

Displasias: Frontonasal y Frontofacionasal. Reporte de casos

Frontonasal and Frontofacionasal Dysplasias. Case Report

Jenny Ramírez-Gil¹, Diana Castro-Rodriguez², Julián Ramírez-Cheyne³,
Wilmar Saldarriaga-Gil⁴, Carolina Isaza-de Lourido⁵

Resumen

Objetivo: Reportar dos casos clínicos encontrados en la consulta externa de Dismorfología de una institución de tercer nivel de atención de la ciudad de Cali, enmarcados dentro del espectro displasia frontonasal, anomalías congénitas raras, de las cuales no hay una prevalencia específica y solo existen reportes y series de caso. Estos tienen un espectro variado de malformaciones en cara, que incluyen hipoplasia frontonasal y/o hendiduras medianas severas en la nariz, labios, paladar y la frente. El diagnóstico diferencial se basa en el compromiso de otras estructuras, como el cráneo, cerebro, ojos y extremidades.

Materiales y métodos: Se hizo una búsqueda de bibliografía en las diferentes bases de datos médicas disponibles, utilizando los términos estandarizados y orientada principalmente al diagnóstico diferencial de las múltiples patologías del espectro de la displasia frontonasal.

Resultados: Se reporta un caso de displasia frontonasal tipo 1 y otro de displasia frontofacionasal. Se sustenta el diagnóstico a través de los hallazgos clínicos y se comparan para lograr un diagnóstico diferencial; además se describe la explicación embriogénica de estas displasias.

Conclusión: Las displasias frontonasal y frontofacionasal son entidades de baja frecuencia, por lo cual es importante difundir sus características en la comunidad médica y la necesidad de un manejo multidisciplinario y consejería adecuada para la familia.

Palabras clave: anomalías congénitas, espectro displasia frontonasal, displasia frontonasal, displasia frontofacionasal.

Fecha de recepción: 25 de junio de 2015
Fecha de aceptación: 28 de septiembre de 2015

¹ MD. Universidad del Valle. loren2289@hotmail.com.

² MD. Universidad del Valle. dicar9001@hotmail.com.

³ MD. Profesor Universidad del Valle. juracheyne@gmail.com.

⁴ MD. M.Sc. Profesor, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Escuela de Medicina, Universidad del Valle. Ginecólogo y Obstetra. wsaldarriaga0608@yahoo.com.

⁵ MD. M.Sc. Profesora Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Escuela de Medicina, Universidad del Valle. carolinaisadel@gmail.com.

Correspondencia: Julián Andrés Ramírez Cheyne, carrera 43 n°11-28. Cali. Teléfono 316 868 39 87. juracheyne@gmail.com

Abstract

Objective: To report two cases framed within frontonasal dysplasia spectrum, found in the outpatient dysmorphology clinic of a tertiary level hospital in the city of Cali.

Materials and Methods: A literature search was done in several available medical databases, it were used the standardized terms and the search was oriented principally to the differential diagnosis of many of the diseases of the spectrum of frontonasal dysplasia.

Results: We report a case of frontonasal dysplasia type 1 and a case of frontofacionasal dysplasia. These are two rare congenital anomalies, of which there are not a specific prevalence, and only there are case reports and series. They have a wide spectrum of facial malformations, including frontonasal hypoplasia and / or severe medial clefts in the nose, lips, mouth and forehead. The differential diagnosis is based on the commitment of other structures such as the skull, brain, eyes and limbs. Diagnosis is supported on clinical findings and it is made a comparison between them for a differential diagnosis, also it is decribed the embryogenic explanation of these dysplasias.

Palabras clave: congenital anomalies, Frontonasal spectrum dysplasia, Frontonasal dysplasia, frontofacionasal dysplasia.

