

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



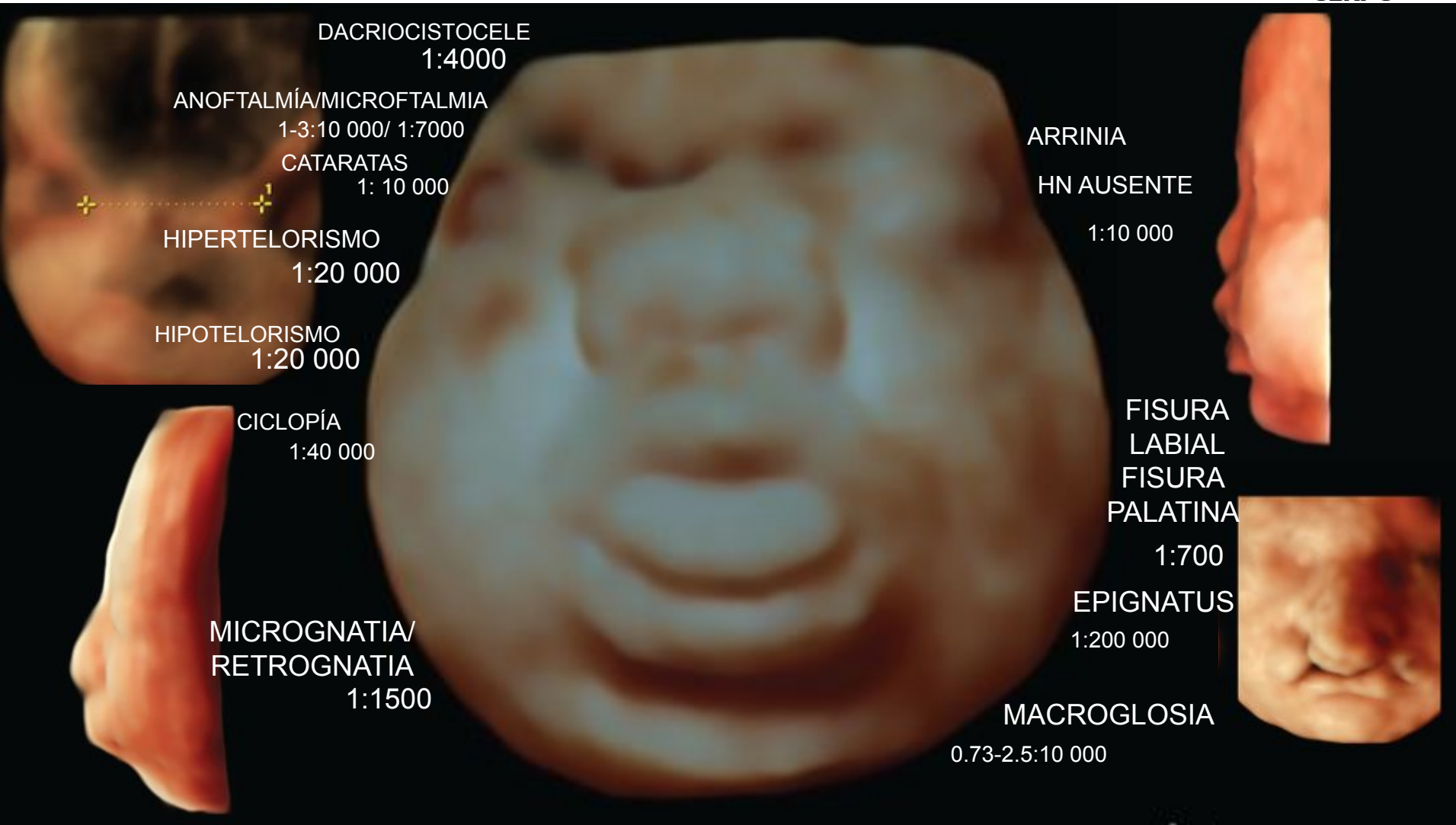
Malformaciones de Cara. Síndromes genéticos asociados

**Dra. Mariella Rosado Arana, Dra.
Catherine Díaz Sanhueza**

Malformaciones de cara

- **Malformación congénita: alteración de la forma o estructura de un órgano o parte de la anatomía**
- **Evaluación de la cara fetal es parte importante de la evaluación ecográfica. Porque detectar anomalías forma parte del diagnóstico prenatal**
- **El diagnóstico prenatal tiene una incidencia de 20-30%**
- **Pueden ser aislado, 32-77% forma parte de anomalía cromosómica**
- **250 síndromes genéticos se asocian a malformaciones de cara**

MALFORMACIONES DE LA CARA FETAL



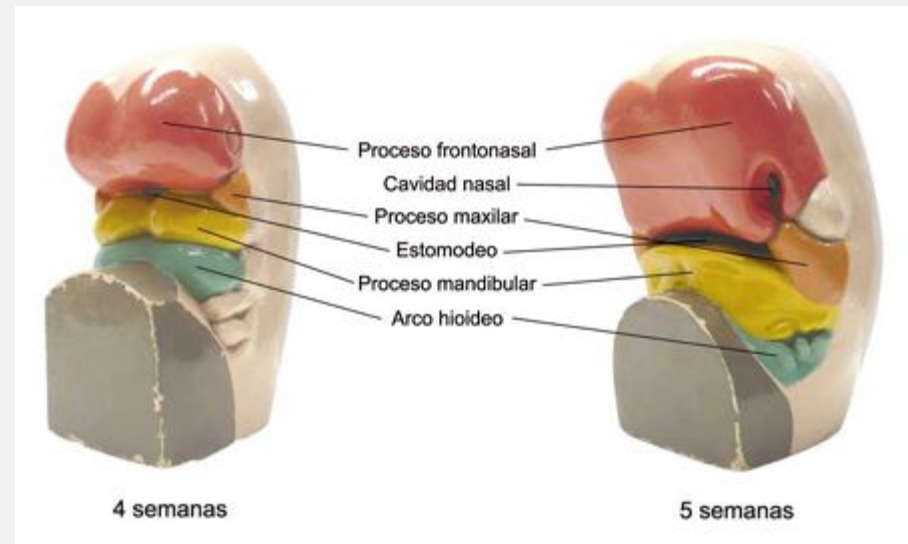
Embriología

- Formación de la cara: fenómeno tridimensional que implica formación, crecimiento, fusión y moldeamiento de varias estructuras.

Existen 5 procesos inicialmente:

