

Malformación mano/pie divididos, con deficiencia de huesos largos

Boris Castro¹, Zoila Katherine Salazar Torres²

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

Resumen

- ¹ Médico Especialista en Medicina Familiar. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.
² Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Docente de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

Correspondencia:

Zoila Katherine Salazar Torres
E-mail: katherine_246@hotmail.com.
Av 12 de Abril y El Paraíso
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca
Teléfono 593 2861500
Cuenca, Ecuador

Fecha de Recepción: 2/2/2012
Fecha de Aceptación: 15/9/2012

Rev Med HJCA 2013;5(2):176-80
doi: 10.14410/2013.5.2.176

Introducción. La malformación mano/pie divididos, es una malformación compleja y rara de las extremidades que se presenta con fisura mediana en pies y manos asociado a sindactilia, así como aplasia y/o hipoplasia de falanges, metacarpo y metatarso.

Caso clínico. Niña que nació a las 37.5 semanas de gestación con antecedente de oligoamnios. Peso al nacimiento de 1480 g. En las extremidades superiores: agenesia de dedo medio y fusión de dedo pulgar e índice de mano derecha. En las extremidades inferiores la presencia de protuberancia de 1 cm en borde inferior y lateral de rodilla derecha, *Geno varum*, deformidad en zona de tobillo, hipoplasia de tibia. Con examen neurológico normal.

Evolución. El estudio de cariotipo de la paciente fue 46 XX normal. Las radiografías reportaron la ausencia de huesos metacarpianos 2do y 3ro, la ausencia de tibia derecha. Los diagnósticos establecidos al nacer fueron: recién Nacido a Término Pequeña para edad gestacional, RCIU de origen genético, Malformación congénita mano/pie divididos (ectrodactilia) con deficiencia de huesos largos (aplasia de tibia) y litiasis biliar.

Conclusión. Los signos presentados son compatibles con la Malformación Mano/Pie Dividido con Deficiencia de huesos largos. Los diagnósticos diferenciales como el de Síndrome de Displasia ectodérmica-ectrodactilia (EEC), braquidactilia, Síndrome de Karsh-Neugebauer entre otros, se han descartado por examen físico. El tratamiento se lo realizó únicamente con consejo genético, debido a que el paciente todavía no ha cumplido el año de edad por lo que el manejo ortopédico se lo realizará a futuro.

Descriptor DeCS: síndrome de mano/pie divididos, ectrodactilia, mano dividida.

Malformation hand/split foot long bone deficient

Summary

Background. The malformation hand/split foot is a complex and rare malformation of the limbs that occurs with median cleft hands and feet associated with syndactyly, and aplasia and/or hypoplasia of the phalanges, metacarpals and metatarsals.

Case report. Born at 37.5 weeks gestation with a history of oligohydramnios. Birth weight of 1480 gr. In the upper extremities middle finger agenesia and fusion of thumb and index finger right hand. Lower limb In the presence of 1cm lump on bottom edge and side of right knee, *Geno varum*, ankle area deformity, hypoplasia of tibia. With normal neurological examination.

Evolution. The study of the patient's karyotype was normal XX 46. Radiographs reported no bones metacarpianos 2nd and 3rd, the absence of the right tibia. The diagnoses were established at birth: Term newborn Born Small for gestational age, IUGR genetic, congenital malformation hand/split foot (ectrodactyly) with long bone deficiency (tibial aplasia) and gallstones.

Conclusion. The signs presented are compatible with the malformation Hand/Foot Split with long bone deficiency. Differential diagnoses like Syndrome ectrodactyly-ectodermal dysplasia (EEC), brachydactyly, Karsh-Neugebauer syndrome among others, have ruled out physical examination. The treatment is performed solely at genetic counseling, because the patient has not met the old year so the orthopedic management would perform in the future.

Keywords: split hand/foot malformation, ectrodactyly, cleft hand.

Introducción

La malformación mano/pie divididos, es una malformación de las extremidades que afecta la división distal de manos y pies, se presenta con sindactilia y fisura mediana en pies y manos, así como aplasia y/o hipoplasia de falanges, metacarpo y metatarso, pudiendo afectar una o todas las extremidades. En casos severos, la mano y el pie tienen apariencia de tenaza de langosta [1-3]. Es un tipo de malformación muy compleja. Puede manifestarse como una malformación aislada o estar asociada a otros síndromes [4] como en el Síndrome de ectrodactilia displasia ectodérmica (EEC), malformación mano/pie divididos con deficiencia de huesos largos (SHFMLD) y otras condiciones autosómicas dominantes [2].

