

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Cleft faciales: Fisura LP-P: Anomalías genéticas asociadas

*Dra. Daniela Luna Seguel, Dr Juan Guillermo Rodríguez,
Dr. Sergio de la Fuente, Dra. Susana Aguilera, Dr.
Daniel Martin.*

Universidad de Chile.



Introducción

- En 1976, Paul Tessier publica una clasificación de los Cleft faciales. 0-15.
- **Línea Media:** 0 y 14.
- **Oblicuos:** 1,2,12 y 13.
- → Órbita: 3,4,5,9,10 y 11.
- **Laterales:** 6,7,8.

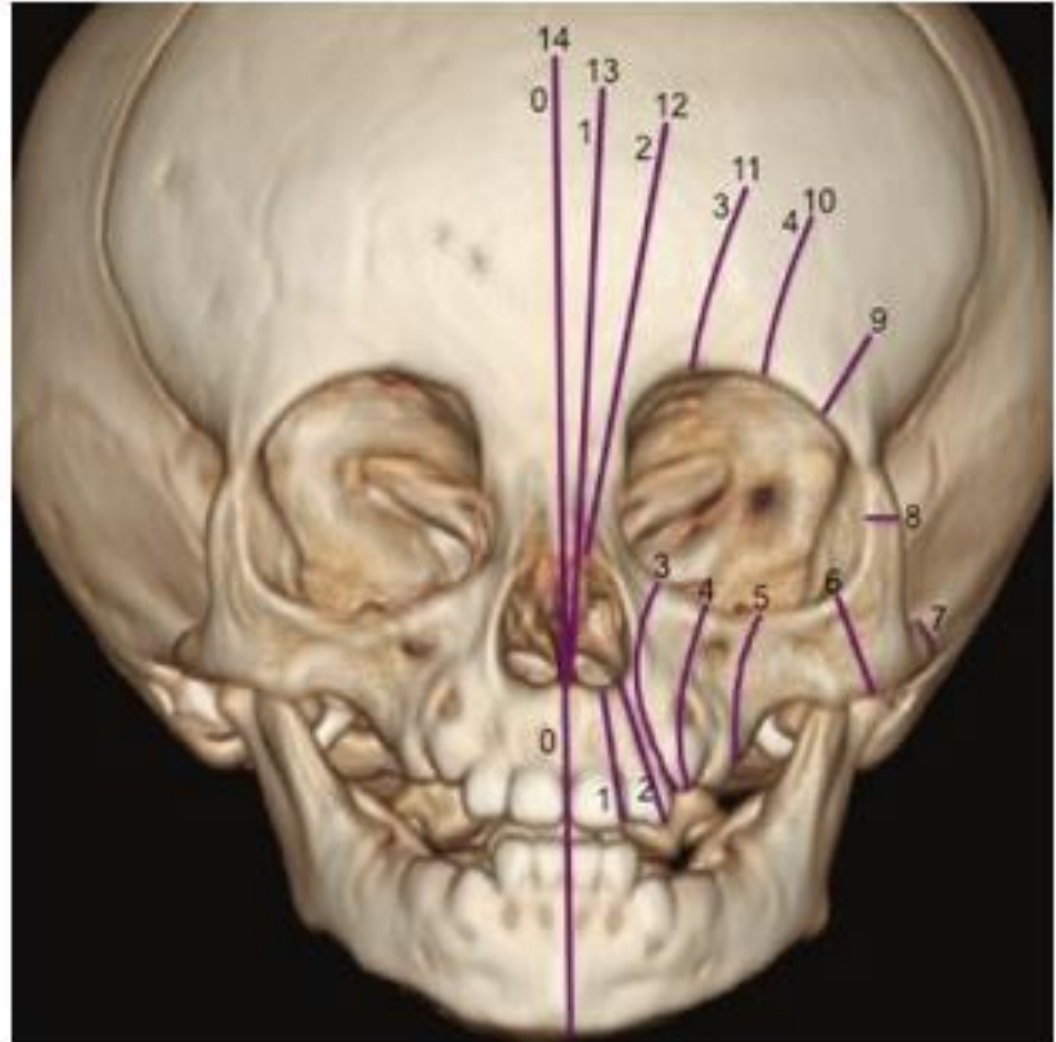


Fig. 2.4 Tessier lines of vertical clefting



Fisura LP-P

Introducción



Desarrollo embrionario temprano:

- → Labio: 4 semanas.
- → Fusión paladar 1ario: 4-6 semanas.
- → Paladar 2dario: 8-12 semanas.

- **Fisura labial:** falla de el proceso maxilar para fusionarse con el medial prominencia nasal.
- **Fisura palatina:** falla del proceso palatino para crecer y elevarse.