- 2 maxilares y 2 mandibulares (derivan del 1er arco faríngeo)
- 1 frontonasal

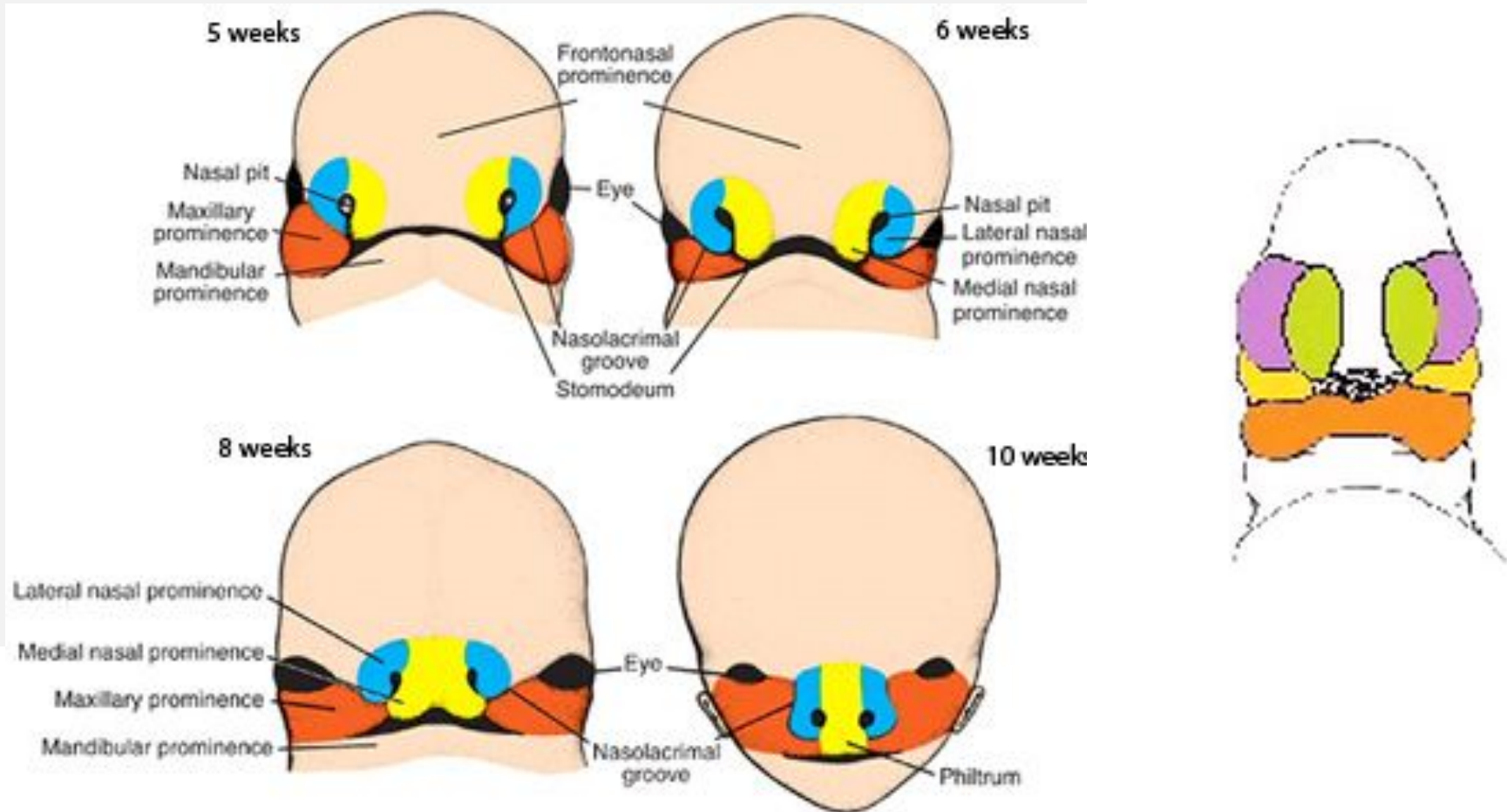
4ta semana





Embriología

- La fusión se da durante las semanas 5 a 8.



Malformaciones de cara



- La evaluación detallada de la cara incluye:
- Perfil
- Nariz
- Labios
- Órbitas
- Paladar
- Mandíbula
- Lengua
- Orejas (posición y tamaño)*

Órbitas y cristalinos presentes
Perfil corte sagital: apariencia normal
HN: apariencia normal
Labio superior intacto

Evaluación sistemática: 3 planos ortogonales



Views	Structure	Abnormal features	Abnormalities
Coronal	Lip	Loss of integrity	Facial cleft
	Mouth	Small or continuous, open	Microstomia or syndromes
	Nose	Flat or one nostril	Hypoplasia, single-nostril syndromes
	Palpebral fissure	Upward or downward slant	

FIGURE 1

Coronal view of nostrils, lips, and nose

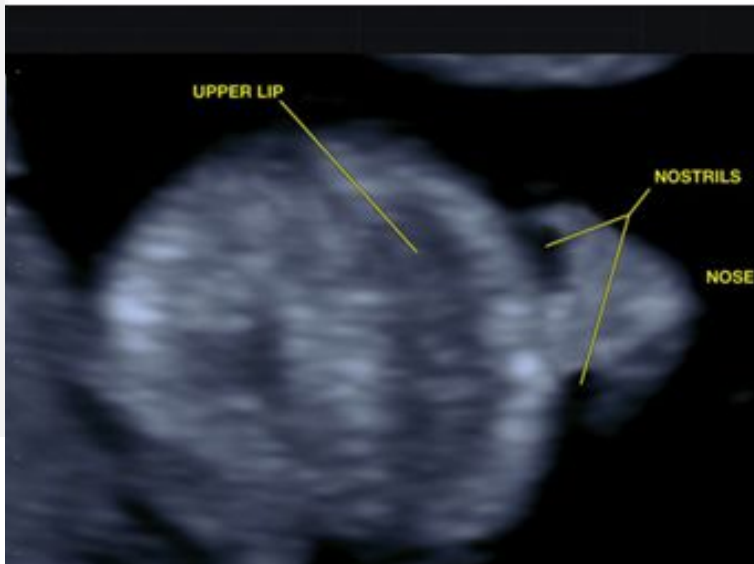


FIGURE 2

Coronal view of orbits and mandible



Evaluación sistemática: 3 planos ortogonales



FIGURE 3
Midsagittal view of fetal profile



NB, nasal bone.

SMFM Fetal Anomalies Consult Series #1. Am J Obstet Gynecol 2019.

Views	Structure	Abnormal features	Abnormalities
Sagittal	Forehead	Bossing	Skeletal dysplasia
		Sloping	Microcephaly
		Abnormal mass	Proboscis
	Nose	Flat	Syndromes
		Absence or short nasal bone	Aneuploidies
	Maxilla	Premaxillary protrusion	Bilateral facial cleft
	Soft palate	No soft palate or 'equals sign'	Cleft soft palate, uvula
	Philtrum	Long or short	Syndromes
	Mandible	Small chin	Micrognathia
	Symmetry	Asymmetry of face	Facial asymmetry
	Tongue	Large, protrusion, mass backward displacement	Macroglossia, tumor glossoptosis
	Ears	Abnormal size, shape, mass, or location or rotation	Small, dysplastic, absent, large, polyp, low-set

Views	Structure	Abnormal features	Abnormalities
Transverse	Orbits	Small, absence, abnormal interocular diameter Medial cyst	Microphthalmia/anophthalmia, hypotelorism/hypertelorism Dacryocystocele
	Lens	Echogenic	Cataract
	Tooth buds	Cleft, abnormal number	Cleft palate, oligodontia/anodontia
	Mandible	Small	Micrognathia
	Uvula	Absent or double 'equals sign'	Cleft uvula
	Ears	Abnormal size, shape, location, or rotation	Abnormal ear

FIGURE 4
Transverse plane and axial view of lenses, orbits, and nasal bones



FIGURE 5
Transverse plane and axial view of tongue



- Uso de 3D/4D o RMN facilita la búsqueda precisa de anomalías específicas.



Fig 6.29 Cleft lip.



Fig 6.27 Rendered 3D image of fetal face.



Fig 6.33 3D coronal view of the orbits for quantitative assessment.

