

M.L. Martínez-Frías¹, M. Martín Bermejo²,
A. Ayala Garcés³, M. Pardo Romero²,
E. Bermejo Sánchez⁴, M. Urioste Azcorra⁴

An Esp Pediatr 1996;45:101-104.

Introducción

En 1976 Hay y Wells⁽¹⁾ publicaron siete pacientes correspondientes a cuatro familias, que presentaban un nuevo patrón de defectos congénitos consistente en anquilobefaron filiforme adnatum, displasia ectodérmica y paladar hendido con o sin labio leporino, por lo que se le denomina síndrome AEC (Ankyloblepharon, Ectodermal dysplasia and oral Clefts) o síndrome de Hay-Wells de displasia ectodérmica. El síndrome muestra un patrón de herencia autosómico dominante.

Presentamos los casos de este síndrome identificados entre los 21.835 niños malformados registrados en la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Material y métodos

El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica basado en un registro de niños con malformaciones congénitas identificables durante los tres primeros días de vida⁽²⁾. Todos los niños nacidos en los hospitales participantes, son examinados por médicos pediatras/neonatólogos que, interesados en el problema de los defectos congénitos, voluntariamente participan en el programa del ECEMC en colaboración con los obstetras, aceptando seguir una metodología común y muy estricta. Ellos examinan a los niños durante los tres primeros días de vida para identificar todos los defectos congénitos presentes, sean mayores o menores. El ECEMC utiliza unos protocolos estandarizados que incluyen la recogida de información sobre la exploración clínica del recién nacido, datos demográficos, historial reproductivo de los padres, enfermedades crónicas o agudas sufridas por la madre durante la gestación, exposiciones a fármacos y otros productos químicos, alcohol, tabaco, ocupación, etc. En total se recogen datos sobre aproximadamente unas 250 variables, tanto para los niños malformados (casos) como para otros tantos niños sanos (uno por cada malformado) seleccionados como controles. Siempre que es posible, se completa la in-

Síndrome de Hay-Wells, frecuencia en España y revisión de la literatura

formación recogida en los protocolos del ECEMC con datos de estudios complementarios como rayos X, resultado del cariotipo o envío de muestras para su estudio al ECEMC, necropsia si el niño muere en el periodo neonatal o nace muerto, fotografías, etc. Toda la información recogida de cada niño se analiza conjuntamente en busca de un diagnóstico para el patrón clínico que presente. Tras este análisis, cada niño es clasificado como teniendo un defecto congénito aislado (sea uno sólo o formando una secuencia), presentando algún tipo de patrón de defectos múltiples que no constituyen un síndrome (como defectos de zona de desarrollo, espectros, asociaciones de alta frecuencia, etc.), o bien como teniendo alguno de los tipos de síndromes reconocibles.

Sobre un total de 1.135.177 recién nacidos vivos controlados por el ECEMC entre abril de 1976 y marzo de 1994, registramos 21.835 (1,92%) niños con malformaciones congénitas identificables durante los tres primeros días de vida. Sobre el total de niños malformados detectamos dos niños que presentaban un patrón de defectos compatibles con el síndrome de displasia ectodérmica y fisuras orales de Hay-Wells.

Casos clínicos

El primer caso es una niña producto de la primera gestación de una madre de 24 años y un padre también con 24 años. Los padres eran sanos y no consanguíneos. En el tercer mes de embarazo, la madre padeció una infección vaginal tratada con antifúngicos, y una faringitis que cursó con fiebre y fue tratada con antibióticos. Durante el primer trimestre ingirió antieméticos y vitaminas. El parto fue normal a las 39 semanas de gestación. La niña, que pesó al nacer 2.900 g., presentaba un patrón de defectos congénitos consistentes en anquilobefaron filiforme adnatum, fisura del paladar duro y blando, dos mamilas supernumerarias derechas y dos izquierdas, ambas en la línea mamaria, y uñas hipoplásicas en manos y pies. El estudio cromosómico mostró un cariotipo femenino normal, 46, XX. El padre presentaba un patrón de defectos similares caracterizados por facies peculiar, hipoplasia de los dientes, uñas hipoplásicas, oreja derecha displásica y pequeña y anhidrosis parcial. No sabemos si tenía otros defectos ni si él era el primer afectado de la familia.

