



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**SINDROME ORO FACIO DIGITAL TIPO 1: ANALISIS DE DOS  
FAMILIAS ESTUDIADAS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA**

*DRA. MARIANA TORRES FERNANDEZ.*

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. VERONICA FABIOLA MORAN BARROSO**

**ASESOR DE TESIS  
DRA. CONSTANZA GARCIA DELGADO**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

**65** AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA  
Salud para las Nuevas Generaciones

MEXICO D.F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. VERONICA FABIOLA MORAN BARROSO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
TUTOR DE TESIS

---

**DRA. CONSTANZA GARCÍA DELGADO**  
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
ASESOR DE TESIS

---

**DRA. YOLANDA ROCIO PEÑA ALONSO**  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*A mi madre por estar a mi lado todo momento, con tu amor y apoyo.  
A mi padre, por estar aquí en el momento justo, y aceptar el reto.*

## **AGRADECIMIENTOS.**

- ◆ A mis hermanos: Itai y Vidal, por su apoyo y amor.
  
- ◆ A ti Nancy, por estar conmigo en todo momento, incluso los mas difíciles, por sostenerme y no dejarme caer.
  
- ◆ Al Dr. Ricardo García Cavazos, por ser mi maestro, amigo y el mejor ejemplo a seguir, por darme la fortaleza para esforzarme día a día por alcanzar mis metas.
  
- ◆ A la Dra. Rosa Isela Ortiz de Luna, por todas sus enseñanzas, paciencia y amistad.
  
- ◆ A todos los que conforman el Departamento de Genética, por todas sus enseñanzas y el apoyo que me han dado en los momentos difíciles, y también por los buenos recuerdos.
  
- ◆ A mis compañeros residentes, por creer en mi, y brindarme su amistad.
  
- ◆ A Víctor, Arturo e Iliana, por haber caminado juntos compartiendo todos esos momentos de locura y dedicación, tropiezos y triunfos. **LO LOGRAMOS!**

## INDICE

<b>I.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCION.</b>	<b>3</b>
	<b>II.1 FUNDAMENTOS EMBRIOLOGICOS DE LOS SINDROMES OFD.</b>	<b>5</b>
	<b>II.1.1 Desarrollo embrionario de Cara.</b>	<b>5</b>
	<b>II.1.2 Desarrollo embrionario de Cavidad Oral.</b>	<b>6</b>
	<b>II.1.3 Desarrollo embrionario de Extremidades.</b>	<b>7</b>
	<b>II.1.4 Desarrollo embrionario de Sistema Nervioso Central.</b>	<b>9</b>
	<b>II.1.5 Desarrollo embrionario de Sistema Urinario.</b>	<b>9</b>
<b>III.</b>	<b>ANTECEDENTES.</b>	<b>11</b>
	<b>III.1 SÍNDROME ORO FACIO DIGITAL TIPO I.</b>	<b>13</b>
	<b>III.1.1 Abordaje Clínico.</b>	<b>14</b>
	<b>III.2 BASES MOLECULARES DEL SOFDI.</b>	<b>15</b>
	<b>III.3 PROTEÍNA OFD1.</b>	<b>17</b>
	<b>III.4 MUTACIONES.</b>	<b>18</b>
	<b>III.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.</b>	<b>20</b>
<b>IV.</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO.</b>	<b>22</b>
<b>V.</b>	<b>OBJETIVO.</b>	<b>22</b>
	<b>V.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.</b>	<b>22</b>
<b>VI.</b>	<b>JUSTIFICACION.</b>	<b>22</b>
<b>VII.</b>	<b>MATERIAL Y METODOS.</b>	<b>23</b>
<b>VIII.</b>	<b>PRESENTACION DE CASOS CLINICOS.</b>	<b>24</b>
	<b>VIII. 1 CASO CLÍNICO 1.</b>	<b>24</b>
	<b>VIII. 2 CASO CLÍNICO 2.</b>	<b>29</b>
	<b>Paciente 2a.</b>	<b>29</b>
	<b>Paciente 2b.</b>	<b>34</b>
<b>IX.</b>	<b>DISCUSIÓN.</b>	<b>38</b>
<b>X.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>41</b>

## **I. RESUMEN.**

Los defectos congénitos son una causa importante de morbi mortalidad con una incidencia del 3% de los recién nacidos vivos, pueden ser aislados o múltiples. El síndrome Oro Facio Digital tipo I (SOFDI) con una incidencia de 1 : 250,000 recién nacidas vivas es una entidad ligada al X dominante, letal en varones. Se caracteriza por presentar hipertelorismo, paladar hendido, lengua lobulada, dermatosis de milia, alteraciones en manos y pies y en algunas ocasiones quistes renales y malformaciones en sistema nervioso central. Es causado por mutaciones en el gen *OFDI* que se localiza en Xp22. La proteína sintetizada por este gen tiene un dominio de LIS el cual se ha asociado a la dinámica del ensamblaje del centrosoma y la formación de microtúbulos. Se han reportado mutaciones de este gen en el 81% de los casos.

Aquí presentamos 2 casos de pacientes con SOFDI vistos en la consulta de genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez. El Caso 1 es esporádico. El Caso 2 es un caso familiar con 4 generaciones afectadas, en donde se describen 2 pacientes. Dentro de las características clínicas típicas de este síndrome que encontramos en las 3 pacientes están el frontal prominente, hipertelorismo, paladar hendido, lengua lobulada, braquidactilia, clinodactilia y las anomalías del SNC.

En el Caso 1 encontramos hipertelorismo, frontal prominente, micrognátia, paladar hendido, frenillo hiperplásico, lengua lobulada, hamartomas linguales, braquidactilia en manos y pies, dermatosis de milia, cabello escaso y esquisecefalia de labio abierto.

En el Caso 2, la paciente 2a presentó frontal prominente, asimetría facial, hipertelorismo, paladar hendido, frenillo hiperplásico, lengua lobulada, braquidactilia, con clinodactilia de 5º dedo en ambas manos y sindactilia cutanea entre 3º y 4º dedos de mano izquierda, así como braquidactilia, sindactilia entre 3º y 4º dedos y hallux valgus en pies, dermatosis de milia que desaparecio a los 3 años de edad y quiste porencefálico y agenesia de cuerpo calloso.

La Paciente 2 presentó frontal prominente, asimetría facial, hipertelorismo, paladar hendido, frenillo hiperplásico, lengua lobulada, hamartomas linguales,

braquidactilia y clinodactilia de 5° dedo en ambas manos. Pies con braquidactilia, pie derecho con 1° y 2° orjeos anchos, sindactilia cutánea entre 2° y 3° orjeos. Pie izquierdo con sindactilia cutánea entre 2°, 3° y 4° orjeos, 1° dedo con desviación externa y polidactilia preaxial. A pesar del manejo multidisciplinario, las 3 pacientes desarrollaron disfunción tubaria como secuela del paladar hendido.

El diagnóstico oportuno de este padecimiento es importante debido a las complicaciones asociadas al SOFDI. Se otorgó asesoramiento genético a ambas familias.



## II. INTRODUCCIÓN.

La dismorfología es la disciplina de la genética médica que estudia e interpreta los patrones de crecimiento y defectos estructurales humanos. Los defectos congénitos o al nacimiento son alteraciones heterogéneas que constituyen una causa importante de morbi-mortalidad perinatal e infantil y por ello al considerárselas como grupo representan un problema de salud pública (Folleto Ácido Fólico, SSA México 2003).

El término defecto congénito define cualquier anomalía del desarrollo anatómico – estructural, del crecimiento, maduración y de los procesos del metabolismo presente al nacimiento, en forma notoria o latente que impida o interfiera con la correcta adaptación del individuo al medio (NOM-034-SSA2-2002) (Stevenson RE, 1993). Aproximadamente 3% de los recién nacidos vivos (RNV) y del 15 al 20% de los nacidos muertos (RNM) presentan una malformación (Tanteles GA, 2007).

Los defectos congénitos incluyendo las malformaciones congénitas, se clasifican de diferentes formas tomando en cuenta su severidad, consecuencias médico-sociales, mecanismos patogénicos y presentación clínica. Por su severidad se clasifican en: (Merks JHM, 2003).

1. Mayores: tienen importancia clínica (3% de la población general).
2. Menores: alteraciones de la fenogénesis (menos del 4% en la población general)
3. Variantes comunes: cambios normales del desarrollo étnico o familiar (en más del 4% de la población general).

Los defectos congénitos mayores se clasifican por su embriogénesis en intrínsecos o extrínsecos. Los defectos intrínsecos se subdividen en malformaciones y displasias, mientras que los extrínsecos se clasifican en deformaciones y interrupciones. Por su presentación clínica pueden ser aislados o múltiples, los defectos múltiples se subclasifican en asociación, secuencia, complejo y síndrome (Figura 1 y Tabla I) (Stevenson RE, 1993; Merks JHM, 2003; Tanteles GA, 2007). Las malformaciones se presentan cuando existe una desviación del desarrollo normal de una estructura corporal debida a información cromosómica o génica alterada del individuo (Davies DP, 2003).



Figura 1. Diagrama de clasificación de los defectos congénitos (Modificado de Merks JHM, 2003)

**TABLA I. CLASIFICACION DE LOS DEFECTOS CONGENITOS**

NOMBRE	DEFINICION
Displasia	Organización celular anormal o función anormal de un tipo específico de tejido
Deformación	Resulta de ejercer una fuerza mecánica durante un tiempo considerable sobre una estructura normal
Disrupción	Proceso destructivo físico, químico o biológico que altera la estructura después de que esta se ha formado de manera normal. Los agentes disruptivos son <i>teratógenicos</i> (afectan la forma), <i>hadegenos</i> (alteran la función) o <i>trofógenos</i> (alteran el crecimiento).
Asociación	Alteraciones no relacionadas que ocurren juntas más frecuentemente que lo esperado por azar
Secuencia	Conjunto de defectos congénitos secundarios a un defecto congénito mayor primario
Complejo	Implican la alteración en todo un campo del desarrollo en el embrión
Síndrome	Defectos congénitos que tienen una etiología en común

Stevenson RE, 1993; Tanteles GA, 2007.

La mayoría de los defectos congénitos presentan un modo de herencia multifactorial (si bien ya se ha señalado que en ocasiones se deben a factores genéticos o cromosómicos). En el presente trabajo se describe a dos familias con diagnóstico de Síndrome Oro Facio Digital tipo I (SOFDI) (OMIM #311200) el cual tiene una frecuencia de 1:250 000 RNV femeninos. Debido a la localización y tipo de las malformaciones congénitas mayores asociadas a SOFDI, para correlacionar sus alteraciones es necesario revisar las bases embriológicas y moleculares de los SOFD.

## **II.1 FUNDAMENTOS EMBRIOLOGICOS DE LOS SINDROMES OFD.**

### **II.1.1 Desarrollo embrionario de Cara.**

En fases tempranas del desarrollo el prosencefalo está protegido por mesenquima (derivado del mesodermo paraxial, la placa lateral y las crestas neurales) que rodeado por ectodermo constituye la mayor parte de la cara primitiva (Moore KL, 1999; Carlson B, 2000). Las células de la cresta neural (CCN) migran ventralmente a los arcos branquiales (AB) y rostralmente alrededor del cerebro anterior y la copa óptica hasta la región facial. Las CCN de la zona craneal y vagal originarán al ectomesénquima de la región cráneo-cérvico-facial y a los AB, a partir de los cuales se desarrollarán los procesos faciales (que aparecen en la 4ª a 5ª semana de gestación (sdg), separados por los surcos o hendiduras faríngeas.

