



CASO CLÍNICO

Manifestaciones clínicas y oftalmológicas en una familia con el síndrome de displasia ectodérmica, ectrodactilia y paladar hendido



Manuel Garza-Leon^{a,b,*}, Paola de la Parra-Colin^c, Francisco Beltran-Diaz de la Vega^d y Hortencia Morales-Ochoa^e

^a Fundación Destellos de Luz IBP, Monterrey, Nuevo León, México

^b Dirección de Ciencias Médicas de la División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

^c Departamento de Oftalmología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^d Departamento de Córnea, Cirugía Refractiva y Enfermedades Externas, Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes de la Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP, Ciudad de México, México

^e Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 6 de julio de 2014; aceptado el 30 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 14 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Displasia ectodérmica;
Paladar hendido;
Síndrome de displasia ectodérmica, ectrodactilia y paladar hendido;
Enfermedad corneal;
Vascularización corneal

Resumen

Objetivo: Describir los diferentes hallazgos presentados por el síndrome de displasia ectodérmica, ectrodactilia y paladar hendido y proporcionar información que ayude a conocer qué cambios están relacionados con la displasia en sí y cuáles son secundarios.

Reporte de caso: Se revisaron a una madre e hija con diagnóstico sistémico de síndrome de displasia ectodérmica, ectrodactilia y paladar hendido, ambas presentaron una ausencia de los orificios de salida de las glándulas de Meibomio, ojo seco severo de predominio evaporativo, y además la madre presenta un leucoma corneal central con neovascularización superficial.

Conclusiones: El síndrome de displasia ectodérmica, ectrodactilia y paladar hendido puede causar vascularización corneal secundaria a alteraciones crónicas de la superficie ocular, secundaria a la ausencia de los orificios de las glándulas de Meibomio con la consecuente deficiencia de la capa lipídica en la película lagrimal, la cicatrización conjuntival progresiva y la insuficiencia de células limáticas, con afectación de la agudeza visual usualmente en la etapa adulta.

© 2014 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Pino Suarez # 640 Norte. Col. Centro, Monterrey N.L., México Código postal 64720.

Tel./fax: +81 8882 4208.

Correo electrónico: manuel@drgarza.mx (M. Garza-Leon).

KEYWORDS

Ectodermal dysplasia;
Cleft lip;
Cleft palate;
Ectodermal dysplasia,
ectrodactyl and
clefting syndrome;
Corneal diseases;
Corneal
neovascularization

Clinical and ophthalmological manifestations in a family with the syndrome of ectodermal dysplasia, and cleft palate ectrodactilia

Abstract

Objective: Describe the different findings presented by the ectodermal dysplasia, ectrodactyly and clefting syndrome and provide information to help you know what changes are related to the dysplasia itself and which are secondary.

Case report: A mother and daughter with a diagnosis of ectodermal dysplasia, ectrodactyly and clefting syndrome was reviewed, both showed an absence of the ducts of Meibomian glands with a predominantly evaporative dry eye. In addition, the mother has a central leucoma with superficial vascularization.

Conclusions: Ectodermal dysplasia, ectrodactyly and clefting syndrome can cause corneal vascularization secondary to chronic alterations of the ocular surface associated to absence of Meibomian gland orifices with tear film lipid layer deficiency, cicatricial conjunctivitis, and limbal stem cell deficiency; causing decreased visual acuity in early adulthood.

© 2014 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de displasia ectodérmica, ectrodactilia y paladar hendido (EEC)(MIM#604292) es un trastorno genético del desarrollo caracterizado por: ectrodactilia, displasia ectodérmica, hendiduras orofaciales (labio leporino/paladar hendido) y anomalías de los conductos lagrimales. El acrónimo fue utilizado por primera vez por Rüdiger et al. en 1970¹.

La herencia de esta enfermedad es autosómica dominante, aunque se han reportado casos autosómicos recesivos y casos esporádicos². El síndrome de EEC ha sido relacionado con 3 fenotipos principales según su *loci* génico, el fenotipo EEC1 ligado con el cromosoma 7q11.2-q21.3, el EEC2 al cromosoma 19p13-q13 y el EEC3 atribuible a la mutación 3q27 del gen p63^{3,4}.

