

Informe clínico de dismorfias múltiples con agregación familiar

Clinical report on multiple dysmorphias with familial aggregation

Dr. Aldo A. Sigler Villanueva,^I Dra. Beatriz Landrián-Iglesias,^I Lic. Ulises Lima-Rodríguez,^{II} Dr. Henrik R. Forsius^{III}

^I Hospital General Provincial «Dr. Antonio Luaces Iraola». Ciego de Ávila, Cuba

^{II} Centro de Genética Médica de Ciego de Ávila. Ciego de Ávila, Cuba

^{III} Folkhälsan Genetic Institute. Helsinki, Finlandia

RESUMEN

Se comunican las características clínicas de una mujer de 68 años de edad y sus dos hijas (36 y 33 años) que presentaban un conjunto de anomalías de probable origen hereditario. Se les efectuaron interconsultas con varias especialidades: medicina interna, genética, cardiología, radiología, angiología, psiquiatría, dermatología, otorrinolaringología, máxilo-facial, oftalmología y neurología. Los hallazgos comunes a las tres pacientes consistieron en tortuosidad de los vasos retinianos, glaucoma crónico de ángulo abierto, braquidactilias y otros dismorfismos en dedos de manos y pies, hallux valgus, telangiectasias en mejillas y tórax superior, orejas en «asa», hiperostosis frontal, tórax excavado e insuficiencia mitral. El glaucoma neovascular se presentó en un ojo de cada hija. Este complejo padecimiento clínico, con alteraciones en miembros, faciales, cardiovasculares, oculares y en piel con una posible herencia de tipo autosómico dominante por su presencia en dos generaciones sucesivas, no se corresponde con ningún síndrome de los considerados en este informe.

Palabras clave. braquidactilia, tortuosidad vascular retiniana, Glaucoma, herencia autosómica dominante

ABSTRACT

Presentation of the clinical characteristics of a 68-year-old woman and her two daughters, aged 36 and 33, who had a number of abnormalities of probable hereditary origin. Interconsultations were conducted with several specialties: internal medicine, genetics, cardiology, radiology, angiology, psychiatry, dermatology, otorhinolaryngology, maxillofacial, ophthalmology and neurology. The findings common to the three patients were retinal arterial tortuosity, chronic open angle glaucoma, brachydactyly and other dysmorphic disorders of fingers and toes, hallux valgus, telangiectasia in cheeks and upper thorax, protruding ears, frontal hyperostosis, pectus excavatum and mitral insufficiency. Both daughters had neovascular glaucoma in one of their eyes. This complex clinical condition, with disorders involving limbs, face, the cardiovascular system, eyes and skin, and a potential autosomal dominant inheritance in view of its presence in two successive generations, does not correspond to any of the syndromes considered in this report.

Key words: brachydactyly, retinal arterial tortuosity, glaucoma, autosomal dominant inheritance.

INTRODUCCIÓN

En este trabajo se informa de un padecimiento de posible origen hereditario con anomalías oculares y generales que afectan a una mujer de 68 años de edad y a sus dos hijas de 38 y 33 años respectivamente.

La tortuosidad de los vasos retinianos se comunica en varios grupos de afecciones bien delimitadas en revistas especializadas y es lo que motiva el inicio de esta investigación al constatarse su presencia en la hija mayor y con posterioridad en la madre e hija menor.

Las tortuosidades arteriales retinianas han sido descritas en grupos familiares y en ocasiones con hemorragias de retina, lo cual está registrado en la base de datos OMIM con el número 180000.¹⁻⁷

Además se refiere el estar asociada con otras enfermedades en las que hay que descartar el síndrome de Maroteaux-Lamy, enfermedad de Fabry, macroglobulinemias, leucemias y policitemias.⁸

En una revisión sobre el tema de Sutter y Helbig (2003) y en un informe de caso de Desmettre, Moreau y Plaisier (2006) plantean que las tortuosidades arteriolares retinales familiares es una afección rara con una probable herencia autosómica dominante que en la mayoría de los casos no presentan otras malformaciones vasculares ni enfermedades sistémicas asociadas.^{9,10}

A medida que se profundizaba en el estudio de las pacientes encontrábamos nuevos hallazgos médicos que nos llevaron a integrar un complejo sindrómico de características muy peculiares las cuales notificamos en esta exposición.

