

## Síndrome dismórfico con anomalías congénitas múltiples: Clasificación actual

(**Dysmorphic syndrome of multiple congenital abnormalities: Current classification updated**)

Jorge Arturo Aviña Fierro,\* Brian Terence Wilson\*\*

### RESUMEN

La clasificación actual de las enfermedades con malformaciones congénitas múltiples considera cuatro grupos: **síndrome, secuencia, complejo y asociación**, de esta manera es posible tener el diagnóstico clínico de estas dismorfias y su posible explicación fisiopatogénica, a pesar de las variaciones fenotípicas de los pacientes afectados por un mismo síndrome. El empleo de esta clasificación facilita el diagnóstico temprano de estas enfermedades y explica la patogénesis implicada en ellas.

**Palabras clave:** Síndrome dismórfico, anomalía congénita múltiple.

### SUMMARY

*The current classification of the congenital with multiple take in count four groups: **syndrome, sequence, complex and association**, by this way it is possible have a clinical diagnosis of these dysmorphic disorders and it's pathogenetical explanation, even in spit of the phenotypic variability of some syndromes. The use of this classification facilitate an early diagnostic of theses diseases, and it's classification.*

**Key words:** Dysmorphic syndrome, multiple congenital abnormalities.

Alrededor de 3% de los niños recién nacidos vivos tiene algún tipo de malformación congénita; ésta puede ser única o encontrarse asociada a otras anomalías. Las enfermedades dismórficas se distinguen clínicamente por un patrón característico de los defectos congénitos al distribuir estas entidades en grupos específicos según sus características clínicas, lo que permite una mejor comprensión para su estudio y facilita el enfoque para su manejo clínico.<sup>1</sup> Cabe mencionar que en una determinada anomalía su significado es distinto si se presenta en manera aislada o si se acompaña de alteraciones físicas ocasionadas por múltiples anomalías, pues éstas tienen diferentes modos de agrupación, por lo que su coexistencia obedece a distintas combinaciones entre sí.<sup>2</sup> Este reporte tiene como propósito hablar de la clasificación actual del síndrome de anomalía congénita múltiple (SACM).

### CLASIFICACIÓN DEL SACM

La clasificación actual (2008) de los síndromes dismórficos congénitos con múltiples malformaciones, comprende cuatro grupos: síndromes, secuencias, complejos y asociaciones, de acuerdo con lo divulgado en el Curso Europeo de Dismorfologías Clínicas efectuado en Roma, Italia.

La definición de *Síndrome* (como bien se sabe) es un grupo de signos y síntomas que colectivamente indican o caracterizan una enfermedad; en este grupo las manifestaciones tienden a ocurrir juntas y de cierta manera reflejan la presencia de una condición particular de causa conocida cuyo mecanismo patogénico con frecuencia se ignora; generalmente tienen una historia natural similar y el riesgo de recurrencia puede obedecer a las leyes de la herencia; es decir las alteraciones suelen mostrar un patrón de combinación más o menos constante. Los enfermos afectados por un mismo síndrome pueden mostrar variaciones y diferencias en cuanto al grado de severidad de las anomalías, pero generalmente tienen una semejanza suficiente para permitir la identificación del síndrome;

\* Dismorfología Pediátrica, UMAE Centro Médico Nacional de Occidente IMSS, Guadalajara, Jalisco.

\*\* Pediatría, Universidad Newcastle, Newcastle upon Tyne, Reino Unido.

la constancia de los hallazgos físicos anormales permite delinear los rasgos característicos del síndrome.<sup>3</sup>

El síndrome dismórfico es un patrón clínico peculiar que se reconoce en la exploración física y corresponde a una enfermedad congénita particular, en la que se encuentran una o más anomalías mayores y un número variable de anomalías menores, aunque suele haber variaciones fenotípicas en los pacientes.<sup>4</sup> A este respecto en el síndrome Down o trisomía 21, trastorno cromosómico común y bien conocido, es un síndrome en el que las manifestaciones más notorias son hipotonía, retardo en el crecimiento, braquicefalia, aplanamiento facial, hendiduras palpebrales ascendentes, epicanto bilateral, macroglosia y otras particularidades que les dan a los niños un aspecto característico y orienta al médico al diagnóstico clínico.<sup>5</sup>