La displasia frontonasal (MIM 136760) y la displasia frontofacionasal (MIM 229400)

Son anomalías congénitas raras, de las cuales no hay una prevalencia específica y solo existen reportes y series de casos(1). Hacen parte de un conjunto de síndromes caracterizados por alteración en la cara, secundaria a un desarrollo anormal de las prominencias faciales; también se incluyen en este conjunto la disostosis acrofrontofacionasal 1 y 2 (MIM 201180 y 201181) y el síndrome oculoauriculofrontonasal (MIM 601452). Estos tienen un espectro variado de malformaciones en cara, que incluyen hipoplasia frontonasal y / o hendiduras medianas severas en la nariz, labios, paladar y la frente. El diagnóstico diferencial se basa en el compromiso de otras estructuras como el cráneo, cerebro, ojos y extremidades.²

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Paciente de 30 años, de sexo femenino, hija de padres no consanguíneos, producto de primer embarazo sin complicaciones; al na-

cimiento se observan facies particular, por lo que realizan TAC cerebral que no mostró alteración. Tuvo desarrollo psicomotor normal, alcanzó nivel tecnológico de escolaridad. Los hallazgos fenotípicos de relevancia fueron: talla 146 cm (< percentil 3); braquicefalia; implantación del cabello en pico de viuda; sinofris; pseudoptosis secundario a blefarodisplasia; pestañas distribuidas de forma irregular con ausencia de pestañas internas; estrabismo divergente; coloboma inferior del iris; hipertelorismo: distancia entre cantos externos de 10 cm (> percentil 97), distancia entre cantos internos de 4cm (> percentil 97), distancia interpupilar 8 cm (> percentil 97); microtia grado 1: longitud de las orejas de 4,6 cm (< percentil 3); nariz bífida; paladar alto; labio superior en arco de cupido; hipoplasia del tercio medio de la cara ligeramente más marcada en el lado derecho. Se hizo diagnóstico de displasia frontofacionasal (figura 1).



Figura 1. Paciente con displasia frontofacial. Nótese braquicefalia, pseudoptosis secundario a blefarodisplasia, pestañas distribuidas de forma irregular con ausencia de pestañas internas, estrabismo divergente, hipertelorismo, nariz bífida, labio superior en arco de cupido, hipoplasia del tercio medio de la cara.

Caso 2

Paciente de 14 años, de sexo femenino, hija de padres no consanguíneos, producto de segundo embarazo de madre de 26 años. No presentó alteraciones del desarrollo psicomotor. Los hallazgos fenotípicos de relevancia fueron: talla 142.5 cm (< percentil 3); implantación del cabello en pico de viuda; hipoplasia del tercio superior de la cara; ptosis palpebral izquierda; hipoplasia del tercio medio de la cara más marcada en el lado izquierdo; punta de nariz bífida; incisivo único; paladar amplio y alto; hipertelorismo: distancia entre cantos externos 11.5 cm (> percentil 97), distancia entre cantos internos 4,3 cm (> percentil 97); hipoplasia de clavículas. Se hizo diagnóstico de displasia frontonasal (figuras 2 y 3).

La paciente del primer caso y los padres del segundo caso firmaron consentimiento informado aceptando la toma de fotografías y la publicación científica del caso correspondiente.



Figura 2. Paciente con displasia frontonasal. Nótese asimetría craneofacial con desviación hacia la izquierda, hipoplasia del tercio superior de la cara, ptosis palpebral izquierda, punta de nariz bífida, hipertelorismo.



Figura 3. Paciente con displasia frontonasal. Nótese incisivo único e hipoplasia de clavículas

DISCUSIÓN

La displasia frontonasal (DFN) fue descrita por Sedano et al. en 1970 (3), y se refiere a alteraciones limitadas a la cabeza y la cara derivadas de un pobre desarrollo embriológico de la prominencia frontonasal; es una enfermedad rara de la que solo se han reportado alrededor de 100 casos a nivel mundial desde 1996 (4). La DFN usualmente es esporádica, aunque algunos pocos casos familiares han sido reportados(1). Displasia frontofacionasal (DFFN) es un término que también se refiere a una conjunto de hallazgos limitados a la cara y la cabeza(5), y se heredan en forma autosómica recesiva. Se consideran como características clínicas cardinales de la DFFN los defectos faciales de línea media y alteraciones oculares que incluyen telecanto y malformaciones de los párpados(6).