Hipertelorismo

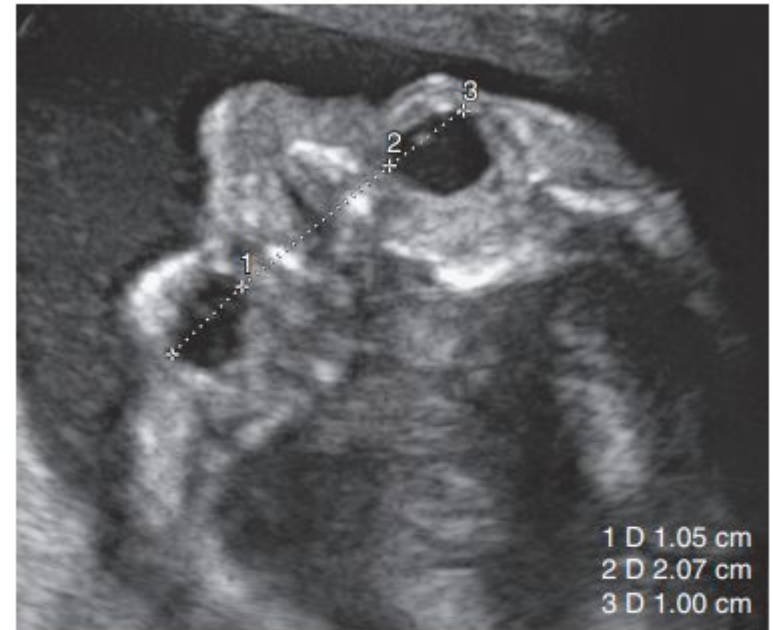
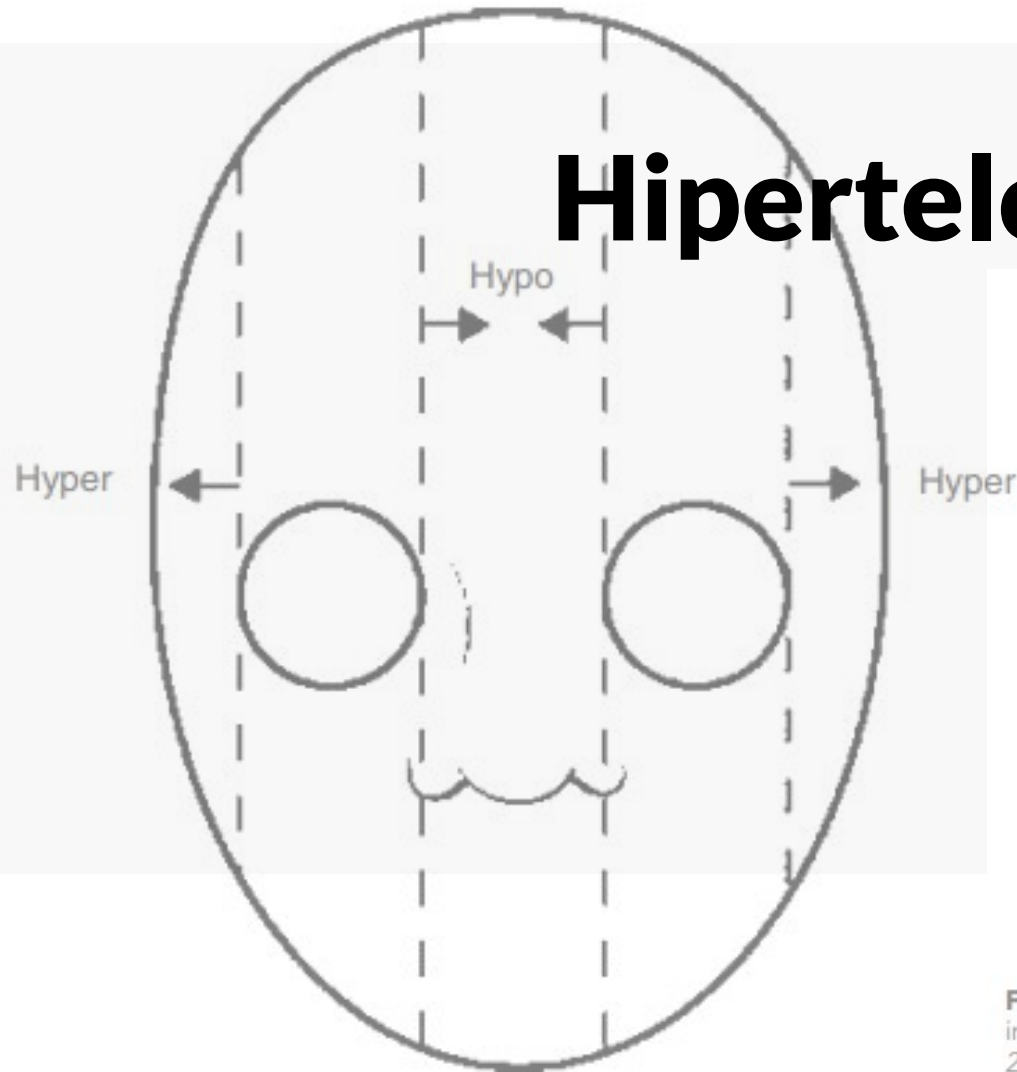


Fig. 66.2 Hypertelorism in a 21-week-old fetus with an increased interocular distance associated with turricephaly. 1 D, right orbit diameter; 2 D, inner orbital distance; 3 D, left orbit diameter.

No es enfermedad sino Manifestación/Signo*

- Lateralización de la estructura ósea de la órbita, de modo que la distancia entre el canto lateral y el meato auditivo está acortada.
- Distancia interocular $>p95$ (EG)
- Post natal: examen físico o RX/TAC

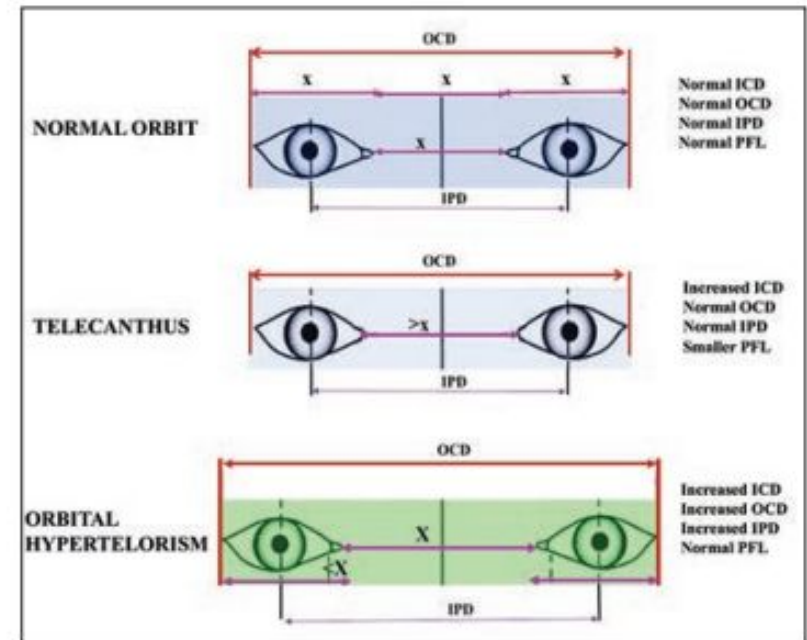


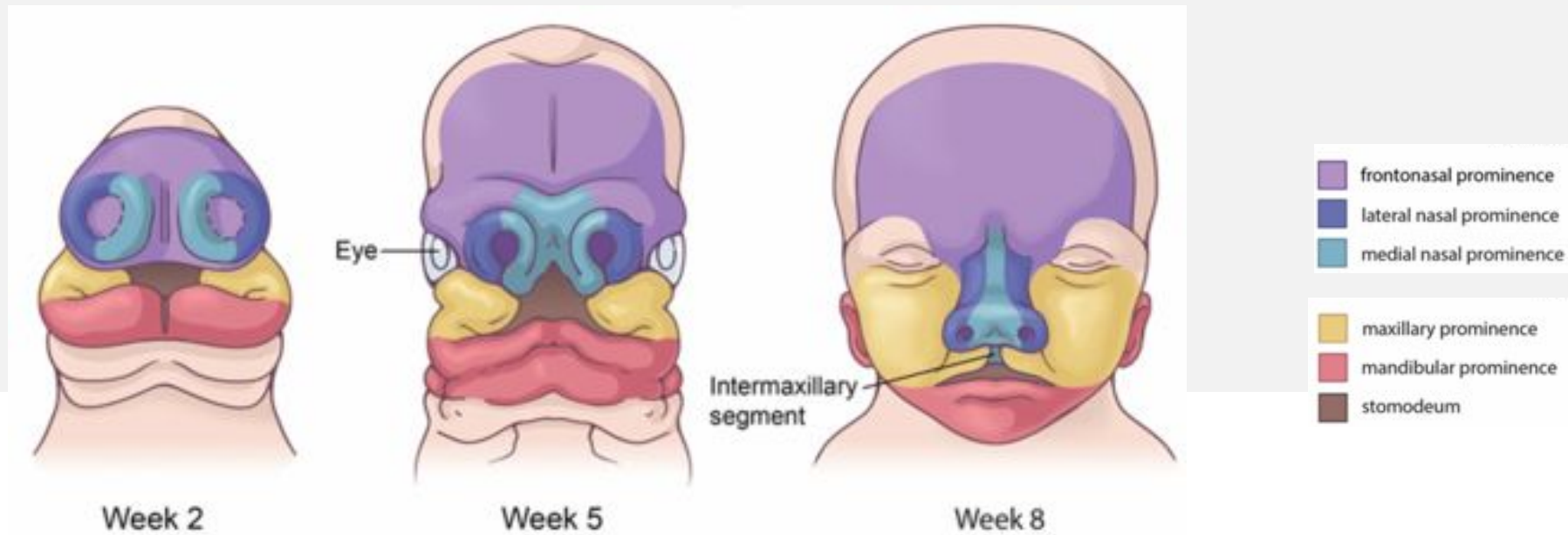
Figure 2: Graphic representation of various measurements as seen in normal orbit (upper row), in orbital telecanthus or pseudo-hypertelorism (middle row) and in orbital hypertelorism (lower row)

Incidencia: 1: 20 000 nacimientos

Etiología y fisiopatología

3 mecanismos propuestos:

1. Arresto 1° en el proceso de migración
2. Arresto 2° de migración por tumoración en línea media
3. Desarrollo anormal y de crecimiento de los huesos craneales



Presentación clínica

- Se asocia raramente con cromosomopatías, pero altamente asociado a síndromes no cromosómicos (cara, SNC, huesos craneales)
- Raro: Aislado

