

Síndrome orofaciocdigital asociado a agenesia hipofisaria

M. Buño, J. Pozo, M.T. Muñoz, M. Espejo y J. Argente

Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.
Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Niño Jesús. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 402-406)

El SOFD constituye un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas que tienen en común anomalías faciales, orales y digitales con distintos patrones de herencia mendeliana. Se han descrito, al menos 9 formas clínicas de este síndrome (I-IX), habiéndose comunicado 2 casos de SOFD asociados a agenesia hipofisaria.

Objetivos

1. Describir el caso de un paciente afectado de SOFD, en el que se asocian agenesia hipofisaria y panhipopituitarismo. 2. Analizar si la asociación de agenesia hipofisaria a SOFD representa una nueva variante clínica de este síndrome.

Paciente

Varón de 11 meses de edad, remitido por talla baja. Presentaba un síndrome malformativo con anomalías orales (paladar ojival, lengua lobulada, hamartoma sublingual, frenillos laterales), faciales (nariz pequeña con raíz hundida, alas nasales hipoplásicas, macizo facial hipoplásico, frente abombada, orejas de implantación baja, estenosis de coanas) y digitales (poli y clinodactilia en manos y pies), típicas del SOFD. Otros hallazgos clínicos: micropene, criptorquidia bilateral, escroto hipoplásico, incisivo maxilar único y obesidad. Datos auxológicos: talla, 60,6 cm (-5,9 DE); peso, 7,9 kg (-2 DE); IMC, 21,35 (+2,2 DE); PC, 42,5 cm (-4,3 DE); velocidad de crecimiento, 5,8 cm/año para 16 meses (-3,8 DE). Pruebas complementarias: cariotipo 46, XY; los estudios hormonales demuestran la existencia de una deficiencia combinada de GH, TSH y, posiblemente, de gonadotrofinas; RMN craneal, silla turca aplanada, sin que se identifique parénquima hipofisario, con tallo hipofisario adelgazado. Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento con levotiroxina sódica y hormona de crecimiento.

Resumen

Las manifestaciones clínicas del paciente son sugerentes de un SOFD tipo II, asociado a agenesia hipofisaria.

Conclusión

La asociación infrecuente de agenesia hipofisaria y panhipopituitarismo, así como la descripción previa de 2

hermanos con SOFD y agenesia hipofisaria sugiere la posibilidad de que se trate de una nueva variante de SOFD.

Palabras clave :

Síndrome orofaciocdigital. Agenesia hipofisaria.

ORAL-FACIAL-DIGITAL SYNDROME ASSOCIATED WITH AGENESIS OF THE PITUITARY GLAND

Oral-facial digital syndrome (OFDS) consists of a group of heterogeneous genetic disorders with different patterns of inheritance. These disorders share facial, oral and digital abnormalities. At least 11 types of this syndrome have been described (I-IX) and the association between OFDS type II and absent pituitary has recently been reported in the case of two brothers.

Objectives

1. To describe the case of patients with OFDS associated with the absence of the hypophysis and panhypopituitarism. 2. To analyse whether the association between the agenesia of the hypophysis with OFDS represents a new type of this syndrome.

Patient

An 11-month-old male infant presented with a malformation syndrome with oral (Gothic palate, lobulated tongue with lateral frenulae and hamartomas) facial (a small nose with flattened nasal root and hypoplastic nostrils, small facial skeleton, high forehead, low-implanted ears, stenosis of the choana) and digital malformations (poly- and clinodactyl hands and feet) typical of OFDS. In addition to these findings, at the age of 11 months he had growth retardation (length - 5.9 SD), obesity, mild psychomotor delay, a single upper incisor, micropenis and undescended testes. Endocrinologic studies showed combined GH, TSH, LH and FSH deficiency. Cranial magnetic resonance imaging showed a smooth sella turcica, lac-

Correspondencia: Prof. J. Argente Oliver. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido en enero de 2000.

Aceptado para su publicación en febrero de 2000.

king the pituitary gland, and the absence of the normal sign of neurohypophysis. Replacement therapy with GH and 1-thyroxine was started.

Summary

We report a patient with the clinical characteristics of OFDS type II, associated with the absence of hypophysis and panhypopituitarism.