El mamelón cefálico o frontonasal (borde superior del estomodeo o boca primitiva) y los procesos maxilares se advierten lateralmente al estomodeo y en posición caudal a éste se encuentran los procesos mandibulares. A cada lado de la prominencia frontonasal se observa un engrosamiento local del ectodermo superficial, las placodas nasales u olfatorias. Durante la 5ª sgd las placodas nasales se invaginan para formar las fositas nasales. En la 6ª sgd aparecen los mamelones nasales externos e internos.

En el curso de las 2 sgd siguientes los procesos maxilares crecen en dirección medial comprimiendo los procesos nasales. El proceso nasal interno y el maxilar se fusionan formando el labio superior. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares que se fusionan en la línea media (Figura 2).

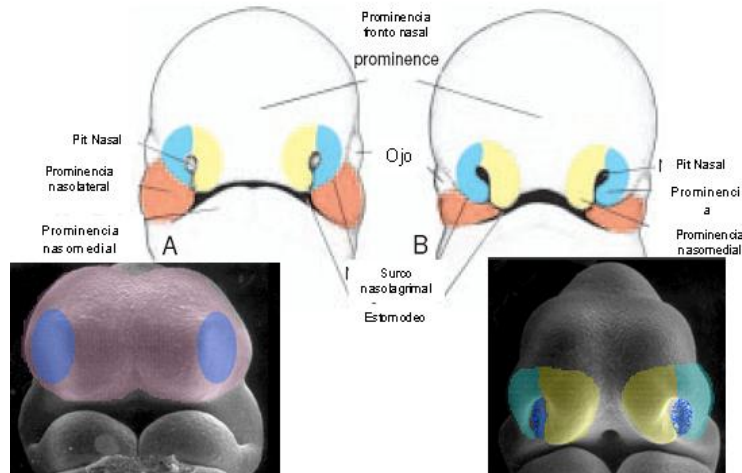


Figura 2. Se señalan en embriones humanos 10 sdg, en el esquema y en análisis por microscopia electrónica de barrido (parte inferior) las siguientes estructuras: placodas nasales (sombra azul), procesos naso mediales (sombra amarilla) y naso laterales (sombra azul claro) (Modificado de Sadler W, 1999; [www.med.unc.edu](http://www.med.unc.edu) ).

La nariz se formará a partir de las cinco prominencias faciales: frontonasal (puente de la nariz y la frente), mamelones nasales externos (aletas) y procesos nasales internos (punta de la nariz y surco subnasal, la porción del maxilar superior con los cuatro incisivos y paladar primario triangular). Las crestas palatinas se fusionan entre dando lugar al paladar secundario (Carlson B, 2000).

Los párpados aparecen al segundo mes como repliegues ectodérmicos. Los pelos de la cara aparecen como finas vellosidades durante el tercer mes de gestación, en primer lugar en las cejas y en el labio superior. El pabellón de la oreja se desarrolla a partir de seis proliferaciones mesenquimatosas en los extremos dorsales. Fallas en los procesos de fusión de los diferentes mamelones originarán anomalías en la formación de la cara del tipo vistas en los SOFD.

### II.1.2 Desarrollo embrionario de Cavidad Oral

La parte bucal de la lengua se desarrolla a partir de dos primordios distales (engrosamiento linguales laterales) y un primordio mediano (tubérculo impar) que resultan de la proliferación del mesénquima del 1er AB (Moore KL, 1999). La parte faríngea de la lengua se desarrolla a partir de dos estructuras: la cúpula y la eminencia hipobranquial provientes de la proliferación del mesénquima en el 2º, 3º y 4º pares de

los AB. El tercio posterior de la lengua se desarrolla a partir de la parte craneal de la eminencia hipobranquial. Cuando las prominencias nasales mediales se mezclan, forman un segmento intermaxilar compuesto de tres partes: un componente labial (filtrum), un componente maxilar (4 dientes incisivos), un componente palatino (paladar primario).

Los dientes se desarrollan del ectodermo y mesodermo. En la 6ª sdg se forman los esbozos dentarios del ectodermo dental en forma de U (lámina dental) en el maxilar superior y mandíbula. La lámina dental prolifera y forma los primordios dentales, la superficie profunda de cada primordio dental se invagina por mesénquima el cual le da una forma de gorro y forma el esmalte. La parte invaginada es la papila dental que es el primordio de la pulpa dental. Las células del epitelio interno se llaman ameloblastos, bajo su influencia las células externas de la papila dental se derivan en odontoblastos (formarán la dentina). El mesénquima vascular que rodea al diente forma un saco que crea el cemento y ligamento periodontal (Calson B, 2000).

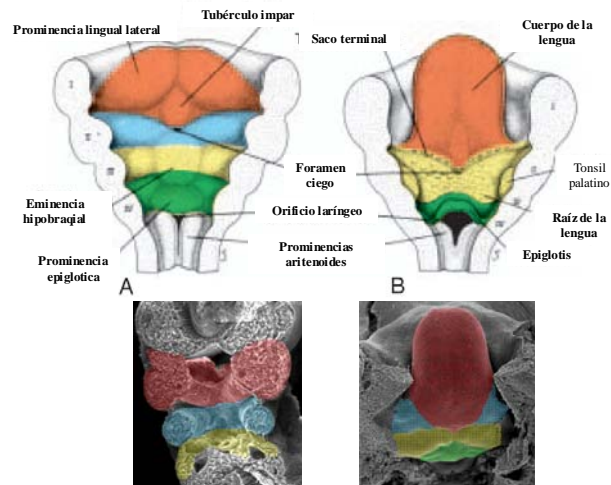


Figura 4. El 1er arco (rojo) mientras que el tercer arco (amarillo). El cuarto arco (verde) formará la epiglotis. (Modificado de Sadler W, 2004; www.med.unc.edu)

### II.1.3 Desarrollo embrionario de Extremidades

Se desarrollan como crecimientos en la pared ventrolateral del cuerpo a partir de proliferaciones localizadas de mesodermo somático (4ª sdg) recubiertas de ectodermo. Las yemas de las extremidades superiores son visibles al día 26 o 27 y las inferiores hasta 28 (Carlson B, 2000). En la punta de cada yema se forma la cresta ectodérmica

apical. Durante la 5ª sdg los extremos distales de las yemas tienen apariencia de aleta, y se aplanan para formar las placas de mano y pie. Hacia el final de la 6ª sdg se forman los rayos digitales de las manos y durante la 7ª sdg los de los pies, a la 8ª sdg se separa el tejido en surcos por apoptosis. Hacia el final de la 6ª sdg todo el esqueleto de las extremidades es cartilaginoso, la osteogénesis, de los huesos largos se inicia en la 7ª sdg a partir de los centros primarios de osificación. La mayor parte de la musculatura de las extremidades se diferencian de las células mesenquimatosas que rodean los huesos. Se sugiere que los genes *TBX* son la clave del desarrollo de las extremidades (*TBX5* para la región distal y *TBX4* para la región proximal) (Carlson B, 2000).

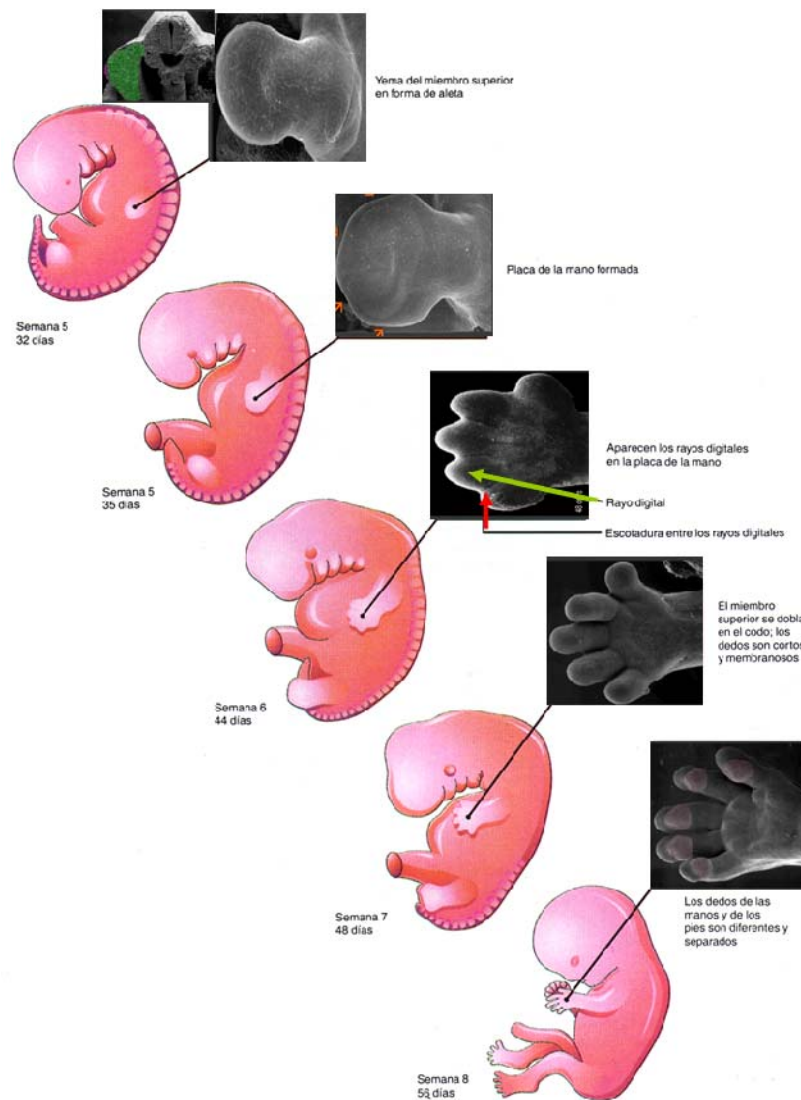


Figura 5. Se ilustra el desarrollo de las extremidades superiores a partir de la cresta ectodérmica (sombra verde) Se observa como se forman las interdigitaciones entre los dedos (flecha roja) para formar los rayos digitales (flecha verde) (Modificado de Moore KL, 1999; www.med.unc.edu).

## II.1.4 Desarrollo embrionario del Sistema Nervioso Central

La placa neural aparece durante la 3ª sdg por la notocorda en desarrollo y el mesodermo paraxial y desarrolla un surco neural longitudinal, el cual tiene pliegues neurales a cada lado que se fusionan en el plano mediano para formar el tubo neural. El tubo neural tiene extremos abiertos llamados neuroporos rostral y caudal. El neuroporo rostral se cierra en el día 21 y el caudal se cierra al 28. A medida que se forma el tubo neural y se separa del ectodermo superficial, las células de los pliegues neurales se agregan para formar la cresta neural. Durante este proceso se forman tres vesículas cerebrales primarias: el cerebro anterior o prosencéfalo (que formará a los hemisferios cerebrales), cerebro medio o mesencéfalo (puente y médula espinal), y el cerebro posterior o rombencéfalo (mielencéfalo y metencefalo) (Carlson B, 2000) (Figura 6).