La malformación mano dividida constituye aproximadamente el 2% de las malformaciones de la mano, ocurre predominantemente en hombres; usualmente es de presentación bilateral [5]. En 1949 Birch-Jensen en Dinamarca, determinó una incidencia de 1/90.000 RN.

Estudios recientes sugieren una

MALFORMACIÓN	CROMOSOMA	OBSERVACIÓN
SHFM1	7q21-q22	Asociado a forma aislada o sindrómica
SHFM2	Xq26	Mono o bidactilia en manos y ectrodactilia en pies
SHFM3	10q24	Posibles genes asociados FGF13 y TONDU
SHFM4	3q27	Ectrodactilia no sindrómica y EEC
SHFM5	2q31	Microcefalia, retardo mental, micrognatía, implantación baja de las orejas y anomalías en extremidades

incidencia de 1/10.000 RN [6]. Desde 1957 al 2003 en Manitoba Canadá en 850,742 nacimientos presentaron SHFM con una incidencia de 1/19,784 nacidos, en total 43 RN (22) 51.2% niñas y (21) 48.8% niños [7].

En 1993 Czeizel observó una incidencia de 1/18.000 RN [8]. En el SHFM asociado a deficiencia de huesos largos la incidencia es de 1 por 1.000.000 RN [9-11].

Aunque las extremidades presentan un sistema de desarrollo clásico y su mecanismo haya sido descrito con gran detalle la patogénesis de SHGLD/SHFM todavía permanece pobremente entendida. Se ha planteado la teoría de que el daño del borde ectodérmico apical (AER apical ectodermal ridge) tendría una función en el desarrollo de esta enfermedad. El AER es un centro crítico de señalización que dirige el crecimiento y patrón de la extremidad en desarrollo. El defecto fundamental probablemente refleja la falla en el mantenimiento de la función del AER. Defectos genéticos y factores ambientales pueden afectar la función del AER [12, 13].

Un gran número de defectos en los genes humanos puede causar SHFM. La forma más común de herencia es autosómica dominante [14] con penetrancia reducida y expresión variable [15]. La anticipación ha sido sugerida en algunas familias, herencia autosómica recesiva, ligada a cromosoma X y en casos más

raros con deleciones o duplicaciones en los cromosomas.

Se ha determinado 5 loci para SHFM [4] (tabla 1).

- *SHFM1* en el cromosoma 7q21-q22, (OMIM 183600); asociados a formas aislada o sindrómicas de SHFM. Los posibles genes asociados pueden ser DLX5, DLX6 y DSS1.
- *SHFM2* en el cromosoma Xq26, (OMIM 313350); se observó en una familia pakistaní que presentaba mono o bidactilia en manos y ectrodactilia en pies.
- *SHFM3* en el cromosoma 10q24, (OMIM 600095); posibles genes asociados FGF13 y TONDU
- *SHFM4* en el cromosoma 3q27, (OMIM 605289); se identificaron mutaciones en el gen TP63 en pacientes con ectrodactilia no sindrómica y EEC.
- *SHFM5* en el cromosoma 2q31, (OMIM 606708); se ha asociado con mutaciones en el gen TP73L, estos pacientes presentan gran número de anomalías, que incluyen microcefalia, retardo mental, micrognatía, implantación baja de las orejas y anomalías en extremidades. Solo algunos pacientes con tal deleción presentan ectrodactilia típica [2, 11, 16, 17].
- En Emiratos Árabes Unidos se reportó a una familia con SHFMLD identificando dos loci susceptibles en 1q42.2-q43 y 6q14.1. Otro es-



Fig. 1

Mano derecha en la que se observa la ausencia de los dedos medio e índice (flecha negra).

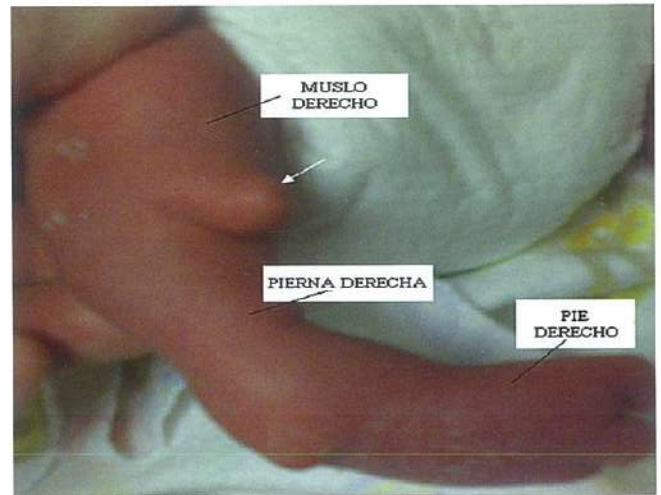


Fig. 2

Miembro inferior derecho, se observa el genu varum, además, se señala una protuberancia (flecha blanca) que resultó ser la epífisis de la tibia ausente.