Conclusion

The infrequent association of agenesis of the pituitary gland and panhypopituitarism with OFDS, and the previous report of two brothers with this syndrome and the same association, suggests that this is a new type of OFDS.

Key words:

Oro-facial-digital syndrome. Agenesis of the pituitary gland.

INTRODUCCIÓN

El síndrome orofaciodigital (SOFD) constituye un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas, con distintos patrones de herencia mendeliana, que tienen en común la presencia de anomalías faciales, orales y digitales¹. Se pueden encontrar, además, malformaciones renales, oculares y del sistema nervioso central. Se han descrito, al menos, 11 formas clínicas diferentes de este síndrome (I a XI)². El solapamiento entre sus manifestaciones clínicas y la ausencia de marcadores citogenéticos, bioquímicos o moleculares específicos hacen que, en ocasiones, pueda resultar difícil distinguir entre los diferentes tipos de SOFD. Por otro lado, determinados síndromes, como el Pallister-Hall, con defectos en la línea media, pueden tener también manifestaciones clínicas similares³.

Recientemente, se ha descrito en dos hermanos la asociación de SOFD tipo II y agenesia hipofisaria⁴. Los autores sugieren que esta asociación podría representar, bien un nuevo tipo de SOFD, o bien un ejemplo de la variabilidad fenotípica dentro de los SOFD.

Describimos un nuevo paciente con signos y síntomas de SOFD tipo II asociado a agenesia hipofisaria y panhipopituitarismo. El hallazgo de este nuevo paciente, no relacionado con los descritos previamente, apoyaría la posibilidad de que se trate de una nueva forma clínica de SOFD.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 11 meses de edad, tercer hijo de padres sanos, no consanguíneos, con tallas normales. Tenía una hermana de 3 años, sana, y un hermano había fallecido a las 12 h de vida como resultado de una malformación de la línea media cerebral y holoprosencefalia, desco-

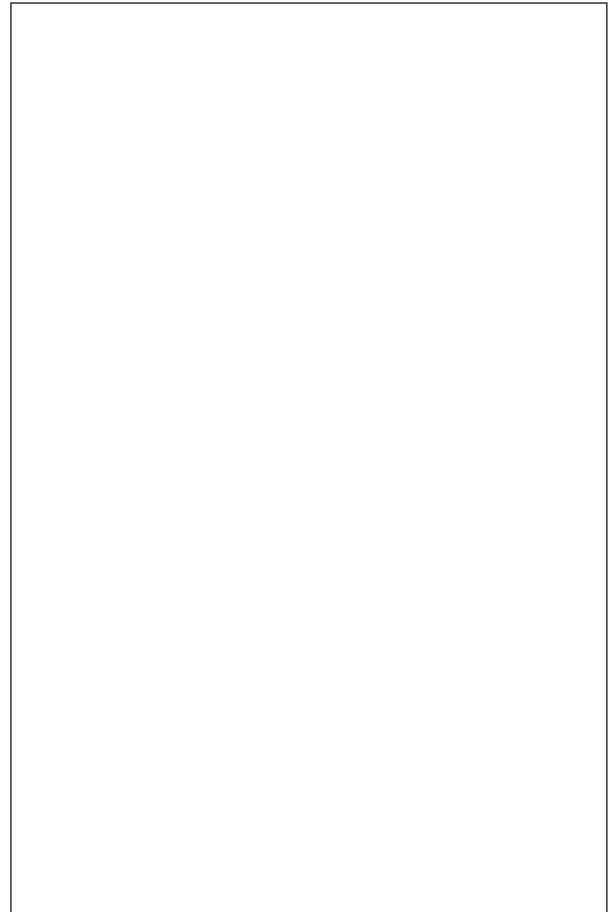


Figura 1. Paciente a la edad de 2 años. Nótese el paladar ojival y la presencia de un incisivo superior único.

nociéndose si presentaba otras anomalías o malformaciones.