Las manifestaciones oftalmológicas reportadas en la literatura son: estenosis o atresia del sistema lagrimal, conjuntivitis, cicatrices corneales, vascularización superficial con fotofobia, ausencia de glándulas de Meibomio, deficiencia de células pluripotenciales límbicas, entropión, triquiasis y madarosis⁵⁻¹¹.

En México existen pocos reportes en este grupo de pacientes^{12,13}, Cervantes-Paz y Campuzano-Argüello¹³ reportaron el caso de una paciente femenina de 5 meses de edad la cual presentaba una dacriostenosis congénita bilateral y agenesia de los puntos lagrimales que no permitió realizar una canalización de los mismos, por lo que se le tuvo que realizar una conjuntivodacriocistorri-notomía en un segundo tiempo quirúrgico; es importante mencionar que no se reporta ninguna alteración corneal evidente.

El objetivo de este reporte de casos es describir los diferentes hallazgos presentados por la misma patología y proporcionar información que ayude a conocer qué cambios están relacionados con la displasia en sí y cuáles son secundarios.

Presentación de caso familiar**Caso índice**

Una mujer de 29 años de edad fue referida a nuestra clínica por disminución de la agudeza visual en ambos ojos acompañada de fotofobia de un año de evolución.

La paciente tiene como antecedentes haber nacido con labio leporino y paladar hendido, ectrodactilia en ambas manos y pies; además fue diagnosticada con displasia ectodérmica que se manifestó como piel seca, así como cabello seco y áspero. Uno de sus 3 hijos padece las mismas manifestaciones, pero niega otro antecedente familiar.

Sus antecedentes quirúrgicos comenzaron en la niñez con una cirugía no exitosa de intubación de la vía lagrimal de ambos ojos, además a los 15 años fue operada para la corrección del labio leporino y paladar hendido.

En el interrogatorio dirigido refiere cuadros previos de ojo rojo, dolor, lagrimeo y fotofobia desde hace 10 años que fueron tratados con lubricantes tópicos.

En la exploración oftalmológica se observa una agudeza visual de 20/100 en el ojo derecho (OD) y 20/50 en el ojo izquierdo (OI), las alteraciones oculares se presentaron en ambos ojos y únicamente en el segmento anterior y los anexos: Ausencia de los orificios de las glándulas de Meibomio (fig. 1), triquiasis y madarosis, la superficie ocular presenta fibrosis subconjuntival (fig. 2); en la córnea muestra un leucoma vascularizado de localización central (fig. 3); el resto de la exploración sin alteraciones. En la evaluación con fluoresceína, ambos ojos presentan erosiones punteadas superficiales con una calificación de 6/9 de acuerdo a la escala de van Bijsterveld¹⁴, el tiempo de rotura lagrimal fue instantáneo en ambos ojos y la prueba de Schirmer I sin anestesia fue de 24 mm en el OD y 10 mm en el OI.

A nivel sistémico las alteraciones encontradas fueron ectrodactilia, con deformidad en tenaza de langosta (fig. 4), sindactilia de los primeros 2 dedos de los pies (fig. 5), piel

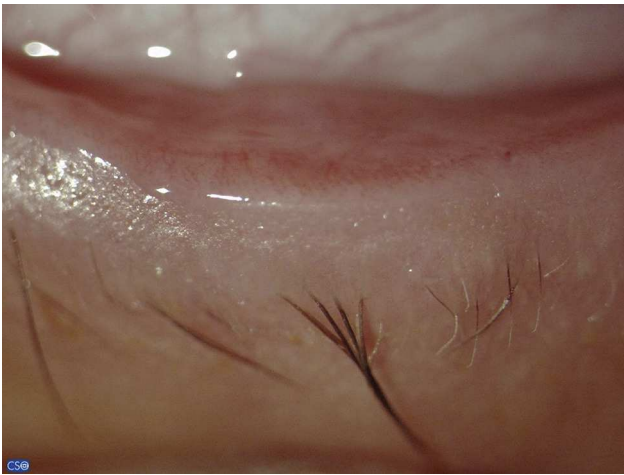


Figura 1 Foto clínica del borde palpebral del ojo derecho con aumento de 25× donde se evidencia la ausencia de orificios de salida de las glándulas de Meibomio.

