

GENÉTICA

SÍNDROME FACIO-AUDIO-SINFALANGISMO: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Alejandro Marín Medina*
Luis Eduardo Figuera Villanueva**

SUMMARY

The symphalangism is a disease with autosomal dominant trait that is characterized by ankylosis of the interphalangeal joints. In Mexico, there is no epidemiological data available for this disease. The presented case is of a 18 year old male that was initially send to the Genetic service for a probable diagnose of Marfan syndrome. Proved by clinical and x-rays the patient was classified as Facio -audio-symphalangism syndrome. The mother has similar clinical and radiographic features as the patient; there is a family history for consanguinity that apparently had the same clinical

entity. It's noteworthy the persistent high levels of alkaline phosphatase in the laboratory results of the patient.

Keywords: symphalangism, Facio -audio- symphalangism

INTRODUCCIÓN

El sinfalangismo es un padecimiento que se caracteriza por una anquilosis de articulaciones interfalangicas.¹ Los síndromes relacionados con sinfalangismo incluyen un amplio espectro de anomalías, dentro de este espectro clínico, se encuentra

el síndrome de sinostosis múltiple también llamado Facio-audio-sinfalangismo o síndrome de Hermann (OMIM 186400 y 186500), que es una entidad genética con patrón de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por facies peculiar que incluye nariz ancha y hemicilíndrica con hipoplasia, sinostosis articular múltiple y pérdida de la audición conductiva.⁹ En nuestra revisión encontramos que se han descrito unas 10 familias, con más de un caso afectado en cada una. El primer caso similar al aquí presentado

* Doctorado en Genética Humana. CUCS. Universidad de Guadalajara, México .

** División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) IMSS, Guadalajara, México.

fue descrito por Maroteaux⁶ y colaboradores en 1972, se trató de una familia con 7 afectados.⁵ Algunas mutaciones en el gen NOG, se han relacionado con el espectro clínico de síndromes asociados a sifalangismo, este gen localizado en 17q22, es un gen de 1,892 b, que codifica para una proteína de 232 aminoácidos llamada Nogging, esta proteína se secreta como homodímero, y se une e inactiva a las proteínas de señalización de la familia del TGF-β (Beta factor transformador del crecimiento), que incluye a BMP-4 (Proteína morfogenética del hueso 4), impidiendo que estas moléculas se unan a su receptor.⁷ La proteína Nogging también juega un papel fundamental en otros procesos del desarrollo como la fusión del tubo neural y el desarrollo óseo y muscular. Las mutaciones más frecuentes son del tipo cambio de sentido, W205C, C184Y, P35S, de sentido equivocado L129X y de desplazamiento del marco de lectura (citosina en el codón 58).⁹ Sin embargo se ha reportado heterogeneidad genética, ya que mutaciones en el gen GDF5, que codifica para el factor de diferenciación del crecimiento⁵, también se han asociado a sifalangismo proximal, aunque sin afectación craneofacial ni de la audición.² El síndrome facio-audio-sifalangismo comienza con anquilosis; principalmente

Tabla 1.
Características clínicas que presentan los pacientes con sifalangismo

Características clínicas de pacientes con sifalangismo		Características clínicas que presentó el paciente
Cara	Nariz hemicilíndrica con punta bulbosa y alas nasales hipoplásicas	+
	Filtrum corto	+
	Borde bermellón del labio superior delgado	+
	Malar aplanado	-
	Asimetría de boca	-
	Crestas supraorbitales prominentes	+
Ojos	Hipermetropía	-
	Estrabismo	-
Oídos	Pérdida de la audición conductiva unilateral o bilateral	+
Cuello	Limitación a la flexión, extensión del cuello, y movimientos laterales	+
Manos	Sifalangismo proximal, incapacidad para la flexión proximal de articulaciones interfalángicas acortamiento o ausencia de falanges distales	+
	Limitación a la flexión y extensión de la muñeca	+
	Pliegues ausentes en superficies flexoras o extensoras de articulaciones interfalángicas	-
	Ausencia de uñas de los dedos	+
	Clinodactilia	+
	Sindactilia	-
Codos	Limitación a la flexión y extensión de los codos	+
	Limitación a la pronación y supinación del antebrazo	+
Torax	Pectus carinatum	-
	Pectus excavatum	+
Cadera	Rango de movimiento limitado	-
Pies	Incapacidad para flexionar los dedos del pie	+
	limitación a la supinación o pronación del antepie, inversión limitada o eversión	-
	Uñas de los pies ausentes o acortadas	-
	Varo del talón	-
	Sindactilia	-
	Pie plano	+
	Acortamiento o ausencia de porciones distales del pie	-

Modificada de Hurvitz⁵ y colaboradores.