TABLE 66.1 NONCHROMOSOMAL SYNDROMES ASSOCIATED WITH HYPERTELORISM

Hypertelorism associated with:	Syndrome
Anterior cephalocele, median cleft lip, and bifid nose	Frontonasal dysplasia
Turricephaly, macroglossia, syndactyly, fusion of cervical vertebrae, renal anomalies, and heart anomalies	Apert syndrome
Cataract, microcephaly, agenesis of the corpus callosum, severe cerebellar hypoplasia, micrognathia, short limbs, syndactyly, joint contractures, early-onset fetal growth retardation, and polyhydramnios	Neu-Laxova syndrome

Anomalías cromosómicas

Delección 4p (Wolf-Hirschhorn syndrome)

Duplicación 9p

Tetrasomía 12p (Pallister-Killian syndrome)

Triplodía

Trisomía 18

Hallazgos imagenológicos

*Ecografía:

- No se realiza de forma rutinaria la medida
- Corte axial de las órbitas -> IOD

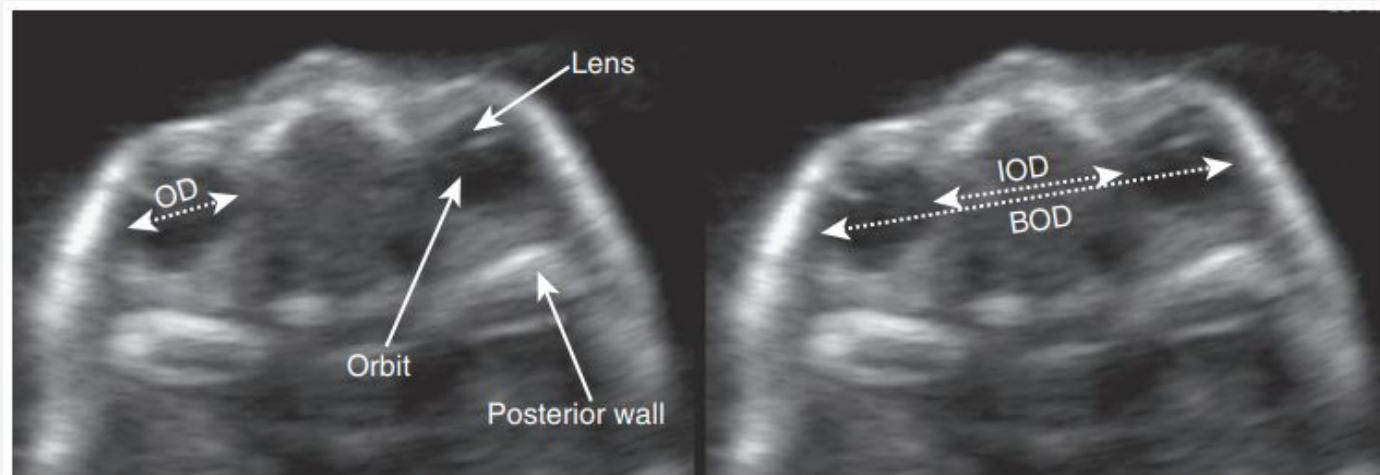
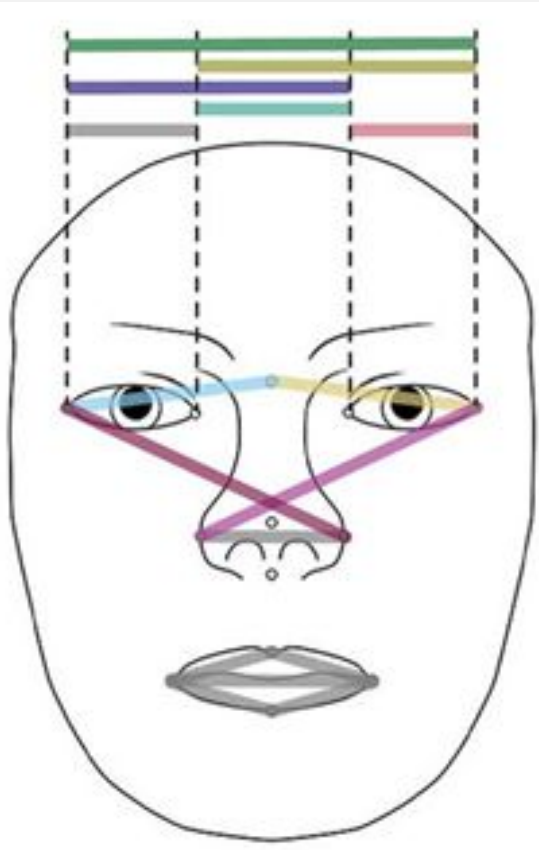


Fig. 66.1 Normal anatomy of the orbits and measurement of ocular biometry including ocular diameter (OD), interocular distance (IOD), and binocular distance (BOD).

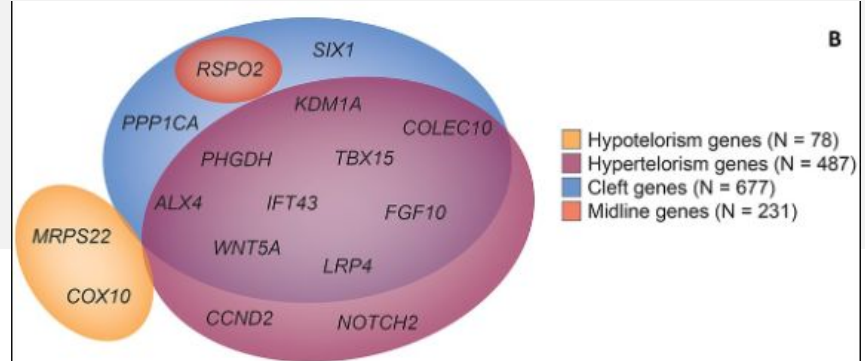
*RMN: sospecha de anomalías intracraneales.

Genes - Hipertelorismo

GENECARDS. The Human Gene Database: 5470 genes (1331, asociado a desórdenes)



ANKH ATP6V0A2 IPO8 KCNH1 KCNJ2 KCNMA1 PAM16 SLC10A7 SLC25A24 SLC35D1 TMC01	Transporter, ion channel	BCOR LZTR1 MBD5 RAI1 SNIP1 TCOF1 ZMIZ1 ZMYM2 ZMYND11	Other transcriptional regulator	ACAN ANTXR1 CCBE1 CDH1 CDH2 CDH11 COL1A1 COL1A2 COL1A1A1 DCHS1 FAM20C FBN1 FRS1 FRS3 FRS4 GJA1 GPC4 HSPG2 LTBP3 MGP MMP2 MMP14 MYMK PKDCC PLOD3 RELN SCUBE3 SH3PXD2B	Extracellular matrix, cell adhesion	CWC27 PARN PQBP1 RBMX SF3B4 SMG9 SNRPN SPEN THOC6 WBP11	RNA binding, processing	ANKRD11 ARID1B ASXL1 ATRX BICRA BPTF CHD7 EED EP300 EZH2 HDAC8 KAT5 KAT6B KDM1A KDM6A KMT2D MORC2 NIPBL PHF8 PHF21A SMARCA4 SMARCC2 SMARCC1 SRCAP STAG2	DNA repair, replication	ACTB CPLANE1 DYNC1I2 EPB41L1 FLNA FLNB IFT43 MAPRE2 MID1 NHS PCLO RTTN TAPT1 TNN2 TOGARAM1 TMN3 WDPCP	Cytoskeleton	INTS1 MED12 MED13L POLR1A POLR1B POLR1C POLR3A	General transcription machinery	ALX1 ALX3 ALX4 ARX BCL11B DLX3 DLX5 ERF FOXC1 FOXL2 GATA6 GLI2 GLI3 GSC IRF6 IRX5 MAF MEF2C MEIS2 MEOX1 MITF MSX1 MSX2 NFIA NKX2-5 NKX2-6 OTX2	PAX3 PAX6 PBX1 PRRX1 RAX RUNX2 SATB2 SIX3 SOX2 SOX9 TBX1 TBX2 TBX18 TBX22 TCF12 TFAP2A TFAP2B TFG1 TP63 TRPS1 TWIST1 TWIST2 VSX1 VSX2 ZBTB20 ZEB2 ZNF462	Sequence-specific transcription factor	BMP1 BMP4 BMPER CSF1R CTNNB1 EDN1 EDNRA EFNB1 ERBB3 EVC2 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FZD2 GDF5 GH1 IL11RA JAG1 LRP4 NOTCH2 PTCH1 PTCH2 PTCH3 PTH1R PTPRF ROR2 RSPO2 SEMA3E SHH SKI SMO SOST STR6A SUFU TGFβ3 TGFBRI TGFBRI2 WNT3 WNT5A WNT10B	Signaling ligand/receptor	AKT1 ARHGAP31 BRAF CHUK FGD1 GNAS HRAS KRAS MAPK1 MAP2K1 MAP2K2 MTOR PYPPN1 RAF1 RAC1 IL11RA JAG1 LRP4 NOTCH2 PTCH1 PTCH2 PTCH3 PTH1R PTPRF ROR2 RSPO2 SEMA3E SHH SKI SMO SOST STR6A SUFU TGFβ3 TGFBRI TGFBRI2 WNT3 WNT5A WNT10B	General signal transduction	ALDH18A1 B3GALT6 B3GAT3 CHST3 CHST14 CYP26B1 DHCR7 DPYSL5 EBP ESCO2 FTO GALNT2 HCCS HHA1 HS2ST1 HSD17B4 HYAL1 INPPL1 INPP1 MA2B2L2 MAA10 MAA15 PIGL PIK3CA PLCB4 PRUNE1 PSAT1 PTDSS1 PFCR1 SCSD TXNL4A	Metabolic enzymes	ARCN1 COG4 IFT172 PACS1 SEC23A SEC24D SEC31A TBCE VPS13B VPS35L WASHCS	Intracellular trafficking, chaperones	COLEC10 COLEC11 CPLANE1 DYNC12 FLNA IFT43 FLNB LNMA MAPRE2 MID1 NHS PCLO RTTN SPECC1L TAPT1 TNN2 TOGARAM1 TPM3 TRIO WDRPCP	Intracellular structure	EFTUD2 EIF4A3 IARS2 RPL5 RPL11 RPL15 RPL35A RPS7 RPS10 RPS17 RPS19 RPS24 RPS26	Translation	CDCA7 CDK13 CDKN1C NDN NEK1	Cell cycle regulation
--	--------------------------	---	---------------------------------	---	-------------------------------------	---	-------------------------	---	-------------------------	--	--------------	---	---------------------------------	--	--	--	---	---------------------------	--	-----------------------------	--	-------------------	--	---------------------------------------	---	-------------------------	--	-------------	---	-----------------------



