



UNIVERSIDAD DEL AZUAY

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA

SINDROME DE MANO/PIE DIVIDIDOS CON DEFICIENCIA DE  
HUESOS LARGOS  
Caso Clínico y Revisión Bibliográfica

Trabajo de graduación previo a la obtención del título de Médico

AUTOR: Boris Santiago Castro Reyes

TUTOR: Dr. Byron Guillén

Cuenca, Ecuador

2009

## INDICE

<b>1.- Resumen .....</b>	<b>III</b>
<b>2.- Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>3.- Materiales y métodos.....</b>	<b>4</b>
<b>4.- Presentación del caso.....</b>	<b>5</b>
<b>5.- Discusión.....</b>	<b>9</b>
<b>5.1.- Epidemiología.....</b>	<b>9</b>
<b>5.2.- Patogenia.....</b>	<b>9</b>
<b>5.3.- Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>10</b>
<b>5.4.- Diagnostico diferencial.....</b>	<b>11</b>
<b>5.5.- Métodos diagnósticos.....</b>	<b>12</b>
<b>5.6.- Tratamiento.....</b>	<b>12</b>
<b>6.- Conclusiones.....</b>	<b>13</b>
<b>7.- Bibliografía.....</b>	<b>14</b>

## **RESUMEN**

El SÍNDROME DE MANO/PIE DIVIDIDOS (SPLIT-HAND/FOOT MALFORMATION), 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 (“lobster claw”) <sup>1,2,3</sup>.

Es un tipo de malformación muy compleja. Puede manifestarse como una malformación aislada o estar asociada a otros síndromes<sup>4</sup> como en el Sd. de ECTRODACTILIA DISPLASIA ECTODÉRMICA (EEC); MALFORMACION MANO/PIE DIVIDIDOS CON DEFICIENCIA DE HUESOS LARGOS (SHFMLD) y otras condiciones autosómicas dominantes <sup>2</sup>.

## **PALABRAS CLAVE**

Síndrome de mano/pie divididos, ectrodactilia, mano dividida.

## **ABSTRACT**

The SPLIT-HAND/FOOT SYNDROME (SHFM) is a malformation of the extremities that affect the distal division of hands and feet, it comes with median cleft and syndactyly in hands and feet, and aplasia and / or hypoplasia of phalanges, metacarpus and metatarsus, and may affect one or all limbs. In severe cases, the hands and feet look like “lobster claw”.

It is a very complex type of malformation. Can manifest as an isolated malformation or associated with other syndromes as the ECTRODACTYLY WITH ECTODERMAL DYSPLASIA SYNDROME (EEC), SPLIT-HAND/FOOT MALFORMATION WITH LONG BONE DEFICIENCY (SHFMLD) and other autosomal dominant conditions.

## **KEYWORDS**

Split hand/foot malformation, ectrodactyly, cleft hand.

## **INTRODUCCION**

Se presenta el caso aislado de un recién nacido de sexo femenino hijo de un matrimonio joven no consanguíneo que al nacimiento se evidencian malformaciones en miembro superior derecho e inferior del mismo lado, se realiza una investigación bibliográfica con la finalidad de llegar a un diagnóstico completo, conocer sus métodos diagnósticos y analizar sus posibilidades terapéuticas.

### **OBJETIVO**

Analizar el caso clínico de rara incidencia utilizando bibliografía actualizada y ampliar conocimientos sobre el mismo.

### **MATERIALES Y METODOS**

A partir de un caso presentado en una clínica particular de la ciudad de Cuenca durante el mes de junio del año 2008, se revisa la historia clínica y además se realiza una investigación bibliográfica.

Se describen los antecedentes prenatales, se investiga su árbol genealógico en busca de familiares con similares características, se toma en cuenta la evolución del embarazo y sus controles de laboratorio e imagen diagnóstica.

Se contó con el consentimiento informado de los padres del neonato para la presentación del caso como revisión bibliográfica.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

### **Antecedentes prenatales:**

Madre de 27 años,

Gestaciones: 4. Partos: 1. Abortos: 2.

Embarazos previos:

Primera gesta con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)

Segunda gesta aborto por embarazo molar al 3er mes

Tercera gesta aborto espontáneo a la 4ta SG

Ultima gesta evoluciona con oligoamnios, síntomas de parto pre-término (SPP) con RCIU con controles médicos y ecográficos mensuales.

Sin exposición a tóxicos o radiación.

Toma ácido fólico 6 meses antes de la gestación más hierro y vitaminas desde el cuarto mes de gestación.