Por otro lado, la *Secuencia* se considera como una anomalía primaria simple o un mecanismo que actúa como factor para desencadenar una serie de eventos que conducen al paciente a una situación caracterizada por anomalías múltiples, relacionadas entre sí por un mecanismo de producción en «cascada»; en estos enfermos la causa es desconocida, pero el desarrollo progresivo de las lesiones permite identificar, por su cronología, los mecanismos implicados en su patogenia.<sup>6</sup> Las alteraciones clínicas pueden comprender la afección de un órgano o un sistema, o bien afectar órganos y sistemas por separado. Así, por ejemplo, la *Secuencia Robín* inicialmente se debe a un desarrollo insuficiente del maxilar inferior, lo que da lugar a que ocurra una posición elevada de la lengua que impide el cierre adecuado del paladar. En estos niños, desde su etapa neonatal presentan micrognatia, glosoptosis y paladar alto y hendido.<sup>7</sup> En cambio, en la *Secuencia Potter* hay como anomalía primaria, agenesia renal, pero la ausencia de orina da lugar a oligohidramnios, por falta de amortiguación de las fuerzas compresivas *in utero*, lo que genera deformidades en las extremidades, aplanamiento facial y afección pulmonar hipoplásica por falta de maduración.<sup>8</sup>

Las secuencias se pueden presentar como entidades únicas: como en la anomalía Klippel-Feil (caracterizada por cuello corto, disminución de la movilidad cervical e implantación baja y posterior del cabello); en ocasiones coexisten con otras: como ocurre en la anomalía Klippel-Feil asociadas a la anomalía Sprengel (con luxación ascendente del omóplato, escoliosis y tortícolis);<sup>9</sup> o bien cuando la secuencia se anida en un síndrome cromosómico, como en la *Secuencia Prune Belly* (musculatura abdominal deficiente, criptorquidia y anomalía del tracto urinario) asociada a las trisomías 13 y 18.

En cuanto al *Complejo*, se trata de un conjunto de defectos morfológicos en los que la causa o el mecanismo

patogénico se desconocen, pero comparten en su desarrollo una región embriológica común o adyacente, por lo que se denomina como defecto de campo politópico. La anomalía suele tener como origen una alteración morfológica en el desarrollo embriogénico de los vasos sanguíneos, aunque también puede ser debido a fuerzas mecánicas directas y anormales; cualquiera de estos mecanismos dan lugar a una disminución en el aporte de nutrientes y de oxígeno en los tejidos afectados.<sup>10</sup> En tal caso, ocurre un desarrollo anormal de las estructuras afectadas, por lo que si los vasos comprometen la formación de una extremidad se genera hipoplasia de los tejidos musculares y óseos, y en casos severos incluso la ausencia total del miembro comprometido en su desarrollo.

Otras veces la causa es una hemorragia que afecta un territorio embrionario particular; tal es el caso de la hemorragia debida a la arteria estapedial en la quinta o sexta semana de gestación, que produce un hematoma en los arcos branquiales y afecta el desarrollo del cuello y cara, produciendo hipoplasia unilateral del cóndilo y una rama del maxilar; esta asimetría facial se conoce como complejo microsomía hemifacial.<sup>11</sup> Cuando hay ausencia del pectoral mayor debido a hipoplasia o la agenesia muscular respectiva, se acompaña de alteraciones en la mano ipsilateral por braquisindactilia, lo que constituye el llamado Complejo Anomalía Poland, causado por hipoplasia de la arteria subclavia.<sup>12</sup>

En lo que respecta a la *Asociación*, incluye a entidades clínicas que se caracterizan por una combinación no ocasional o fortuita, de defectos congénitos; en ellas se incluyen entidades de la clínica con dos o más anomalías congénitas que ocurren juntas en mayor frecuencia que lo esperado por azar. En éstas no hay una causa conocida o implicada a los genes o a factores teratogénicos; el mecanismo mediante el cual se producen actúa durante la blastogénesis, pero permanece desconocido. La relación que puede plantearse entre las diferentes anomalías, carece de una relación fuerte y estrecha, como ordinariamente existe en los síndromes.

