

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores. [www.siicsalud.com/tit/casiic.php](http://www.siicsalud.com/tit/casiic.php)

## El síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio/paladar hendido. Presentación de un caso y revisión de la literatura

*Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip or palate (EEC)*

*syndrome. Presentation of a case and a review of the literature*

### Harry Pachajoa

MD, PhD, Genetista, Director del Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi; Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

### María Fernanda Hernández-Amaris

Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores.

[www.siicsalud.com/dato/casiic.php/144350](http://www.siicsalud.com/dato/casiic.php/144350)

### Introducción

El síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio/paladar hendido (EEC, por sus siglas en inglés), es un trastorno poco frecuente que se transmite generalmente con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizado por presentar estas tres manifestaciones cardinales con un grado de expresión altamente variable y una penetrancia reducida. Fue acuñado como síndrome en 1970 por Rudiger y colaboradores.<sup>1</sup> La gran mayoría de los casos son atribuidos a mutaciones en el gen *Tp63*, aunque se han comunicado casos con otro tipo de alteraciones genéticas.<sup>2,3</sup>

Se presenta un caso de síndrome EEC que muestra las tres manifestaciones cardinales del síndrome, sin antecedentes familiares, lo cual sugiere presentación esporádica y mutación *de novo*. Se realiza una revisión de la literatura sobre la expresión del síndrome y la causas de la variabilidad de expresión y penetrancia.

### Caso clínico

Paciente de 13 años, hijo de madre con antecedente de cuatro embarazos y cuatro partos (todos varones), sin antecedentes de malformaciones congénitas. No se tienen datos de medidas al nacimiento. Nació con ectrodactilia, labio fisurado bilateral y paladar hendido, para la cual se han practicado cinco cirugías dentro del programa "Fórmula Sonrisa". La madre refiere retraso en el desarrollo psicomotor, con inicio de sostén cefálico a los 8 meses, gateo a los 2 años y marcha a los 3 años. En el momento cursa quinto de primaria y refiere haber perdido tres años de escolaridad.

Al examen físico presenta las tres malformaciones cardinales: cicatriz de labio fisurado bilateral (Figura 1), paladar hendido central y úvula bífida; ectrodactilia en manos y pies (Figuras 2 y 3). Mano derecha con ausencia de segundo y cuarto dedo y sindactilia del tercer y quinto dedo; mano izquierda con ausencia de segundo y cuarto dedo, sindactilia del cuarto y quinto dedo. Pie derecho, ausencia del segun-

do dedo y sindactilia de tercero y cuarto; pie izquierdo, ausencia de segundo y tercer dedo, con sindactilia del cuarto y el quinto. Piel seca, sin dermatogrfismo e hiperqueratosis en comisuras labiales. La madre refiere episodios de otitis y conjuntivitis a repetición. Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, distancia intercantal interna 3.5 cm, distancia intercantal externa 9.8 cm, distancia interpupilar 6 cm, orejas de 5.5 cm con hélix plegado. A la auscultación, soplo de grado II/IV. Se solicitó ecocardiograma para estudio del soplo, el cual fue normal, y ecografía de abdomen que también fue normal.



Figura 1. Nótese la presencia de labio fisurado bilateral corregido.

### Discusión

El síndrome EEC es un trastorno raro y poco frecuente, con patrón de herencia autosómico dominante, aunque se ha comunicado aparición esporádica en numerosas ocasiones;<sup>2,3</sup> fue descrito por primera vez por Cockayne, en 1936, y se acuñó el nombre de síndrome EEC en 1970 por Rudiger. Este

cuadro es de penetrancia incompleta, estimada entre 93% y 98%, y expresión variable.<sup>1</sup> Su prevalencia exacta no está determinada pero se estima que se presenta en aproximadamente uno de cada 50 000 recién nacidos vivos.<sup>4</sup>

El síndrome ha sido clasificado en diferentes subtipos de acuerdo con los *loci* génicos afectados; el EEC tipo 1 es el menos frecuente y se debe a mutaciones en el gen *EEC1*, ubicado en el *locus* 7q11.2-q21.3; el tipo 3 es causado por mutaciones en el gen *Trp63*, localizado en el cromosoma 3q27; antes se hablaba también de un tipo 2 asociado con el cromosoma 19p12, pero fue descartado por considerarse un modificador fenotípico de la alteración en 3q27.<sup>5,6</sup>

La mayoría de los casos se han asociado con la mutación del gen *p63*; éste es un gen de supresión tumoral miembro de la familia del *p53*, el cual codifica proteínas esenciales para el adecuado desarrollo de las extremidades y de estructuras derivadas del ectodermo; la mutación lleva a un déficit de proteína *p63*, lo que altera el adecuado desarrollo de éstas. Este mismo gen se ve afectado en otros síndromes asociados con displasia ectodérmica, malformaciones orofaciales y malformaciones de las extremidades; entre éstos se incluyen los síndromes de Hay-Wells, Rapp-Hodgkin, extremidad-mamario, y ADULT. Algunos investigadores consideran estos cuadros como diferentes expresiones de un mismo síndrome, ya que es común la superposición de manifestaciones clínicas entre ellos.<sup>7,8</sup>