El embarazo fue normal, salvo que se observó un retraso en el crecimiento intrauterino a las 17 semanas de gestación. A las 37 semanas se practicó cesárea por sufrimiento fetal (bradicardia). El peso al nacer fue de 2.200 g (< p10)⁵, la longitud de 46 cm (p25)⁵ y el perímetro cefálico de 31,2 cm (p10)⁵. En el momento del nacimiento se observaron múltiples anomalías faciales, orales y digitales. El paciente presentaba un macizo facial pequeño, con frente abombada, orejas de implantación baja, nariz pequeña con raíz nasal hundida, alas nasales hipoplásicas y estenosis de coanas. El paladar era ojival, y la lengua, lobulada, con frenillos laterales. En la zona sublingual se observaba una pequeña tumoración, correspondiente a un hamartoma, que se extirpó al mes de vida. Los dedos de las manos eran cortos, y presentaba una polidactilia postaxial con clinodactilia del quinto dedo bilateral. Los pulgares de ambos pies eran anchos y desviados en varo, con polidactilia preaxial en el pie derecho. El pene era pequeño (longitud, 1,5 cm; diámetro, 0,7 cm), el escroto, hipoplásico, y los testes no

TABLA 1. Resultados de las pruebas hormonales

Tests de estimulación de GH	
Test de clonidina.....GH basal < 0,5 ng/ml;	pico < 0,5 ng/ml
Test de GHRH.....GH basal < 0,5 ng/ml;	pico: 0,85 ng/ml
IGF-I: 16 ng/ml (VN: 265 ± 17,2)	
IGFBP-3: 0,27 mg/l (VN: 3,2 ± 0,1)	
IGFBP-1: 93,3 mg/l (VN: 11,2 ± 1,39)	
Test de LHRH..... LH y FSH basal y pico < 0,5 mUI/ml	
Pro lactina: 6,5 ng/ml (VN: 1,26 - 25)	
Función tiroidea	
T ₄ -libre: 0,7 ng/ml (VN: 1 - 1,8)	
TSH: 3 mUI/ml (VN: 0,5 - 5)	
Ritmo de cortisol	
Matutino: 289 ng/ml (VN: 80 - 200)	
Vespertino: 158 ng/ml (VN: 20 - 90)	

VN: valor normal.

eran palpables. Se realizó un cariotipo, que fue normal (46, XY), además de otras exploraciones complementarias para descartar anomalías asociadas, como ecografía abdominal, estudio cardiológico y mapa óseo, que fueron normales. A tenor de las anomalías faciales, orales y digitales, el paciente fue diagnosticado de SOFD.

A la edad de 11 meses se observaron, asociados al cuadro clínico previo: discreta hipotonía con leve retraso psicomotor; marcado hipocrecimiento; obesidad de predominio en la parte baja del abdomen, caderas y muslos, pelo ralo, y presencia de un incisivo superior único (fig. 1). El pene continuaba siendo pequeño, y se palpaban ambos testículos en la salida del orificio inguinal externo. La longitud era de 60,6 cm (-5,9 DE)⁶, el peso de 7,9 kg (-2 DE)⁶, el índice de masa corporal de 21,4 (+2,2 DE)⁶ y el perímetro cefálico de 42,5 cm (-4,3 DE)⁶. La velocidad de crecimiento durante el primer año de vida había sido muy inferior a la normal: 14,5 cm/año (-2,7 DE). Estos hallazgos apuntaron hacia la existencia

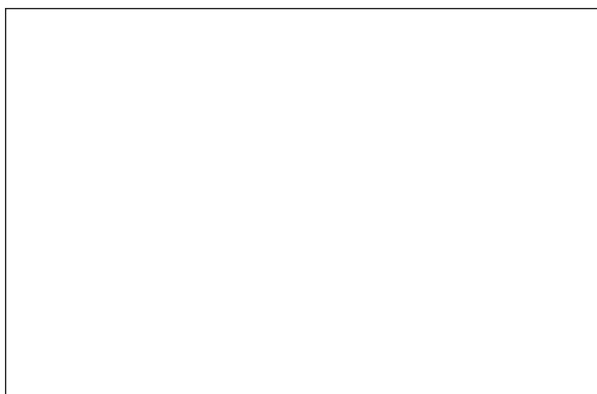


Figura 2. Resonancia nuclear magnética cerebral a la edad de 1 año y 6 meses.