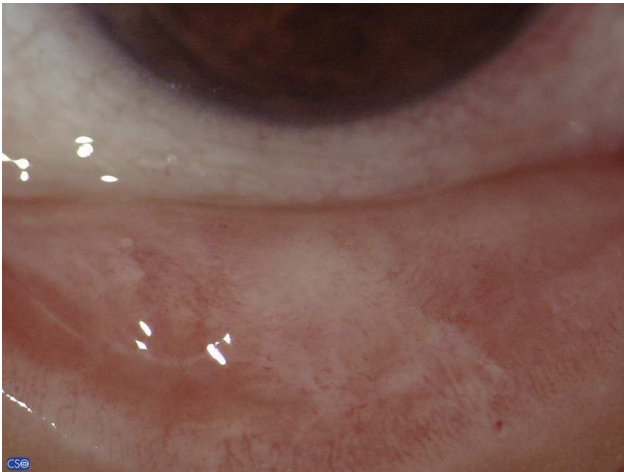


Figura 2 Foto clínica del saco conjuntival inferior y la conjuntiva tarsal del ojo izquierdo con aumento de 25× que demuestra la presencia de un área blanquecina con disminución de la vasculatura compatible con fibrosis subconjuntival.

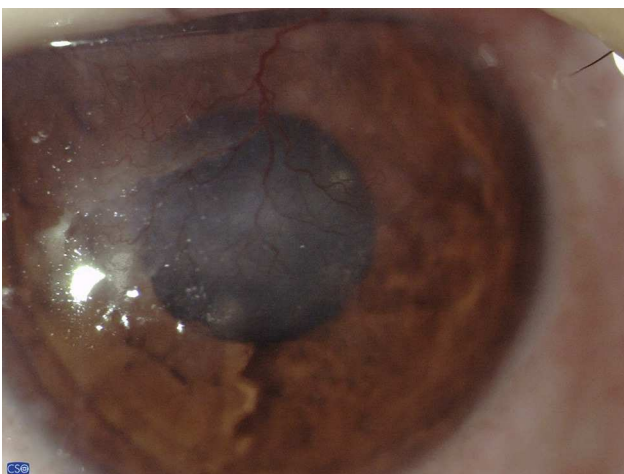


Figura 3 Foto clínica del segmento anterior y córnea del ojo izquierdo en donde se observa un leucoma central con vascularización superficial importante.



Figura 4 Foto clínica de ambas manos que evidencian la presencia de ectrodactilia y deformidad en tenaza de langosta.



Figura 5 Foto clínica de ambos pies con sindactilia de los primeros 2 dedos de los pies.

seca y una cicatriz en el párpado superior secundaria a la cirugía reconstructiva antes mencionada (fig. 6).

Caso hija

En una cita subsecuente se evaluó a la única hija con el mismo padecimiento, se trata de una femenina de 3 años de edad producto de la cuarta gestación de padres no consanguíneos, padre de 29 años de edad sano, madre de 29 años de edad, quien manifiesta el mismo padecimiento, colaterales 2 actualmente sanos.

La madre cursó un embarazo normoevolutivo con adecuado control prenatal, le realizaron el diagnóstico de paladar hendido en el producto a los 4 meses de gestación por medio de ultrasonografía. Nace por cesárea previa sin complicaciones, lloró y respiró al nacer, pesó 2,700 g y midió 49 cm.

A nivel sistémico la paciente presenta ectrodactilia en manos y pies, paladar y labio hendido bilateral, el cual ya ha

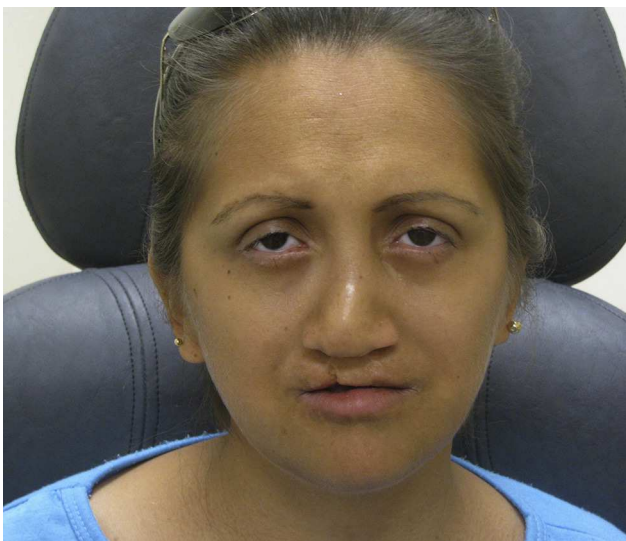


Figura 6 Foto clínica de la cara donde se evidencia la presencia de una cicatriz en el labio superior por la reparación quirúrgica del labio hendido además de madarosis en ambos ojos.