La nomenclatura se construye mediante un acrónimo de las iniciales de la enumeración en inglés de las anomalías;<sup>13</sup> así la Asociación VACTERL corresponde a la presencia de alteraciones vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de las extremidades;<sup>14</sup> la Asociación MURCS se refiere a aplasia del conducto mülleriano (hipoplasia uterina y vaginal), aplasia renal y displasia de somitas cervicotorácicas.<sup>15</sup> Los pacientes con estas malformaciones múltiples muestran diversos grados de afectación y aunque pueden no tener todas las alteraciones, tienen un número importante de éstas; por otra parte, si los hallazgos clínicos sugieren la asociación, se debe buscar la posibilidad de que estén las otras para

integrar el diagnóstico. La frecuencia de recurrencia de otros niños con las mismas anomalías es muy baja y el pronóstico generalmente depende del número de malformaciones y el grado de la severidad de éstas, por lo que cada caso se debe considerar de manera individual.

## ENFERMEDADES QUE HAN CAMBIADO SU NOMENCLATURA

La última clasificación de las enfermedades con malformaciones congénitas múltiples permite agrupar de manera más adecuada estos padecimientos.<sup>16</sup> A este respecto, el llamado *Síndrome Moebius*: que se caracteriza por inexpressividad facial y disminución o falta de movimiento lateral de los ojos, es causado por hipoplasia de los nervios craneales sexto y séptimo, por lo que se ha sugerido que su etiología es de carácter neurológico; pero también hay indicios de que es de causa muscular; al no conocerse la etiología de este padecimiento se le cambió a *Secuencia Moebius*, lo que obligó a la búsqueda de mayor número de alteraciones; fue así que se descubrió que también está involucrada la afectación de otros nervios craneales: con presencia de estrabismo, problemas de deglución, alteración en la masticación, voz nasal, incapacidad para sonreír, boca entreabierta con subsecuentes afecciones dentales, sialorrea persistente, lengua pequeña o deformada, además de paladar alto y arqueado.<sup>17</sup>

El síndrome Prune Belly incluye agenesia prostática o la existencia de valvas uretrales: que producen obstrucción uretral durante el desarrollo fetal e impiden el funcionamiento normal del tracto urinario y origina la ausencia de músculos abdominales, distensión vesical, ureteral y renal, además de criptorquidia. La fisiopatogenia se

debe a un defecto primario del mesodermo que puede también afectar a pacientes del sexo femenino; al no existir expresión prostática o testicular se genera una alteración uretral y genital equivalente por lo que la obstrucción uretral es el factor desencadenante y la mitad de los enfermos no tienen todos los síntomas referidos y se le ha reclasificado como *Secuencia Prune Belly*.<sup>18</sup>

La entidad que comprende alteraciones de coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retardo mental o anomalías neurológicas, alteración en genitales o hipogonadismo, y anomalías auditivas o sordera, antes era conocida como *Asociación CHARGE*; sin embargo, al descubrir que es producida por alteraciones en el gen CHD7 que altera el funcionamiento de una proteína que se une a la helicasa, y del SEMA3E que modifica las sustancias semaforina y plexina, se le cambió el nombre a *Síndrome CHARGE*.<sup>19</sup> También la llamada *Asociación WAGR*, que consta de anomalías múltiples con desarrollo del tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retardo mental, tiene como base genética una alteración en 11p13, que puede ser una delección o una redistribución cromosómica, por lo que ahora se le clasifica como *Síndrome WAGR*.<sup>20</sup>

**Corolario.** El empleo de esta clasificación permite unificar la terminología médica aplicable a las anomalías morfológicas al nacimiento,<sup>21</sup> facilita una mejor comprensión de las malformaciones congénitas múltiples, permite el diagnóstico clínico temprano para tomar decisiones acerca del manejo multidisciplinario de estos niños y todo esto puede contribuir a la mejor calidad de vida posible en el futuro mediano de estos pacientes.<sup>22</sup> El uso de las propiedades intrínsecas de los grupos (*Cuadro 1*) y las características clínicas (*Cuadro 2*) facilita la valo-

**Cuadro 1.** Propiedades intrínsecas de los grupos.

Grupo	Tiempo de afección	Etiología	Fisiopatología	Recurrencia
Síndrome	Concepción	Conocida	Ignorada	Variable por herencia
Secuencia	Organogénesis	Desconocida	Comprendida	Moderada
Complejo	Embriogénesis	Desconocida	Ignorada	Baja
Asociación	Blastogénesis	Desconocida	Ignorada	Muy baja

www.medigraphic.com

**Cuadro 2.** Características de enfoque clínico.

Grupo	Cuadro clínico	Grado de afección	Pronóstico	Tratamiento
Síndrome	Evolutivo, desarrollo progresivo	Variable	Variable	Médico de soporte
Secuencia	Estático, indefinido	Leve – moderado	Incierto	Paliativo auxiliar
Complejo	Estático, definido	Moderado	Favorable	Quirúrgico cosmético
Asociación	Complicación progresiva	Severo	Desfavorable	Quirúrgico correctivo vital

ración integral y un enfoque clínico correcto frente a los defectos congénitos de los síndromes dismórficos.

