

# Paciente con síndrome oro-facio-digital tipo II. Reporte del caso

Tamy Edel<sup>1</sup>, Andrés Gabriel Zárate-Sanabria<sup>2</sup>, Ignacio Briceño-Balcázar<sup>3</sup>, Julio César Martínez-Lozano<sup>4</sup>

## RESUMEN

El síndrome oro-facio-digital (OFD) es un trastorno raro del desarrollo embrionario, cuya incidencia en la población general fluctúa entre menos de 1/1 000 000 y 1/250 000 nacidos vivos. Los pacientes suelen presentar complicaciones del desarrollo de la boca, la cara, las manos y los pies. Hasta el momento se desconoce la mayoría de los genes implicados por lo que el diagnóstico es clínico. Se presenta el caso de un paciente en edad escolar con alteraciones orales, faciales, digitales y auditivas compatibles con el síndrome OFD; por sus características fenotípicas se hizo el diagnóstico de la variante tipo II. La discusión se basa en los criterios para las variantes del síndrome.

## PALABRAS CLAVE

*Fisura Labio/Palatina; Hipoacusia; Síndrome Oro-Facio-Digital; Variante OFD tipo II*

## SUMMARY

### Oro-facial-digital syndrome type II. Report of the case

Oro-facial-digital syndrome (OFD) is a rare congenital disorder. Its incidence in the general population ranges from less than 1/1.000.000 to 1/250.000 living births. Patients usually present developmental disorders that affect the mouth, face, hands and feet. So far, most of the genes involved are unknown, so diagnosis is clinical. We report the case of a child with oral, facial, and digital alterations, and hearing impairment suggestive of the OFD syndrome. Phenotype was consistent with the type II variant. Discussion is based on the criteria for variants of the syndrome.

## KEY WORDS

*Cleft lip/palate; Hearing Loss; OFD type II variant; Syndrome Oro-Facial-Digital*

---

<sup>1</sup> Médico. Grupo de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Joven Investigador, Grupo de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Profesor titular. Director de investigación, Grupo de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Docente-Investigador, Grupo de Genética Humana. Facultad de Medicina. Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Julio César Martínez; julio.martinez@unisabana.edu.co

Recibido: enero 20 de 2016

Aceptado: abril 12 de 2016

Cómo citar: Edel T, Zárate-Sanabria AG, Briceño-Balcázar I, Martínez-Lozano JC. Paciente con síndrome oro-facio-digital tipo II. Reporte del caso. Iatreia. 2017 EneMar;30(1):86-91. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n1a09.

## RESUMO

### Paciente com síndrome oral-facial-digital tipo II. Reporte do caso

A síndrome oral-facial-digital (OFD) é um transtorno raro do desenvolvimento embrionário, cuja incidência na população geral flutua entre menos de 1/1 000 000 e 1/250 000 nascidos vivos. Os pacientes normalmente apresentam complicações do desenvolvimento da boca, a face, as mãos e os pés. Até o momento se desconhece a maioria dos genes implicados pelo que o diagnóstico é clínico. Se apresenta o caso de um paciente em idade escolar com alterações orais, faciais, digitais e auditivas compatíveis com a síndrome OFD; por suas características fenotípicas se fez o diagnóstico da variante tipo II. A discussão se baseia nos critérios para as variantes da síndrome.

## PALAVRAS CHAVE

*Fissura Lábio/Palatina; Hipoacusia; Síndrome Oral-Facial-Digital; Variante OFD tipo II*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome oro-facio-digital (OFD) es un trastorno complejo del desarrollo, descrito en 1941 por el genetista noruego Otto J. Mohr quien reportó por primera vez un caso con las manifestaciones clínicas de la variante tipo II (1); posteriormente, en 1954, en Francia, los dentistas Papillon-Léage y Psaume describieron la variante tipo I (1,2). Su incidencia mundial es baja por lo que se incluye entre las enfermedades raras (3). Los síndromes oro-facio-digitales son un grupo heterogéneo de trastornos en los que se han descrito al menos catorce formas diferentes de manifestarse (4). El síndrome OFD II o síndrome de *Mohr* se transmite como un trastorno autosómico recesivo caracterizado por malformaciones de la cavidad oral, la cara y los dedos. Entre las características faciales y orales cabe destacar la aparición de nódulos en la lengua, fisura labio/palatina, agenesia dental y nariz ancha. Las características de los dedos incluyen clinodactilia, poli-dactilia, sindactilia, braquidactilia y duplicación del pulgar. Se han descrito además sordera conductiva, coloboma de la coroides y defectos congénitos cardíacos y renales. El diagnóstico se basa en las características clínicas (5).