MÉTODOS

Las pacientes residen en un área rural a 25 km de la ciudad de Ciego de Ávila. Para la búsqueda de otros familiares afectados se confeccionó un árbol genealógico, recibiendo la asignación de paciente III-2 a la madre, IV-4 la hija mayor y IV-5 a la hija menor de acuerdo a la generación y su número consecutivo correspondiente en la genealogía. Se incluye a un feto muerto con malformaciones de la paciente IV-4 y un aborto provocado de IV-5.

Se solicitó interconsulta con una serie de especialidades: medicina interna, genética, cardiología, radiología, angiología, psiquiatría, dermatología, otorrinolaringología, máxilo-facial y neurología las cuales nos informaron de sus criterios y hallazgos en las pacientes afectadas.

Se les aplicó e interpretó el Test de inteligencia de Waiss por la especialidad de psicología.

Talla y análisis de percentiles de acuerdo a las tablas de distribución para la población cubana.¹¹

El examen ocular fue realizado con los medios diagnósticos existentes en consulta externa del Hospital Provincial de Ciego de Ávila y en una interconsulta con la subespecialidad de retina efectuada en el Instituto Oftalmológico «Ramón Pando Ferrer» de La Habana para lo cual fueron trasladadas las pacientes IV-4 y IV-5 al mismo, pero su delicada salud sólo nos permitió una tarde de sesión diagnóstica en el referido centro.

La toma de la presión intraocular se realizó con tonómetro de Schiötz como el único presuntamente confiable debido a la falta de cooperación de las pacientes con otros procedimientos.

Otros medios diagnósticos oculares muy importantes a realizar no estuvieron disponibles en nuestro hospital.

Se incluyen estudios Doppler de vasos carotídeos en las pacientes IV-4 y IV-5, de vasos femorales en IV-5 y cardíaco en III-2, IV-4 y IV-5.

Se realizó búsqueda de bibliografías actualizadas e históricas sobre el tema en revistas médicas especializadas en las bases de datos de Internet.

Se interconsultó sobre el tema en cuestión con especialistas de larga experiencia dentro y fuera de nuestro país.

Funduskamera Zeiss FF450 plus. Cámaras Nikon Sony Exawave para las retinofotos.

Además se emplearon, ultrasonido BME 180 ultrasonic A/B Scanner y ecocardiógrafo ALOKA CO. LTD. Model SSD-4000.

RESULTADOS

Antecedentes gineco-obstétricos:

III-2: menopausia precoz, a los 34 años. Partos: 2 Abortos: 0

IV-4: amenorreas frecuentes. Un parto pretérmino nacido muerto polimarformado. Abortos: 0

IV-5: partos: 0. Abortos: Un aborto provocado.

Examen oftalmológico (datos positivos):

Paciente III-2

Tortuosidades vasculares retinianas en ambos ojos (AO). Atrofia óptica glaucomatosa en evolución, excavación glaucomatosa típica con casi ausencia de anillo neural en ambos ojos. Su agudeza visual es de movimientos de la mano en AO con dificultad.

Paciente IV-4

En el estudio del fondo de ojo (OD) se constató una tortuosidad vascular retiniana muy acentuada e hipopigmentación en zona macular con tendencia a estructura anular. Además, daño papilar presumible por enfermedad glaucomatosa avanzada.

En su ojo izquierdo (OI) hay una queratopatía en banda, edema corneal y catarata complicada. No hay reflejo de fondo y no se precisan adecuadamente las estructuras del segmento anterior. Varios meses atrás se podía observar la presencia de rubeosis de iris.