sido tratado de forma quirúrgica, además, padece de displasia en los anexos, uñas y cabello, su piel es seca y el cabello quebradizo, manifiesta caries y piezas dentales faltantes. A la exploración oftalmológica presenta una agudeza visual de 20/20 en ambos ojos, al igual que la madre, con alteraciones oculares en los anexos y la superficie ocular: Ausencia de los orificios de las glándulas de Meibomio (fig. 7), triquiasis y madarosis, la superficie ocular presenta filamentos mucosos en el fondo de saco conjuntival, sin embargo, la córnea está transparente, sin tinción con fluoresceína, y aunque por la edad es difícil valorar de manera adecuada el tiempo de rotura lagrimal, este parece estar disminuido y la

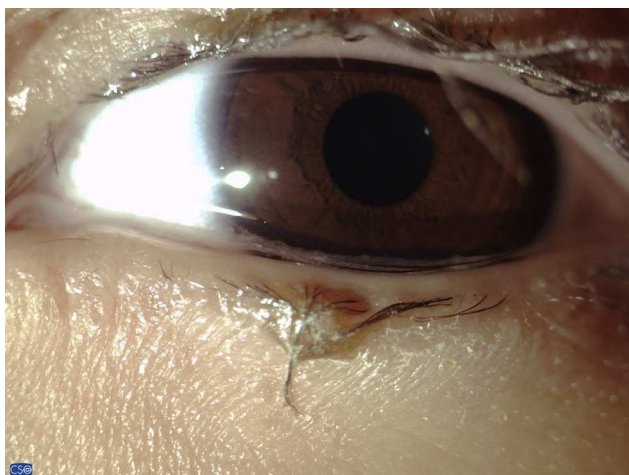


Figura 7 Foto clínica del globo ocular y anexos de la segunda paciente con aumento 6x donde se nota la presencia de madarosis, distriquiasis, abundante secreción mucosa tanto en las pestañas como en el borde del párpado inferior y ausencia de los orificios de salida de las glándulas de Meibomio.

prueba de Schirmer I sin anestesia no se realizó por falta de cooperación.

Discusión

El síndrome de EEC es el resultado de una anomalía en el desarrollo que afecta de manera simultánea los tejidos ectodérmicos y mesodérmicos. Las alteraciones oculares pueden estar presentes desde los primeros meses de vida¹³, sin embargo generalmente predominan los de los anexos, siendo en estos primeros años las alteraciones sistémicas las más incapacitantes.

Aunque el cristalino y el epitelio corneal derivan del ectodermo, hasta el momento no se han reportado alteraciones congénitas del cristalino, y los cambios a nivel corneal parecen no ser el resultado de una malformación de la córnea por la displasia per se, ya que al analizar la mayoría de los casos reportados en la literatura^{7,13,15-22} (tabla 1) podemos observar que los reportes de niños pequeños son generalmente por alteraciones en los anexos oculares o en la superficie ocular con una edad promedio de 4.54 años, mientras que en edades más avanzadas es donde se reportan con mayor frecuencia las alteraciones corneales con una edad promedio de 21.66 años, lo cual corresponde con lo encontrado en nuestras pacientes.