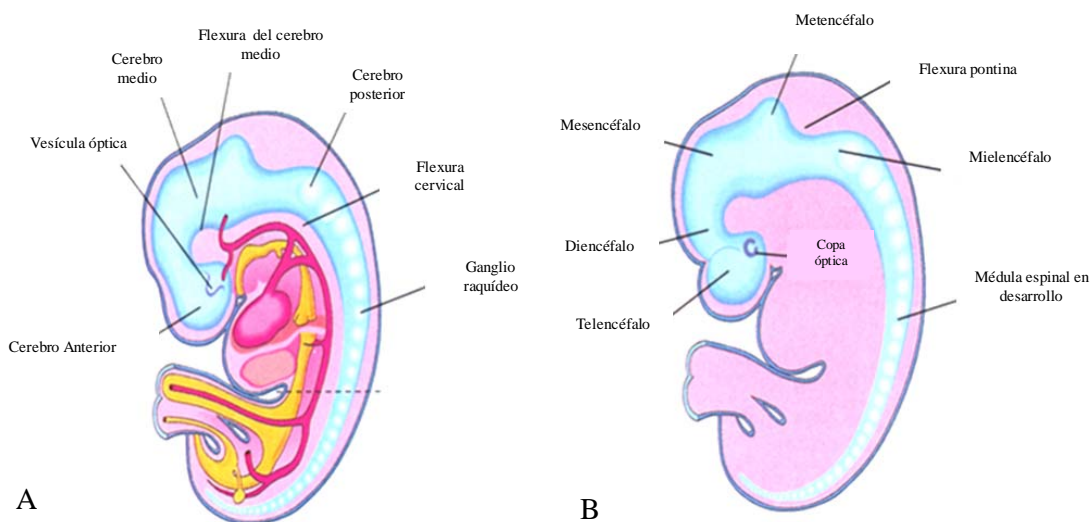


Figura 6. A Esquema lateral de un embrión humano de 28 días. Se observan las tres vesículas cerebrales primarias. Las flexuras marcan las divisiones primarias del encéfalo. B. Embrión de 6 sdg que muestra las vesículas cerebrales secundarias y la flexura pontina. (Modificado de Moore KL, 1999).

## II.1.5 Desarrollo embrionario de Sistema Urinario

Por su embriología y función el sistema genitourinario se divide en dos partes: los sistemas urinario y genital. Se desarrollan a partir del mesodermo intermedio, los conductos excretores de ambos sistemas al principio entran a una cavidad común denominada cloaca. Tres diferentes estadios se identifican en el riñón en desarrollo: pronefros, mesonefros y metanefros (riñón permanente) (Moore KL, 1999). Los riñones

permanentes se desarrollan a partir de dos fuentes distintas: el divertículo metanéfrico (que formará el uréter, pelvis renal, cálices y túbulos colectores) y el mesodermo metanéfrico (glomerulo renal) (Figura 7).

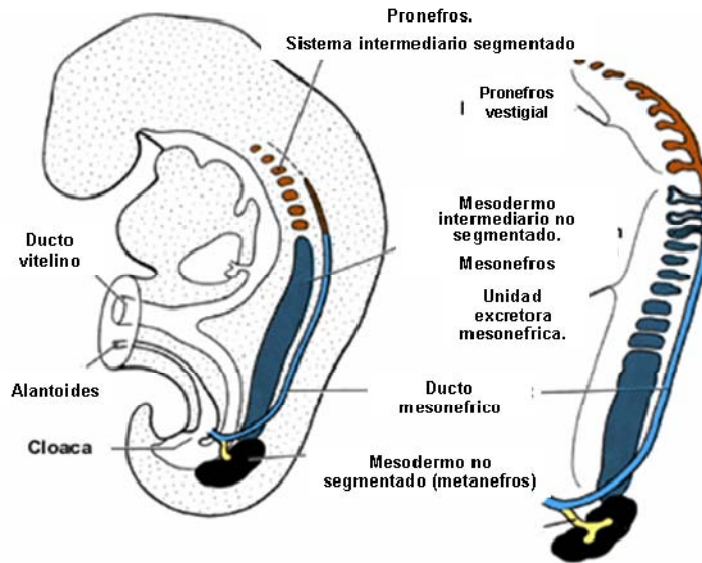


Figura 7. Se señala la localización de los diferentes estadios del desarrollo del riñón en donde encontramos al pronefros (rojo), mesonefros (azul) y metanefros (negro) (Modificado de Moore KL, 1999).

El resultado de la coordinación de todos estos procesos embrionarios permite un desarrollo armónico dando lugar a un RN sano. Sin embargo la falla en alguno de ellos, puede producir rasgos dismórficos que pueden encontrarse de manera aislada, o bien formando parte de una entidad sindrómica como es el caso del SOFDI.



### **III. ANTECEDENTES.**

En 1954 Papillon et al, describieron un síndrome que tenía alteraciones en el desarrollo oral, facial y digital en 8 pacientes femeninos, de su descripción surgió posteriormente el concepto de SOFD término que involucra malformaciones en estas áreas, desde la descripción original se determinó que en el caso específico del síndrome reportado por Papillon et al se presentaba un patrón de herencia definido, en este caso ligado al X dominante y se supuso su correlación con un evento monogénico.

Si bien SOFDI fue el primero de los SOFD descritos y debido a que en el transcurso de los años se reportaron descripciones de síndromes que si bien afectaban las mismas áreas estructurales era claro que no correspondían a una misma entidad, ya fuese por las variaciones clínicas o por el patrón de herencia. Es en 1966 cuando Gorlin RJ le da el nombre de SOFDI (Rakkolainen A, 2002; Whonamedit, 2008). En 1992 Toriello H propone la reclasificación de los SOFD en 9 entidades diferentes basadas en su presentación clínica y tipo de herencia (Toriello, 1993).

En el año 2007 Siebert R realiza la clasificación más reciente a la fecha, en la cual se describen 12 síndromes bien caracterizados y se proponen 3 fenotipos compatibles pero aún no aceptados de manera general como SOFD. Al ser el síndrome de Papillon – Léage y Psaume el primero descrito fue denominado SOFD tipo I, se han reportado aproximadamente 200 casos. Tiene una incidencia de 1:250,000 nacidas vivas (Usefian E, 2005, Siebert, 2007) (Tabla II).

Tabla II. Clasificación de los Síndromes Oro Facio Digitales.

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROMES OFD															
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	?	??	???	
Asimetría facial							+++									
Frontal prominente	++	+	++													
Hipertelorismo	+++	++	++	++		++	+	++		+	+	+	+	+	+	+
Micrognatia	+			+												
Nariz anormal	++			++				+				+				
Milia	+++	++														
Vomer duplicado, etmoides hendido																
Labio hendido	++			+	+	+++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
Paladar hendido	++	++				+				+	+	+		+	+	+
Lengua bifida	++	+	++				+		+	+	+	+		+	+	+
Hamartomas linguales	+++	+		+		+		++	+							
Frenillos múltiples	+++	+		+		+			+	+	+	+		+	+	+
Dientes neonatales																
Incisivos centrales																
Puentes alveolares delgados	+++		++													
Braquidactilia	++			+					+					+	+	+
Clinodactilia	++	++		+		+	+			+				+	+	+
Sindactilia	++	+++	+++	+		+			+	+	+	+		+	+	+
Polidactilia	+		+++	+	+	++	+	+		+	+	+		+	+	+
Displasia de la tibia			+++					+		+						
Metacarpos forked								+								
Mineralización irregular de las falanges	+++															
Anomalías de SNC	+	+	+	+		+++	+				--					+
Alteraciones renales	++					+++	+++									
Anomalías retinianas								+								
Mielomeningocele												++				
Cuerpos vertebrales bifidos																
Herencia	XLD	AR	AR	AR	AR	AR	AR	LXR	AR	?	?	?	Pb	AR	?	?

XLD: Ligada al X Dominante; AR: Autosómica Recesiva; LXR: Ligada al X Recesiva; PbAR: Probablemente Autosómica Recesiva; ?: Desconocido.

### III.1 SÍNDROME ORO FACIO DIGITAL TIPO I

El SOFDI (OMIM #311200) es una entidad ligada al X dominante letal en varones, se caracteriza por alteraciones orofaciales (hipertelorismo, hendidura labial media, hendiduras linguales, paladar hendido o alto), alteraciones neurológicas (agenesia del cuerpo calloso), alteraciones digitales y lesiones dérmicas en cara y pabellones auriculares (Toriello HV, 1993; Feather SA, 1997). En el 30% de los casos podemos encontrar frontal prominente, asimetría facial e hipoplasia de los cartílagos nasales causada a su vez por hipoplasia de los cartílagos alares así como una raíz nasal ancha. Las alteraciones oculares incluyen el hipertelorismo, mientras que la euriopia y la distopia cantorum ocurren hasta en un 35% de los casos.

En las alteraciones de la cavidad oral se ha encontrado paladar hendido (80% de los casos), frenillo bucal hiperplásico, lengua bífida o lobulada (30 a 45% de los casos), hamartomas linguales (70%), hipodontia y anquiloglosia (Figura 8). La hendidura media o labio superior pseudo hendido se presenta en el 45% de los casos, el labio es generalmente corto y la raíz nasal ancha. Existe hipoplasia del cigomático en el 25% de los casos y el ángulo nasion-sella-basion (base de cráneo) es mayor de lo normal reportándose de  $144^\circ$  (el rango normal es de  $131^\circ \pm 4.5^\circ$ ). Hasta un tercio de las pacientes fallece en etapa de lactancia debido a las alteraciones palatinas y los problemas de alimentación que conllevan (Lyons Kennet J, 2007).

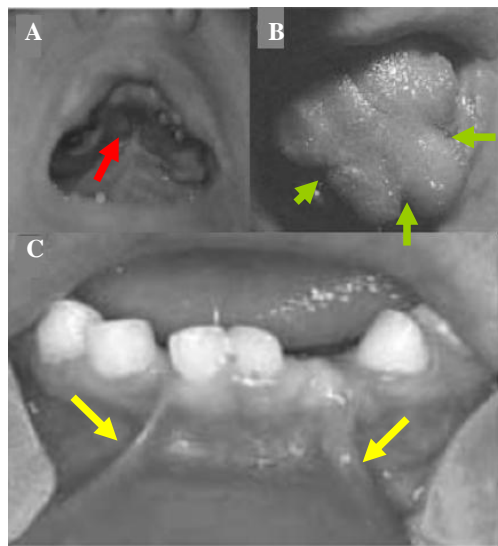


Figura 8. Se observa (A) paladar hendido posterior (flecha roja), (B) La lengua lobulada (flecha verde), así como (C) frenillos múltiples (flechas amarillas). (Modificada de Thauvin-Robinet, 2006).

Las alteraciones en las manos se encuentran en el 45 al 70% de los casos y en los pies en el 25% e incluyen malformaciones del tipo de braquidactilia, sindactilia, clinodactilia y polidactilia (Figura 9). En algunas pacientes se presenta pseudoartrosis de tibias.

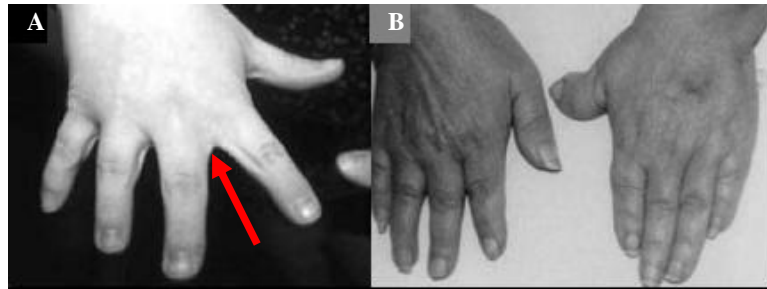


Figura 9. Obsérvese (A) la sindactilia cutánea (flecha roja) y (B) braquidactilia. (Modificada de Thauvin-Robinet, 2006).

Aproximadamente el 65% de las pacientes tienen cabello seco, delgado y/o zonas de alopecia, principalmente en las prominencias del cráneo y las líneas de Blaschko. Existe una marcada disminución de las glándulas sebáceas en estos pacientes y lesiones dérmicas tipo milia en cara y orejas las cuales desaparecen a los 3 años de edad.