## Referencias

1. Smith DW. Classification, nomenclature, and naming of morphologic defects. *J Pediatr* 1975; 87: 162-3.
2. Kalter H. Congenital malformations: an inquiry into classification and nomenclature. *J Med Genet* 1998; 35: 661-5.
3. Herrmann J, Opitz JM. Naming and nomenclature of syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974; 10: 69-86.
4. Khoury MJ, Moore CA, Evans JA. On the use of the term «syndrome» in clinical genetics and birth defects epidemiology. *Am J Med Genet* 1994; 49: 26-8.
5. Rachidi M, Lopes C. Mental retardation in Down syndrome: from gene dosage imbalance to molecular and cellular mechanisms. *Neurosci Res* 2007; 59: 349-69.
6. Cole A, Lynch P, Slaton R. A new grading of PierreRobin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 603-6.
7. Marques IL, Bettiol H, de Souza L, Barbieri MA, Bachega MI. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. *Acta Paediatr* 2008; 97: 371-5.
8. Biri A, Karaoğuz MY, Ince GD, Ergün MA, Menevşe S, Bingöl B. Double aneuploidy involving trisomy 7 with Potter sequence. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 67-73.
9. Lowry RB, Jabs EW, Graham GE, Gerritsen J, Fleming J. Klippel-Feil anomaly with Sprengel anomaly, omovertebral bone, thumb abnormalities, and flexion-crease changes: novel association or syndrome? *Am J Med Genet* 2001; 101: 158-62.
10. Jones KL, Jones M, Fisher JC. A developmental approach to the classification of birth defects. *Ann Plast Surg* 1985; 14: 135-41.
11. Gougoutas AJ, Singh DJ, Low DW, Bartlett SP. Hemifacial microsomia clinical features and pictographic representations of the OMENS classification system. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 112-20.
12. Shalev SA, Hall JG. Poland anomaly, report of an unusual family. *Am J Med Genet A* 2003; 118: 180-3.
13. Kalter H. Congenital malformations: an inquiry into classification and nomenclature. *J Med Genet* 1998; 35: 661-5.
14. Pelluard-Nehmé F, Baudet C, Carles D, Alberti EM, Deirue MA, Lacombe D. A new case of VACTERL association with unilateral amelia of upper limb. *Clin Dysmorphol* 2007; 16: 185-187.
15. Vergnes C, Cordier MP, Dubois R, Bouvier R, Cochat P. MURCS association: a challenging diagnosis. *Arch Pediatr* 2005; 12: 49-51.
16. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 193-201.
17. Griz S, Cabral M, Azevedo O, Ventura E. Audiologic results in patients with Moebius sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1457-63.
18. Sinico M, Touboul C, Haddad B, Encha-Razavi F, Paniel JB, Gicquel C, Gérard-Blanluet M. Giant omphalocele and "Prune Belly" sequence as components of the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 129: 198-200.
19. Vuorela PE, Penttinen MT, Hietala MH, Lame JO, Huoponen KA et al. A familial CHARGE syndrome with a CHD7 nonsense mutation and new clinical features. *Clin Dysmorphol* 2008; 17: 249-53.
20. Dahan K, Kamal M, Noël EH, Jeanpierre C, Gubler MC et al. Small glomeruli in WAGR (Wilms Tumor, Aniridia, Genitourinary Anomalies and Mental Retardation) syndrome. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 793-800.
21. Biesecker LG. Mapping phenotypes to language: a proposal to organize and standardize the clinical descriptions of malformations. *Clin Genet* 2005; 68: 320-6.
22. Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 211-30.

## Correspondencia.

Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro  
 Alberto Cossío Núm. 1432,  
 Huentitán El Alto, Guadalajara 44390.  
 Tel. 3336-743701.  
 avinafie@megared.net.mx