrell HB. The two-toed Wadoma-familial ectrodactyly in Zimbabwe. *S Afr Med J*. 1984 Mar 31; 65(13):531-3.
12. Faiyaz-Ul-Haque M, Zaidi SH, King LM, Haque S, Patel M, Ahmad M, Siddique T, Ahmad W, Tsui LC, Cohn DH. Fine mapping of the X-linked split hand/split-foot malformation (SHFM2) locus to a 5.1-Mb region on Xq26.3 and analysis of candidate genes. *Clin Genet*. 2005 Jan; 67(1):93-7.
13. Talamillo A, Bastida MF, Fernandez-Teran M, Ros MA. The developing limb and the control of the number of digits. *Clin Genet*. 2005 Feb; 67(2):143-53. Review.
14. Golden CM, Ryan LM, Holmes LB. Chorionic villus sampling: a distinctive teratogenic effect on fingers? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003 Aug; 67(8):557-62.
15. Duijf PH, van Bokhoven H, Brunner HG. Pathogenesis of split hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet*. 2003 Apr 1; 12 Spec No 1:R51-60. Review.
16. Jindal G, Parmar VR, Gupta VK. Ectrodactyly/split hand feet malformation. *Indian J Hum Genet*. 2009 Sep; 15(3):140-2.

17. Sorasio L, Biamino E, Garelli G, Ferrero B, Silengo MC. A novel H208D TP63 mutation in a familial case of ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip-palate syndrome without clefting. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 34:726-728.
18. Arbués J, Galindo A, Puente JM, García Vegal M, Hernández M, De la Fuente P. Typical Isolated Ectrodactyly of Hands and Feet: Early Antenatal Diagnosis. *J Maternal-Fetal and Neonat Medicine* 2005; 17:299-301.
19. León-Mateosa A, Monteagudo B, Rodríguez L, Suárez I y Zulaica A. Paciente con manos y pies en tenaza de langosta: síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisura facial. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:820-830.
20. Clements SE, Techanukul T, Coman D, Mellerio JE, McGrath JA. Molecular basis of EEC (ectrodactyly, ectodermal dysplasia, clefting) syndrome: five new mutations in the DNA binding domain of the TP63 gene and genotype–phenotype correlation. *British Journal of Dermatology* 2010; 162:201-207.
21. Estrada-Castañón RA, Chávez-López MG, Estrada-Chávez G. Ectrodactilia que afecta a tres extremidades. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57:461-463.
22. Valderrama-Zaldívar LJ. Ectrodactilia; presentación de un caso. *Perinatología y reproducción humana. Mex* 2013; 27; 3; 200-204.
23. Salgado E, Cullen PJ, Marván E, Duck E, Díaz S, López A. Ectrodactilia. Informe de caso clínico y revisión de la literatura. *Anales Médicos. Mex* 2012; 57; 2; 153-157.
24. Salazar M, Elías Romero E, Menchaca P y col. Síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio-paladar hendidos. *Rev Cubana Estomatol* 2010; 47:236-242.
25. Mathian VM, Sundaram AM, Karunakaran R, Vijayaragavan R, Vinod S, Rubini R. An unusual occurrence of KarschNeugebauer syndrome with orodental anomalies. *J PharmBioalliedSci* 2012; 4: S171-3