Se ha descrito que hasta el 50% de las pacientes presentarán alteraciones renales en la edad adulta caracterizadas por quistes renales numerosos y pequeños así como riñones ligeramente agrandados con contorno conservado. Hasta en el 40% de los casos se presentarán anomalías del sistema nervioso central entre las cuales se encuentran: agenesia del cuerpo calloso, quiste aracnoideo, hidrocefalia, anormalidades cerebelares y porencefalia, además de que hasta el 40% de las pacientes pueden presentar cierto grado de retraso mental.

### III.1.1 Abordaje Clínico

El estudio y evaluación de una paciente con diagnóstico de sospecha de SOFDI debe incluir una historia clínica así como exploración física detallada las cuales debido a las alteraciones anteriormente descritas que pueden acompañar a esta entidad deben realizarse estudios paraclínicos que confirmen o descarten la presencia de otras

malformaciones, incluso de aquellas que aparentemente fuesen asintomáticas (como por ejemplo las renales). Debe solicitarse estudio de Examen General de Orina, así como estudios generales de laboratorio entre otras razones además de valorar el estado actual es también por el riesgo que tienen estas pacientes de presentar alteraciones renales en la edad adulta. Por esta circunstancia se recomienda realizar ultrasonidos de control y pruebas de funcionamiento renal de manera periódica y así poder realizar medidas de manejo oportunas principalmente después de la pubertad. Es necesario realizar USG abdominal ya que además de las alteraciones renales, en algunos casos se han descrito quistes hepáticos y pancreáticos (Gorlin RJ, 2001; Prati E, 2004; Thauvin Robinel C, 2006).

Radiográficamente el SOFDI se caracteriza por la presencia de un patrón irregular de radiolucencia además de formaciones semejantes a espículas en metacarpianos y falanges de las manos. También se observan huesos tubulares cortos irregulares y delgados en manos y pies. Debe estudiarse intencionadamente y correlacionarse el fenotipo descrito (p.e. braquidactilia) en las extremidades con el estudio radiológico.

Es importante realizar la valoración neurológica debido al riesgo descrito de alteraciones a nivel de sistema nervioso central, de esta manera, es fundamental ofrecer a las pacientes apoyo de rehabilitación.

El asesoramiento genético es fundamental al ser una entidad monogénica ligada al X dominante y con letalidad en varones y puede considerarse el diagnóstico prenatal a través de algunos marcadores ultrasonográficos, o biopsia de vellosidades coriales y diagnóstico preimplantacional para estudio molecular. Es importante conocer esta patología para así desarrollar métodos de abordaje y manejo adecuados (Thauvin Robinet C, 2001; Morisawa T, 2004; Toriello, 2006).

### **III.2 BASES MOLECULARES DEL SOFDI**

Es en el año de 1960 que por primera vez se sugiere que el SOFDI tienen una herencia ligada al X dominante en una familia con fenotipo compatible, posteriormente, en 1966 se concluyó que esta alteración es letal en varones. En 1997 Feather y cols.

Realizaron estudios de ligamiento con dos familias afectadas utilizando marcadores cromosómicos polimórficos del cromosoma X, localizaron una región candidata para el gen causante en la región Xp22.3 – p22.2.

En 1998 se construyó un mapa de transcripción de la región Xp22 encontrando un nuevo cDNA el cual fue llamado *marco de lectura abierto 5 del cromosoma X* o *CXORF5*. Al mismo tiempo se encontraron loci adicionales de esta secuencia en el cromosoma Y (Ferrante MI, 2003), esta secuencia se consideró la candidata para el gen causante de SOFDI (Conciliis, 1998). La circunstancia descrita se confirmó y actualmente a esta secuencia se le conoce como gen *OFD1* se encuentra entre la región pseudoautosómica y el gen de la distrofia muscular de Duchenne (Figura 10).

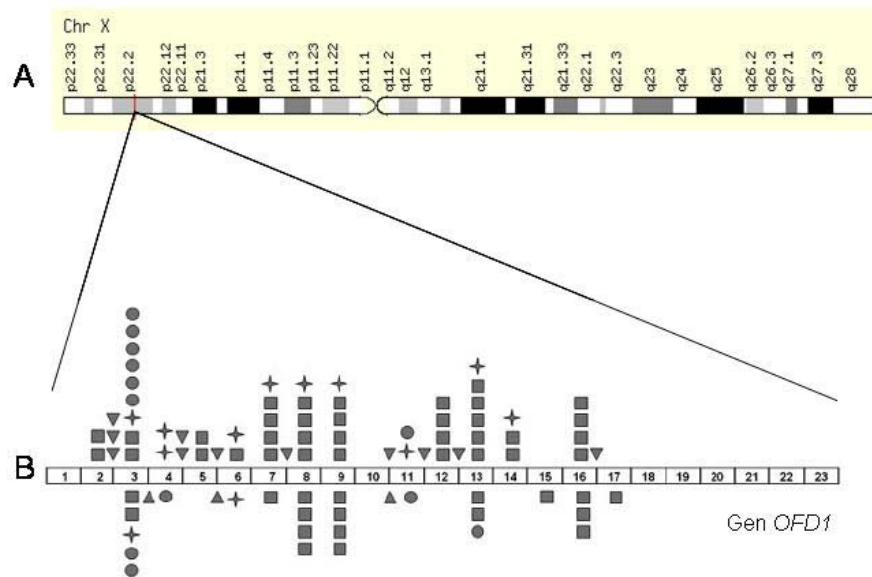


Figura 10. A. Idiograma del cromosoma X. Muestra la región p22.2 donde se encuentra el locus del gen *OFD1*. B. Se muestra la representación esquemática del gen con sus 23 exones así como los diferentes tipos de mutaciones reportadas: mutaciones del marco de lectura (cuadros), mutaciones del sitio del splicing (triángulos), mutaciones sin sentido (cruces) y mutaciones de sentido equivocado (círculos). (Modificado de [www.genecards.org](http://www.genecards.org); Prattichizzo C, 2008).

*OFD1* se expande por 34,590 pb y tiene un marco de lectura abierto de 3,033 pb. Está formado por 23 exones (Romio L, 2003; Budny B, 2006), presenta splicing alternativo y tiene dos variantes. La primera es llamada *OFD1a* (*Cxorf5-1*) la cual con 3,615pb. La segunda es la *OFD1b* (*Cxorf5-2*) que tiene 4,278 pb (Budny B, 2006). En

el adulto se expresa ubicuamente, aunque en etapa fetal se expresa principalmente en cerebro, cara, lengua extremidades y riñón, lo que refleja la manifestación pleiotrópica observada en el fenotipo de las pacientes. En estudios *in vitro* parece escapar a la inactivación del cromosoma X (Thauvin Robinet C, 2006). Debido a la extensión del gen y porque a la fecha existen más de 60 mutaciones descritas es que la posibilidad de realizar análisis molecular es limitado y por ende el diagnóstico clínico debe ser especialmente cuidadoso (Prattichizzo C et al, 2008).

### III.3 PROTEÍNA OFD1

*OFD1* codifica para una proteína de 1011 aminoácidos la cual contiene 5 dominios cola-coleado (CC) que abarcan la mayor parte de la molécula. Presenta también un dominio de homología LIS1 en el extremo amino terminal. El dominio  $\alpha$ -hélice CC es altamente versátil al plegamiento uniéndose a proteínas con las que se oligomeriza. Se considera que el dominio LIS1 está involucrada en la migración celular, la nucleocinesis y la segregación cromosómica (Giorgio G, 2007).

La proteína OFD1 se encuentra localizada en el centrosoma y en el cuerpo basal de los cilios primarios. En modelos animales tipo *knock out* para *Ofd1* en ratones masculinos esta situación origina ausencia de cilios, mientras que en ratones femeninos heterocigotos se encuentran quistes renales de células epiteliales. Esto demuestra que la proteína se encuentra involucrada en el ensamblaje ciliar así como probablemente tenga participación en el transporte intraflajelar (Ferrante M, 2005; Budny B, 2006).

La proteína OFD1 está conservada evolutivamente y su dominio de homología LIS1 contribuye a la regulación dinámica de los microtúbulos mediante dimerización o por unión a la cadena pesada de la dineína citoplásmica o bien a los microtúbulos directamente (Figura 11). El análisis en embriones murinos ha demostrado el papel específico de OFD1 en el ensamblado de los cilios, así la proteína alterada falla en el ensamble del cilio primario dando como resultado una quistogénesis renal (Emes R, 2001; Ferrante MI, 2006).

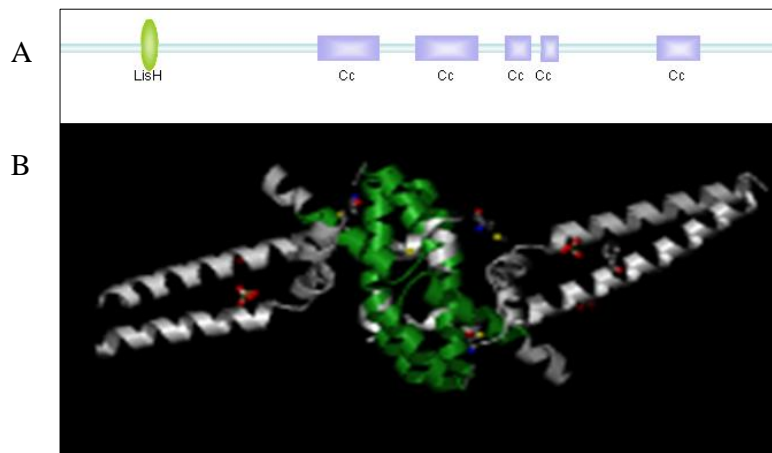


Figura 11. A. Diagrama de la proteína OFD1 con su dominio de LisH en verde, y sus dominios cola coleado en morado. B. Estructura tridimensional de la proteína que muestra el dominio de LisH en verde, se cree que este dominio le confiere a la proteína la capacidad de unirse a centrosomas y microtubulos. (Modificado de [www.informatics.jax.org](http://www.informatics.jax.org); Prattichizzo C, 2008).

La proteína OFD1a se expresa principalmente en el metanefros en la semanas 8, 10 y 12 del desarrollo. También se encuentra en el desarrollo craneal en la semana 8 en especial en la región nasal, cartílagos del cráneo, mucosa oral, piel, cerebro y miocitos de la lengua. La segunda proteína Cxorf5-2 o OFD1b tiene homología con la OFD1a en los primeros 351 aminoácidos, Cxorf5-2 tiene una región carboxilo terminal de 16 aminoácidos, esta isoforma se encuentra expresada en una amplia variedad de tejidos incluyendo corazón y pulmones (Romio L, 2003) (Romio L, 2004).

#### III.4 MUTACIONES IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON SOFDI.

Estudios en diferentes familias han demostrado que existen diversas mutaciones responsable del fenotipo de SOFDI, entre las que se incluyen mutaciones de sentido equivocado, una delección de 19pb y de un pb que ocasionan cambios en el marco de lectura abierta.

En los casos esporádicos se han encontrado también mutaciones *de novo* de sentido equivocado, sin sentido y cambios en el sito de splicing que igualmente originan cambios en el marco de lectura generando así una proteína truncada en el dominio amino terminal la cual ejerce un efecto dominante negativo (Ferrante M, 2001). Se ha



realizado una correlación fenotipo genotipo ya que algunas mutaciones están más frecuentemente asociadas más frecuentemente con ciertas características clínicas, por ejemplo, los quistes renales se han asociado a mutaciones en el sitio del splicing. El retraso mental a mutaciones en los exónes 3, 8, 9, 13 y 16. Las mutaciones del dominio cola-coleado se han asociado a anomalías dentales. Ya que aproximadamente el 30% de las pacientes han presentado una inactivación del X al azar y no de tipo preferencial se ha postulado que este fenómeno no está particularmente relacionado con la variabilidad fenotípica observada (Thauvin Robinet C, 2006). Aunque el SOFD1 presenta una clara herencia ligada al X dominante, el 75% de los casos son esporádicos.