El ultrasonido realizado en ese ojo presentó estructuras compatibles con neoformación fibrovascular en polo posterior en forma de bandas fijas desde el nervio óptico. No hay imagen de desprendimiento de retina.

La agudeza visual mejor corregida del OD está muy deteriorada, en 0,1. El OI es ciego.

La presión ocular del OI estaba en cifras muy elevadas entre 40-50 mm/Hg.

Paciente IV-5

En el segmento anterior de su OI presenta focos pequeños de pérdida de pigmento de la capa anterior del iris en toda la extensión del mismo y que no transiluminan.

En el examen del fondo de ojo del OI se aprecia una tortuosidad vascular retiniana menos acentuada que IV-4 y una hipopigmentación macular más marcada que IV-4. Además se observa un asa vascular intrapapilar y drusas de retina. Daño papilar avanzado debido a una posible enfermedad glaucomatosa en evolución.

El OD de esta paciente fue enucleado 10 años atrás por un glaucoma neovascular doloroso y la sospecha de tumoración intraocular.

La agudeza visual mejor corregida del OI está en 0,1.

En el examen gonioscópico todas presentaban ángulos abiertos y el reconocimiento del vítreo fue normal en los ojos aptos para dicha exploración.

La presión intraocular se constató entre 29 y 32 mm/Hg en ambos ojos de III-2, en el OD de IV-4 y en OI de IV-5, que se controló en todas las pacientes hasta 19 mm/Hg o menor en consultas sucesivas con maleato de timolol colirio dos veces al día.

Alteraciones en el tórax, manos y pies

Tórax excavado, hipoplasia de uñas de dedos y pies y hallux valgus en las tres pacientes. En manos: Acortamiento de dedos índices en III-2 y IV-5. Cuarto dedo

acortado en IV-4. Amputación traumática en falange distal del índice izquierdo en III-2. Pies: acortamiento y superposición de varios dedos en todas.

Alteraciones máxilo-faciales

Puente nasal alto, orejas en «asa» con hélix grueso, mentón prominente visto lateralmente, aplanamiento de la cara a expensas de su tercio medio en todos los casos. Paladar alto en la paciente IV-4. No frenillos aberrantes.

Doppler carotídeo: normal en IV-4 y IV-5.

Examen otorrinolaringológico

Membrana timpánica izquierda perforada en la paciente IV-5. En el resto de las pacientes es normal el examen.

Examen cardiovascular

El resumen del examen cardiovascular por auscultación, electrocardiograma y ecocardiograma mostró pequeño prolapso de valva anterior de la mitral, con insuficiencia mitral ligera por Doppler color en pacientes III-2 y IV-4. Insuficiencia mitral y estenosis pulmonar moderada en IV-5

La hipertensión arterial que padecen las pacientes IV-4 y IV-5 se mantiene compensada con tratamiento específico.

Examen dermatológico

Piel blanca fotosensible en las tres pacientes, con daño actínico en la III-2, además de algunas pigmentaciones difusas y zonas de hiperqueratosis con piel engrosada.

Abundantes telangiectasias en cara y tórax superior. Algunas lesiones névicas intradérmicas entre 0,5 y 1 cm en las tres pacientes.

Examen angiológico

Se constató la presencia de edemas en miembros inferiores que llegaban hasta la rodilla, con godet, en la paciente IV-5, que refiere los presenta desde alrededor de los 15 años de edad, el estudio Doppler de vasos femorales fue normal.

Examen neurológico

Realizado por neurología, no mostró la presencia de ataxia.

Exámenes radiológicos

El examen radiológico de manos y pies en líneas generales se observó la presencia de Hallux valgus, acortamientos, deformidades y subluxaciones metacarpo-falángicas, metatarso- falángicas e interfalángicas de algunos dedos de manos y pies en las tres pacientes.