Tabla 2.
Hallazgos radiográficos en pacientes con sifalangismo

	Hallazgos radiográficos en pacientes con sifalangismo	Hallazgos radiográficos en el paciente
Extremidades superiores	Subluxación de la cabeza del radio Fusión de huesos del carpo	Fusión de huesos del carpo
	Sifalangismo proximal 2°,3°,4°,5° dedo Sifalangismo distal del 5° dedo Ausencia/hipoplasia de falanges Clinodactilia	Sifalangismo proximal 2°, 3°, 4° y 5° dedo Clinodactilia Ausencia de falange distal del 5° dedo en mano izquierda
Extremidades inferiores	Pie corto Fusión de huesos del tarso Fusión ósea tarso-metatarsal Sifalangismo proximal Sifalangismo distal Acortamiento del primer metatarsiano Hipoplasia/ausencia de falanges	Clinodactilia Sifalangismo proximal 2°, 3° y 4° dedo Sifalangismo distal Fusión ósea tarsometatarsiana Ausencia falange distal 2°, 3° y 4° dedo Fusión de huesos del tarso
Columna vertebral	Fusión de arcos vertebrales Hipoplasia de apófisis espinosas Hemivértebras	Hipoplasia de apófisis espinosas
Esternón	Esternón corto Pectus excavatum	Pectus excavatum

Modificada de Hurvitz⁵ y colaboradores.

en la articulación interfalangica proximal del quinto dedo, las principales manifestaciones clínicas se muestran en la tabla 1 y las radiográficas en la tabla 2.

PRESENTACIÓN DEL CASO

El caso índice es un masculino de 18 años de edad originario de Tlajomulco, Jalisco (Méjico), enviado al servicio de Genética; del Centro Médico Nacional de Occidente - IMSS por sospecha clínica de síndrome de Marfán. Estudiante de preparatoria con buen desempeño académico.

Madre de 45 años de edad originaria del mismo lugar, con características similares al caso índice, los padres niegan antecedente de consanguinidad, sin embargo hay antecedentes heredofamiliares de pectus excavatum y de sinostosis digital de manos por línea materna (abuela y tío), muy probablemente con la misma entidad clínica aunque no fue posible evaluarlos. Antecedentes perinatales: obtenido por cesárea a las 28 semanas de gestación por parto eutóxico, talla no recordada y con un peso de 900 g, la madre cursó con amenaza de aborto durante el

embarazo. Desarrollo psicomotor adecuado, con sostén cefálico a los 3 meses, gateo a los 6 meses, deambulación a los 14 meses y primeras palabras a los 12 meses. Antecedente de una fractura en falange proximal del dedo medio de la mano derecha a los 11 años de edad por caída desde su propia altura, y criptorquidia con descenso testicular quirúrgico a los 3 años de edad, alergias y transfusiones negadas. El paciente refiere presentar acufenos de manera recurrente, dificultad para la visión y rinorrea hialina, así como hipoacusia bilateral desde la infancia con mejor

audición en oído derecho, poca discriminación fonémica y refiere no sentir molestias ante sonidos intensos. La exploración física revela; peso 64 kg, talla 1.82 cm, facie ovalada, frente amplia, cejas pobladas, puente nasal elevado, nariz ancha y hemicilíndrica con alas nasales hipoplásicas, filtrum corto, borde bermellón del labio superior delgado, con boca semiabierta, pabellones auriculares de implantación moderadamente elevada (Figura 1) presencia de sinostosis en falanges proximales (3° , 4° y 5° dedos de ambas manos) y pectus excavatum, pie plano y marcha de ánade. Presenta incapacidad para flexionar articulaciones interfalángicas proximales y distales de 3° , 4° y 5° dedos de ambas manos y limitación a la flexión y extensión de la muñeca y el codo.

