

# BLEFAROFIMOSIS, PALADAR HENDIDO Y CARDIOPATÍA CONGÉNITA ASOCIADA A DÉFICIT COGNITIVO, SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS TIPO OHDO

## RESUMEN

Yépez Guédez Rafael D<sup>(1)</sup>  
 Crespo-López-Laura<sup>(1)</sup>  
 Romero T Amizaday<sup>(1)</sup>  
 Villasmil-Gómez-María<sup>(2)</sup>  
 Estrada-Corona-Pedro<sup>(2)</sup>  
 Ortiz-Neazoa-Zaireth<sup>(2)</sup>

1. Estudiante de Medicina Humana Universidad Centro occidental Lisandro Alvarado (UCLA). Barquisimeto Estado Lara –Venezuela.
2. Médicos Departamento de Genética Médica Universidad Centro occidental Lisandro Alvarado (UCLA) Barquisimeto Estado Lara Venezuela.

Eventos Presentados: VI Congreso Científico Facultad de Medicina Dr. Eduardo Mora La Cruz 2.015 Universidad del Zulia.

### CONTACTO:

magavigo08@gmail.com,  
 Teléfonos: 0255-6646389,  
 0426-3578962.

Enviado: Agosto 2017  
 Aprobado: Enero 2018



El Síndrome Blefarofimosis tipo Ohdo está constituido por múltiples malformaciones congénitas, entre ellas; blefarofimosis, ptosis palpebral e hipoplasia dental, además de retardo en el crecimiento, discapacidad intelectual y auditiva. Se presenta el caso de una escolar femenina, de 11 años que presenta dismorfias faciales entre las que destaca blefarofimosis y paladar hendido. Presenta, además, antecedentes de cardiopatía congénita y retardo global del desarrollo, de padres aparentemente sanos, los cuales niegan isonimia. Se discuten los hallazgos y se comparan las características de la paciente con respecto a la bibliografía. Se han descrito menos de 30 pacientes en todo el mundo, lo cual hace el diagnóstico de este síndrome un hallazgo interesante. La sospecha diagnóstica en vida intrauterina o temprana es fundamental para disminuir repercusiones en la calidad y esperanza de vida de los pacientes, la importancia de hacer un diagnóstico temprano conlleva oportunamente al asesoramiento genético y multidisciplinario pertinente.

**Palabras clave:** blefarofimosis, paladar hendido, discapacidad intelectual.

BLEPHAROFYOSIS, CLEFT PALATE AND CONGENITAL CARDIOPATHY ASSOCIATED WITH COGNITIVE DEFICIT, SYNDROME OF BLEPHAROFIMOSIS TYPE OHDO

## ABSTRACT

The Ohdo blepharophimosis syndrome is constituted by multiple congenital malformations, among them; Blepharophimosis, palpebral ptosis and dental hypoplasia, as well as retarded growth, intellectual and auditory disability. We present the case of an 11 - year - old schoolgirl with facial dysmorphia, including Blepharophimosis and Cleft Palate. It also presents antecedents of congenital heart disease and global developmental delay, of apparently healthy parents, who deny isonimia. The findings are discussed and the characteristics of the patient compared to the literature are compared. Fewer than 30 patients have been described worldwide, making the diagnosis of this syndrome an interesting finding. Diagnostic suspicion in intrauterine or early life is essential to reduce the impact on quality and life expectancy of patients, the importance of making an early diagnosis leads timely to relevant genetic and multidisciplinary advice.

**Key words:** blepharophimosis, cleft palate, intellectual disability.



## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Blefarofimosis tipo Ohdo está constituido por múltiples malformaciones congénitas, entre ellas; blefarofimosis, ptosis palpebral e hipoplasia dental, además de retardo en el crecimiento, discapacidad intelectual y auditiva. En 1986 el Dr. Ohdo y col.(1), observó las características antes mencionadas y cardiopatías congénitas en un hermano y hermana, además de una hija de su tía paterna, concluyendo que el síndrome no había sido descrito anteriormente.

Se sugirió en un principio herencia autosómica recesiva, herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta o herencia multifactorial, aunque en la actualidad no se descarta la herencia mitocondrial o ligada al X(2); sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos, los padres niegan consanguinidad y en los pacientes en los que se reporta cariotipo y/o FISH subtelomérico, éstos resultan normales.(3), demostraron que los pacientes con el síndrome Say Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYS), una variantes del síndrome de Ohdo, presentan mutaciones heterocigóticas en el gen KAT6B; así mismo (4), encontraron mutaciones en el gen MED12, lo cual causa Síndrome de Ohdo ligado al X, la identificación de éste gen en el síndrome de Ohdo, junto con KAT6B en SBBYS, pone en evidencia como posible causa una modificación aberrante de la cromatina, como son las deleciones cromosómicas submicroscópicas (2). Se presenta el caso de una paciente de 12 años con alteraciones clínicas compatibles con el síndrome de Ohdo, es importante resaltar que en la actualidad la prevalencia de éste síndrome es  $< 1/1.000.000$  RN y han sido reportado menos de 30 casos en la literatura mundial.