El examen radiográfico del cráneo mostró una hiperostosis frontal con engrosamiento del diploe e hipertrofia de senos frontales en todas las pacientes, más acentuada en IV-4.

En el examen radiográfico del Tórax de la paciente III-2 se encontró obliteración del seno cardiofrénico derecho y en la vista lateral se observa pleuritis plástica antigua de dicho seno. En IV-4, abombamiento del arco medio y enfisema pulmonar, en la vista lateral rectificación de la xifosis fisiológica. En IV-5 existe un engrosamiento vascular del hilio izquierdo, no muy útil para diagnóstico igual que la vista lateral.

Talla

La paciente III-2 (147 cm.) se encuentra entre el 3 y el 10 percentil, la IV-4 (143 cm.) menor que el 3 percentil y IV-5 (154 cm.) entre el 25 y 50 percentil (11).

Test de Waiss

Presentó un cociente de inteligencia (CI) de 76, 53 y 60 en las pacientes III-2, IV-4 y IV-5 respectivamente, lo que constituye un resultado normal bajo en III-2 y retraso mental ligero en IV-4 y IV-5. El cuadro clínico se corresponde con el CI encontrado. Su conducta social es acorde a su CI y a su medio subcultural.

Genética molecular

Se realizaron cariotipos en sangre periférica de cromosomas de alta resolución en el Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica en La Habana, para lo cual se trasladaron las muestras obtenidas de las pacientes debidamente empaquetadas por vía aérea. Los resultados fueron normales en las tres pacientes.

DISCUSIÓN

Al enumerar los principales hallazgos en este cuadro sindrómico que exponemos, mencionamos las tortuosidades vasculares retinianas, las telangiectasias faciales y en tórax superior, la braquidactilia en dedos de manos y pies, el prolapso de válvula mitral, y el glaucoma, los cuales, individualmente, tienen un factor hereditario, pero no combinados todos en un mismo individuo, como curiosamente sucede en el padecimiento que describimos.

Las alteraciones oculares comunes en las pacientes, como lo son las tortuosidades del árbol vascular retiniano muy notable en IV-4, la presencia de un presunto glaucoma de ángulo abierto en las tres pacientes lo que unido a las braquidactilias de manos y pies, las telangiectasias, la hiperostosis frontal junto con las alteraciones valvulares cardíacas encontradas han conformado un conjunto sindrómico en el cual no hemos podido encontrar una similitud con otra afección en la búsqueda realizada.

A pesar de no haber podido realizarse en las pacientes IV-4 y IV-5 la campimetría por la poca cooperación debido a su mala visión, es aceptable el planteamiento de glaucoma crónico idiopático de ángulo abierto, sustentado por las presiones intraoculares elevadas en sus ojos únicos así como los hallazgos gonioscopicos. En la paciente III-2 es evidente este diagnóstico por el fundus compatible con una típica atrofia óptica glaucomatosa en evolución en ambos ojos, ángulo abierto e hipertensión ocular.

El diagnóstico de un posible cuadro vascular obstructivo isquémico crónico del fundus asociado en estas pacientes no fue posible al no realizarse la AGF (angiografía fluoresceínica).

Destacamos que a las pacientes se les puso tratamiento con colirio de maleato de timolol dos veces al día con el fin de mantener en cifras normales su presión intraocular y se ha chequeado su evolución frecuentemente para así alargar en lo posible su resto visual.