Twigg SR, Wilkie AO. New insights into craniofacial malformations. Hum Mol Genet. 2015 Oct 15;24(R1):R50-9.

Knol MJ, Pawlak MA, Lamballais S, Terzikhan N, Hofer E, Xiong Z, et al. Genetic architecture of orbital telorism. Hum Mol Genet. 2022 May 4;31(9):1531-1543.

Hipertelorismo

EVALUACIÓN GENÉTICA



Evaluación ecográfica detallada

NO

Otros hallazgos

SÍ¹

+

-Consanguinidad
-Historia Familiar

Estudio invasivo¹:
- Amniocentesis
- BVC

(-)

-Cariotipo
-Fish

Secuenciación del Exoma
Panel de genes

NO

*CMA (Microarray)

(+)

cf DNA

Manejo según hallazgo

Displasia Frontonasal

OMIM #304110



Etiología

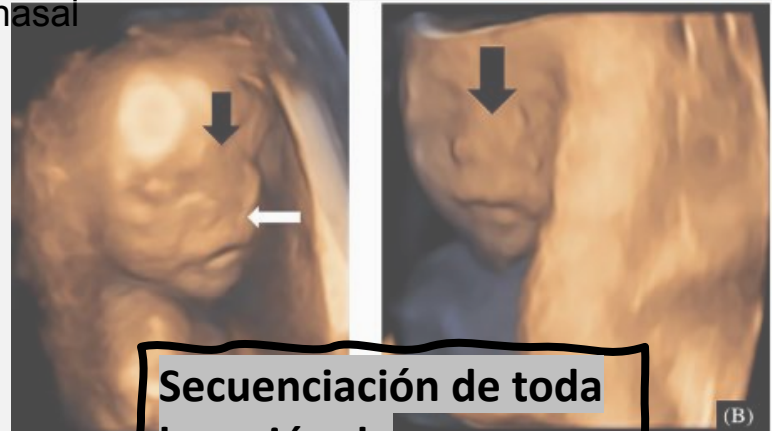
- Mutaciones en gen EFNB-1: nonsense, frameshift, splice-site, missense
- Efnb-1: codifica la efrina-B1
- Localización: Xq13.1 (Xp22)
- Herencia ligada al cromosoma X

Prevalencia: 1/100 000

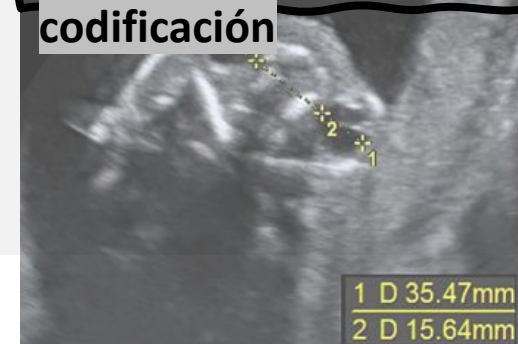
Características:

- Alt faciales: **Hipertelorismo**, fisura labio/paladar, nariz bifida
- Braquicefalia (craneosinostosis coronal)
- Deformidades esqueléticas: displasia clavicular, sindactilia, polidactilia, articulaciones hiperextensibles.

Paradoja: ♂: Solo hipertelorismo ♀: displasia frontonasal

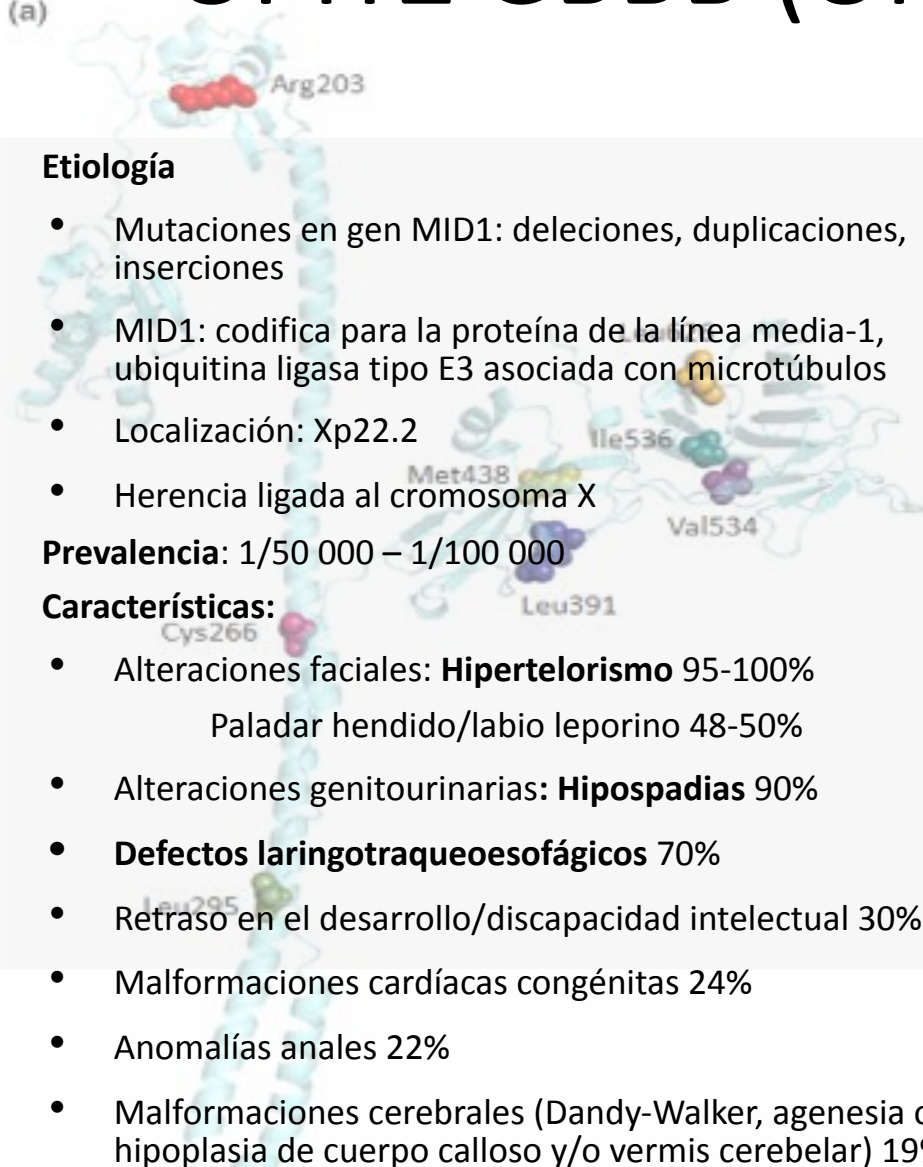


Secuenciación de toda la región de codificación



OPITZ GBBB (OMIM #300000)