En Colombia se han informado pocos casos de este síndrome, por lo que se ignoran sus implicaciones epidemiológicas. Se presenta y discute el caso de un niño con diagnóstico clínico de OFD.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

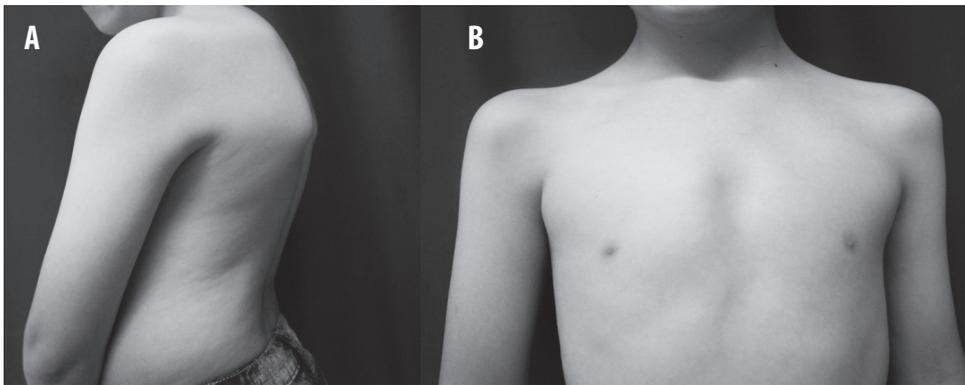
Niño de 10 años de edad, procedente de Bogotá, Colombia, escolar de cuarto de primaria, con diagnóstico presuntivo de síndrome oro-facio-digital, que consultó al Grupo de Genética Humana en la Fundación Operación Sonrisa Colombia después de la palatorrafia. Fue evaluado por el servicio de Otorrinolaringología donde le diagnosticaron hipoacusia grave bilateral que requirió implante coclear con mejoría de la audición; fue producto del tercer embarazo postérmino y nació por cesárea debido a preeclampsia y diabetes gestacional, con peso y talla al nacer adecuados para la edad gestacional. Desarrollo psicomotor adecuado para la edad. Ha requerido queilorrafia, palatorrafia y herniorrafia inguinal izquierda, miringostomía e implante coclear bilateral. Niega consanguinidad paterna. Antecedentes familiares: una tía materna con fisura labio-palatina y un primo materno con hiperlaxitud articular. Otros antecedentes fueron negativos.

Los hallazgos al examen físico fueron los siguientes: talla para la edad entre el percentil (p) 0 a -1 (adecuada); peso para la edad entre p: 0 a -1 (adecuado); perímetro cefálico p: +2 (macrocefalia) (6); distancia intercantal interna: 97 %; distancia intercantal externa: 97 % (hipertelorismo y telecanto secundario) (7); raíz nasal alta, fisura labio-palatina al lado derecho corregida, paladar sin fístulas, micrognatia leve (figura 1), *pectus excavatum* asimétrico derecho, hiperlordosis leve (figura 2), ruidos cardíacos rítmicos con soplo sistólico aórtico, clinodactilia bilateral del quinto dedo, hiperlaxitud en las manos, *cubitus valgus*, talo valgo bilateral, sindactilia bilateral del segundo y tercer dedos (figura 3), leve asimetría en la longitud de los miembros inferiores (figura 4), el resto del examen físico fue normal.

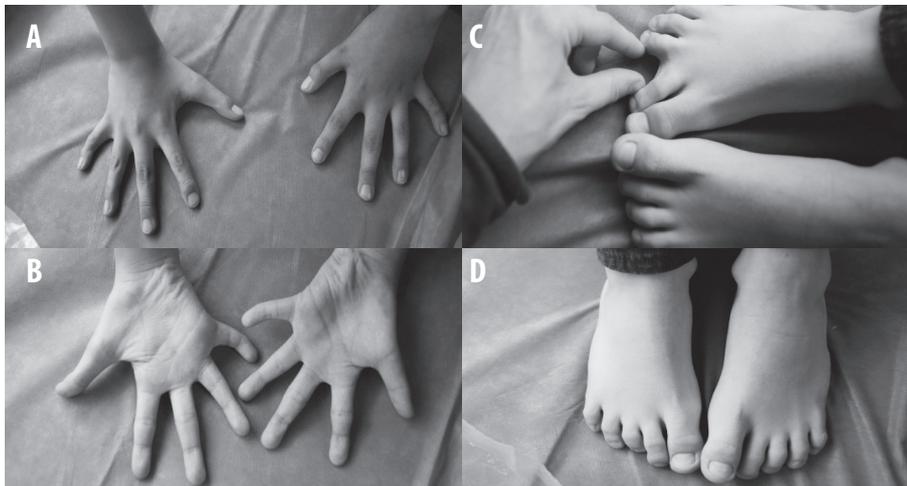
**Radiología:** en la radiografía de los huesos largos se evidenciaron sindactilia cutánea en la falange proximal de los meñiques, sindactilia bilateral del segundo y tercer dedos, asimetría de los huesos largos (0,5 cm); en la radiografía de tórax se halló hiperlordosis leve (figura 4). Por los hallazgos clínicos y radiológicos se diagnosticaron síndrome OFD, hipoacusia mixta con implante coclear y displasia esquelética.