de un panhipopituitarismo asociado. Los estudios endocrinológicos realizados pusieron de manifiesto la existencia de una deficiencia combinada de hormona estimulante del crecimiento (GH), tiroestimulante (TSH), luteinizante (LH) y foliculostimulante (FSH), con valores normales de prolactina y cortisol (tabla 1). La resonancia nuclear (RN) cerebral mostró una silla turca aplanada, sin parénquima hipofisario aparente y con ausencia de la hiperséñal habitual correspondiente a la neurohipófisis (fig. 2). Los potenciales evocados visuales y auditivos fueron normales. El paciente se encuentra en tratamiento con GH, a dosis de 0,7 UI/kg/semana, y levotiroxina sódica, a dosis de 5 µg/kg/día. Ambos testículos descendieron a la bolsa tras tratamiento con gonadotropina coriónica (4.500 UI).

DISCUSIÓN

El SOFD fue descrito por primera vez por el genetista noruego Mohr, en 1941, al estudiar una familia en la que cuatro de 7 hermanos mostraban un cuadro sindrómico caracterizado por la presencia de poli, sin, y braquidactilia, lengua lobulada con protrusiones papiliformes y otras alteraciones en la mandíbula y el cráneo⁷. Posteriormente, en 1967, Rimoin y Edgerton propusieron que este síndrome debería denominarse síndrome orofaciocdigital tipo II⁸, ya que en 1954 se describió el considerado tipo I, por Papillon y Leage. Desde entonces, se han descrito diversos tipos de SOFD, hasta un total de 11 en la actualidad, de los cuales los más frecuentes son los tipos I y II.

Nuestro paciente presentaba un cuadro sindrómico con malformaciones faciales, orales y digitales características de un SOFD. Algunas de éstas, como la hexadactilia postaxial bilateral en las manos y la polidactilia preaxial en los pies, son características del SOFD tipo II. La ausencia de malformaciones en los progenitores y el antecedente de un hermano fallecido por una lesión de línea media, que podría corresponder a un cuadro clínico relacionado de mayor gravedad, sugieren un patrón hereditario recesivo. El tipo de herencia junto con la ausencia de determinadas manifestaciones clínicas consideradas más o menos características y específicas de algunos de los tipos de SOFD, permite descartar éstos⁹; tal es el caso de los tipos I (herencia dominante ligada al X), III (anomalías oculares), IV (displasia tibial), VI (polidactilia central e hipoplasia de cerebelo), IX (coloboma retiniano), XI (anomalías retinianas). Nuestro paciente mostraba también algunas manifestaciones comunes con el síndrome de Pallister-Hall, como polidactilia postaxial, frenillo lingual, micropene y aplasia hipofisaria. No obstante, carecía de hamartoblastomas hipotalámicos, dato casi patognomónico de este síndrome, además de otros hallazgos como ano imperforado y malformaciones renales y cardíacas.

Nuestro paciente, sin embargo, presentaba manifestaciones clínicas similares a las de los dos hermanos des-

TABLA 2. Características clínicas

Malformación	SOFD II	SPH	Paciente	Caso 1*	Caso 2*	Caso a**	Caso b**
Nódulos linguales	+	-	+	-	+	-	-
Frenillo lingual	+	+	+	+	+	-	-
Polidactilia postaxial	+	+	+	+	+	-	+
Polidactilia preaxial	+	+	+	+	+	-	-
Polidactilia central	-	-	-	-	-	-	-
Clino o sindactilia	+	+	+	+	+	-	-
Cardiopatía congénita	-	+	-	-	-	-	-
Agenesia hipofisaria	-	+	+	+	+	+	+
Hamartoma hipotalámico	-	+	-	-	-	-	-
Micropene	-	+	+	+	+	-	+
Ano imperforado	-	+	-	-	-	-	-

SOFD II: síndrome orofaciocdigital tipo II; SPH: síndrome de Pallister Hall.