## CASO CLINICO

Escolar femenina, procedente de Guanare, Estado Portuguesa-Venezuela, referida a consulta de genética a la edad de 11 años por presentar dismorfias faciales (Blefarofimosis, filtrum corto y convexo, pabellones auriculares desplegados), paladar hendido, cardiopatía congénita (comunicación interauricular) y retardo global del desarrollo. Producto de III gesta simple, embarazo no controlado,

complicado con alza térmica materna durante la última semana de embarazo. Parto eutócico a término sin complicaciones. PAN: 3,500Kg. TAN: 50cm. Respiró espontáneamente al nacer. Retardo global del desarrollo y del lenguaje. Antecedentes familiares: padre (35años), asma bronquial; madre (32años), aparentemente sana, 5 gestas; 3 partos, 2 abortos. Hermanos: sanos, niega consanguinidad y casos similares en la familia.

Al examen físico, talla: 136cm, Peso: 30,700kg (talla baja con peso adecuado para la talla), CC: 52,5cm. Piel normotérmica de elasticidad aumentada, Fitzpatrick tipo 4 sin lesiones. Cráneo: normocéfalo, sin tumoraciones ni retracciones. Dismorfias Facial, ojos simétricos, Blefarofimosis, ptosis palpebral, pupilas isocóricas normoreactivas a la luz, movimientos oculares extrínsecos y reflejos oculares presente sin alteraciones, disminución de la agudeza visual. Oídos: pabellones auriculares desplegados y grandes, de implantación alta, conductos auditivos externos permeables, sin lesiones, membranas timpánicas, visibles e indemnes. Boca: filtrum corto y convexo, labio superior fino, mal oclusión dental, hipoplasia dental, paladar blando hendido, mucosa oral sin lesiones, faringe no congestiva.

Cuello: central, simétrico, móvil, sin alteración. Tórax simétrico normo expansible, ruidos cardiacos rítmicos, soplo mesosistólico grado II. Abdomen plano, blando, depresible, no doloroso, ombligo protruido, hernia umbilical y de pared abdominal en tercio superior de línea media del abdomen, sin visceromegalia. Columna vertebral con cifoescoliosis torácica. Genitourinario: Tanner: I vello púbico, II mamas. Extremidades simétricas, eutróficas, hiperlaxitud y deformidad articular de falanges de manos y pies, acortamiento del III dedo, halux valgo. Retardo psicomotor moderado, retardo global del desarrollo y del lenguaje. Déficit cognitivo leve. **Paraclínicos:** Ecocardiograma transesofágico: Cardiopatía congénita acinogénica con dilatación moderada de cavidades derechas, comunicación auricular de moderada repercusión hemodinámica, formación aneurismática amplia en septum interauricular.

## DISCUSIÓN

El Síndrome de Blefarofimosis tipo Ohdo, es un síndrome de malformación congénita Múltiple caracterizado por Blefarofimosis, ptosis palpebral, Cardiopatía congénita, hipoplasia dental, discapacidad auditiva y discapacidad intelectual descrito por primera vez por (1). Los pacientes descritos por (1). Poseían las siguientes características; diversas anomalías congénitas: retraso mental (3/3), Blefarofimosis con ptosis palpebral (3/3), dientes hipoplásicos (3/3), ambliopía (3/3) cardiopatía congénita (2/3). El hecho de que tres pacientes fueron encontrados en la misma familia sugiere que el síndrome es hereditario. El modo de herencia es compatible con herencia autosómica recesiva, herencia autosómica dominante con penetrancia baja y herencia multifactorial.

En 1987, Say B. Barber, informó de un niño de 3 años con retraso mental, blefarofimosis, blefaroptosis, dientes hipoplásicos, miopía, nistagmo, pequeña, baja implantación de las orejas, desplazado lateralmente, invierte los pezones, escroto hipoplásicos con testículos no descendidos, articulaciones hiperextensibles, quinto dedo clinodactilia, eminencias tenares hipoplásicas, hipotonía y una rótula dislocada. Soplo cardíaco no fue observado y no se informó el cariotipo. Mientras que el caso descrito por Say B, Barber propone un patrón de herencia de poca penetración (5), el informe de Ohdo, menciona que el trastorno es compatible con herencia multifactorial, herencia autosómica recesiva y autosómica dominante. Es razonable proponer herencia multifactorial o autosómica dominante (con penetrancia variable), pero es poco probable que un raro síndrome autosómico recesivo afecte a los primos en la ausencia de consanguinidad o no-paternidad, aunque en la actualidad, no se descarta la herencia mitocondrial o ligada al X causada por mutaciones en el MED12(2).