El segundo caso es un varón, quinto hijo de una madre de 40 años y un padre de 45, ambos sanos y no consanguíneos. La gestación que terminó a las 30 semanas en un parto vaginal normal,

¹ECEMC y Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ²Servicio de Pediatría, Hospital del Río Ortega de Valladolid. ³Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

⁴ECEMC y Hospital Universitario San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: María-Luisa Martínez-Frías. ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 28040 Madrid.

Recibido: Abril 1995

Aceptado: Septiembre 1995



Figura 1. Aspecto clínico del niño. Nótase la fusión lateral de los párpados, la ausencia de pestañas, el filtrum largo y el cuello corto con pterigium y pectus excavatum.



Figura 2. Detalle de la mano con ligera contractura de los dedos, uñas hipoplásicas y membrana interdigital entre dedos 2º y 3º (sindactilia de la primera falange)

estuvo complicada por metrorragia en la semana sexta, y anemia y gripe con fiebre en el tercer mes; no obstante, la madre sólo tomó hierro. El niño pesó al nacer 1.640 g (p 25-50), y presentó poco pelo, unas fisuras palpebrales muy cortas, con fusión lateral de las mismas mediante unas bandas (anquiblefaron filiforme adnatum), con ausencia de pestañas (Fig. 1), platirrinia, filtrum largo, micrognatia, fisura del paladar blando, cuello corto con pterigium colli, pectus excavatum, uñas hipoplásicas con ligera contractura de los dedos (Fig. 2), sindactilia cutánea de la primera falange de los dedos 2º y 3º de manos, sindactilia entre los dedos 3º y 4º de los pies, pie zambo, y aparente hiperpigmentación de la piel. El cariotipo fue normal, 46, XY. En la exploración general presentaba mal aspecto y poca vitalidad, cianosis, bradicardia y hepatomegalia de 4 cm. En la radiografía de tórax se observaba broncograma aéreo y radio-opacidad bilateral. Tenía hipertrofia tímica y aparente situación de la punta en hemitórax derecho, por lo que podía tratarse de una dextroposición. Murió a las 6 horas de vida sin necropsia que no fue autorizada por los padres. La historia familiar muestra que el segundo hijo de estos padres murió por una cardiopatía congéni-

ta, y que no había ningún otro afectado con los rasgos que presentaba el propositus.

Discusión

Los criterios diagnósticos del síndrome de Hay-Wells (o AEC) son: anchiloblefaron filiforme adnatum, alopecia o pelo escaso, hipodoncia o alteraciones en la erupción de los dientes, uñas hipoplásicas, anhidrosis parcial, fisura del paladar y, en ocasiones, labio leporino. En los adultos puede presentarse queratoderma palmo-plantar. Se han descrito, no obstante, otros rasgos que ocasionalmente se presentan en este síndrome como anomalías de los conductos lacrimales, atresia de coanas, estenosis de los canales auditivos, sindactilia, mamilas supernumerarias, hiperpigmentación de la piel, e hipospadias. El síndrome presenta una clara variabilidad en su expresión clínica. La herencia es autosómica dominante y no se conocen casos de ausencia de penetrancia.

En el diagnóstico diferencial hemos de considerar aquellas entidades que tienen displasia ectodérmica, las que tienen anchiloblefaron filiforme adnatum y, aunque en menor medida, las que tienen fisuras orales. Pero sobre todo, las que comparten al-

gunos de estos rasgos. Freire-Maia y Pinheiro (1984)⁽³⁾ establecen una clasificación con más de 100 condiciones clínicas en las que existe displasia ectodérmica. Además, podemos identificar cuatro tipos al menos, de síndromes que tienen anquiloblefaron, así como una gran diversidad de entidades con fisuras orales. Algunos de esos síndromes comparten los mismos rasgos en un espectro amplio de variabilidad, por lo que a veces es difícil distinguirlos. Por consiguiente, para el diagnóstico diferencial del síndrome de Hay-Wells, hemos de tener en cuenta los siguientes aspectos.