**Figura 1. Fenotipo oro-facial.** A) asimetría facial, hipertelorismo, raíz nasal alta, cicatriz de corrección de la fisura labial. B) Micrognatia. C) Cicatriz de corrección de la fisura y aglomeración dental



**Figura 2. Fenotipo del tórax.** A) Hiperlordosis. B) Asimetría del tórax y *pectus excavatum*



**Figura 3. Fenotipo digital de las manos y los pies.** A y B) Manos: clinodactilia bilateral en los meñiques, sindactilia bilateral del segundo y tercer dedos e hiperlaxitud. C y D) Pies: hiperlaxitud



**Figura 4. Fenotipo radiológico.** A) Hiperlordosis y asimetría del tórax. B) Leve asimetría de los miembros inferiores y *talo valgo* bilateral. C) clinodactilia bilateral de los meñiques y sindactilia bilateral del segundo y tercer dedos

## DISCUSIÓN

El síndrome oro-facio-digital (OFD) es una alteración congénita infrecuente caracterizada por alteraciones faciales, de la cavidad bucal y dactilares (3); también se han informado, entre otras, alteraciones renales, óseas y del canal auditivo (3,4,7-13). Hasta el momento se han descrito 14 variantes (3), cada una caracterizada por diferentes alteraciones fenotípicas y genotípicas. La prevalencia difiere según la variante: la más común (1/250 000 a 1/500 000 nacidos vivos) es el tipo I, mientras que la de las otras 14 variantes se calcula en menos de 1/1 000 000 de nacidos vivos (8-10). No se dispone en Colombia de datos epidemiológicos específicos sobre esta enfermedad.

La mayoría de los casos son familiares con patrón de herencia autosómico recesivo; sin embargo, en el OFD I la herencia está ligada a X dominante (14,15). La causa del OFD es una mutación genética, pero hasta ahora solo se ha establecido la de la variante tipo I, que es una mutación única en el gen CXORF5, localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.3-22.2), que codifica para la producción de la proteína OFD I, esencial para la supervivencia fetal y el desarrollo temprano de todos los órganos (15). Todas las

variantes comparten alteraciones físicas lo que dificulta el diagnóstico diferencial.

El síndrome oro-facio-digital tipo II o *síndrome de Mohr* tiene herencia autosómica recesiva; se caracteriza por un fenotipo de estatura corta, hipoacusia conductiva, hipertelorismo y/o telecanto, el puente nasal puede ser bajo, la punta nasal puede ser ancha y/o bífida. En la boca hay múltiples alteraciones, las más comunes son: fisura labio/palatina, lengua lobulada o con nódulos y ausencia del incisivo central. Otras alteraciones posibles son: *pectus excavatum*, escoliosis, hipoplasia maxilar y del arco zigomático, irregularidades metafisiales, manos con clinodactilia, braquidactilia y/o polidactilia bilateral, en los pies puede haber polidactilia postaxial, duplicación del *hallux*, hueso cuneiforme extra y cuboides amplio en el primer metatarsiano. Con respecto al sistema nervioso central, se pueden presentar hidrocefalia y/o porencefalia, pero la mayoría de estos pacientes tienen nivel intelectual normal (9). Con base en las características clínicas del paciente y la información disponible sobre la variante de OFD tipo II se hizo el diagnóstico de esta variante, al evidenciar la ausencia de otras manifestaciones clínicas tales como cerebrales, renales, esqueléticas, extradigitales, de la

vía aérea, oculares, genitales o neuropsiquiátricas. Se excluyeron los tipos I y III a XIV.

Aunque la hipoacusia y la fisura labio-palatina también se presentan en la variante tipo VI, el paciente reportado no tenía nistagmus, agenesia renal, ni déficit cognitivo (11). También hay características que comparte el paciente con la variante tipo IV: el *pectus excavatum*, el labio hendido y las alteraciones en manos y pies, pero en este tipo no hay hipoacusia ni alteraciones nasales (12) que el paciente descrito sí presentaba. La variante tipo VIII, que comparte con el paciente descrito el hipertelorismo, las alteraciones nasales y la fisura labio-palatina, se puede excluir por la ausencia de antecedentes de neumonías a repetición y de alteraciones epigástricas (13).