Audiometría por método directo muestra curvas de perfil irregular con hipoacusia severa derecha y media izquierda por PTA/3 de tipo conductivo. Logoaudiometría muestra discriminación fonémica al 100 por ciento a 80 db en el oído derecho y a 65 db en el oído izquierdo. TAC de oído y mastoides reporta mastoides bien desarrollado, antros y cajas libres, así como *aditus ad antrum* permeables, cadena osicular aparentemente íntegras, sin alteraciones morfológicas, nerviconducto del facial íntegro.

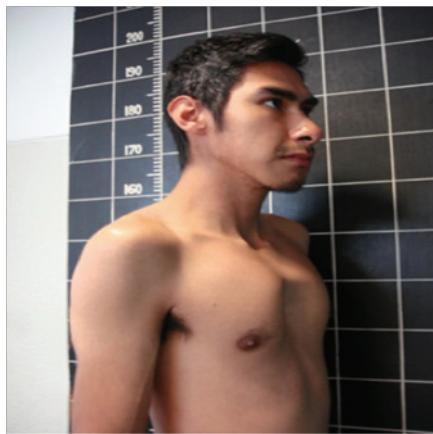


Figura 1. a) Vista lateral del paciente; se observa el pectus excavatum, b) Vista frontal del paciente, se observan las características faciales del sindromismo nariz ancha y hemicilíndrica, filtrum corto, c) Vista anterior y posterior de las manos del paciente, se observa el acortamiento del 5 dedo de la mano izquierda.

Las características radiográficas se muestran en la figura 2. Evaluación oftalmológica no reporta alteraciones. Ecocardiograma realizado en 2013 se reporta sin alteraciones. Dentro de los exámenes de laboratorio llaman la atención los niveles persistentemente altos de fosfatasa alcalina (≥ 350 U/l). El cariotipo del paciente fue 46, XY, y el tamizaje metabólico se reportó normal. Cabe destacar que la madre presenta las mismas características faciales y clínicamente sinostosis en falanges proximales.

DISCUSIÓN

Este síndrome se caracteriza por sinostosis articular múltiple, pérdida de la audición conductiva, braquidactilia, trastornos de la agudeza visual y dismorfia facial característica.⁸ El paciente presenta nariz ancha hemicilíndrica y labio superior delgado, estas características han sido reportadas como frecuentes en la literatura para el facio-audio-sinfalangismo,⁵ así como sinostosis de falanges proximales de 2° , 3° , 4° y 5° dedos de manos. En miembros inferiores los hallazgos radiográficos encontrados en el paciente son reportados como frecuentes en pacientes con esta patología en un reporte realizado por Maroteaux⁶ y colaboradores en 1972, y



Figura 2. Radiografías del paciente. a) Vista AP de las manos del paciente, se observa ausencia de la falange distal del 5º dedo mano izquierda, sifalangismo proximal en 2º, 3º y 4º dedo, fusión de los huesos del carpo, b) Vista AP de los pies del paciente, se observa sifalangismo proximal con ausencia de las falanges distales de 2º, 3º y 4º dedo, fusión ósea tarso-metatarsiana y fusión de los huesos del tarso.

Herrmann⁴ en 1974, en estos reportes, los hallazgos fueron clasificados como frecuentes si estaban presentes en más del 50% de los pacientes con síndrome de sinostosis múltiple tipo 1. En un estudio realizado por Declau³ y colaboradores en 2005, se observó que de 5 pacientes descritos, 4 presentaban hipermetropía, este es un hallazgo poco frecuente en