Existen pocos reportes enfocados en las alteraciones corneales, y aún no existe un consenso sobre el origen de los daños a este nivel. Entre las posibles causas se pueden mencionar: los cuadros recurrentes y crónicos de alteración en la superficie ocular asociados a la falta de la capa lipídica secundaria a la aplasia de las glándulas de Meibomio²³ que se manifiestan con un tiempo de rotura lagrimal disminuido como el encontrado en nuestras pacientes; también dicha alteración podría estar asociada a una deficiencia de mucina en la película lagrimal secundaria a la cicatrización progresiva de la conjuntiva, lo cual ya fue reportado por Mondino et al.²⁴ quienes encontraron una disminución de la células de Goblet en este grupo de pacientes, y que también presenta nuestra paciente adulta, y a las posibles infecciones recurrentes secundarias a las alteraciones de la dinámica de la película lagrimal asociadas a obstrucciones de la vía lagrimal. Otra causa, de acuerdo a lo reportado por di Lorio et al.¹⁰, es la insuficiencia de células límbicas que puede ser una alteración primaria con progresión o secundaria a la cronicidad de la alteración en la superficie ocular, y finalmente la disminución de la secreción de la capa acuosa de la película lagrimal, reportada en el 60% de los pacientes estudiados por di Lorio et al.¹⁰, hallazgo no encontrado en nuestra paciente adulta quien presentó prueba de Schirmer I sin anestesia normal (24 mm en el OD y 10 mm en el OI).

Una vez que se ha desarrollado la cicatrización corneal, el pronóstico para un trasplante de córnea es pobre debido a las alteraciones del complejo de la película lagrimal de estos pacientes y de la regeneración del epitelio corneal, por lo que el mejor tratamiento es preventivo; hasta el momento no existe un tratamiento bien establecido para prevenir el daño corneal, hay solo una publicación en la literatura de Ota et al.²³ quienes reportaron el tratamiento exitoso de un paciente de 22 años con síndrome de EEC con un tratamiento a base de un ungüento de antibiótico (ofloxacina) con una base lipídica cada 12 h durante un año durante el cual hubo una mejoría de la opacidad corneal y de la agudeza visual.

Tabla 1 Reportes de la literatura de hallazgos oftalmológicos en pacientes con síndrome EEC

| Autor (referencia) | Edad (años) | Anexos | Córnea | Otros |
|---|-------------|--|---|---------------------------------|
| <i>Pacientes con alteraciones corneales</i> | | | | |
| Mawhorter et al. (15) | 38 | Antecedente de DCR AO | Leucoma corneal central vascularizado | |
| | 22 | Antecedente de DCR AO | | |
| | 16 | Antecedente de DCR AO | Leucoma periférico vascularizado | |
| | 9 | Antecedente de DCR AO Agenesia punto lagrimal | Pannus corneal superior | |
| Moshegov (16) | 25 | Ausencia de orificios de glándulas de Meibomio | Nubécula inferior vascularizada Leucoma corneal vascularizado | |
| Rosenberg et al. (17) | 3 | Agenesia de puntos lagrimales | Leucoma corneal difuso | Glaucoma OI |
| McNab et al. (18) | 13 | Agenesia de puntos lagrimales | Adelgazamiento y perforación corneal | |
| | 23 | Antecedente de DCR AO | | |
| Käsmann y Ruprecht (7) | 41 | Antecedente de DCR AO | Perforación corneal Pannus superior vascularizado | Catarata presenil |
| | 18 | | Pannus superficial y deficiencia células limbicas | |
| Felipe et al. (11) | 3 | Agenesia de puntos lagrimales | | Conjuntivitis recurrente |
| | 49 | Ausencia de orificios de glándulas de Meibomio Agenesia de puntos lagrimales | Conjuntivalización corneal AO perforación y queratitis bacteriana OD | Simbléfaron/ Anquilobléfaron |
| | | | Leucoma corneal AO | |
| Edad promedio 21.66 años | | | | |
| <i>Pacientes sin alteraciones corneales</i> | | | | |
| Käsmann y Ruprecht (7) | 1 | Atresia de conductos lagrimales | | |
| Kumar et al. (19) | 10 | Hipertelorismo | | Conjuntivitis papilar |
| | | Entropión, cicatrización de los puntos lagrimales Hipotriquiasis, ausencia de glándulas de Meibomio Dacriocistitis crónica | | Pigmentación conjuntival |
| McNab et al. (18) | 11 | Agenesia de la ampolla Antecedente de DCR AO | | |
| | 3 | | | |
| Tien y Tien (20) | 1 | Antecedente de DCR AO Fístulas del saco lagrimal AO | | |
| Elmann et al. (21) | 9 | Antecedente de DCR OD Agenesia puntos lagrimales Fístula del saco lagrimal OI Hipoplasia glándulas de Meibomio Pestañas y pelo de las cejas delgadas | | |

Tabla 1 (continuación)

| Autor (referencia) | Edad (años) | Anexos | Córnea | Otros |
|---|-------------|---|--------|--------|
| Cervantes-Paz y Campuzano-Argüello (13) | 5 meses | Dacriostenosis congénita bilateral, dacriocistitis secundaria derecha | | |
| Wald et al. (22) | 10 meses | | | DR* AO |
| Edad promedio 4.54 años | | | | |

AO: ambos ojos; DCR; dacriocistorrinostomía; DR*: desprendimiento de retina.