tudio reportó un caso aislado con SHFLD que tenía una translocación cromosomal en t (2;18) (q14.2; p11.2), mostrando un nuevo loci en 2q14.2 [9, 11].

Se ha asociado el consumo de valproato de sodio (800 mg QD) por enfermedad convulsiva durante la gestación con el desarrollo de la enfermedad [18].

Caso clínico

El paciente descrito en el presente estudio tuvo los siguientes antecedentes prenatales: su madre de 27 años sin antecedentes de alteraciones genéticas en su familia, su esposo no consanguíneo. La madre con 4 gestaciones, 1 parto y 2 Abortos. Durante los embarazos previos su primera gesta fue descrita con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU). La segunda gesta fue un aborto por embarazo molar al 3er mes. La tercera gesta fue un aborto espontáneo a la 4ta semana de gestación. Su cuarta gesta evolucionó con oligoamnios y síntomas de parto pre-término (SPP) con RCIU con controles médicos y ecográficos mensuales. No hubo antecedentes de exposición a tóxicos o radiación. Ingerió ácido fólico 6 meses antes de la gestación adicionalmente hierro y vitaminas desde el cuarto mes de gestación. La paciente de sexo femenino nació por cesárea a las 37.5 semanas de gestación. La ecografía perioperatoria indicó

oligoamnios. El peso al nacimiento fue de 1480 gramos, la talla de 34 cm, el perímetro cefálico de 29 cm, el Apgar: 8-9, el test de Capurro describió al niño de 37 SG. No hubo alteraciones en la cabeza, sistema cardio-respiratorio, digestivo y urogenital femenino. En las extremidades superiores se describieron las siguientes alteraciones: agenesia de dedo medio y fusión de dedo pulgar e índice de mano derecha (fig. 1). En las extremidades inferiores se describieron las siguientes patologías: presencia de protuberancia de 1 cm en borde inferior y lateral de rodilla derecha, Genu varum, deformidad en zona de tobillo, hipoplasia de tibia (fig. 2). La descripción del examen neurológico fue la siguiente: Irritable, llanto de tono agudo, tono, fuerza y sensibilidad conservadas, succión + y vigorosa, búsqueda, prensión palmar y plantar presentes incluso en extremidades afectadas, Moro, Galant normales. En los exámenes de laboratorio al nacimiento se describió una hemoglobina de 16.2 g/dL, Hematocrito: 51%, Glóbulos blancos: 11.200/mm³, Neutrófilos: 51%, Linfocitos: 41%, Plaquetas: 180.000/mm³, Urea: 18 mg/dl, Creatinina: 0.63 mg/dl, Bilirrubina total: 3.78 mg/dl, Bilirrubina Indirecta: 3.21 mg/dl, Bilirrubina Directa: 0.56 mg/dl.

Evolución

El estudio de cariotipo de la paciente fue 46 XX normal. La radiografía de

mano derecha reportó la ausencia de huesos metacarpianos 2do y 3ro (fig 3). La radiografía de miembro inferior derecho reportó la ausencia de tibia (fig 4). Una ecografía abdominal reportó la presencia de coledocitis (fig 5). Los diagnósticos establecidos al nacer fueron: recién Nacido a Término Pequeña para edad gestacional, RCIU de origen genético, Malformación congénita mano/pie divididos (ectrodactilia) con deficiencia de huesos largos (aplasia de tibia) y litiasis biliar. No se planteó resolución quirúrgica para sus anomalías hasta el cumplimiento del año de edad. La paciente dada de alta y remitida a un programa de estimulación Psico-motora y, continua su evaluación en la consulta de pediatría. El tiempo de seguimiento hasta el momento es de 11 meses.