los pacientes con sifalangismo; en ellos se ha reportado con mayor frecuencia el estrabismo. El paciente aquí presentado no presentó ninguna ametropía, ni alteraciones de refracción, como ectopia lentis que es característica del síndrome Marfán, lo cual se sospechó cuando fue enviado a nuestro servicio. En ese mismo estudio se observó que la pérdida de audición conductiva estuvo presente en todos los pacientes examinados, en el caso aquí presentado también se observó, hipoacusia grave del oído derecho y moderada del oído izquierdo.³ En la exploración otológica del paciente no se observó anquilosis de la cadena osicular del oído medio, sin embargo al ir progresando la pérdida de la audición se valorará si el paciente es candidato a tratamiento quirúrgico con prótesis de estapedectomía. La talla del paciente se considera alta en relación a la talla familiar, y esto concuerda con lo reportado por Rudnik-Schoneborn⁸ en el 2010, que estudiaron a un padre y su hijo con este síndrome, ellos mostraron evidencia experimental que propone que el crecimiento acelerado podría deberse a mutaciones que causan supresión de la proteína Noggin, lo mismo concuerda con los niveles elevados de fosfatasa alcalina, que podría hablarnos de una osteogénesis relacionada con

la perdida de la función de esta proteína. En general se considera que el fenotipo del paciente es leve, considerando otros casos reportados de este síndrome, lo que nos habla de una expresividad variable en este síndrome, los datos clásicos que concuerdan con lo reportado en la literatura son las características faciales, las alteraciones auditivas y la sinostosis en las articulaciones falangicas proximales.

RESUMEN

El sifalangismo es un padecimiento con patrón de herencia autosómico dominante que se caracteriza por anquilosis de las articulaciones interfalangicas, en México no existen datos epidemiológicos acerca de esta enfermedad. El caso que se presenta es de un varón de 18 años enviado inicialmente a la consulta de Genética por síndrome de Marfan, sin embargo luego se comprobó mediante clínica y radiografías el síndrome Facio-audio-sifalangismo, la madre presenta características clínicas y radiográficas similares a las del paciente, además que hay antecedentes heredofamiliares por línea materna aparentemente con la misma entidad clínica, es de notar los niveles persistentemente elevados de fosfatasa alcalina.

Palabras claves: sifalangismo, Facio-audio-sifalangismo

BIBLIOGRAFÍA

1. Cushing H. Hereditary ankylosis of the proximal phalangeal joints (symphalangism). 1915. Clin. Orthop.Relat Res. 2002; 401:4-5.
2. Dawson K, Seeman P, Sebald E, King L, Edwards M, Williams J, III et al. GDF5 is a second locus for multiple-synostosis syndrome. Am.J.Hum.Genet. 2006); 78(4):708-712.
3. Declau F, Van den Ende J, Baten E, & Mattelaer P. Stapes ankylosis in a family with a novel NOG mutation: otologic features of the facioaudiosymphalangism syndrome. Otol.Neurotol. 2005; 26(5):934-940.
4. Herrmann J. Symphalangism and brachydactyly syndrome: report of the WL symphalangism-brachydactyly syndrome: review of literature and classification. Birth Defects Orig.Artic.Ser. 1974; 10(5):23-53.
5. Hurvitz SA, Goodman RM, Hertz M, Katzenelson MB, & Sack Y. The facio-audio-symphalangism syndrome: report of a case and review of the literature. Clin.Genet. 1985; 28(1):61-68.
6. Maroteaux P, Bouvet JP, & Briard ML. [Multiple synostosis disease]. Nouv.Presse Med. 1972; 1(45):3041-3047.
7. Potti TA, Petty EM, & Lesperance MM. A comprehensive review of reported heritable noggin-associated syndromes and proposed clinical utility of one broadly inclusive diagnostic term: NOG-related-symphalangism spectrum disorder (NOG-SSD). Hum.Mutat. 2011; 32(8):877-886.
8. Rudnik-Schoneborn S, Takahashi T, Busse S, Schmidt T, Senderek J, Eggermann T, et al. Facioaudiosymphalangism syndrome and growth acceleration associated with a heterozygous NOG mutation. Am.J.Med.Genet.A. 2010; 152A(6):1540-1544.
9. Van den Ende JJ, Mattelaer P, Declau F, Vanhoenacker F, Claes J, Van HE, et al. The facio-audio-symphalangism syndrome in a four generation family with a nonsense mutation in the NOG-gene. Clin. Dysmorphol. 2005; 14(2):73-80.