La displasia ectodérmica (hidrótica o anhidrótica) y el labio leporino y/o paladar hendido, se observan en el síndrome EEC⁽⁴⁻⁷⁾. Sin embargo, este síndrome no tiene anquiloblefaron. Por otro lado, la displasia ectodérmica asociada a anquiloblefaron filiforme adnatum se presenta en ciertos tipos de síndromes como el CHANDS (Curly Hair-Ankyloblepharon-Nail Dysplasia)⁽⁸⁾ y en el síndrome de Rosselli-Gulienetti⁽⁹⁾, pero éstas son entidades autosómicas recesivas. Las fisuras orales y el anquiloblefaron filiforme adnatum se han descrito como un síndrome⁽¹⁰⁻¹²⁾, pero que no presenta displasia ectodérmica. Por otra parte, esos dos tipos de defectos, fisuras orales y anquiloblefaron, se han descrito también en otros síndromes de pterigium poplíteo⁽¹³⁻¹⁴⁾, si bien la mayoría son autosómicos recesivos. Finalmente, la combinación de los tres defectos principales del síndrome de Hay-Wells (o síndrome AEC): anquiloblefaron, fisuras orales y displasia ectodérmica, han sido observadas por Bowen y Armstrong (1976)⁽¹⁵⁾ en tres hermanos cuyos padres eran sanos y no consanguíneos pero que además presentaban retraso mental, anomalías genitales, defectos congénitos de piel y alteraciones cicatriciales del vértex craneal. A pesar de que el cuadro comparte varios rasgos con el síndrome de Hay-Wells, estamos de acuerdo con Freire-Maia y Pinheiro en el sentido de que los casos publicados por Bowen y Armstrong que cursan con retraso mental, presentan una entidad diferente.

En total, hay diez familias descritas en la literatura con el síndrome de Hay-Wells, cuatro en el trabajo original de Hay y Wells⁽¹⁾, otra descrita por Spiegel y Colton⁽¹⁶⁾, otra publicada por Shwayder y cols.⁽¹⁷⁾ dos más descritas por Green y cols.⁽¹⁸⁾ y una descrita por Weiss y cols.⁽¹⁹⁾ En cinco de las familias (tres de Hay y Wells, una de Spiegel y Colton y la de Weiss y cols.), existía recurrencia compatible con una condición autosómica dominante. Recientemente, en 1993, se ha publicado un caso de Hay-Wells en nuestro país⁽²⁰⁾.

De los dos casos que describimos en este trabajo, el primero presenta un patrón de defectos que permiten diagnosticarlo de síndrome de Hay-Wells familiar, ya que el padre también tenía el mismo síndrome. En el segundo caso, por el contrario, la ausencia de necropsia dificulta su diagnóstico. No obstante, el anquiloblefaron se ha descrito en cuatro formas o tipos⁽²¹⁾. El tipo 1 es el aislado, el tipo 2 asociado a cardiopatía congénita, atresia de esófago, y atresia de colon, el tipo 3 es el que se presenta asociado a displasia ectodérmica de Hay-Wells y ciertos síndromes^(8-9,13-14), y el tipo cuatro el asociado a fisuras orales que ya hemos comentado⁽¹⁰⁻¹²⁾. Nuestro paciente podría tener

el tipo 2, ya que tenía un hermano anterior con cardiopatía congénita y no tenemos necropsia del propositus para descartar atresias intestinales. No obstante, no tenía atresia de esófago y sí tenía signos de displasia ectodérmica, por lo que creemos que de las cuatro formas de presentación del anquiloblefaron, la única que es compatible con el cuadro clínico de nuestro paciente, es la del síndrome de Hay-Wells.

Los pocos casos de síndrome de Hay-Wells descritos hacen pensar que la frecuencia de este síndrome debe ser baja. Como los dos niños que presentamos en este trabajo se han identificado sobre una serie consecutiva de recién nacidos vivos, podemos estimar que la prevalencia mínima al nacimiento en nuestro medio es de 1 por cada 567.588 recién nacidos vivos. Esta cifra no difiere significativamente de la observada por nosotros correspondiente a un periodo anterior⁽²²⁾. Estimamos las cifras observadas como frecuencias mínimas, porque no podemos excluir totalmente la posibilidad de que exista algún otro caso entre los niños malformados de la base de datos del ECEMC que no haya sido diagnosticado por falta de información adicional.

En uno de nuestros casos el padre estaba también afectado, lo que abunda en la evidencia de un gen autosómico dominante. El otro caso era el primer afectado de la familia si consideramos que dada la alta frecuencia de las cardiopatías congénitas, la del hermano fuera una coincidencia. En este caso, el que su padre tuviera 45 años, apoya la idea de que se produjera como consecuencia de una mutación autosómica dominante, ya que éstas se relacionan con edades paternas superiores a 35 años^(23,24).

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE.