Clínicamente, es un síndrome de expresión variable; los signos cardinales son la ectrodactilia en un 84% de los casos, labio fisurado/paladar hendido en un 68% y displasia ectodérmica en el 77% de los pacientes,<sup>3</sup> signos que fueron encontrados en este caso. Recientemente, Vernersson Lindahl y colaboradores demostraron mediante series alélicas de las mutaciones de *Trp63* en ratones *knock-out*, que las hendiduras orofaciales y la displasia ectodérmica se veían favorecidas por pérdida de función de *Trp63*, mientras que las anomalías de las extremidades eran por ganancia de sus efectos; además, informaron que en estos ratones la isoforma TAp63 era un fuerte modificador de los fenotipos en cuanto a penetrancia y variabilidad.<sup>9</sup>

La ectrodactilia está presente en la gran mayoría de los casos, se caracteriza por la ausencia de uno o más dedos del medio de manos o pies, lo que les otorga la apariencia de pinzas de langosta. Puede estar asociada o no con sindactilia y, en ocasiones, ésta puede ser la única manifestación.<sup>10</sup>

La presentación de labio fisurado/paladar hendido es variable, y puede observarse el labio fisurado asociado o no con el paladar hendido, o únicamente el paladar hendido.<sup>11</sup> Se ha determinado que las variaciones en este fenotipo pueden ser atribuibles a la región del gen *p63* afectada, de modo que mutaciones en el dominio de unión al ADN se asocian con labio y paladar fisurado, mientras que las mutaciones presentes en la región C-terminal se vinculan sólo con labio o paladar fisurado.<sup>12</sup>

En cuanto a la displasia ectodérmica, su manifestación es también sumamente variable. Es común la obstrucción de los ductos lacrimales, lo que aumenta la susceptibilidad a la aparición de conjuntivitis y otras infecciones.<sup>13,14</sup> Puede presentarse xerodermia, hipopigmentación de la piel, zonas de hiperqueratosis, puede asociarse con hipohidrosis y se ha manifestado la presencia de *nevus* melanocíticos en algunos pacientes.<sup>3</sup> También son frecuentes las alteraciones del cuero cabelludo, el pelo seco y débil, las cejas escasas o ausentes y otras alteraciones de los anexos. Algunos síntomas adicionales que pueden presentarse asociados con la displasia ectodérmica incluyen displasia ungueal, odontodisplasia, caries dentales, alteración del esmalte dental, xerostomía, entre otros signos y síntomas que han sido comunicados de manera individual.<sup>15</sup>

A nivel oftalmológico, pueden presentarse otras alteraciones como fotofobia, úlceras corneales, queratitis y blefaritis,



Figura 2. Ectrodactilia bilateral en manos.



Figura 3. Ectrodactilia bilateral en pies.

presentándose cada vez más problemas con la edad.<sup>14</sup> Se han informado en estos pacientes malformaciones de las orejas y alteraciones auditivas, generalmente hipoacusia conductiva, debido a malformaciones del canal auditivo. Aunque en el paciente que se describe no se comprobó obstrucción de los ductos lacrimales, sí es claro el antecedente de conjuntivitis a repetición.

Es importante la valoración del tracto genitourinario, ya que las anomalías son frecuentes; incluyen agenesia renal, atresia o estrechez uretral y obstrucción de los uréteres asociada con hidronefrosis; el megauréter es una de las manifestaciones más frecuentes.<sup>16</sup> Estas anomalías han sido estimadas entre el 30% y el 50% de los casos, y pueden estar subestimadas, ya que en muchas ocasiones el estudio se limita sólo a los pacientes que refieren sintomatología genitourinaria.<sup>17</sup>

Algunos autores afirman que las funciones cognitivas no se ven afectadas, aunque puede haber retraso en el desarrollo del lenguaje, asociado con otras alteraciones, como el labio/paladar fisurado o el compromiso auditivo.<sup>3</sup> Sin embargo, otros investigadores establecen que hasta un 6.6% de los pacientes pueden presentar déficit cognitivo o retraso mental.<sup>15</sup> En este caso, las alteraciones y el retraso en el neurodesarrollo podrían ser atribuibles a las dificultades del lenguaje, por el antecedente de labio/paladar hendido y, además, como consecuencia de la hipoacusia.