Discusión

Las manifestaciones clínicas son altamente variables y van desde una malformación no aparente hasta sindactilia, divisiones en manos y pies, hipoplasia o aplasia de huesos carpos, metacarpos, tarsos, metatarsos y falanges [14,19] con o sin otras anomalías asociadas, además, puede afectar a una simple extremidad o a todas [20]. Los problemas clínicos asociados con SHFM aislado son usualmente cosméticos y psicológicos más que funcionales. Solo en la ectrodactilia monodactilosa hay compromiso funcional grave. La limitación

funcional puede ocurrir cuando la fisura es particularmente amplia y profunda; cuya corrección quirúrgica mejora notablemente dicho déficit. La ausencia de los dedos centrales puede tener una asociación variable con sindactilia de tejido óseo y/o blando. La condición aparece en dos tipos principales o patrones: típicos o atípicos. Los casos atípicos son usualmente esporádicos. El patrón típico es frecuentemente familiar y puede acompañarse de deformidades en los pies. Este se caracteriza por una forma de V profunda en la parte central de la mano con las porciones distales afectadas. En formas más leves se observa que las falanges de los dedos largos están ausentes pero el metacarpo esta intacto. En la forma mas grave el tercer dedo con todos sus componentes puede estar ausente formándose una división profunda en la mano separándola en componente radial y ulnar. En el patrón atípico describe una anomalía más severa, los tres dedos centrales incluyendo el metacarpo están ausentes, mientras que los dedos pulgar y meñique se encuentran presentes aunque pueden estar acortados. Esta variedad es usualmente unilateral y no se asocia a deformidades en los pies o ser de tipo familiar. Los problemas psicológicos empiezan en la infancia temprana como resultado del mayor uso de las manos, especialmente con la comunicación no-verbal, la misma que evitan o esconden, dichos problemas no se superan incluso ni en la vida adulta. Una intervención mediante el incentivo a los padres de enseñar a los hijos a desarrollar una adecuada imagen corporal podría ser de gran ayuda [1,6].

El diagnóstico diferencial debe incluir el síndrome de Displasia ectodérmica-ectrodactilia (EEC) que se describe con ectrodactilia, sindactilia de manos y pies, displasia ectodérmica anhidrótica atípica, labio leporino con o sin fisura palatina, anomalías del conducto lacrimal y urogenital, así como onfalocela y atresia anal. Este síndrome se distingue por el gran número de órganos afectados. La braquidactilia en particular tipo 1, que se describe con falanges medias hipoplásicas, falanges terminales hipoplásicas o ausentes, sindactilia leve, pulgares deformados y pies grandes. El síndrome de sinostosis múltiple que se describe con sinostosis

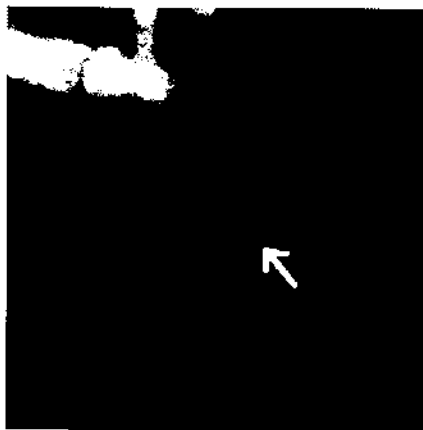


Fig. 3
Radiografía de mano derecha donde se indica la ausencia de huesos metacarpianos 2º y 3º (flecha blanca).

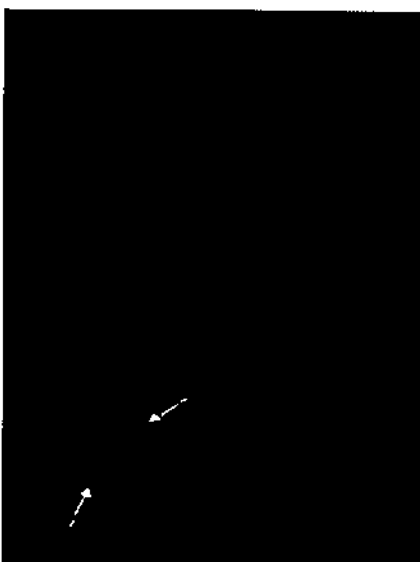


Fig. 4
Radiografía de miembro inferior derecho, obsérvese la epífisis (flechas blancas) de la tibia ausente.

en codos, dedos, muñeca y pies; braquidactilia; metacarpos cortos y amplios, dislocación de la cabeza del radio, anomalías de los dedos de los pies así como ausencia/hipoplasia de uñas; deformidades de nariz y tórax. El síndrome de bandas Amnióticas que se describe con amputación asimétrica al azar sin remodelación de los dedos.