En lo relacionado con algunas de las afecciones que presentan pulgares de los pies anchos y que nos dimos a la tarea de confrontar su cuadro clínico con el de las pacientes, pero sin resultados positivos, tenemos: los síndromes FG, Floating-Harbor, Cefalosindactilia de Greig, Weaver, Simpson-Golabi-Behemel, Saethre-Chotzen, Pfeffer, Oto-palato-digital tipos I y II, Larsen, Apert y Aarskog.¹²

Respecto a la ataxia telangiectasia, la distrofia muscular escapulohumeral (OMIM 158900) en la cual se describen tortuosidades retinianas en ocasiones, el síndrome de Rendú-Osler-Weber, las telangiectasias retinianas hereditarias y las facomatosis, no guardan relación con las manifestaciones que presentamos en esta investigación.¹²

Agregamos que en el síndrome de Rubinstein-Taybi (OMIM 180849), afección que cursa con el primer dedo del pie ancho, glaucoma en ocasiones y otros aspectos, se muestra más bien como caso esporádico y ocasionalmente con herencia dominante pero no se describen las características de las pacientes que exponemos.¹³

El síndrome de prolapso de válvula mitral es un síndrome clínico y una de las anomalías valvulares cardíacas más prevalentes, ocurre en desordenes hereditarios del tejido conectivo, incluyendo el síndrome de Sjögren y de Ehlers Danlos, osteogénesis imperfecta, pseudoxantoma elástico, periarteritis nodosa, distrofia miotónica, enfermedad de von Willebrand, hipertiroidismo y otras. En malformaciones congénitas como la anomalía de Ebstein o de la válvula tricúspidea y en el síndrome de Holt-Oram. Puede aparecer en pacientes asténicos y en una variedad de deformaciones torácicas incluyendo el pectus excavatum.¹⁴

Los hallazgos encontrados en los exámenes radiológicos de tórax de las pacientes IV-4 y IV-5 guardan relación con su enfermedad cardiovascular.

Consideramos que el cuadro valvular de insuficiencia mitral que presentan las tres pacientes se encuentra en relación con el complejo sintomático que las afecta y nos habla a favor de un desorden propio del tejido conjuntivo que no hemos podido incluir en ninguna de las afecciones anteriores.

El chequeo clínico realizado a las pacientes debido a nuestra investigación, permitió el diagnóstico de la valvulopatía que afecta a todas y de hipertensión arterial en IV-4 y IV-5, se continúa el tratamiento específico, el cual están cumpliendo y al mismo tiempo continúan su atención en la especialidad de medicina.

Recientemente se informó de un caso con un aneurisma de la carótida interna y tortuosidades arteriales retinianas que sugieren un posible patrón en las tortuosidades arteriales retinianas familiares.¹⁵

El estudio Doppler de vasos carotídeos de las pacientes IV-4 y IV-5 en busca de alguna posible malformación a este nivel fue normal.

La paciente IV-5 presentó un linfedema de ambas piernas, se le realizó una ecografía Doppler de vasos femorales la cual resultó normal, por lo que se pudo inferir, que al no existir compromiso del sistema vascular femoral la causa del edema era debido a alteraciones en la circulación linfática por aplasia o hipoplasia de los vasos linfáticos de las extremidades inferiores a ese nivel, de causa congénita.

En la braquidactilia tipo E se constata la presencia de acortamiento de uno o de todos los metacarpos o metatarsos. Las falanges terminales a menudo son cortas. Hay baja talla y puede asociarse a: microcórnea, keratocono e hipertensión arterial. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de Turner, síndrome de Albright, síndrome del carcinoma basal de células nevoides, síndrome de Ruvalcava, síndrome de Biemond tipo I, síndrome de SP, síndrome de Tuomaala y acranodistosis.¹⁶

Se puede plantear en relación con lo encontrado en el examen radiológico de manos y pies, que las pacientes en cuestión presentan una braquidactilia tipo E y descartamos los síndromes mencionados con anterioridad al no estar en correspondencia con nuestro grupo de pacientes.

El examen neurológico a las pacientes, por dicha especialidad, no constató la presencia de ataxia en ninguna de ellas.