(a)



Etiología

- Mutaciones en gen MID1: deleciones, duplicaciones, inserciones
- MID1: codifica para la proteína de la línea media-1, ubiquitina ligasa tipo E3 asociada con microtúbulos
- Localización: Xp22.2
- Herencia ligada al cromosoma X

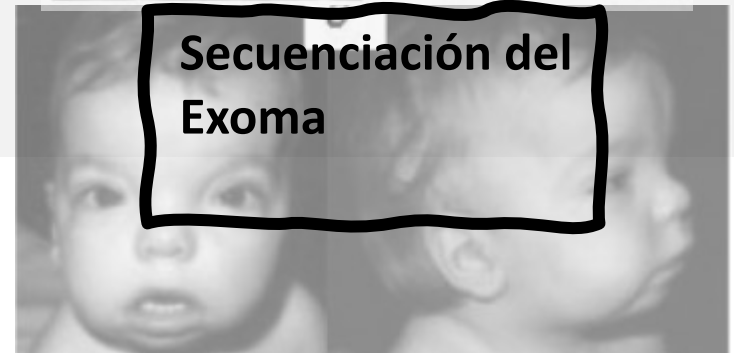
Prevalencia: 1/50 000 – 1/100 000

Características:

- Alteraciones faciales: **Hipertelorismo** 95-100%
Paladar hendido/labio leporino 48-50%
- Alteraciones genitourinarias: **Hipospadias** 90%
- **Defectos laringotraqueoesofágicos** 70%
- Retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual 30%
- Malformaciones cardíacas congénitas 24%
- Anomalías anales 22%
- Malformaciones cerebrales (Dandy-Walker, agenesia o hipoplasia de cuerpo calloso y/o vermis cerebelar) 19%

Facie

- Frente prominente
- Hipertelorismo
- Telecanto
- Puente nasal ancho
- Punta nasal ancha



Secuenciación del Exoma

Síndrome de Hipertelorismo de Teebi (OMIM # 145420)



Etiología:

- Mutación en el gen **SPECC1L**: missense, deleción
- **SPECC1L**: proteína que interactúa entre los microtúbulos y la actina. Rol en la migración y adhesión celular
- Localización: 22q11.23
- Herencia autosómica dominante

Prevalencia: <1 / 1 000 000

Características:

- Hipertelorismo >95%
- Onfalocele 50%
- Problemas esofágicos (disfagia) 30%
- Malformaciones uterinas >25%
- Labio leporino/paladar hendido 25%
- Hernia diafragmática 10%

Facie

- Frente prominente
- Hipertelorismo
- Filtrum largo



- Cejas arqueadas
- Nariz y Punta nasal grande



Secuenciación del Exoma

Síndrome Donnai-Barrow (OMIM # 222448)



Etiología:

- Mutación del gen LRP2:
- 22 variantes: deleciones, inserciones, missense, nonsense
- LRP2: codifica proteína megalina, expresada en cerebro, riñones y ojos.
 - Localización: 2q31.1

Herencia: autosómica recesiva

Prevalencia: <1 / 1 000 000

Características:



Secuenciación del Exoma

(Sobre todo en consanguinidad)

Microftalmia



Globo ocular de menor tamaño (de la parte ósea de la órbita y las estructuras del ojo)

+2DS por debajo para edad

Al nacimiento: <15mm de diámetro
(VN: 16-19mm)

Al año: <12mm

Severo: <4mm

- Causa más común de defectos del ojo

Prevalencia de A/M: 1-3/ 10000
nacimientos. M: 1 in 7000

Puede ser unilateral o bilateral

32-93% microftalmias sindrómicas

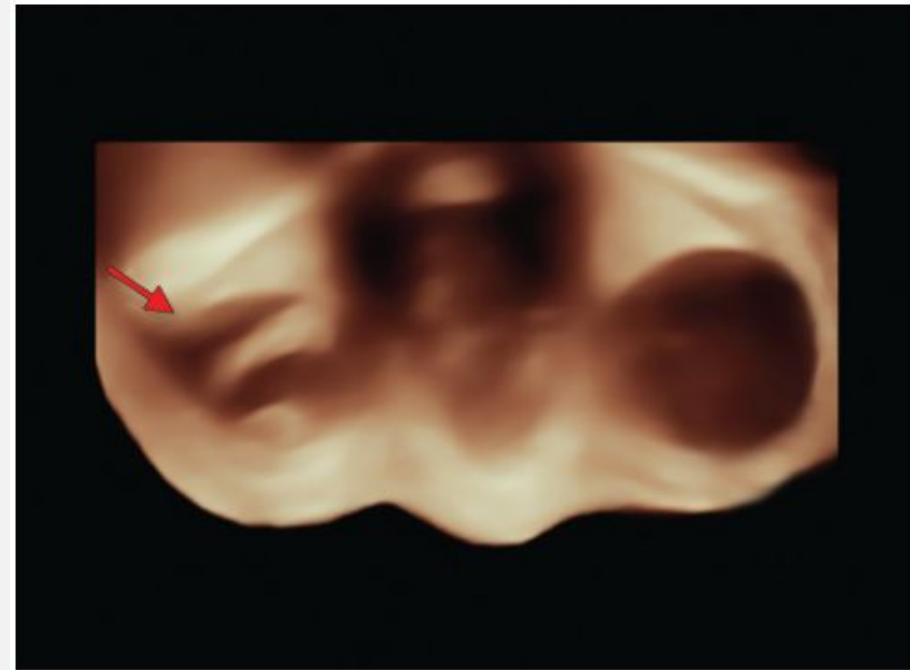


Fig. 5: Orbital hypoplasia right (→). Axial surface view, showing small orbita size (right) in comparison to normal orbita (left). 33 weeks' gestation

MICROFTALMIA - Fisiopatología



- Poorly understood.
- Hipótesis de mecanismos disruptivos:
- Regresión secundaria de estructura ocular, que explica el hallazgo de vestigios oculares a la histología
- Anoftalmía: falla en la inducción de la formación del lente

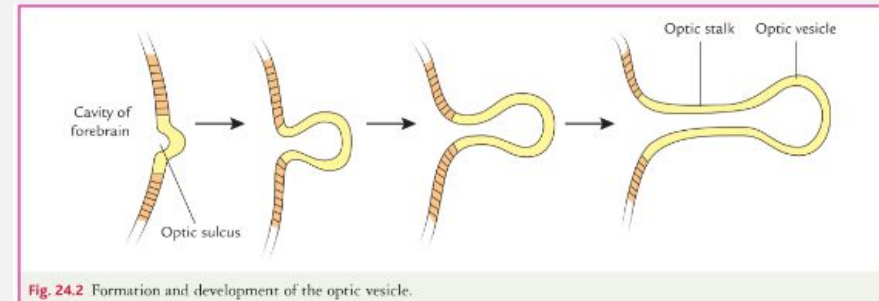


Fig. 24.2 Formation and development of the optic vesicle.

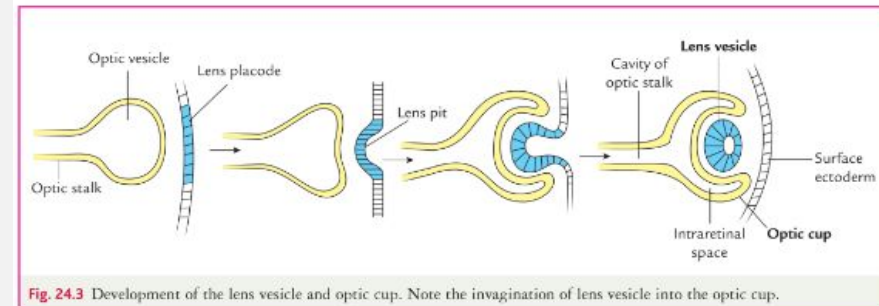


Fig. 24.3 Development of the lens vesicle and optic cup. Note the invagination of lens vesicle into the optic cup.