Síndrome de Karsch-Neugebauer: mano/pie dividido y nistagmo congénito. El síndrome de mano/pie dividido y ausencia de tibia (SHFLD) que se describe con mano dividida, ausencia de dedo medio, ausencia de tibia y antebrazo, tetramonodactilia, hemimelia transversa, pies grandes hipoplásicos y

orejas en forma de copa. El síndrome de Adams-Oliver que se describe con reducción distal variable de las extremidades en conjunto con defectos del cráneo [16]. El síndrome de mano/pie divididos con hemimelia tibial [19].

Se han descrito escasos métodos de diagnóstico, se incluye al ultrasonido transvaginal como la prueba prenatal de elección y se podría realizar estudio genético para determinar el subtipo de la enfermedad y el gen afectado aunque el costo de la prueba supera el beneficio. El ultrasonido transvaginal se puede realizar a partir de las 12 semanas de gestación, pudiendo observarse manos afectadas con dedo único, manos con solo 3 metacarpos y en los pies, dedos con la apariencia típica de pie dividido [21, 22].

El manejo de los pacientes con SHFM como en la mayoría de malformaciones congénitas tiene que ser multidisciplinario; en el cual debe intervenir neonatólogo, ortopedista, genetista, fisioterapeuta y psicoterapeuta. El objetivo del tratamiento ortopédico es mejorar la función, este se realiza en los siguientes estadios: corrección de la sindactilia al año de edad, cierre de la fisura de la mano entre el año y medio y los dos años de edad, corrección del pulgar. Adicionalmente se aconseja la terapia personal y familiar para sobrellevar el impacto cosmético de las deformidades. Finalmente el consejo genético por la forma de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida y expresión variable de la SHFM es muy necesario para conocer la probabilidad de su presentación en futuras generaciones [23].

Conclusiones

De acuerdo a lo expuesto en la historia clínica, los signos presentados por la paciente son compatibles con la Malformación Mano/Pie Dividido con Deficiencia de huesos largos (SHFMLD), patología caracterizada por alteración en el desarrollo normal de los huesos de manos y pies y de una incidencia de 1/1'000.000. En el caso de la paciente, en padres, abuelos y bisabuelos no se encuentra ningún tipo de malformación relacionada con la SHFMLD, sin embargo, en cuanto a su herencia autosómica dominante con penetrancia reducida, probablemente los padres sean



Fig. 5
Ultrasonido abdominal del neonato.
Se observa vesícula con litos en su interior
(flecha blanca).

portadores del gen. Varios cromosomas han sido indicados que se encuentran implicados en el SHFMLD: 7q21, Xq26, 10q24, 3q27, 2q31.

Las manifestaciones clínicas son compatibles con lo que se llegó a una aproximación diagnóstica clínica, los problemas psicológicos se presentarán futuro y para el manejo integral de la niña/adolescente se deberán utilizar además terapias psicológicas. Los diagnósticos diferenciales como el de Síndrome de Displasia ectodérmica-ectrodactilia (EEC), braquidactilia, Síndrome de Karsh-Neugebauer entre otros, se han descartado gracias a un minucioso examen físico.

En cuanto al diagnóstico prenatal por ultrasonido no se lo logró, en este caso se lo realizó al nacimiento. El tratamiento se lo realizó únicamente con consejo genético, debido a que el paciente todavía no ha cumplido el año de edad por lo que el manejo ortopédico se lo realizara a futuro.

Consentimiento informado

Los autores obtuvieron el consentimiento escrito para el reporte de este caso por parte de los familiares/paciente. Adicionalmente reportan que se dispone de una copia del consentimiento para su verificación por parte del comité de la revista.

Abreviaturas

ECC: Síndrome de Displasia ectodérmica-ectrodactilia. SHFMLD: de las siglas en Inglés: split-hand/foot malformation with long bone deficiency = malformación mano/pie divididos con deficiencia de huesos largos. AER: borde ectodérmico apical (Apical ectodermal ridge). RCIU: retardo de crecimiento intrauterino.