La DFN y la DFFN comparten en el fenotipo el hipertelorismo marcado, cabello con implantación en forma de pico de viuda, cráneo bífido oculto, nariz bífida, labio y paladar hendido, ala nasal hipoplásica e hipoplasia medifacial varias de estas características encontradas en los dos casos aquí reportados (ver tabla 1).

En la DFFN existen además alteraciones oculares que usualmente no se observan en la DFN, como colobomas palpebrales, fisuras palpebrales pequeñas y/o con forma de S, dermoides límbicos, ojos pequeños, colobomas del iris, cataratas, ptosis palpebral, lagofthalmos, estrabismo divergente, microcórnea, pestañas escasas, y hasta anoftalmia; otras anomalías asociadas reportadas son lipoma frontal, hemangioma frontal, encefaloce, retardo mental, apéndices múltiples en la piel, y alteraciones del pabellón auricular (7-10).

El caso 1 aquí reportado presentó: blefaro-displasia, pestañas escasas y distribuidas de forma irregular, estrabismo divergente, coloboma inferior del iris y microtia grado 1; con la sumatoria de los hallazgos se confirmó el diagnóstico de DFFN. Mientras que para el caso 2, por los hallazgos fenotípicos encontrados, se hizo diagnóstico de DFN (ver tabla 1).

Los aspectos genéticos de la DFN no están bien definidos y el modo de herencia no es claro para la mayoría de casos reportados en la literatura. La DFN muestra heterogeneidad genética. Se han descrito casos con alteraciones citogenéticas, específicamente 46, XY, t (8;12) (q22; q21) (11); se ha propuesto como gen candidato el TBX15 (9); existe una forma de displasia frontonasal ligada al X, denominada síndrome craniofrontonasal (MIM 304110), cuyo gen causal es el que codifica para ephrin receptor tyrosine kinase 1 (EFNB1) (12, 13); mutaciones homocigotas del gen ALX3 causan una forma de DFN denominada Frontorria (MIM 136760) (2), mutaciones homocigotas del gen ALX4 causan una forma de DFN asociada a alopecia y anomalías genitales(14); y recientemente se reportó una forma autosómica recesiva con microftalmia extrema bilateral, hendidura facial oblicua bilateral, paladar hendido completo e hipertelorismo, mapeada en 12q21, donde se encuentra el gen ALX1 (CART1) (15).

Para la DFFN, a pesar de haberse sugerido un patrón de herencia autosómico recesivo, no se han postulado genes ni encontrado alteraciones citogenéticas.