Bibliografía

- 1 Hay RJ, and Wells RS. The syndrome of ankyloblepharon, ectodermal defects and cleft lip and palate: an autosomal dominant condition. *British J Dermatol* 1976;**94**:277-289.
- 2 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994;**49**:45-51.
- 3 Freire-Maia N, and Pinheiro M. Ectodermal dysplasias: A clinical and genetic study. New York 1984: Alan R. Liss. Inc.
- 4 Rudiger RA, Haase W, Pasarge E. The association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip and palate (the EEC syndrome). *Amer J Dis Children* 1970;**120**:160
- 5 Bixler D, Spivack J, Bennet J, Christian JC. The ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Clin Genet* 1971;**3**:43-51.
- 6 Brill CB, Hsu LYF, and Hirschhorn K. The syndrome of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip and palate: report of a family demonstrating dominant inheritance pattern. *Clin Genet* 1972;**3**:295.
- 7 Rosenmann A, Shapira T, Cohen M. Ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft palate (EEC syndrome). *Clin Genet* 1976;**9**:347-353.
- 8 Baughman FA Jr. CHANDS. The Curly Hair-Ankyloblepharon-Nail

- Dysplasia Syndrome. *BDOAS* 1971;**7**:100-102.
- 9 Rosselli D, and Gulienetti R. Ectodermal dysplasia. *Br J Plast Surg* 1961;**14**:190-204.
 - 10 Rogers JW. Ankyloblepharon. *Arch Ophthalmol* 1961;**65**:114-117.
 - 11 Long JC, Blandford SE. Ankyloblepharon filiform adnatum with cleft lip and palate. *Am J Ophthalmol* 1962;**53**:1266-1269.
 - 12 Rosenman Y, Ronen S, Eidelman AI, Schimmel MS. Ankyloblepharon filiform adnatum. Congenital eyelid-syndrome. *Am J Dis Child* 1980;**134**:751-753.
 - 13 Hall JG, Reed SD, Rosenbaum KH, Gershanik J, Chen H, Wilson KM. Limb pterygium syndromes: A review and report of eleven patients. *Am J Med Genet* 1982;**12**:377-409.
 - 14 Martínez-Frías ML, Frías JL, Vázquez I, Fernández J, Bartsocas-Papas Syndrome: Three familial cases from Spain. *Am J Med Genet* 1991;**39**:34-37
 - 15 Bowen P, Armstrong HB. Ectodermal dysplasia, mental retardation, cleft lip/palate and other anomalies in 3 sibs. *Clin Genet* 1976;**9**:35-42.
 - 16 Spiegel J and Colton A. AEC syndrome: Ankyloblepharon, ectodermal defects and cleft lip and palate. Report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1985;**12**:810-815.
 - 17 Shwayder TA y cols. Hay-Wells syndrome. *Pediatr Dermatol* 1986;**3**:399-402.
 - 18 Greene SL, Michels W, Doyle JA. Variable Expression in Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip and palate syndrome. *Am J Med Genet* 1987;**27**:207-212.
 - 19 Weiss AH, Riscile G, Koussef BG. Ankyloblepharon filiforme adnatum. *Am J Med Genet* 1992;**42**:369-373.
 - 20 Yeste Fernández D, Carrera Agustí M, González Morla J, García Martí J, Sarret Grau E, Martín González M, Castelló Girona F. Displasia ectodérmica. Síndrome de Hay-Wells. Aportación de un caso. *Rev Esp Pediatr* 1993;**49**:356-358.
 - 21 Rosenman Y, y cols. Ankyloblepharon filiforme adnatum-congenital eyelid-band syndrome. *Am J Dis Child* 1980;**134**:751-753
 - 22 Martínez-Frías ML, Cereijo A, Bermejo E, López M, Sánchez M, Gonzalo C. Epidemiological aspects of mendelian syndromes in a Spanish population sample: I. Autosomal dominant malformation syndromes. *Am J Med Genet* 1991;**38**:622-625.
 - 23 Vogen F, Rathenberg R. Spontaneous mutation in man. In Harris H, Hirschhorn K (eds): "Advances in Human Genetics". New York: Plenum Press 1975.
 - 24 Martínez-Frías ML, Herranz I, Salvador J, Prieto L, Ramos-Arroyo MA, Rodríguez-Pinilla E, Cordero JF. Prevalence of dominant mutations in Spain: Effect of changes in maternal age distribution. *Am J Med Genet* 1988;**31**:845-852.