En resumen, los hallazgos encontrados nos llevan a plantear un cuadro sindrómico no informado hasta el momento en ausencia de otros datos que nos permitan hacer un análisis diferente, con posible herencia autonómica dominante debido a su presencia en dos generaciones sucesivas

Ninguna de las descripciones ni las referencias anteriormente citadas coinciden con la afección que describimos en esta investigación que combina signos dismórficos y anomalías faciales, de miembros, oculares, cardiovasculares, telangiectasias e hiperostosis frontal con un patrón de herencia dominante.

Por otra parte pudiera darse el hecho de que el cuadro clínico encontrado en las pacientes forme parte de características no descritas de los síndromes descartados con anterioridad y nos plantea la alternativa que sea uno de ellos y lo encontrado variedades de su cuadro general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beyer, E. Familial tortuosity of the small retinal arteries with macular hemorrhage. *Klin Mbl Augenheilk.* 1958;132:532-38.
2. Cagianut, B.; Werner, H. On the clinical picture of familial tortuosity of the small retinal arteries with macular hemorrhage. *Klin. Monatsbl Augenheilkd.* 1968;153(4):533-42.
3. Clearkin, L. G.; Rose, H.; Patterson, A.; Mody, C. H. Development of retinal arteriolar tortuosity in previously unaffected family members. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 1986;105:568-74.
4. Goldberg, M. F.; Pollack, I. P.; Green, W. R. Familial retinal arteriolar tortuosity with retinal hemorrhage. *Am. J. Ophthal.* 1972; 73:183-91.
5. Sears, J.; Gilman, J.; Sternberg, P., Jr. Inherited retinal arteriolar tortuosity with retinal hemorrhages. *Arch. Ophthal.* 1998; 116:1185-88.
6. Wells, C. G.; Kalina, R. E. Progressive inherited retinal arteriolar tortuosity with spontaneous retinal hemorrhages. *Ophthalmology* 92: 1015-21, 1985.

7. Werner, H.; Gafner, F. A contribution to familial tortuosity of the small retinal arteries. *Ophthalmologica*. 1961 Apr;141:350-6.
8. Kayazawa F, Machida T. Retinal arterial tortuosity with macular hemorrhage. *Ann Ophthalmol*. 1983;15(1):42-3.
9. Sutter FK, Helbig H. Familial retinal arteriolar tortuosity: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003 May-Jun;48(3):245-55.
10. Desmettre T, Moreau JM, Plaisier E. Autosomal dominant síndrome syndrome of arterial tortuosity. *J Fr Ophtalmol*. 2006 Apr;29(4):e8.
11. Medina-Góndrez Z. Crecimiento y desarrollo. Detección de los retrasos en el desarrollo. En: Álvarez-Sintes R. *Temas de Medicina General Integral*. La Habana: Ciencias Médicas; 2001: I: 83-103.
12. Jones KL: *Patrones reconocibles de malformaciones humanas*. 6ta ed. Madrid: Elsevier; 2007.p. 805-10.
13. Hahn-Parrott L, West CE, Burke MJ. Ocular findings in Rubinstein-Taybi Syndrome. *Children's Hospital Medical Center*. Cincinnati, OH. Cincinnati, OH. [citado 10 dic 2002]. Disponible en: <http://www.rubinstein-taybi.org> .
14. Braunwald E, Braunwald: *Heart disease [En CD-ROM]*. 5ta ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998.
15. Seo JH, Kim I, Yu HG. A case of carotid aneurysm in familial retinal arterial tortuosity. *Korean J Ophthalmol*. 2009 Mar;23(1):57-8.
16. Kreakow D. The dysostoses. En: Emery and Rimoin 's.'s *Principles and practice of medical genetics*. 4ta ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2002.p.4160-81.

Recibido: 13 de abril de 2012.
Aprobado: 18 de mayo de 2012.

Dr. Aldo Amado Sigler Villanueva. Libertad 126 entre Maceo y Simon Reyes. CP: 65100. Ciego de Ávila. Cuba. Correo electrónico: aldosigler@ciego.cav.sld.cu