MICROFTALMIA

MICROFTALMIA PURA

Disminución de tamaño, pero anatomía intacta.

MICROFTALMIA COMPLEJA

Asociado a anomalías del segmento anterior o posterior

MICROFTALMIA ANTERIOR

MICROFTALMIA POSTERIOR

No asociada a otros síndromes o malformaciones.

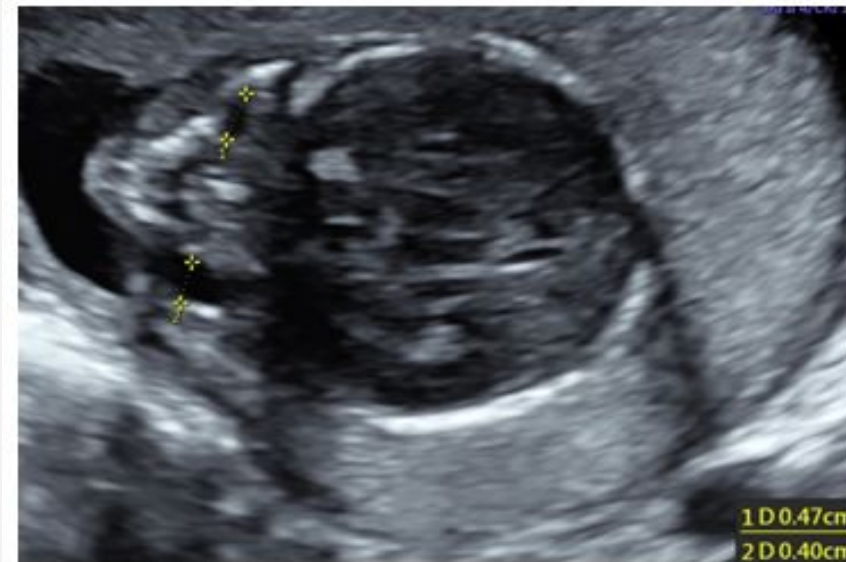
Microftalmia



GENÉTICA	AMBIENTAL (2%)
CROMOSÓMICOS:	INFECCIONES:
TRISOMÍA 9-MOSAICO /13	RUBEOLA
TRIPLODÍA	CITOMEGALOVIRUS
SÍNDROMES: 33-95%	TERATÓGENOS:
GOLDENHAR	ALCOHOL
FRASER	TALIDOMIDA
FRYNS	NUTRICIONALES:
WALKER-WARBURG	DEFICIT DE VITAMINA A
MECKEL GRUBER	ASOCIACIÓN CHARGE
LENZ	

Hallazgos ecográficos

- El diagnóstico es subjetivo* (también existen medidas x EG)
- Mejor corte: coronal (tamaño y forma, distancia entre ojos, cristalino)
- Detección prenatal de defectos aislados en las órbitas: raro
- Más frecuente: asociado a otras anomalías



Axial view of the fetal head and face shows the small and asymmetric size of the orbits (*calipers*). This fetus has multiple other anomalies.

SMFM Fetal Anomalies Consult Series #1. Am J Obstet Gynecol 2019.

Microftalmia

- Causa más común de mutaciones: Single-gene deletions: factores de transcripción: SOX2- OTX2 – RAX-VSC2-PAX6 (60% de bilateral)
- De novo- esporádicas: missense, nonsense, frameshift y splice-site variants (No sindrómicas)
- Anomalías cromosómicas (Aneuploidía, deleciones, reordenamientos cromosómicos, desórdenes single-gene)

Microftalmia



Diagnóstico molecular:

- 70% de microftalmia bilateral
- <10% unilateral

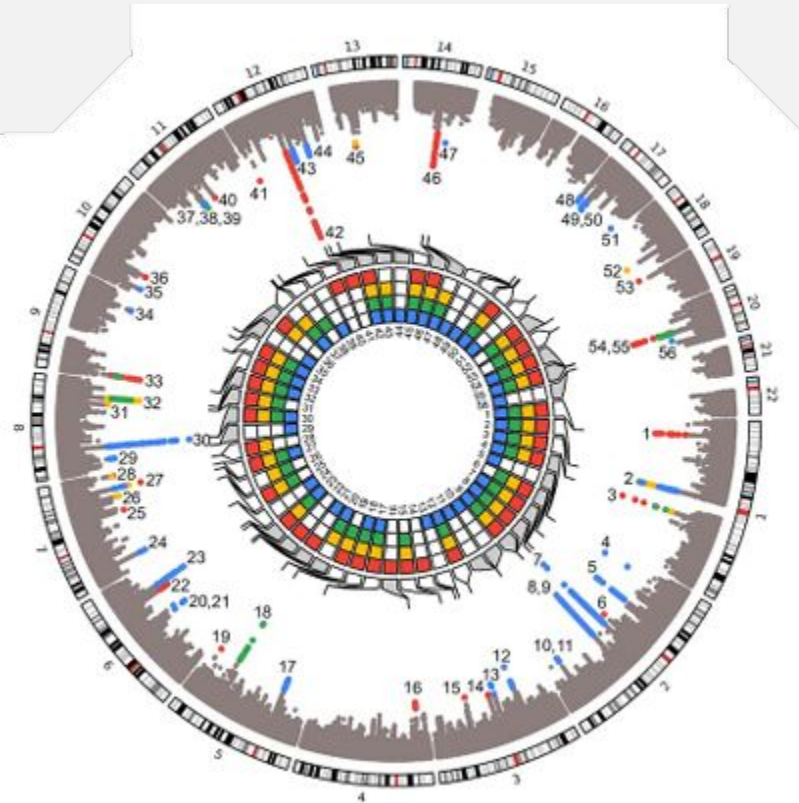
(Atribuible (+-) a mutaciones de novo, mosaicismo, haploinsuficiencia)

Tasa de detección en microftalmia sindrómica:

Cariotipo 7-15%

Microarray: 10-15%

Genes



1. Transcription factors: SOX2, OTX2, PAX6, RAX, VSX2, FOXE3, VAX1, ATOH7, SALL2, SALL4, MAF, HMGB3, SIX3, SIX6, PAX2, PAX3, MITF, TFAP2A, SOX10

2. Expression regulators: YAP1, BCOR, CHD7

3. Proteins involved in signaling pathways: BMP4, BMP7, SHH, PTCH1, GDF3, GDF6, MFRP, LRP2.

4. Metabolism of retinoic acid: STRA6, ALDH1A3, RARB, RBP4

5. Otros: PORCN, COL4A1, NAA10, FRAS1, FREM1, PXDN, PRSS56, ABCB6, ACTG1, ACTB, MAB21L2, SMOC1, HCCS, COX7B, C12ORF57, TMX3, FNBP4, TENM3, TMEM98, RAB3GAP2, RAB3GAP1, RAB18, TBC1D20, SMCHD1, OLFM2.

GENECARDS. The Human Gene Database: 3301 genes.

MICROFTALMIA*

EVALUACIÓN GENÉTICA



Evaluación ecográfica
detallada

NO

Otros hallazgos

SÍ¹



-Consanguinidad
-Historia Familiar

Estudio
invasivo¹:
- Amniocentesis
- BVC

NO

cf DNA

*CMA
(Microarray)

(-)