*Pacientes descritos por Shashi et al⁴; **pacientes descritos por Al-Gazali et al¹⁵.

critos por Shashi et al⁴ (tabla 2) y, como éstos, también es un varón, lo que apuntaría hacia un patrón hereditario recesivo ligado al X, o bien, como en el caso del SOFD tipo II, un patrón autosómico recesivo. Hay que reseñar que existen también diferencias clínicas considerables no sólo entre nuestro paciente y los ya descritos, sino también entre éstos entre sí. Uno de los hermanos descritos por Shashi et al⁴ presentaba lesiones oculares (colobomas retinianos y del nervio óptico), más características de un SOFD tipo IX que de un tipo II, que no estaban presentes en el otro hermano, y tampoco en nuestro paciente. Los dos hermanos presentaban atrofia cerebral y una deficiencia notable de todas las hormonas antehipofisarias; por el contrario, en nuestro paciente, no existe atrofia cortical, el retraso psicomotor es, hasta el momento, muy leve, el hipotiroidismo no es intenso y la secreción de cortisol es normal.

Aunque infrecuentes, se habían descrito anomalías del sistema nervioso central en pacientes con SOFD, clásicamente consideradas propias del tipo I, y con posterioridad también del tipo VI. En 1983, Haumont y Pelc describieron dos pacientes con SOFD tipo II con la anomalía de Dandy-Walker¹⁰, asociación descrita 5 años más tarde por Guillerot y Koulicher¹¹ en un tercer paciente. Estos mismos autores, Haumont y Pelc¹⁰, propusieron entonces la existencia de dos variantes de SOFD tipo II: una con y otra sin afectación del sistema nervioso central. Posteriormente, tras la descripción y caracterización de los distintos tipos de SOFD, y con el empleo cada vez más frecuente de la RN para el estudio del sistema nervioso central, se han descrito con mayor frecuencia dichas alteraciones, incluidas las anomalías de la línea media y las alteraciones de la migración neuronal. Entre ellas, las más frecuentes en el SOFD tipo I son agenesia del cuerpo caloso, quistes cerebrales, hidrocefalia, porencefalia, hamartoma hipotalámico, hipoplasia del vérmix cerebeloso, polimicrogiria, heterotopia cortical periventricular, he-

terotopia subaracnoidea, entre otras¹²; en el SOFD tipo VI, hipoplasia o aplasia del vérmix cerebeloso, hamartoma hipotalámico, anomalía de Dandy-Walker. En el resto de los SOFD, las anomalías del sistema nervioso central son menos frecuentes, pero han sido igualmente descritas. Así, en el tipo III destaca la hipoplasia del vérmix cerebeloso; en el tipo IV, polimicrogiria, porencefalia, anomalía de Dandy-Walker; en el tipo VII, se ha descrito el agrandamiento de los ventrículos. En cuanto al SOFD tipo II, además de las mencionadas anomalías, también se incluyen polimicrogiria, malformación de Dandy-Walker y atrofia cerebelosa¹³, entre otras.

Se han comunicado casos de agenesia de hipófisis y de hipogonadismo hipogonadotrópico asociados a SOFD tipo VI¹⁴, pero acompañados en ambos casos de las dos manifestaciones características de este tipo de SOFD: la hipoplasia cerebelosa y la polidactilia en Y. Estos hallazgos no se encontraron en nuestro paciente ni en los de Shashi et al⁴.

Recientemente, se han descrito dos hermanos con hallazgos clínicos de SOFD tipo VI (síndrome de Varadi) asociado a hipoplasia hipofisaria y panhipopituitarismo¹⁵, como sucede en nuestros pacientes y en los descritos por Shashi et al⁴. Ambos presentaban alteraciones oculomotoras, dismorfia facial y disgenesia del vérmix cerebeloso, con mínimas manifestaciones orales, como el paladar ojival. Uno de ellos tenía polidactilia postaxial de ambas manos y de un pie, mientras que el otro no presentaba anomalías digitales. Los dos tenían rasgos fenotípicos propios de los déficit congénitos de GH, tales como frente prominente, raíz nasal hundida, desproporción craneofacial, además del hiporecimiento, al igual que nuestro paciente, y respondieron favorablemente a la terapia hormonal. En la RN cerebral, junto con la hipoplasia cerebelosa, hallazgo característico del SOFD tipo VI, se encontraban agenesia hipofisaria, neurohipofisis ectópica y ausencia de tallo hipofisario.