El diagnóstico se basa en la detección de las tres manifestaciones cardinales, con estudios genéticos que lo confirmen. El diagnóstico prenatal puede hacerse mediante ecografía bidimensional o tridimensional del segundo semestre, en especial cuando se presenta un espectro grave en el que se encuentre

la asociación de la deformidad de las extremidades con el paladar hendido. La ecografía 3D es de especial utilidad, ya que permite una mejor visualización de las anomalías faciales y la ectrodactilia de las manos.<sup>18</sup>

El tratamiento de estos pacientes requiere un abordaje multidisciplinario que incluya cirugía plástica y ortopédica, oftalmología, odontología y ortodoncia, dermatología y

neuropsicología, entre otros.<sup>16</sup> Es importante valorar el compromiso genitourinario mediante ecografía, y determinar la presencia de alteraciones auditivas para evitar los trastornos del lenguaje. Debe ofrecerse asesoramiento genético a los pacientes y sus familiares, explicando el patrón de herencia de la enfermedad y el riesgo de tener otros hijos afectados asociados con el mosaicismo germinal.<sup>19,20</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.sicisalud.com

#### Lista de abreviaturas y siglas

EEC, ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio/paladar hendido (*ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip*).

#### Cómo citar este artículo

Pachajoa H, Hernández-Amaris MF. El síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio/paladar hendido. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Salud i Ciencia* 21(1):83-5, Nov 2014.

#### How to cite this article

Pachajoa H, Hernández-Amaris MF. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip or palate (EEC) syndrome. Presentation of a case and a review of the literature. *Salud i Ciencia* 21(1):83-5, Nov 2014.

#### Bibliografía

- Rüdiger RA, Haase W, Passarge E. Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip-palate. *Am J Dis Child* 120(2):160-3, 1970.
- Baroni A, Adone B, Piccolo V, Vincenzo P, Di Maio R, Rosa DM, et al. A sporadic case of oligosymptomatic ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78(4):521, 2012.
- Roelfsema NM, Cobben JM. The EEC syndrome: a literature study. *Clin Dysmorphol* 5(2):115-27, 1996.
- Meza Escobar LE, Isaza C, Pachajoa H. Ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate syndrome, report of a case with variable expressivity. *Arch Argent Pediatr* 110(5):e95-8, 2012.
- Barrow LL, Van Bokhoven H, Daack-Hirsch S, Andersen T, Van Beersum SE, Gorlin R, et al. Analysis of the p63 gene in classical EEC syndrome, related syndromes, and non-syndromic orofacial clefts. *J Med Genet* 39(8):559-66, 2002.
- Ray AK, Marazita ML, Pathak R, Beever CL, Cooper ME, Goldstein T, et al. TP63 mutation and clefting modifier genes in an EEC syndrome family. *Clin Genet* 66(3):217-22, 2004.
- Celik TH, Buyukcam A, Simsek-Kiper PO, Utine GE, Ersoy-Evans S, Korkmaz A, et al. A newborn with overlapping features of AEC and EEC syndromes. *Am J Med Genet A* 155A(12):3100-3, 2011.
- Bertola DR, Kim CA, Sugayama SM, Albano LM, Utagawa CY, Gonzalez CH. AEC syndrome and CHAND syndrome: further evidence of clinical overlapping in the ectodermal dysplasias. *Pediatr Dermatol* 17(3):218-21, 2000.
- Vernersson Lindahl E, Garcia EL, Mills AA. An allelic series of Trp63 mutations defines TAp63 as a modifier of EEC syndrome. *Am J Med Genet A* 161A(8):1961-71, 2003.
- Ergin H, Semerci CN, Karaku YT, Scheffer H, Ergin S, Koltuksuz U, et al. The EEC syndrome and SHFM: report of two cases and mutation analysis of p63 gene. *Turk J Pediatr* 52(5):529-33, 2010.
- Marwaha M, Nanda KD. Ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip, and palate (EEC syndrome). *Contemp Clin Dent* 3(2):205-8, 2012.
- Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet* 13(Spec. No 1):R73-81, 2004.
- Pascual JC, Betlloch I, Vergara G, Blanes M, Bañuls J, Belinchón I. Síndrome EEC. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 94(04):255-7, 2003.
- Käsmann B, Ruprecht KW. Ocular manifestations in a father and son with EEC syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235(8):512-6, 1997.
- Rodini ES, Richieri-Costa A. EEC syndrome: report on 20 new patients, clinical and genetic considerations. *Am J Med Genet* 37(1):42-53, 1990.
- Bigatà X, Bielsa I, Artigas M, Azón A, Ribera M, Ferrándiz C. The ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome (EEC): report of five cases. *Pediatr Dermatol* 20(2):113-8, 2003.
- Rollnick BR, Hoo JJ. Genitourinary anomalies are a component manifestation in the ectodermal dysplasia, ectrodactyly, cleft lip/palate (EEC) syndrome. *Am J Med Genet* 29(1):131-6, 1988.
- Rios LT, Araujo Júnior E, Caetano AC, Nardoza LM, Moron AF, Martins MG. Prenatal diagnosis of EEC syndrome with "lobster claw" anomaly by 3D ultrasound. *J Clin Imaging Sci* 2:40, 2012.
- Tekin M, Ohle C, Johnson DE, Christmas JT, Bodurtha J. Counseling dilemmas in EEC syndrome. *Genet Couns* 11(1):19-24, 2000.
- Tse K, Temple IK, Baraitser M. Dilemmas in counselling: the EEC syndrome. *J Med Genet* 27(12):752-5, 1990.