Conclusiones

El síndrome de EEC puede causar vascularización corneal secundaria a alteraciones crónicas de la superficie ocular y anexos producidos por la ausencia de las glándulas de Meibomio con la consecuente deficiencia de la capa lipídica en la película lagrimal, cicatrización conjuntival progresiva y la insuficiencia de células límbicas. La afectación parece ser progresiva, con manifestaciones clínicas que deterioran la agudeza visual en la edad adulta.

Es importante la valoración oftalmológica desde muy temprana edad, para tratar de mejorar el pronóstico visual de estos pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rüdiger RA, Haase W, Passarge E. Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip-palate. *Am J Dis Child.* 1970;120:160.
- Rodini ES, Richieri-Costa A. EEC syndrome: report on 20 new patients, clinical and genetic considerations. *Am J Med Genet.* 1990;37:42.

- Celli J, Duijf P, Hamel BC, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell.* 1999;99:143.
- Meza Escobar LE, Isaza C, Pachajoa H. Síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura de labio/paladar, informe de un caso con expresividad variable. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110:e95-8.
- Levy WJ. Mesoectodermal dysplasia. A new combination of anomalies. *Am J Ophthalmol.* 1967;63:978.
- Bonnar E, Logan P, Eustace P. Absent meibomian glands: A marker for EEC syndrome. *Eye (Lond).* 1996;10 Pt 3:355.
- Kásmann B, Ruprecht KW. Ocular manifestations in a father and son with EEC syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235:512.
- Ireland IA, Meyer DR. Ophthalmic manifestations of ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1998;14:295.
- Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Increased tear evaporation in a patient with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48:372.
- Di Iorio E, Kaye SB, Ponzin D, et al. Limbal stem cell deficiency and ocular phenotype in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome caused by p63 mutations. *Ophthalmology.* 2012;119:74.
- Felipe AF, Abazari A, Hammersmith KM, et al. Corneal changes in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip and palate syndrome: Case series and literature review. *Int Ophthalmol.* 2012;32:475.
- Berdón-Zapata V, Granillo-Alvarez M, Valdes-Flores M, et al. p63 gene analysis in Mexican patients with syndromic and non-syndromic ectrodactyly. *J Orthop Res.* 2004;22:1-5.
- Cervantes-Paz R, Campuzano-Argüello M. Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-hendidura (EEC). Revisión de la literatura. Reporte de un caso. *Rev Mex Oftalmol.* 2005;79:166-9.
- Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969;82:10.
- Mawhorter LG, Ruttum MS, Koenig SB. Keratopathy in a family with the ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *Ophthalmology.* 1985;92:1427-31.
- Moshegov CN. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1290-1.
- Rosenberg JB, Butrus S, Bazemore MG. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome causing blindness in a child. *J AAPOS.* 2011;15:80.
- McNab AA, Potts MJ, Welham RA. The EEC syndrome and its ocular manifestations. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(4):261-4.
- Kumar HN, Kugar TS, Rao RJ, et al. EEC syndrome. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:162-3.
- Tien AM, Tien DR. Bilateral congenital lacrimal sac fistulae in a patient with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *J AAPOS.* 2006;10:577-8.

21. Elmann S, Hanson SA, Bunce CN, et al. Ectrodactyly ectodermal dysplasia clefting (EEC) syndrome: A rare cause of congenital lacrimal anomalies. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014.
22. Wald KJ, Hirose T, Topilow H. Ectodermal dysplasia, ectrodactyly, and clefting syndrome and bilateral retinal detachment. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:734.
23. Ota Y, Matsumoto Y, Dogru M, et al. Management of evaporative dry eye in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *OptomVisSci.* 2008;85:E795.
24. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, et al. Absent meibomian glands in the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1984;97:496-500.