Conflictos de intereses

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

BC y BZ realizaron la compilación de datos, escritura del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Referencias

- Arthur J. Barsky, Cleft Hand: Classification, Incidence, and Treatment: review of the literature and report of nineteen cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1964; 46:1707-20.
- Pascal H.G. Duijf, Hans van Bokhoven* and Han G. Brunner. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Human Molecular Genetics.* 2003, Vol. 12, Review Issue 1.
- Elliott AM, Evans JA. Genotype-phenotype correlations in mapped split hand foot malformation (SHFM) patients. *Am J Med Genet A.* 2006 Jul 1; 140(13):1419-27.
- Everman DB, Morgan CT, Lyle R, et al. Frequency of genomic rearrangements involving the SHFM3 locus at chromosome 10q24 in syndromic and non-syndromic split-hand/foot malformation. *Am J Med Genet A.* 2006 Jul 1;140(13):1375-83.
- Mihran O. Tachdjian. *Pediatric Orthopedics.* 1990 vol. 1. p. 279-83.
- Paul W Buss Cleft hand/foot: clinical and developmental aspects. *J Med Genet.* 1994; 31:726-30
- Elliott AM Reed MH, Chudley AE, Chodirker BN, Evans JA. Clinical and epidemiological findings in patients with central ray deficiency: split hand foot malformation (SHFM) in Manitoba, Canada. *Am J Med Genet A.* 2006 Jul 1; 140(13):1428-39
- Babbs C, Heller R, Everman DB, Crocker M, Twigg SR, Schwartz CE, et al. A new locus for split hand/foot malformation with long bone deficiency (SHFLD) at 2q14.2 identified from a chromosome translocation. *Hum Genet.* 2007 Sep; 122(2):191-9.
- Mohammed N, Swapan K, Nath, Mathew G, Genomewide Linkage Scan for Split-Hand/Foot Malformation with Long-Bone Deficiency in a Large Arab Family Identifies Two Novel Susceptibility Loci on Chromosomes 1q42.2-q43 and 6q14.1 *Am J Hum Genet.* 2007 January; 80(1):105-11.
- Lezirovitz K, Maestrelli SR, Cotrim NH, Otto PA, Pearson PL, Mingroni-Netto RC. A novel locus for split-hand/foot malformation associated with tibial hemimelia (SHFLD syndrome) maps to chromosome region 17p13.1-17p13.3. *Hum Genet.* 2008 Jul;123(6):625-31.
- Christian Babbs, Raoul Heller, David B. et al. A new locus for split hand/foot malformation with long bone deficiency (SHFLD) at 2q14.2 identified from a chromosome translocation. *Hum Genet* (2007) 122:191-99.
- Duijf PH, van Bokhoven H, Brunner HG. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet.* 2003 Apr 1, 12 Spec No 1:R51-60.
- Peter Ianakiev, Michael W. Kilpatrick, Iva Toudjarska, et al. Split-Hand/Split-Foot Malformation Is Caused by Mutations in the p63 Gene on 3q27. *Am. J. Hum. Genet* 2000. 67:59-66.
- Thami GP, Kaur S. Split hand foot malformation: A congenital central limb ray deficiency. *JPGM.* jul-sep 2002. Vol. 48, Issue 3.
- Gail Pairitz Jarvik, Michael A. Patton, Tessa Homfray, James P. Evans. Non-Mendelian Transmission in a Human Developmental Disorder: Split Hand/Split Foot. *Am.J. Hum. Genet.* 1994; 55:710-13.
- Elke Sleurs, Luc De Catte, George E. Tiller Split hand – split foot syndrome 2001.
- OMIM database 183600, 313350, 600095, 603273, 606708, 220600.
- Sajith Sakumaran, Thamburaj Krishnamoorthy, S. V. Thomas. Split hand/foot malformation associated with maternal valproate consumption. *Neurology India.* Jun 2005. Vol. 53, Issue 2.
- Sanjeev S. Managoli, Pushpa Chaturvedi, Tibial Hemimelia-Split Hand/Foot Syndrome with Rare Anomalies *Indian Pediatrics.* 2005; 42:190-91
- Michael A, Stephen W, Johanna M, Chi-Chung H, Parvoneh P, Sylvia S, et al. Characterization of the split hand/split foot malformation locus SHFM1 at 7q21.3-q22.1 and analysis of a candidate gene for its expression during limb development. *Human Molecular Genetic.* 1996, Vol. 5, No. 5
- Lapaire O, Schiesser M, Peukert R, Holzgreve W, Tercanli S. Split hand and foot malformation: ultrasound detection in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Nov;20(5):511-2
- Haak M.C., J.M. Cobben, J.M.G. van Vugt. First Trimester Diagnosis of Split Hand/Foot by Transvaginal Ultrasound. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16:146-49
- David P. Green. Operative hand surgery; 1982 vol. 1:233-43.

Como citar este artículo:

Castro B, Salazar Z. Malformación mano/pie divididos con deficiencia de huesos largos. *Rev Med HJCA* 2013; 5(2):176-80.