A la fecha se han reportado aproximadamente 67 mutaciones diferentes en *OFDI*, algunas de estas se ejemplifican en la Tabla III y ocurrieron en el 81% de las pacientes diagnosticadas con el SOFDI, en el 19% restante el análisis del gen no demostró la presencia de mutaciones (Prattichizzo C, 2008).

**Tabla III. Ejemplo de algunas mutaciones encontradas en el SOFDI.**

EXON O INTRON	TIPOS DE MUTACION	MUTACION	CASOS
EXON 2	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.43_44delAG	ESPORADICOS
	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.65dupA	ESPORADICOS
INTRON 2	SITIO DE SPLICING	c.111+2T>C	ESPORADICOS
EXON 3	SIN SENTIDO	c.121C>T	FAMILIAR
	SENTIDO EQUIVOCADO	c.221C>T	ESPORADICOS
EXON 4	SIN SENTIDO	c.337C>T	FAMILIAR
	SIN SENTIDO	c.372C>G	ESPORADICOS
INTRON 4	SITIO DE SPLICING	c.382-3C>G	ESPORADICOS
EXON 5	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.400_403delGAAA	ESPORADICOS
EXON 6	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.431dupT	ESPORADICOS
EXON 7	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.602delA	ESPORADICOS
	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.653delA	FAMILIAR
EXON 8	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.710dupA	FAMILIAR
EXON 9	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.837_838delAA	FAMILIAR
	SIN SENTIDO	c.871A>T	ESPORADICOS
INTRON 10	SITIO DE SPLICING	c.1051_2A>G	ESPORADICOS
EXON 11	SIN SENTIDO	c.1099C>T	ESPORADICOS
	SENTIDO EQUIVOCADO	c.1100G>A	ESPORADICOS
EXON 12	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.1178dupA	ESPORADICOS
	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.1185delA	ESPORADICOS
EXON 13	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.1319delT	ESPORADICOS
	SIN SENTIDO	c.1358T>A	ESPORADICOS
EXON 14	SIN SENTIDO	c.1420C>T	ESPORADICOS
EXON 16	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.2044dupA	FAMILIAR
	CAMBIO MARCO DE LECTURA	c.2176delC	ESPORADICOS

(Modificado de Prattichizzo C, 2008).

### **III.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.**

El estudio clínico de estas pacientes es fundamental para diagnóstico y el abordaje sistemático de las mismas ya que existen varios diagnósticos diferenciales del SOFDI que deben considerarse. Entre ellos encontramos a otros síndromes que afectan las regiones orales, faciales y digitales entre los que se incluyen los diferentes tipos de SOFD, ya que si bien todos tienen en común la presencia de alteraciones en las 3 principales estructuras a las que deben su nombre, la variedad de manifestaciones y las diferentes frecuencias en que pueden encontrarse hace posible su distinción (Torriello HV, 1992; Siebert R, 2007).

Existen otras entidades sindrómicas que pueden presentar características similares al SOFDI. Ejemplo de ellas es el síndrome de Ellis-van Creveld (OMIM #225500) el cual se caracteriza por labio superior hendido y polidactilia postaxial bilateral, esta entidad a diferencia del SOFDI es una displasia condroectodérmica que se hereda de manera autosómica recesiva y tiene alteraciones cardíacas importantes, principalmente defectos del tabique auriculoventricular (Alcalde MM, 1998; Gorlin RJ, 2001).

Otro síndrome a considerar es el de Opitz trigonocefalia (OMIM #211750) entidad que comparte con SOFDI el acompañarse una sutura metópica prominente, frenillo labio gingival, paladar arqueado alto y polidactilia postaxial de manos y pies. Sin embargo en esta entidad también se observa hiperlaxitud, fisuras palpebrales desviadas hacia arriba, frente estrecha y típicamente la trigonocefalia que no está presente en el SOFDI y se hereda con un patrón autosómico recesivo (Gorlin RJ, 2001).

El síndrome de Hipoplasia femoral-facies inusual (OMIM 134780) es una entidad que presenta anomalías faciales como fisuras palpebrales desviadas hacia arriba, hipoplasia de las alas nasales, labio superior fino, filtrum largo y fisuras palatinas, polidactilia preaxial e hipoplasia proximal del fémur por lo que debe considerarse como diagnóstico diferencial (Selman E, 1984; Gorlin, 2001).

El síndrome de Jackson Weiss (OMIM #123150), entidad autosómica dominante que presenta craneosinostosis, sindactilia cutánea, primer ortejo ancho, y polidactilia preaxial (Gorlin RJ, 2001; Van Buggenhout G, 2005).

El diagnóstico diferencial entre estos síndromes es importante entre otras razones por las complicaciones asociadas, por el manejo que cada caso pueda requerir según la entidad de que se trate y finalmente por las implicaciones del asesoramiento genético.

#### **IV. TIPO DE ESTUDIO**

Descripción de casos clínicos.

#### **V. OBJETIVO.**

Analizar y comunicar 2 casos de pacientes con SOFDI y sus familias evaluados en la consulta de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez y una de ellas en seguimiento por 10 años.

#### **VI. JUSTIFICACIÓN.**

El SOFDI es una entidad genética poco frecuente, se sabe que su incidencia es de 1 en 250,000 mujeres y que si bien no se han hecho estudios sobre la sobrevida de esta entidad, si sabemos que las alteraciones estructurales que conlleva son una importante causa de morbi-mortalidad por lo que su descripción clínica y el seguimiento de los casos nos permitirá conocer mejor la historia natural de la enfermedad cubriendo los aspectos desde diagnóstico preconcepcional hasta el asesoramiento genético y el manejo de los casos.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Como parte de la realización de esta tesis, se revisaron los registros de la consulta externa de Genética de 1987 al 2004 y de 1994 a la fecha se solicitó la revisión electrónica del archivo de bioestadística del HIMFG. Se hizo revisión de los expedientes clínicos de los pacientes manejados por nuestro Hospital y se revisaron 3 casos de pacientes con SOFDI. Previo consentimiento informado se tomaron fotografías y se reevaluaron los casos.

## VIII. PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS.

De la revisión de los registros hospitalario se encontró que bajo el rubro de SOFD se registraron en los diferentes servicios del HIMFG desde 1987 a la fecha solo 8 casos de SOFD en los que no se especificaba el tipo de síndrome con excepción de los 2 casos que aquí se describen.

### VIII. 1 CASO CLÍNICO 1

Paciente femenino de 3 años 3 meses de edad, la cual es conocida en el HIMFG desde los 16 días de vida, fecha en que acudió a valoración por presentar múltiples malformaciones y dermatosis congénita.

**Antecedentes heredo familiares.** Producto de la única gestación entre padres jóvenes, aparentemente sanos, no consanguíneos (Figura 12). No existen antecedentes familiares para OFDI, sin embargo la madre presenta braquidactilia discreta.

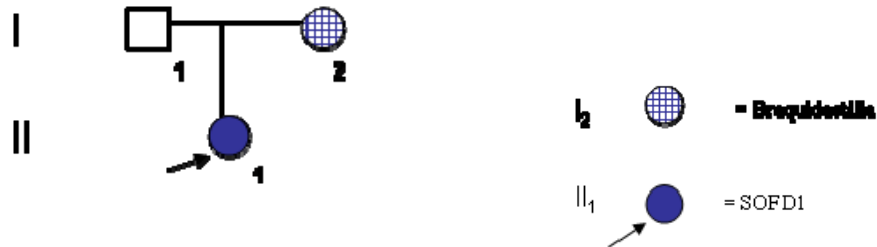


Figura 12. Árbol genealógico de la familia del caso 1, la flecha señala a la proposita.

**Antecedentes perinatales.** Producto de embarazo normoevolutivo con control prenatal regular. Obtenida a las 41 sdg por cesárea debida a desproporción cefalopélvica. Se ignora Apgar, lloró y respiró al nacer. Peso al nacimiento de 4,300 grs (Percentil 95); talla al nacimiento 50 cm (Percentil 50).

**Antecedentes personales patológicos.** Malformaciones mayores múltiples orales y dermatosis congénita.

**Desarrollo psicomotor.** Giró la cabeza a los 3 meses, sostén cefálico 6 meses, sedestación 1 año, bipedestación 1 año 1 mes, deambulación a los 2 años 5 meses.

**Exploración física.** Cráneo dolicocefalo, con sutura metópica prominente, telecanto, fisuras palpebrales desviadas hacia abajo, nariz con columnela larga, filtrum plano y corto, labio superior delgado, paladar hendido medio que abarca tercio óseo superior y blando en su totalidad, lengua pequeña y lobulada, micrognatia.

Cabello escaso, quebradizo, cenizo con alopecia parcial en la zona del vertex. Presenta dermatosis de milia en región periorbital, malar, antrofaciales y en pabellones auriculares caracterizada por neoformaciones pediculadas.

Tórax simétrico, ruidos cardiacos rítmicos, sin presencia de agregados. Abdomen blando, depresible sin visceromegalias.

Genitales femeninos de acuerdo a edad y sexo. Extremidades simétricas, manos con braquidactilia, y clinodactilia de 5° dedo bilateral, pies con braquidactilia y 1° orjejo ancho bilateral (Figura 13).



Figura 13. A Se observa paciente acompañada de su madre donde llama la atención nariz con columnela larga, filtrum plano y corto, labio superior delgado y mentón pequeño. B cabello quebradizo, cenizo con alopecia parcial. C lengua pequeña, festoneada, con hamartomas linguales (flecha roja). D telecanto, fisuras palpebrales desviadas hacia abajo.



### Valoraciones clínicas.

Fue valorada por el Departamento de Audiología y Foniatría con el estudio de potenciales evocados auditivos que reporta hipoacusia bilateral superficial a los (Octubre, 2006). La evaluación por otorrinolaringología diagnosticó disfunción tubaria derecha (Mayo, 2007) por lo que se realiza cirugía para colocación de tubos de ventilación a la edad de 1 año 1 mes.

La paciente fue valorada en la clínica de labio y paladar hendido por el Departamento de Cirugía plástica, se realiza palatoplastia a los 3 años de edad. La evaluación neurológica refiere hipotonía central y restricción del desarrollo psicomotor (RDPM) grueso a los 3 años. La evaluación por el Departamento de Psiquiatría reporta retraso mental medio. El Departamento de Dermatología diagnostica dermatosis localizada en cara que corresponde a quistes de milia y zonas de alopecia, las cuales se han ido disminuyendo en número y tamaño desde que fue evaluada por primera vez a la fecha.

**Estudios de laboratorio y Gabinete.** El estudio radiológico de las extremidades, muestra en las manos ausencia de falange media de 5° dedo e hipoplasia de falanges, algunas terminadas en punta (flechas amarillas); en los pies se observan también falanges hipoplásicas y se reporta maduración ósea disarmónica (Figura 14).