Este síndrome tiene una prevalencia de  $<1/1000000$ , describiéndose hasta ese momento menos de 30 pacientes en el mundo. Debido al desconocimiento de la etiología,(6) indica que los hallazgos clínicos más

importante para el diagnóstico del Síndrome de Blefarofimosis tipo Ohdo, son los rasgos faciales y la gravedad del retraso psicomotor.

Diversos síndromes comparten características semejantes a las descritas del síndrome del Blefarofimosis tipo Ohdo, entre estos tenemos El Síndrome SAY-BARBER-BIESECKER-YOUNG-SIMPSON, o síndrome de SBBYS, es una variante del Síndrome de Ohdo, con un aspecto fácil distintivo, blefarofimosis severa, una cara inmóvil como máscara, punta nasal bulbosa, y una boca pequeña con labio superior delgado, hiperlaxitud articular y dientes pequeños y puntiagudos (3). Por su parte el Síndrome Blefarofimosis, Ptosis, y Epicantus inversus (BPES), presenta la cabeza dirigida hacia atrás, con blefarofimosis, ptosis, epicantus inversus, telecanthus, pronunciado arco convexo de cejas, microftalmia, puente nasal amplio y plano de la nariz, paladar alto y arqueado(7).

El presente caso no posee las características dismórficas propias de los síndromes antes mencionados, por lo que se decide comparar los hallazgos clínicos encontrados en la paciente con las características del Síndrome de Blefarofimosis tipo Ohdo, caracterizado principalmente por presentar Blefarofimosis, ptosis palpebral, hipoplasia dental, déficit intelectual, discapacidad auditiva, retardo en el crecimiento y cardiopatía congénita(8). Se propone una tabla con los hallazgos clínicos encontrados en los pacientes que se habían descrito hasta ese momento, al comparar esta tabla con las características clínicas de la paciente, se encontró que presenta todas las características descritas por Ohdo y col. Y la mayoría de los hallazgos propuesto por White, S.M.(8) aunado a esto, la paciente presenta dos características infrecuentes como es el paladar hendido, reportado por primera vez por Lopes V(9), luego por White, S.M. (8) y, además, cifoescoliosis torácica reportado por Biesecker G (2).

La similitud del caso propuesto con los expuestos en la literatura nos proporciona base suficiente para el diagnóstico de Síndrome de Blefarofimosis Tipo Ohdo. No existe tratamiento específico para este síndrome, sin embargo, el tratamiento de los pacientes está

orientado a corregir las malformaciones congénitas, para mejorar la calidad de vida del paciente, en su mayoría el pronóstico de vida dependerá de la gravedad de cada una de estas malformaciones.

## REFERENCIAS

1. Ohdo S, Madokoro H, Sonoda T, Hayakawa K. Mental retardation associated with congenital heart disease, blepharophimosis, blepharoptosis, and hypoplastic teeth. *J.Med.Genet.* 1986; 23:242-244.
2. Biesecker G. The Ohdo blepharophimosis syndrome: a third case. *J.Med.Genet.* 1991; 28:131-134.
3. Jill Clayton-Smith, James O'Sullivan, Sarah Daly, Manchester (Europe) Published online: November 10, 2011.
4. Vulto-van Silfhout A, T de Vries B, Van Bon M, Hoischen A, Ruitkamp-Versteeg M, et Al. Mutations in MED12 cause X-linked Ohdo syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 92: 401-406
5. Say B, Barber N. Mental retardation with blepharophimosis. (Letter) *J. Med. Genet.* 1987; 24:511 only.
6. Day R, Beckett B, Donnai D, Fryer A, Heidenblad M. Clinical and genetic study of the Say/ Barber Biesecker Young-Simpson type of Ohdo syndrome. *Clin. Genet.* 2008; 74: 434-444.
7. Vignes NI. Epicanthus héréditaire. *Rev Gen Ophtal.* 1889; 8:438-42.
8. White, S. M., Ades, L. C., Amor, D., Liebelt, J., Bankier, A., Baker, E., Wilson, M., Savarirayan, R. Two further cases of Ohdo syndrome delineate the phenotypic variability of the condition. *Clin. Dysmorph.* 12:109-113, 2003.
9. Lopes V, Guion-Almeida M. Ohdo syndrome: report on a Brazilian girl with additional findings. *Clin. Genet.* 1997; 51:268-270.
10. Mhanni A, Dawson A, Chudley, A. Vertical transmission of the Ohdo blepharophimosis syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 77:144-145