La morbimortalidad y el pronóstico de los pacientes con OFD dependen de las manifestaciones clínicas específicas y de su gravedad; en el paciente descrito lo más relevante fue la hipoacusia que requirió un implante coclear; para orientar los estudios diagnósticos es importante identificar la variante sindrómica; en el tipo II se deben hacer estudios de potenciales evocados auditivos, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear cerebral y radiografías de huesos largos, de manos y pies.

El reporte del caso de este paciente con OFD tipo II es importante por su infrecuencia y porque se desconoce el gen específico implicado. Se lo puede incluir en la casuística de informes basados en el diagnóstico clínico, para estudios de búsqueda del gen causal con las nuevas tecnologías genómicas y de esta forma garantizar un diagnóstico acertado y mejorar el pronóstico. Además, es importante que los médicos generales y los pediatras conozcan este síndrome porque en la actualidad el diagnóstico es solamente clínico.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Socialstyrelsen [Internet]. Estocolmo: Socialstyrelsen; 2012 [consultado 2015 Sept 4]. Orofaciocdigital syndromes I and II. Rare diseases. Disponible en: <https://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/oral-facial-digital-syndrome-i-and-ii>
2. Papillon-Léage M, Psaume J. [Hereditary abnormality of the buccal mucosa: abnormal bands and frenula]. *Revue Stomatol.* 1954 Apr;55(4):209-27. Undetermined Language.
3. Ferrante MI, Romio L, Castro S, Collins JE, Goulding DA, Stemple DL, et al. Convergent extension movements and ciliary function are mediated by ofd1, a zebrafish orthologue of the human oral-facial-digital type 1 syndrome gene. *Hum Mol Genet.* 2009 Jan;18(2):289-303. DOI 10.1093/hmg/ddn356.
4. al-Qattan MM, Hassanain JM. Classification of limb anomalies in oral-facial-digital syndromes. *J Hand Surg Br.* 1997 Apr;22(2):250-2.
5. Lyons Jones K, Crandall Jones M, del Campo M. Facial-limb Defects as Major Feature. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7<sup>th</sup> ed. Lyon: Saunders; 2013. p. 264-310.
6. Organización mundial de la salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [consultado 2015 Sept 4]. Patrones de crecimiento infantil. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/es/>
7. Dollfus H, Verloes A. Dymorphology and the orbital region: a practical clinical approach. *Surv Ophthalmol.* 2004 Nov-Dec;49(6):547-61.
8. Orphanet [Internet]. Paris: ORPHA; 2016 [consultado 2015 Nov 3]. Síndrome orofaciocdigital tipo 1. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=2750](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2750)
9. Orphanet [Internet]. Paris: ORPHA; 2016 [consultado 2015 Nov 3]. Síndrome orofaciocdigital tipo 2. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=ES&data\\_id=2507&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=2751&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=OFD2&title=OFD2&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=2507&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=2751&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=OFD2&title=OFD2&search=Disease_Search_Simple)
10. Orphanet [Internet]. Paris: ORPHA; 2016 [consultado 2015 Nov 3]. Síndrome orofaciocdigital tipo 12. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=ES&data\\_id=17078&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=141327&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=OFD12&title=OFD12&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=17078&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=141327&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=OFD12&title=OFD12&search=Disease_Search_Simple)

11. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: OMIM; 1966-2016 [consultado 2015 Nov 3]. Orofaciodigital syndrome VI; ofd6. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/277170?search=OROFACIODIGITAL%20SYNDROME%20VI%3B%20OFD6&highlight=vi%20syndromic%20orofacioidigital%20ofd6%20syndrome>
12. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: OMIM; 1966-2016 [consultado 2015 Nov 3]. Orofaciodigital Syndrome IV; Ofd4. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/258860?search=OROFACIODIGITAL%20SYNDROME%20IV%3B%20OFD4&highlight=syndromic%20orofacioidigital%20iv%20syndrome%20ofd4>
13. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: OMIM; 1966-2016 [consultado 2015 Nov 3]. Orofaciodigital Syndrome VIII; Ofd8. Disponible en: <http://www.omim.org/clinicalSynopsis/300484?highlight=syndromic%20orofacioidigital%20syndrome%20ofd8%20viii>
14. Leão MJ, Ribeiro-Silva ML. Orofaciodigital syndrome type I in a patient with severe CNS defects. *Pediatr Neurol.* 1995 Oct;13(3):247-51. DOI 10.1016/0887-8994(95)00153-7.
15. Odent S, Le Marec B, Toutain A, David A, Vigneron J, Tréguier C, et al. Central nervous system malformations and early end-stage renal disease in oro-facio-digital syndrome type I: a review. *Am J Med Genet.* 1998 Feb;75(4):389-94.