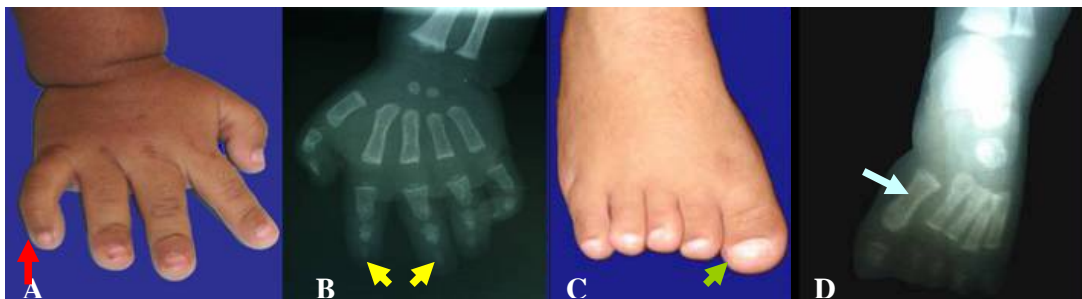


Figura 14. Extremidades simétricas. A. Manos con braquidactilia, notese la clinodactilia en 5° dedo (flecha roja). B se observan falanges terminadas en punta (flechas amarillas) y clinodactilia de 5° dedo. C. Pies presentan braquidactilia y primer orjejo ancho (flecha verde). D. Se observa radiografía con primer orjejo ancho y alteraciones de la densidad ósea (flecha azul).

El Ultrasonido (USG) transfontanelar reporta datos en relación a quiste subaracnoideo a la edad de 1 mes, el estudio Tomografía computarizada (TC) al 1 año 2 meses de edad y que reporta esquisencefalia de labio abierto frontal al tercer ventrículo y agenesia del cuerpo calloso asociada. La Resonancia magnética (RM) a los 2 años 7 meses de edad, reporta fenestración de la hoz, ausencia del cuerpo calloso, esquisencefalia de labio abierto frontal derecha, quiste aracnoideo interhemisferico y quiste aracnoideo temporal izquierdo. (Figura 15) La Biopsia de piel reporta quiste de milia a los 6 meses de edad.



Figura 15. El estudio de TC simple e cráneo donde se demuestra deformidad de las estructuras óseas con fontanela anterior abierta, imagen hipodensa que ensancha el espacio subaracnoideo frontal derecho y comunica el 3er ventrículo (flecha). Asimetría de las astas frontales y dilatación del atrio derecho; la sustancia gris se continua con su pared medial. El 4º ventrículo dilatado asimétrico por defecto de la línea media. Ausencia de cuerpo calloso (no en la imagen). Conclusión: esquisencefalia de labio abierto frontal al tercer ventrículo y agenesia del cuerpo calloso.

**Estado actual.** La paciente se encuentra estable, en adecuado estado general y bajo seguimiento Por Los Servicios De Neurología, Psiquiatría, Audiología, Otorrinolaringología, Clínica De Labio Y Paladar Hendido, Dermatología, Rehabilitación, Pediatría General Y Genética. La dermatosis ha disminuido como era esperado por la evolución de la enfermedad y su desarrollo psicomotor ha mejorado con rehabilitación.

## VIII.2 CASO CLÍNICO 2

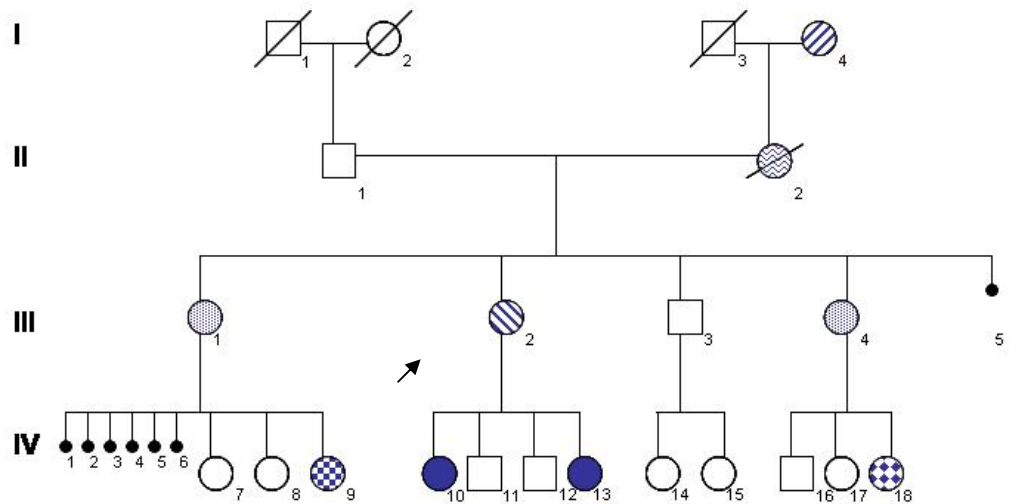
La proposita de la segunda familia en seguimiento fue conocida por primera vez en nuestra Institución desde los 4 años y 6 meses de edad habiendo sido referida por presentar malformaciones múltiples y RDPM, se realizó diagnóstico clínico de SOFD1 y se otorgó asesoramiento genético. Actualmente la proposita tiene 15 años de edad y una hermana de 5 años con el mismo diagnóstico y en seguimiento.

### **Paciente 2a.**

**Antecedentes heredofamiliares.** Producto de GI de padres jóvenes, no consanguíneos. Actualmente madre de 31 años de edad con hipertensión arterial, frenillo lingual corto, paladar hendido submucoso y braquidactilia. Padre aparentemente sano, dos hermanos menores, varones, aparentemente sanos.

Hermana menor de 5 años 4 meses de edad (Paciente 2b) con las mismas características fenotípicas. Dos tías maternas en primer grado con voz nasal, ambas con antecedente de hijas con alteraciones a nivel cerebral no especificadas, crisis convulsivas, quistes linguales, frenillo corto y cabello escaso.

Una de sus tías presentó múltiples abortos, en el último se confirmó que se trataba de un producto masculino. Abuela materna finada por insuficiencia renal crónica con hipertensión arterial, fascies peculiar, lengua lobulada, voz nasal y polidactilia preaxial izquierda. Bisabuela materna con hipertensión arterial, fascies peculiar, voz nasal y problema renal no especificado (Figura 16).












- I<sub>4</sub>  = Hipertensión arterial, voz nasal (Pb Paladar hendido submucoso), problema renal no especificado.
- II<sub>2</sub>  = Finada por insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, lengua lobulada, polidactilia preaxial en pie izquierdo, voz nasal (Pb Paladar hendido submucoso).
- III<sub>1</sub> y III<sub>4</sub>  = Voz nasal (Pb Paladar hendido submucoso)
- II<sub>2</sub>  = Paladar hendido submucoso, braquidactilia, hipertensión arterial.
- III<sub>4</sub> y IV<sub>1-6</sub>  = Abortos
- IV<sub>9</sub>  = Quistes linguales, fusión de encía con labio inferior.
- IV<sub>10</sub>  = Proposita. SOFD1
- IV<sub>13</sub>  = SOFD1
- IV<sub>18</sub>  = Quistes linguales, frenillo corto, cabello escaso, crisis convulsivas, alteración cerebral no especificada.

Figura 16. Árbol genealógico de la familia del caso 2 donde se observa un patrón de herencia ligado al X dominante.

**Antecedentes perinatales.** Producto de embarazo que cursó con infección de vías urinarias e hipertensión arterial en el 8° mes de gestación para lo que recibió tratamiento medico no especificado. Obtenida por cesárea a termino secundaria a hipertensión materna. Lloró y respiró al nacer. Peso al nacimiento de 3,200 grs. (Percentila >25), se ignora Apgar, y talla al nacimiento. Se encuentran malformaciones múltiples con alteraciones linguales, paladar hendido, sindactilia total en 4° y 5° dedos en mano izquierda y polidactilia de 3° y 4° dedos en pie izquierdo, tercer dedo con uña bífida. Por las características enumeradas, se realizaron múltiples intervenciones quirúrgicas en su hospital de referencia hasta que fue enviada a nuestra Institución para continuar su estudio multidisciplinario por lo que cuando fue valorada por primera vez su fenotipo había sido modificado. En su hospital de referencia, el servicio de Cirugía General realizó varias intervenciones: PO de resección de tumores linguales (3 meses), plastía por sindactilia de manos (4 meses) y polisindactilia en pies (5 meses)

**Desarrollo Psicomotor.** Sostén cefálico 4 meses, sedestación 1 año, bipedestación 2 años, deambulación 3 años y control de esfínteres 3 años 6 meses. Cursó estudios hasta el primer año de secundaria incompleto.

**Exploración física.** Cráneo normocéfalo, con frente estrecha, hipertelorismo, fisuras palpebrales desviadas hacia abajo, puente nasal alto, punta de la nariz con separación en la punta, columnela corta, filtrum corto, fístula medial en labio superior, paladar alto, con cicatriz secundaria a plastia, úvula ausente, arco dental superior triangular, inferior con frenillos labiales prominentes y cabalgados sobre procesos alveolares, lengua bífida, frenillo corto, apiñamiento dental severo superior, mordida abierta anterior (Figura 17). Tórax simétrico, ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Abdomen blando, depresible, sin visceromegalias. Genitales femeninos, de acuerdo a edad. Extremidades superiores con braquidactilia, mano derecha con clinodactilia y camptodactilia de 5° dedo, con cicatriz quirúrgica y primer dedo ancho. Mano izquierda con clinodactilia de 5° dedo, camptodactilia de 4°, con cicatriz en la región lateral derecha del 4° e izquierda del 3° este ultimo con acortamiento y primer dedo ancho. Pies con braquidactilia y cicatriz quirúrgica entre 3° y 4° dedo, hallux valgus. (Figura 18).



Figura 17. Se observa paciente con telecanto, nariz con columnela larga, filtrum plano y corto, labio superior delgado, lengua geográfica y lobulada, premaxila estrecha, con cicatriz de cierre de paladar hendido.

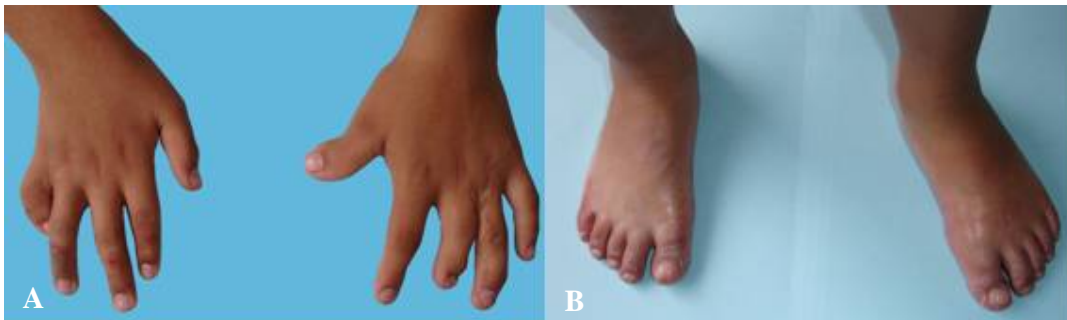


Figura 18. A. Nótese la clinodactilia y braquidactilia en manos. Presenta cicatrices en ambas manos secundarias a intervenciones quirúrgicas múltiples. B. Se observa braquidactilia en ambos pies.

**Valoraciones clínicas.** A su ingreso fue valorada por el Departamento de Genética quien la refirió a diferentes servicios para su manejo integral. En la Clínica De Labio y Paladar Hendido del HIMFG se realizó septoplastia (8 años de edad). La valoración audiológica por potenciales evocados auditivos reporta hipoacusia superficial bilateral probablemente de etiología conductiva (1 año de edad). Se diagnosticó disfunción tubaria bilateral secundaria a paladar hendido (Mayo, 1999), el Departamento de Ortopedia realizó control por hallux valgus (Agosto, 2008). Ha presentado infecciones frecuentes de vías urinarias y crisis convulsivas febriles a los 2

años de edad manejadas por los Departamentos de Urología y Neurología respectivamente.