Se ha descrito la presencia de agenesia hipofisaria o hipoplasia hipofisaria, en ocasiones con neurohipófisis ectópica, en cuadros clínicos de deficiencia de GH o de deficiencias hipofisarias múltiples no ligadas a SOFD, así como en el ya comentado síndrome de Pallister-Hall. Algunos autores han señalado que las manifestaciones clínicas comunes y las alteraciones de la línea media que pueden encontrarse en los tipos IV y VI de SOFD, así como en el síndrome de Pallister-Hall, podrían ser el resultado de una única entidad de expresión variable.

En resumen, describimos un paciente con características clínicas de SOFD tipo II, asociado a agenesia de hipófisis y deficiencia hormonal múltiple. Dicha asociación sólo se ha descrito en una ocasión, en dos hermanos, proponiéndose que podría tratarse de un nuevo tipo de SOFD. Aunque el hallazgo de un nuevo paciente con esta asociación apoyaría esta posibilidad, la variabilidad clínica que presentan los tres pacientes descritos hasta el momento no permite descartar que la agenesia hipofisaria sea el resultado de un síndrome de línea media de intensidad variable asociado al SOFD y, posiblemente también, a otros síndromes con afectación de la línea media y con manifestaciones clínicas similares. En cualquier caso, el hecho de que un SOFD pueda asociarse a agenesia hipofisaria debe tomarse en consideración, al objeto de poder predecir y tratar tempranamente las graves complicaciones de un hipopituitarismo congénito.

BIBLIOGRAFÍA

- Gorlin RJ, Anderson VE, Scott CR. Hypertrophied frenuli, oligophrenia, familial trembling and anomalies of the hand: report of four cases in one family and a form frustr in another. *New Engl J Med* 1961; 264: 486-489.
- Toriello HV. Oral-facial-digital syndromes, 1992. *Clin Dysmorph* 1993; 2: 95-105.
- Münke M, Ruchelli ED, Rorke LB et al. On lumping and splitting: a fetus with clinical findings of the oral-facial-digital syndrome type IV, the hydroletharus syndrome, and the Pallister-Hall syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 518-556.
- Shashi V, Clark P, Rogol A, Wilson W. Absent pituitary gland in two brothers with an oral-facial-digital syndrome reesembling OFDS II and VI: a new type of OFDS? *Am J Med Genet* 1995; 57: 22-26.
- Lubchenco I, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL et al. *Curvas y tablas de crecimiento*. Madrid: Garsi, 1988.
- Mohr OL. A hereditary lethal syndrome in man. *Avh Norske Videnskad. Oslo* 1941; 14: 1-18.
- Rimoin DL, Edgerton MT. Genetic and clinical heterogeneity in the oral-facial-digital syndromes. *J Pediat* 1967; 71: 94-102.
- Baraitser M. The orofaciodigital (OFD) syndromes. *J Med Genet* 1986; 23: 116-119.
- Haumont D, Pelc S. The Mohr syndrome: are there two variants? *Clin Genet* 1983; 24: 41-46.
- Guillerot Y, Koulicher L. Oro-facial-digital syndrome II (carta). *Clin Genet* 1988; 33: 141-142.
- Odent S, Le Marec B, Toutain A, David A, Vigneron J, Tréguier C et al. Central nervous system malformations and early end-stage disease in oro-facio-digital syndrome type I : a review. *Am J Med Genet* 1998; 75: 389-394.
- Annerén G, Gustavson KH, Jözviak S, Kjartansson S, Strömberg B. Abnormalities of the cerebellum in oro-facial-digital syndrome II (Mohr syndrome). *Clin Genet* 1990; 38: 69-73.
- Münke M, McDonald DM, Cronister A. Oral-facial-digital syndrome type VI: further clinical delineation. *Am J Med Genet* 1990; 5: 360-369.
- Al-Gazali LI, Sztrihai L, Punnose J, Shather W, Nork M. Absent pituitary gland and hypoplasia of the cerebellar vermis associated with partial ophthalmoplegia and postaxial polydactily: a variant of orofaciodigital syndrome VI or a new syndrome? *J Med Genet* 1999; 36: 161-166.