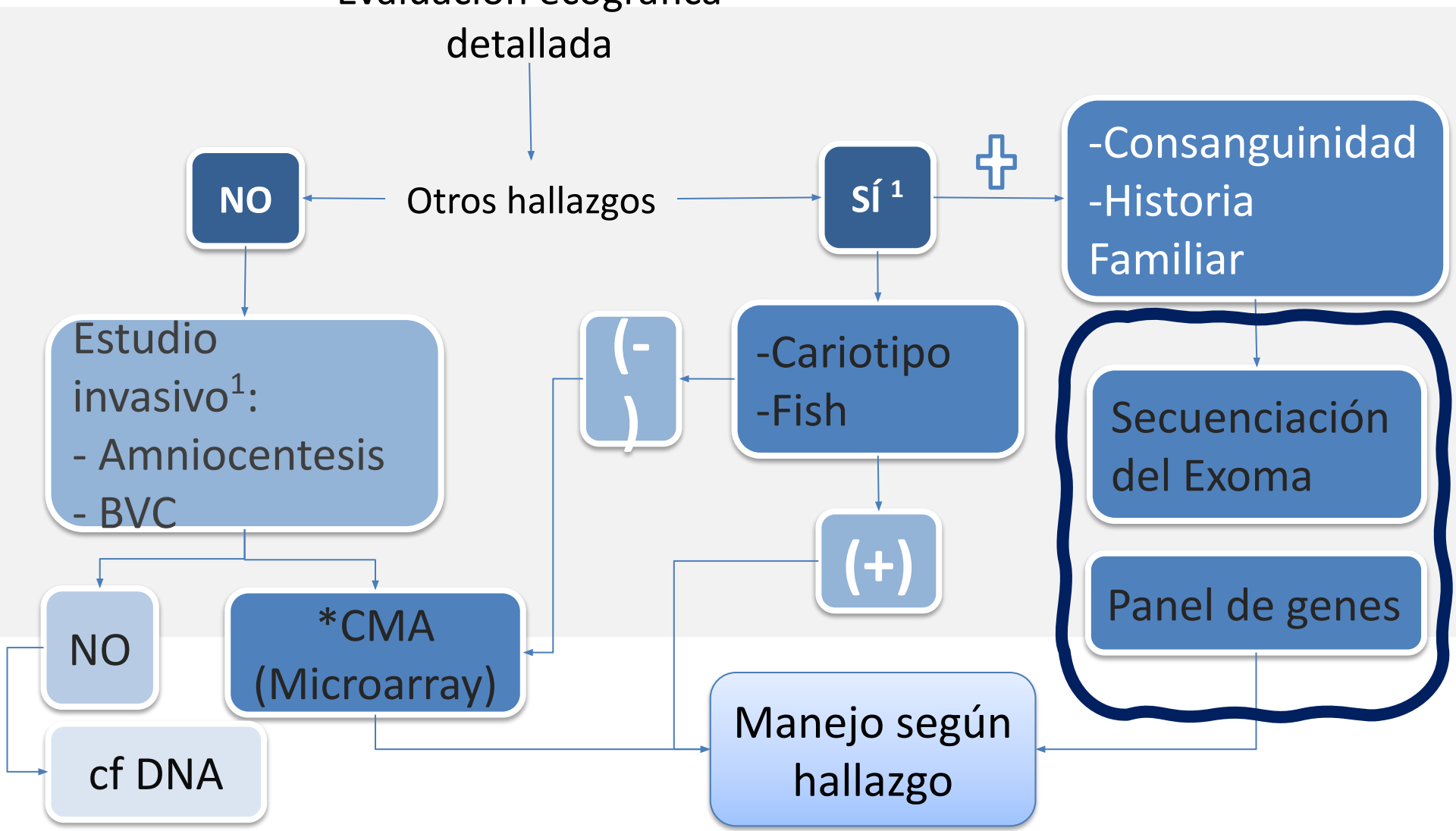
-Cariotipo
-Fish

(+)

Secuenciación
del Exoma

Panel de genes

Manejo según
hallazgo



SINDROME DE GOLDENHAR (OMIM # 164210)



Microsomía Craniofacial 1

Naturaleza heterogénea

Etiología:

- Mutación en gen SF3B2
- Expresión no balanceada de proteína BAPX1, HOXA2
- Localización: 11q13.1, 22q11.1-q11.21
- Herencia autosómica dominante/Esporádico

Prevalencia: 1 / 3000-5000 RN

Características:

- Asimetría facial aislada o grave Microsomía craneofacial bilateral
- Anomalías auriculares
- Hipoplasia mandibular, maxilar, malar
- MF cardiaca: TGV, Fallot, defectos septales
- Anomalías renales: agenesia renal unilateral, ectopia



Figure 2 Absent left radius.

Secuenciación del exoma



Fig. 130.2 Three-dimensional image demonstrating unilateral microphthalmia and ipsilateral cleft lip. (From Volpe P, Gentile M. Three-dimensional diagnosis of Goldenhar syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24[7]:798-800).

Brewer, F. R., & Harper, L. M. (2018). Goldenhar Syndrome. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*, 552–554.e1.

Ribeiro, B., Igreja, J., Gonçalves-Rocha, M., & Cadilhe, A. (2016). Goldenhar syndrome: a rare diagnosis with possible prenatal findings. *BMJ Case Reports*, bcr2016215258.

SINDROME FRYNS

OMIM #229850



Etiología: Varias.

- Microdeleciones de bandas cromosómicas: 15q26.2 y 8p23.1
- Herencia autosómica recesiva

Prevalencia: 1 / 14 000 nacimientos
(4-10% de pacientes con HDC)

Características

- Letal en periodo neonatal
- Hernia diafragmática congénita (75% unilateral) ... hipoplasia pulmonar
- Hipoplasia distal de extremidades
- Microftalmia, fisuras orofaciales
- Polihidramnios
- Anomalías cerebrales: Ventriculomegalia

Cariotipo: Normal

Microarray: diferencia SF de otras alteraciones cromosómicas

Secuenciación del exoma:
descarta patologías solapantes



SINDROME DE FRASER



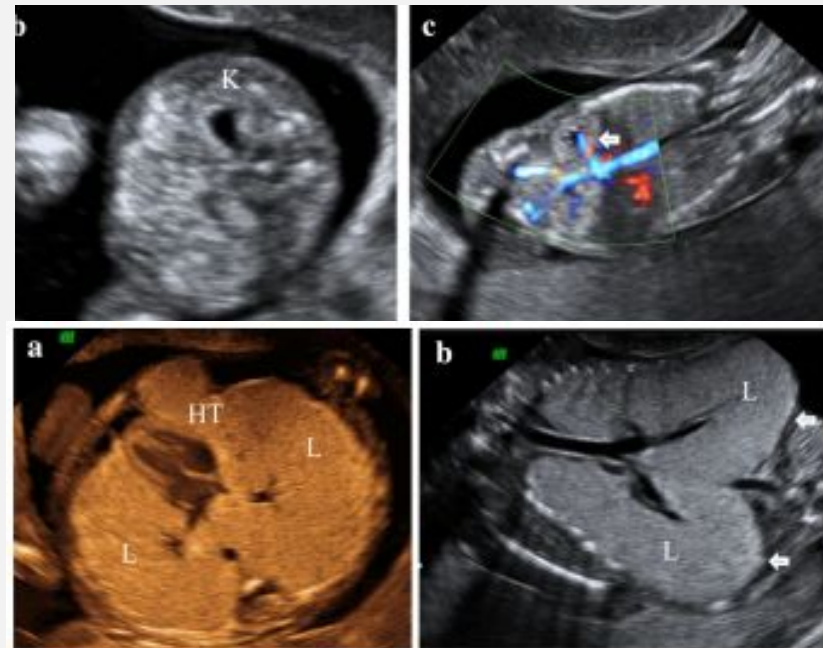
Etiología: heterogéneo

- Mutación en los genes FRAS1, FREM2, GRIP1
- Codifican proteínas de la matriz extracelular para adhesión entre membrana basal y tejido conectivo de capa dérmica
- Localización: 4q21.21, 13q13.3, 12q14.3
- Herencia autosómica recesiva

Prevalencia: <1 / 500 000

Características:

- Anoftalmía/microftalmia
- Alt. Tracto genito-urinario: agenesia renal, genitales ambiguos
- Sindactilia
- Anomalías craneofaciales: fisura labial/palatina, nariz bífida
- Atresia traqueal o laríngea



Secuenciación del exoma

Anophthalmia-esophageal-genital syndrome (AEG) # 206900



Microftalmia sindrómica tipo 3

Etiología:

- Mutación en gen SOX2: deleciones, nonsense, frameshift y missense substitutions
- **SOX2**: codifica el factor de transcripción SOX2, necesario para el desarrollo ocular, sistema nervioso, cresta genital e intestino anterior
- Localización: 3q26.33
- Herencia autosómica dominante

Prevalencia:

UK: 1/250 000

Características:

37-92%

- Anoftalmía o microftalmia

Causa un 4-20% de A/M

- **Atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica**

Microftalmia sindrómica tipo 5

OMIM #610125



Etiología:

- Mutación en el gen OTX2: nonsense, missense, deleciones
- **OTX2**: proteína que interactúa entre los microtúbulos y la actina. Rol en la migración y adhesión celular
- Localización: 14q22.3
- Herencia autosómica dominante

Prevalencia: <1 / 1 000 000

Características:

- Anoftalmía bilateral o microftalmia unilateral/bilateral
- Agenesia del cuerpo calloso
- Defectos en hipófisis (19-30%)

Causa un 2-8% de A/M





GRACIAS