## Criterios Clínicos para el diagnóstico del Síndrome De Blefarofimosis Tipo Ohdo

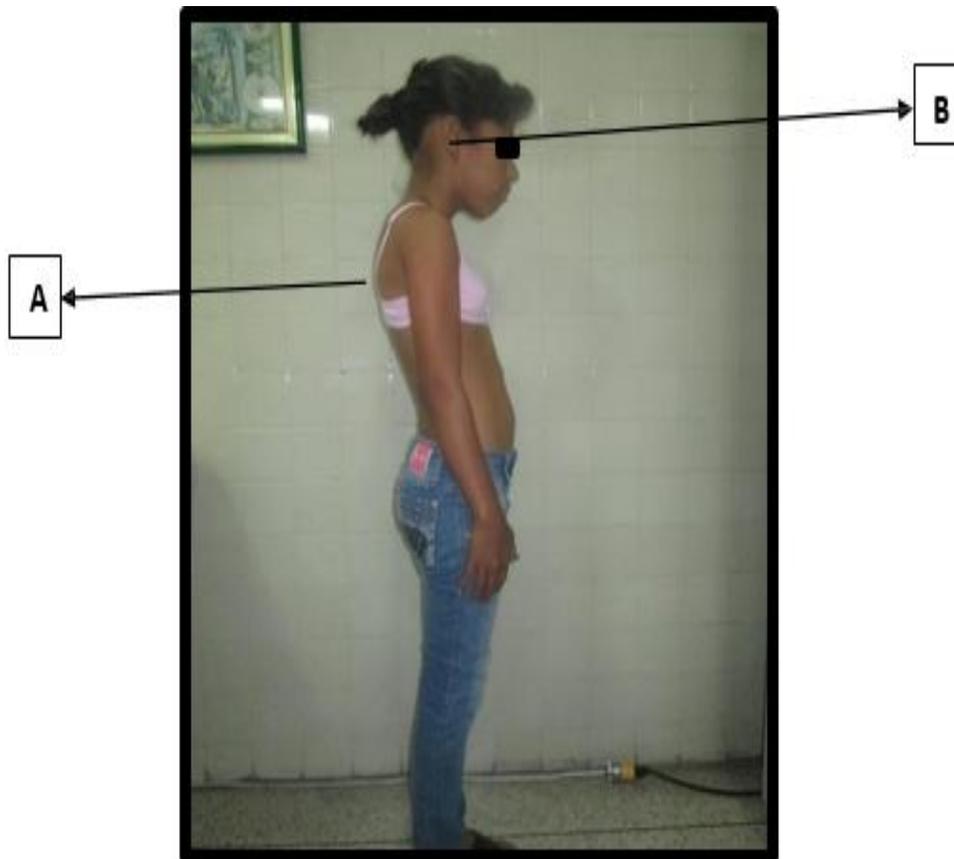
<i>Hallazgos Clínicos</i>	<i>Reporte de 19 casos con Síndrome de Ohdo</i>	<i>Paciente en Estudio</i>
Discapacidad intelectual	19 de 19	positivo
Blefarofimosis	19 de 19	positivo
Ptoxis Palpebral	19 de 19	positivo
Puente nasal deprimido	15 de 17	<b>negativo</b>
Dientes hipoplásicos	14 de 16	positivo
Hipotonía	11 de 13	<b>negativo</b>
aplanada	10 de 19	<b>negativo</b>
Problemas de alimentación	9 de 10	positivo
Testículos no descendidos	9 de 10	<b>negativo</b>
Sordera Neurosensorial	11 de 19	se desconoce
Labio superior fino	10 de 17	positivo
Nariz corta	10 de 19	<b>negativo</b>
Orejas pequeñas	9 de 19	<b>negativo</b>
Micrognatia	8 de 16	<b>negativo</b>
Problemas visuales	7 de 19	positivo
Boca pequeña	7 de 19	<b>negativo</b>
Cardiopatía Congenita	7 de 19	positivo
Clinodactilia	6 de 12	<b>negativo</b>
Talla baja	6 de 18	positivo
CAE estrechos	6 de 13	<b>negativo</b>
Hipermovilidad articular	4 de 14	positivo
Sobreposición de los dedos	2 de 10	positivo
Cifoesciosis Torácica	1	positivo
Paladar Hendido	2	positivo



**Ilustración 1:** Facie del paciente: blefarofimosis con hendiduras palpebrales en dirección hacia afuera y hacia arriba (A), ptosis palpebral (B), pabellones auriculares desplegados, grandes y de implantación alta (C)



**Ilustración 2: Malformaciones Orales:** filtrum corto y convexo (A), labio superior fino (B), dientes hipoplásicos (C)



**Ilustración 3:** Visión lateral de la paciente; cifoescoliosis torácica (A), pabellón auricular desplegado, grande y de implantación alta (B)