**Antecedentes natales:** Nace por cesárea a las 37,5 semanas por Ecografía que indicaba oligoamnios.

### **EXAMEN FISICO**

Peso Nacimiento: 1480 g, Talla 34 cm, Perímetro cefálico: 29 cm, Apgar: 8-9, Capurro: 37SG.

Cabeza normal.

Sistema cardio-respiratorio, digestivo y urogenital femenino sin alteraciones.

*Extremidades Superiores:* agenesia de dedo medio y fusión de dedo pulgar e índice de mano derecha (Fig. 1 y 2)

*Extremidades Inferiores:* presencia de protuberancia de 1cm en borde inferior y lateral de rodilla derecha, Geno varum, deformidad en zona de tobillo, hipoplasia de tibia (Fig. 3 y 4).

*Examen Neurológico:* 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.

## EXAMENES

### Hematológicos:

Hemoglobina: 16,2g/%, Hematocrito: 51%, Glóbulos blancos: 11.200 xmm<sup>3</sup>, Neutrófilos: 51%, Linfocitos: 41%, Plaquetas: 180.000 xmm<sup>3</sup>, 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.

Cariotipo: 46 XX normal

## EXÁMENES RADIOLÓGICOS



*Fig. 1*



*Fig. 2*

*Fig. 1.* Radiografía de mano derecha donde se indica la ausencia de huesos metacarpianos 2º y 3º (flecha blanca).

*Fig. 2.* Foto de mano derecha en la que se observa la ausencia de los dedos medio e índice (flecha negra).



Fig. 3

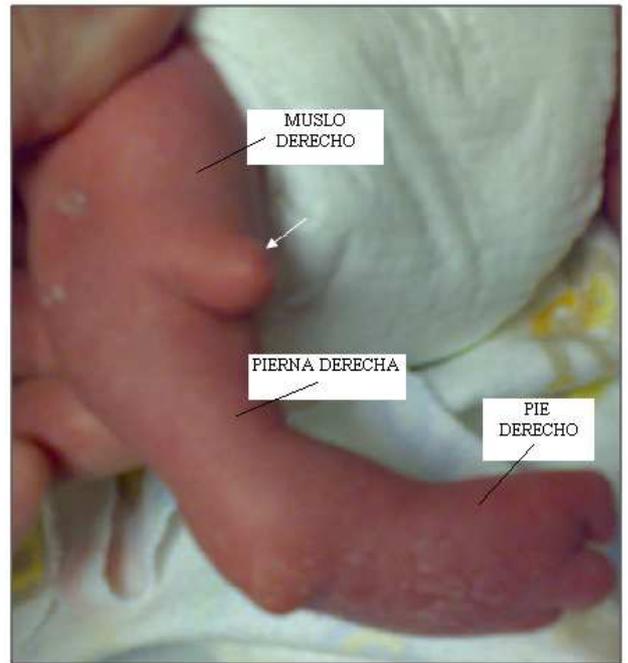


Fig. 4

Fig. 3. Radiografía de miembro inferior derecho: obsérvese la epífisis (flechas blancas) de la tibia ausente.

Fig. 4. Foto del miembro inferior derecho, se observa el genu varum, además, se señala una protuberancia (flecha blanca) que resulta ser la epífisis de la tibia ausente.

## ULTRASONIDO ABDOMINAL DEL NEONATO



Fig. 5

Fig. 5: US abdominal que muestra como hallazgo una vesícula con litos en su interior (flecha blanca).

**Diagnósticos al nacer:**

- 1. Recién Nacido Término Pequeña para edad gestacional.**
- 2. RCIU de origen genético**
- 3. Malformación congénita**
  - A. SÍNDROME DE MANO/PIE DIVIDIDOS (ECTRODACTILIA)  
CON DEFICIENCIA DE HUESOS LARGOS (APLASIA DE  
TIBIA)**
- 4. Litiasis Biliar**

## DISCUSION

### EPIDEMIOLOGIA

Constituye aproximadamente el 2% de las malformaciones de la mano, ocurre predominantemente en hombres; usualmente es de presentación bilateral <sup>5</sup>.

En 1949 Birch-Jensen en Dinamarca, determinó una incidencia de 1/90.000 RN. Estudios recientes sugieren una incidencia de 1/10.000 RN <sup>6</sup>.

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<sup>7</sup>.

En 1993 Czeizel observó una incidencia de 1/18.000 RN <sup>8</sup>.

En el SHFM asociado a deficiencia de huesos largos la incidencia es de 1 por 1.000.000 RN <sup>9,10,11</sup>.

### PATOGENIA

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 <sup>12,13</sup>.