Tabla 1. Diferenciación fenotípica de displasias frontonasal y frontofacionasal

Categoría De Característica	Frontofacionasal	Caso 1	Frontonasal	Caso 2
Cabeza	Cráneo bífido oculto		Cráneo bífido oculto	
	Hipoplasia maxilar			
	Senos frontales hipoplásicos			
	Braquicefalia	X		
	Encefalocele			
	Hipoplasia del hueso frontal			
	Lipoma prefrontal			
Facies	Hipoplasia del tercio medio de la cara	X	Hipoplasia del tercio medio de la cara	X
Oreja/Oído			Apéndices preauriculares	
			Orejas de baja implantación	
			Perdida del conducto auditivo	
Ojos	Hipertelorismo	X	Hipertelorismo	X
	Fisuras palpebrales en forma de S		Desplazamiento lateral del canto interior	
	Blefarofimosis			
	Microcórnea			
	Ptoxis palpebral	X	Ptoxis palpebral	X
	Telecanto		Pliegue epicántico	
	Lagoftalmos del párpado inferior			
	Cierre de ojos incompleto		Microftalmia	
	Dermoide límbico			
	Anquiloblefaron filiforme		Catarata	
	Pestañas internas ausentes	X		
	Coloboma del párpado		Coloboma del párpado	
Coloboma del iris	X	Coloboma del iris		
Nariz	Nariz bífida variable	X	Nariz bífida variable	X
	Hipoplasia nasal		Puente nasal ancho	
				Punta de la nariz ancha y con muescas
	Alas nasales hipoplásicas		Apéndice nasal accesorio	
Boca	Labio fisurado medial		Labio fisurado medial	
	Paladar hendido medial		Paladar hendido medial	
	Úvula hendida			
Cardiovascular			Tetralogía de Fallot	
Manos			Hipoplasia o aplasia del músculo pectoral	
			Braquidactilia	
			Clinodactilia	
			Camptodactilia	
Piel			Lipoma cutáneo frontal	
Cabello	Pico de viuda	X	Pico de viuda	X
Sistema Nervioso Central			Retardo mental	
			Lipoma del cuerpo caloso	
			Agenesia del cuerpo caloso	
			Encefalocele basal anterior	

La formación embriológica de la cara se inicia alrededor de la cuarta semana con la aparición del primordio facial, a partir de la correcta formación y posición de cinco prominencias: una frontonasal, dos maxilares y dos mandibulares, las cuales, a su vez, son inducidas por el desarrollo del tubo neural, incluyendo su cierre, crecimiento y flexuras pontina y cerebral; las prominencias faciales provienen de la proliferación de células de la cresta neural que migran del mesencéfalo inferior y el rombencéfalo superior hacia los arcos faríngeos. La unión entre las cinco prominencias produce la ubicación y conformación definitiva de diferentes estructuras faciales, como las órbitas oculares, el conducto nasolacrimal, la formación de las alas de la nariz, la cavidad oral. De la prominencia facial se desarrolla la frente, el techo de las órbitas, el tabique nasal, la punta de la nariz, el filtrum, la columela, la porción central del labio, el paladar duro. De las prominencias maxilares surge el piso de las órbitas, la maxila, el paladar blando, las alas de la nariz. De las eminencias mandibulares surge la mandíbula en su totalidad. La características fenotípicas de los pacientes aquí reportados sugieren anomalías en el desarrollo y unión de la prominencia frontonasal con las prominencias maxilares. Tanto la DFFN como la DFN pueden ser originadas por alteración en la migración de células de la cresta neural, lo que no solo explicaría las alteraciones óseas y sus consecuencias, sino también las oculares intrínsecas y de tejidos blandos (16).

Fenotípicamente, la displasia frontonasal y la displasia frontofacionasal tienen características similares, con diferencias en los hallazgos oculares, los cuales son más pronunciados en la DFFN, como se logra observar en los casos aquí expuestos (ver tabla 1).

CONCLUSIÓN

Las displasias frontonasal y frontofacionasal son entidades de baja frecuencia, poco conocidas, por lo cual es importante difundir sus características en la comunidad médica; haciendo énfasis en que se requiere un manejo multidisciplinario con cirugía plástica, psicología, terapia ocupacional, genetista, con el objetivo de intervenir según los hallazgos en cada paciente. Además dar adecuada información sobre las expectativas de desarrollo psicomotor y consejería genética y reproductiva a la familia.

Conflicto de interés: ninguno.

Financiación: Universidad del Valle.

REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM (Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)
2. Twigg SRF, Versnel SL, Nurnberg G, Lees MM, Bhat M, Hammond P, Hennekam RCM, Hoogeboom AJM, Hurst JA, Johnson D et al. Frontorhiny, a distinctive presentation of frontonasal dysplasia caused by recessive mutations in the ALX3 homeobox gene. *Am. J. Hum. Genet* 2009; 84: 698-705. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.04.009
3. Sedano HO, Cohen MM Jr, Jirasek J, Gorlin RJ. Frontonasal dysplasia. *J. Pediatr* 1970; 76: 906-913.
4. Seema Sharma, Vipin Sharma, Meenakshi Bothra. Frontonasal dysplasia (Median cleft face syndrome). *J Neurosci Rural Pract* 2012 Jan-Apr; 3(1): 65-67. DOI: 10.4103/0976-3147.91947
5. Gollop TR. Fronto-facio-nasal dysostosis - a new autosomal recessive syndrome. *Am. J. Med. Genet* 1981; 10 (4): 409-12.
6. Gollop TR, Kiota MM, Martins RM, Lucchesi EA, Alvarenga Filho E. Frontofacionasal

- dysplasia: Evidence for autosomal recessive inheritance. *Am. J. Med. Genet* 1984 Oct; 19 (2): 301-5.
7. Temple IK, Brunner H, Jones B, Burn J, Baraitser M. Midline facial defects with ocular colobomata. *Am. J. Med. Genet* 1990 Sep; 37 (1): 23-7.
 8. Baraitser M, Winter RM. Syndromes recognized through facial features. In: Baraitser M, Winter RM, editors. *Color atlas of congenital malformation syndromes*, Baltimore, London: Mosby-Wolfe; 1996. p. 51-77.
 9. Al Gazali LI, Dawodu AH, Hamada M, Bakir M, Bakalinova D. Severe facial clefting, limbic dermoid, hypoplasia of the corpus callosum, and multiple skin appendages: Severe frontofacionasal "dysplasia" or newly recognised syndrome? *Am. J. Med Genet* 1996 May 17; 63 (2): 346-7
 10. Shawkly RM, Sadik DI. Frontofacionasal displasia: another observation. *Egypt. J. Hum. Genet* 2007; 8 (2).
 11. Habecker Green J, Naeem R, Scott RM, Kanaan C, Bayer Zwirello L, Cohn G. De novo translocation (8;12) and frontofacionasal dysplasia in a newborn boy. *Am. J. Med. Genet.* 2000 Sep 18; 94 (3): 179-83.
 12. Twigg SRF, Kan R, Babbs C, Bochukova EG, Robertson SP, Wall SA, Morriss-Kay GM, Wilkie AOM. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101, 8652-8657.
 13. Wieland I, Jakubiczka S, Muschke P, Cohen M, Thiele H, Gerlach KL, Adams RH, Wieacker P. Mutations of the ephrin-B1 gene cause craniofrontonasal syndrome. *Am. J. Hum. Genet* 2004; 74, 1209-1215.
 14. Kayserili H, Uz E, Niessen C, Vargel I, Alanay Y, Tuncbilek G, Yigit G, Uyguner O, Candan S, Okur H et al. ALX4 dysfunction disrupts craniofacial and epidermal development. *Hum. Mol. Genet* 2009; 18, 4357-4366. DOI: 10.1093/hmg/ddp391
 15. Elif Uz, Yasemin Alanay, Dilek Aktas, Ibrahim Vargel, Safak Gucer, Gokhan Tuncbilek, Ferdinand von Eggeling, Engin Yilmaz, Ozgur Deren, Nicole Posorski, Hilal Ozdag, Thomas Liehr, Sevim Balci, Mehmet Alikasifoglu, Bernd Wollnik, and Nurten A. Akarsu. Disruption of ALX1 Causes Extreme Microphthalmia and Severe Facial Clefting: Expanding the Spectrum of Autosomal-Recessive ALX-Related Frontonasal Dysplasia. *The American Journal of Human Genetics* 2010 14 de mayo 86, 789-796. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.002
 16. Keith L, Moore TVN. Persaud. *Embriología clínica, el desarrollo del ser humano*. 7ª ed.