**Estudios de laboratorio y gabinete.** EGO con hematuria (Agosto, 2003), cistouretrografía normal (Mayo, 2004), US renal normal a los 10 años de edad. Electroencefalograma (EEG) reportado como anormal por presentar disfunción leve a moderada en región temporal izquierda a los 7 años. Estudio radiológico de manos y pies con densidad ósea disminuida, existe deformidad de mano derecha y dedo medio de mano izquierda, realizado a los 14 años. TC: En la maxila y mandíbula hay pérdida de la alineación de los dientes y aparentemente incisivos supernumerarios. Estructuras óseas asimétricas con deformación frontal derecha y defecto de fusión a nivel occipital sobre la línea media. Llama la atención la profundidad de los surcos en la región frontal derecha y presencia de quiste porencefálico interhemisferico y al tercer ventrículo con dilatación de las cisternas supravermiana que se extiende a lo largo del seno transversal izquierdo. El cuarto ventrículo tiene efecto de masa del lado izquierdo en la reconstrucción sagital, su localización es más dorsal realizada a los 14 años. No se evidencia cuerpo calloso (Figura 19).



Figura 19. Se muestra TC simple de cráneo donde se observa estructura quística interhemisferica, que equivale a quiste porencefálico (flecha) en la línea media.

**Estado actual.** La paciente inicio la secundaria con regular aprovechamiento pero actualmente ya no acude a la escuela con excepción de esta área, se encuentra en buenas condiciones generales y su evolución ha sido favorable. Su seguimiento es realizado por los servicios de Neurología, Audiología, Otorrinolaringología, Ortopedia, Dental, Urología, Rehabilitación, Pediatría General y Genética.

### **Paciente 2b**

Paciente femenino de 5 años 4 meses de edad la cual es conocida en el HIMFG desde los 2 meses de edad por presentar malformaciones múltiples y el antecedente de una hermana mayor (Paciente 2a) con las mismas características clínicas, atendida en esta institución por SOFD1

**Antecedentes heredofamiliares.** Lo referido para la paciente 2a (Figura 16).

**Antecedentes perinatales.** Producto de la G IV de un embarazo que cursó con amenaza de parto prematuro y requirió hospitalización. Obtenida a término por cesárea iterativa. Pesó al nacer 2.800 grs (Percentil 10), talla se desconoce, Apgar 8 / 9. Fue referida al HIMFG por presentar las características fenotípicas similares a las de su hermana mayor.

**Desarrollo psicomotor.** Sostén cefálico 6 meses, sedestación 1 año, bipedestación 1 año 6 meses, deambulación 2 años, control de esfínteres 2 años 6 meses.

**Exploración física.** Cráneo dolicocefalo con sutura metópica prominente. Hipertelorismo, epicanto bilateral, fisuras palpebrales desviadas hacia abajo, puente nasal ancho, filtrum largo, dentición completa con dientes supernumerarios, amorfos y descalcificaciones, frenillo corto, paladar ojival con cicatriz quirúrgica, lengua lobulada, amígdalas lobuladas e hipertróficas (Figura 20). Tórax simétrico, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Abdomen blando, depresible, sin visceromegalias. Genitales femeninos de acuerdo a edad. Extremidades superiores simétricas con braquidactilia y clinodactilia de 5° dedo bilateral. Pies con braquidactilia, pie derecho con 1° y 2° ortejos anchos, sindactilia cutánea entre 2° y 3° ortejos. Pie izquierdo con sindactilia



cutánea entre 2° y 3° dedos, 1° dedo con desviación externa y cicatriz quirúrgica en región lateral externa (Figura 21).

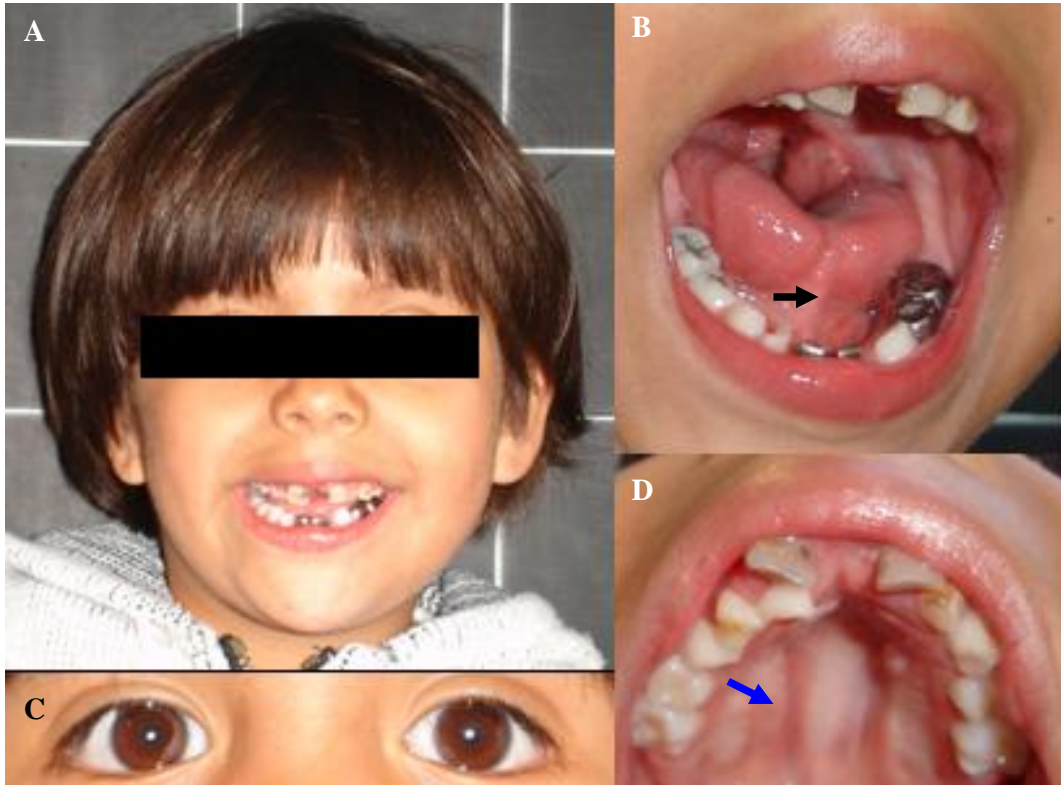


Figura 20. Paciente que presenta (A) asimetría facial, filtrum largo, labio superior delgado, (B) frenillo corto (flecha negra), lengua lobulada, amígdalas hipertrofiadas, (C) hipertelorismo, fisuras palpebrales desviadas hacia abajo, (D) alteración de premaxila, paladar con cicatriz de cierre de paladar hendido (flecha azul).



Figura 21. A. En manos se observa braquidactilia con clinodactilia de 5° dedo. B. Se muestra la en pies braquidactilia, así como pie derecho con 1° y 2° dedos anchos (flecha amarilla), sindactilia cutánea entre 2° y 3° dedos (flecha roja), así como desviación del 1er dedo.

**Valoraciones clínicas.** El Departamento de Cirugía general ha realizado varias intervenciones quirúrgicas como: plastia lingual superior e inferior con liberación de frenillo lingual, plastia de paladar hendido (1 años 2 meses), PO de quistes salivales, y plastia de polisindactilia (4 años 3 meses de edad). El Departamento de Audiología reporta disfunción tubaria bilateral (4 años 7 meses de edad).

**Estudios de laboratorio y gabinete.** Se realizó US renal y EEG reportados como normales al año de edad. TC demuestra moldeamiento de cráneo con cierre casi total de sutura lamboidea izquierda, a penas perceptibles coronal y sagital. Irregularidad de cisura interhemisferica, con alteraciones secundarias a sistema ventricular lateral. Solo se observa asta posterior derecha dilatada, izquierda conservada. Solo una dilatación en la línea media que parece corresponder al asta anterior ventricular. El cuarto ventrículo con adecuada morfología y situación con irregularidades a nivel de las circunvoluciones realizada a los 8 meses de edad (Figura 22).



Figura 22. TC simple de cráneo. Obsérvese asimetría de los ventrículos (flechas amarillas), secundaria a moldeamiento, así como alteración de las circunvoluciones (flechas blancas).

**Estado Actual.** La paciente se encuentra en buen estado general, acude a consultas de seguimiento por parte de los servicios de Dental, Rehabilitación, Neurología, Cirugía General, Clínica de Labio y Paladar Hendido, Pediatría General y Genética. Acude a preescolar con buena integración social.

Las características fenotípicas de las 3 pacientes conocidas que sustentan el diagnóstico de SOFDI se resumen en la Tabla III.

Tabla III. Comparación de las características presentes en el SOFDI con las características presentes en las tres pacientes vistas en la consulta externa del HIMFG.

CARACTERÍSTICA	SOFD1	CASO 1	CASO 2	
			PACIENTE 2a	PACIENTE 2b
Frontal prominente	++	+	+	+
Hipertelorismo	+++	+	+	+
Micrognatia	+	+		
Nariz anormal	++	+	+	+
Milia	+++	+	+	
Labio hendido	++			
Paladar hendido	++	+	+	+
Lengua bifida	++	+	+	+
Hamartomas linguales	+++	+		+
Frenillos múltiples	+++	+	+	+
Puentes alveolares delgados	+++		+	
Braquidactilia	++	+	+	+
Clinodactilia	++	+	+	+
Sindactilia	++		+	
Polidactilia	+		+	+
Mineralización irregular de las falanges	+++	+		
Anomalías de SNC	+	+	+	+
Alteraciones renales	++			
Herencia	XLD	ESPORADICO	XLD	XLD

XLD: Ligada al X Dominante.

## IX. DISCUSIÓN

Los SOFD comprenden un grupo heterogeneo de enfermedades que tienen en común alteraciones a nivel oral, facial y digital, sin embargo pueden distinguirse de manera individual por su variabilidad fenotípica y su patrón de herencia. A la fecha se han reconocido 12 SOFD bien caracterizados y 3 fenotipos compatibles (Siebert R, 2007).

El SOFDI fue el primero en ser descrito y se caracteriza por presentar hipertelorismo, paladar hendido, lengua bífida, alteraciones en manos y pies, al igual que dermatosis tipo milia. En algunas ocasiones se encuentran quistes renales y alteraciones en sistema nervioso central. Su patrón de herencia es ligada al X dominante y se presenta en 1:250,000 mujeres (Rakkolainen A, 2002). El gen causante de la enfermedad es el *OFDI* que se encuentra en Xp22, a pesar de que se han descrito hasta la fecha 67 mutaciones es poco factible realizar el estudio molecular a las pacientes, tanto por el tamaño del gen como por la circunstancia de que en cerca del 20% de las pacientes el análisis molecular es negativo, esta circunstancia podría explicarse tal vez por la presencia de mutaciones aún no identificadas en otras regiones del gen (Prattichizzo C, 2008).

Por ser una entidad ligada al X dominante observamos que las mujeres están afectadas y transmiten la enfermedad, generalmente tienen antecedentes de abortos espontáneos, lo anterior es debido a la letalidad que se presenta en los varones afectados.

Si bien, el 75% de los casos son esporádicos, como lo observado en el Caso clínico 1 en donde solo tenemos a la paciente aquí reportada afectada, su madre presenta braquidactilia. Por lo que es importante hacer la revisión clínica de la familia para descartar una expresión mínima en las madres de las pacientes de casos esporádicos, ya que se han encontrado características mínimas en el 25% de ellos. En este caso no se integró el diagnóstico de SOFDI en la madre.