Un gran número de defectos en los genes humanos puede causar SHFM. La forma más común de herencia es autosómica dominante<sup>14</sup> con penetrancia reducida y expresión variable<sup>15</sup>. 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<sup>4</sup>:

- *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, micrognatia, implantación baja de las orejas y anomalías en extremidades. Solo algunos pacientes con tal delección presentan ectrodactilia típica<sup>2,11,16,17</sup>.

En Emiratos Árabes Unidos se reportó a una familia con SHFMLD identificando dos loci susceptibles en 1q42.2- q43 y 6q14.1. Otro estudio 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<sup>9,11</sup>.

Se ha asociado también el consumo de valproato de sodio (800mg QD) por enfermedad convulsiva durante la gestación con el desarrollo de la enfermedad<sup>18</sup>.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

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<sup>14,19</sup> con o sin otras anomalías asociadas, además, puede afectar a una simple extremidad o a todas<sup>20</sup>.

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 está intacto. En la forma más 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 <sup>1,6</sup>.

## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

- Síndrome de Displasia ectodérmica–ectrodactilia (EEC): 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.
- Braquidactilia: en particular tipo 1, falanges medias hipoplásicas, falanges terminales hipoplásicas o ausentes, sindactilia leve, pulgares deformados y pies grandes.

- Síndrome de sinostosis múltiple: sinostosis 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.
- Síndrome de bandas Amnióticas: amputación asimétrica al azar sin remodelación de los dedos.
- Síndrome de Karsch-Neugebauer: mano/pie dividido y nistagmo congénito.
- Síndrome de Adams-Oliver: reducción distal variable de las extremidades en conjunto con defectos del cráneo <sup>16</sup>.
- Síndrome de mano/pie divididos con hemimelia tibial<sup>19</sup>

## METODOS DIAGNOSTICOS

*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 <sup>21,22</sup>.

## TRATAMIENTO

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:
  1. Corrección de la sindactilia al año de edad.
  2. Cierre de la fisura de la mano entre el año y medio y los dos años de edad.
  3. Corrección del pulgar.
- Terapia personal y familiar para sobrellevar el impacto cosmético de las deformidades.
- 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 <sup>23</sup>.

## 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.

En el caso de la paciente, en padres, abuelos y bisabuelos no se encuentra ningún tipo de malformación relacionada con la SHFMLD, sin embargo, debido a lo señalado por Thami G, y Gail P en cuanto a su herencia autosómica dominante con penetrancia reducida, probablemente los padres sean portadores del gen.

Varios cromosomas han sido indicados por Pascal H, Christian B, Elke S, que se encuentran implicados en el SHFMLD: 7q21, Xq26, 10q24, 3q27, 2q31.

Las manifestaciones clínicas son compatibles con lo descrito por Thami G y Sanjeev S, con lo que se llegó a una aproximación diagnóstica, los problemas psicológicos recalcados por Arthur J y Paul W se presentaran 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 destacado por Lapaire O y Haak M, no se lo logró, en este caso se lo realizó al nacimiento.

El tratamiento que enfatiza David P, 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.

En el trabajo realizado se pudo alcanzar el objetivo de dar a conocer un caso clínico de presentación rara, no se pudieron encontrar limitaciones en la investigación, la bibliografía estuvo al alcance del autor y el equipo médico que estuvo a cargo del caso colaboro en cada punto de difícil acceso.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Mihran O. Tachdjian. **Pediatric Orthopedics.** 1990 vol. 1. p. 279-83.
6. Paul W Buss **Cleft hand/foot: clinical and developmental aspects.** *J Med Genet.* 1994; 31:726-30
7. 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
8. 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.
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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Thami GP, Kaur S. **Split hand foot malformation: A congenital central limb ray deficiency.** *JPGM.* jul-sep 2002. Vol. 48, Issue 3.
15. 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.

16. Elke Sleurs, Luc De Catte, George E. Tiller **Split hand – split foot syndrome 2001.**
17. **OMIM database** 183600, 313350, 600095, 603273, 606708, 220600.
18. Sajith Sakumaran, Thamburaj Krishnamoorthy, S. V. Thomas. **Split hand/foot malformation associated with maternal valproate consumption.** *Neurology India.* Jun 2005. Vol. 53. Issue 2.
19. Sanjeev S. Managoli, Pushpa Chaturvedi, **Tibial Hemimelia-Split Hand/Foot Syndrome with Rare Anomalies** *Indian Pediatrics.* 2005; 42:190-91
20. 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
21. 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
22. 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
23. David P. Green. **Operative hand surgery;** 1982 vol. 1:233-43.