En el árbol genealógico del Caso clínico 2, existen 4 generaciones de mujeres afectadas, las cuales transmiten la enfermedad a sus hijas, con el riesgo del 50% de acuerdo a este tipo de herencia, y algunas de ellas tienen el antecedente de haber presentado abortos, de los cuales en uno se pudo confirmar el sexo masculino, lo cual también está en concordancia con el tipo de herencia.

Se ha reportado en el SOFDI variabilidad de expresión clínica, incluso entre pacientes de la misma familia, esto se refleja en el Caso clínico 2 entre las mujeres afectadas, cada una de ellas presenta manifestaciones clínicas diferentes y en grado variable. Además esta variabilidad no puede ser atribuida a una inactivación del cromosoma X debido a que el gen responsable de la SOFDI parecería escapar a la inactivación (Thauvin Robinet C, 2006).

Entre las características fenotípicas más frecuentes que se reportan en el SOFDI, la paciente del Caso clínico 1 presenta hipertelorismo, paladar hendido (80% de los casos de la literatura), frenillo hiperplásico, hamartomas linguales (70%), braquidactilia en manos (45 al 70%), y la dermatosis tipo milia (80%), de los menos frecuentes se observó, el frontal prominente (30%), asimetría facial, lengua bífida (45%), braquidactilia en pies (25%), y el cabello seco (65%), delgado, con zonas de alopecia. En esta paciente encontramos también micrognatia y anomalías del sistema nervioso central como ocurre en el 40% de los casos, que en su caso particular fue la esquisencefalia de labio abierto (Lyons Kennet J, 2007).

En el Caso clínico 2, de las características más frecuentemente reportadas que apoyan el diagnóstico de SOFDI, en ambas pacientes (pacientes 2 a y 2 b) encontramos hipertelorismo, paladar hendido, frenillo hiperplásico y en manos braquidactilia y clinodactilia del 5° dedo. En la paciente 2 a encontramos sindactilia cutánea entre el 3° y el 4° dedo en manos, así como el antecedente de dermatosis de milia, la cual desapareció después de los 3 años de edad, como se ha reportado en la literatura. En la paciente 2 b se diagnosticaron hamartomas linguales.

Entre las características menos frecuentemente reportadas ambas pacientes presentaron frontal prominente, lengua bífida, y braquidactilia y sindactilia cutánea en pies. La paciente 2 a presentó también polidactilia en pies.

Algunas manifestaciones como las alteraciones del sistema nervioso central que se consideran poco frecuentes en el SOFDI, estuvieron presentes en ambas pacientes. En el caso de la paciente 2 b, es necesario señalar que comparte un fenotipo similar al que presentaba su hermana mayor (Paciente 2 a) cuando está tenía su misma edad (4 años), sin embargo el fenotipo de esta última se ha modificado debido a las múltiples intervenciones quirúrgicas a las que se ha sometido para corrección de los defectos faciales y digitales.

Se ha realizado el seguimiento y manejo multidisciplinario de las tres pacientes, por 3 años en el Caso 1 y por 11 años en el Caso 2. Su estado actual es estable, sin embargo, cabe señalar que en los tres casos se ha presentado disfunción tubaria, como secuela del paladar hendido, que se manifestó además como hipoacusia bilateral superficial, como ha sido reportado en la literatura.

El SOFDI es una entidad poco frecuente, en los archivos del HIMFG y del Departamento de Genética del mismo, se encuentran solo 8 casos consignados de SOFD de diversos tipos. Es importante considerarlo entre los diagnósticos diferenciales de pacientes afectadas con anomalías orales, faciales y digitales, debido a las complicaciones médicas asociadas. En las pacientes descritas ha sido de gran importancia el manejo integral que se ha dado en conjunto con los servicios de Rehabilitación, Neurología, Cirugía, Dermatología, la Clínica de Labio y Paladar Hendido, Pediatría General y Genética, lo que refleja la importancia del diagnóstico y manejo oportuno de manera multidisciplinaria. Se dio asesoramiento genético en base a lo descrito para la herencia ligada al X dominante (González Ramos M, 1981; Young ID, 1999; Toriello HV, 2006).

## X. BIBLIOGRAFIA

1. Adam Z. Basics of dysmorphology: a review. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2003; 3; 227 – 235.
2. Alcalde MM, Castillo JA, García Urruticochea P, Vilaplana R, Molina E, Ortega J. Síndrome Ellis-Van Creveld: ¿Un fácil diagnóstico precoz? *Rev Esp Cardiol*. 1998, 51: 407-409.
3. Budny B, Chen W, Omran H, Fliegau M, Tzschach A, Wisniewska M, et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum Genet*, 2006; 120: 171 – 178.
4. Carlson B. *Human Embryology and Development Biology*. Mosby ed. 2000. Third edition.
5. Concillis L, Marchitello A, Wapenaar MC, Borsani G, Giglio S, Mariani M, et al. Characterization of Cxorf5(71-7A), a Novel Human cDNA Mapping to Xp22 and Encoding a Protein Containing Coiled – Coil – Helical Domains. *Genomics*, 1998; 51(2): 243 – 250.
6. Davies DP, Evans DJR. Clinical dysmorphology: understanding congenital abnormalities. *Current Paediatrics*, 2003; 13: 288 – 297
7. Embryo Images Online. [http://www.med.unc.edu/embryo\\_images](http://www.med.unc.edu/embryo_images)
8. Emmes R, Ponting CP. A new sequence motif linking lissencephaly, Treacher Collins and oral-facial-digital type 1 syndromes, microtubule dynamics and cell migration. *Human Molecular Genetics*, 2001; 10(24):2813 – 2820.
9. Feather SA, Wolf AS, Donnai D, Malcolm S, Winter RM. The oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD), a cause of polycystic kidney disease and associated malformations, maps to Xp22.2 – Xp22.3. *Human Molecular Genetics*, 1997, 6(7); 1163 – 1167.
10. Ferrante M, Giorgio G, Feather SA, Bulfone A, Wright V, Ghiani M, et al. Identification of the gene for Oral-Facial-Digital Type I Syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 569 – 576.
11. Ferrante MI, Barra A, Truong JP, Banfi S, Disteche CM, Franco B. Characterization of the *OFDI/Ofdl* genes on the human and mouse

- sex chromosomes and exclusion of *Ofd1* for the *Xpl* mouse mutant. *Genomics*. 2003; 81: 560 – 569.
12. Ferrante MI, Zullo A, Barra A, Bimonte S, Messaddeq N, Studer M, et al. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nature Genetics* Jan 2006; 38(1): 112-117.
  13. Ferrante MI, Zullo A, Barra A, Bimonte S, Messaddeq N, Studer M, et al. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat Genet*, 2005; 38(1): 112- 117.
  14. Folleto. Ácido Fólico y la prevención de los defectos al nacimiento. Secretaria de Salud. México, 2003.
  15. Giorgio G, Alfieri M, Praticchizzo C, Zullo A, Cairo S, Franco B. Functional Characterization of the OFD1 protein Reveals a Nuclear Localization and Physical Interaction with Subunits of a Chromatin Remodeling Complex. *Molecular Biology of the Cell*, 2007; 18: 4397 – 4404.
  16. González Ramos M. Introducción a la Genética Clínica. Academia Nacional de Medicina, México, 1981. p 111 – 119.
  17. Gorlin RJ, Cohen M, Hennekam RCM. *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford University Press, Sept 2001; Fourth Edition.
  18. Lyons Jones K, Smith DW. Smith, Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Ed. Elsevier, España 2007, 6ª Edición. p 292 – 295.
  19. Merks JHM, Van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic Abnormalities: Terminology and Classification. *Am J Med Genetics*, 2003, 123A: 211 – 230.
  20. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología Clínica*. McGraw Hill Interamericana ed. 1999; Sexta edición.
  21. Morisawa T, Yagi M, Surono A, Yokoyama N, Ohmori M, Terashi H, et al. Novel double-deletion mutations of the OFD1 gene creating multiple novel transcripts. *Hum Genet*, 2004; 115: 97 -103.
  22. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.



23. Prati E. Oro-facio-digital syndrome type 1. Orphanet encyclopedia, October 2004, [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
24. Prattichizzo C, Macca M, Novelli V, Giorgio G, Barra A, Franco B, et al. Mutational Spectrum of the Oral-Facial-Digital Type I Syndrome : A Study on a Large Collection of Patients. *Human Mutation*. 2008; 0: 1 – 10.
25. Rakkolainen A, Ala Mello S, Kristo P, Orpana A, Järvelä I. Four novel mutations in the OFD1 (Cxorf5) gene in Finnish patients with oral-facial-digital syndrome 1. *J Med Genet*, 2002; 39: 292 – 296.
26. Romio L, Fry AM, Winyard PJD, Malcolm S, Woolf AS, Feather SA. OFD1 is a Centrosomal/Basal Body Protein Expressed during Mesenchymal-Epithelial Transition in Human Nephrogenesis. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2556 – 2568
27. Romio L, Wright V, Price K, Winyard PJD, Donnal D, Porteous ME, et al. *OFD1*, the Gene Mutated in Oral-Facial-Digital Syndrome Type 1, Is Expressed in the Metanephros and in Human Embryonic Renal Mesenchymal Cells. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 680 – 689.
28. Sadler W, Langman. *Embriología Médica con orientación clínica*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2004, 9ª Edición.
29. Selman E, Cantin A, Bancalari A. Hipoplasia femoral y facies especial. Un síndrome de expresividad variable. *Rev chil pediatr*. 1984, 55(2):100 – 103.
30. Siebert JR, Oral-facial-digital syndromes. [www.medlink.com](http://www.medlink.com)
31. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. *Human Malformations and Related Anomalies*. Oxford Monographs on Medical Genetics No 27. Oxford University Press. NY, 1993. Vol I. p13 – 30.
32. Tanteles GA. Classification and aetiology of birth defects. *Paediatrics and Child Health*, 2007, 17:6; 233 – 243.
33. Thauvin Robinet C, Cosee M, Cormier Daire V, Van Maldergemt, Toutan A, Alembik Y, et al. Clinical, molecular, and genotype correlation studies from 25 cases of Oral-Facial-Digital Syndrome type 1. A French and Belgian collaborative study. *J Med Genet*, 2006; 43: 54 – 61.

34. Thauvin Robinet C, Rousseau T, Durand C, Laurent N, Maingueneau C, Faivre L, et al. Familial orofacioidigital syndrome type I revealed by ultrasound prenatal diagnosis of porencephaly. *Prenat Diagnt* 2001; 21: 466 -470.
35. Toriello HV, Guimaraes IN, Moretti Ferreira D, Oral-Facial-Digital Syndrome Type I. *Genereviews*, 2006.
36. Toriello HV, Nunez Guimaraes I, Moretti-Ferreira D. Oral- Facial – Digital Syndrome Type I. *Genereviews*, 2006.
37. Toriello HV. Oral-facial-digital syndromes, 1992. *Clinical Dysmorphology*, 1993, 2; 95 – 105.
38. Usefian E, Khozeime F. A case of the rare Orofaciodigital Syndrome, Type I. *JRMS*, 2005; 10(4): 231 – 235.
39. Van Buggenhout G, Fryns JP. Jackson Weiss Syndrome. *Orphanet encyclopedia*, October 2005, [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
40. Whonamedit [www.whonamedit.com/synd.cfm/1142.html](http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1142.html)
41. Young ID. *Introduction to risk calculation in genetic counseling*. Oxford University Press. 2a edition. 1999. p 160 – 174.