Introducción



- **El paladar hendido:** se origina en la úvula, causando la úvula bífida y progresa a lo largo de la línea media (involucra el paladar blando como el duro).
- **El labio y paladar hendido:** comienza en el labio y continúa posteriormente involucrando la cresta alveolar, el paladar duro y el paladar blando.

Introducción



- Fisura labial +/-palatina y fisura palatina son el defecto craniofacial más común.
- Las fisuras orofaciales se presentan en promedio en 1/700 RNV, incluyendo la fisura labial aislada, la fisura palatina aislada y la fisura labiopalatina uni o bilateral.
- Incidencia en Chile Fisura de paladar 0,7 por 1000 RN vivos y para la fisura de labio de 1,4 por 1000 RN vivos (ECLAMC).
- 77% aislados.
- Asociación con malformaciones, es mayor en la fisura labiopalatina que en la de labio aislada (25% versus 10%) y aun mayor con la fisura palatina aislada (46%).
- Parte de un Sd genético 7,3% (148 síndromes descritos).
- Las alteraciones cromosómicas son más frecuentes cuando hay malformaciones asociadas (18% versus 1,6%)

Introducción

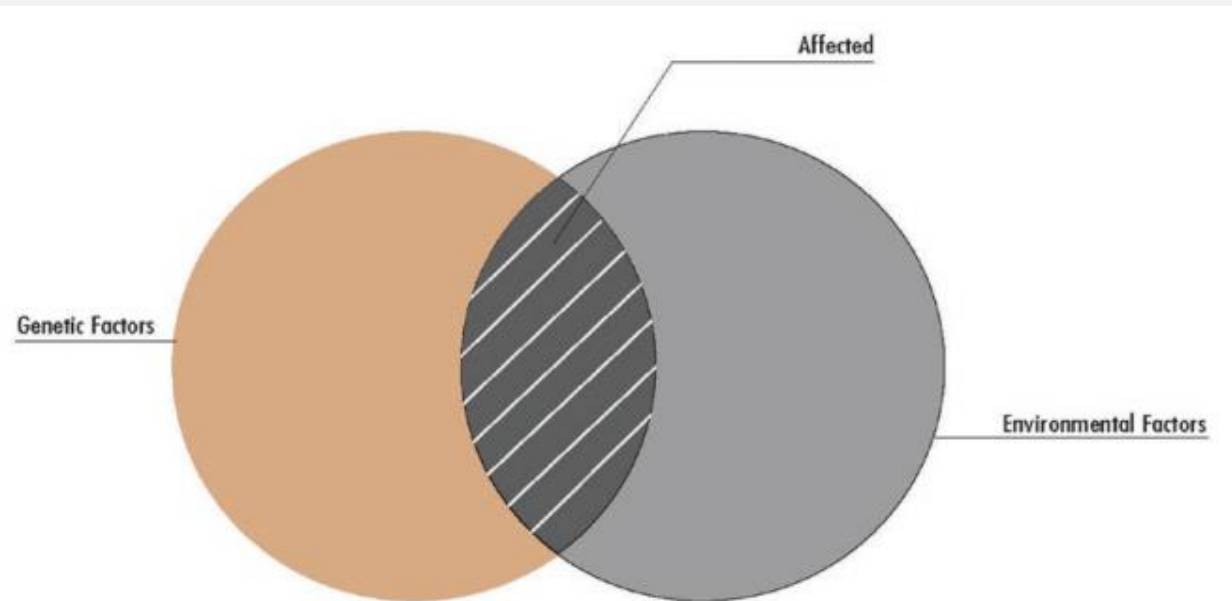


- Las fisuras orofaciales Aisladas 77% (sin malformaciones, ni síndromes asociados) se describen como MULTIFACTORIALES: participación de un factor genético poligénico (ya que hay un antecedente familiar en un 20 a 30% de los casos) y factores ambientales, dentro de los cuales se describen el tabaco materno, alcohol materno, teratógenos y menor edad de la madre.
- Defecto izquierdo el más frecuente.
- Fisura palatina más frecuente en mujeres.
- Labiopalatina más frecuente en hombres.

Etiología

Ambientales:

- Teratógenos: medicamentos anticonvulsivantes: fenitoína, ácido valproico y topiromato, antagonistas del ácido fólico como el MTX.
- Tabaco / OH.
- Déficit de ácido fólico.
- Corticoides.



Etiología



Genético:

- Cromosoma: 8q24, 10q25 y 17q22.
- → Genes: MSX1, TGFB3, TGFA.
- → MTHFR, TGFB3, RAR, TBX22 → Xp21.1

- Cromosoma: 6p24 (OFC1), 2p13 (OFC2), 19q13.2 (OFC3) y 4q (OFC4).
→ OFC8, OFC9 (13q33.1-q34)
- → OFC10 por mutación SUMO1 en 2q33.1.

Etiología



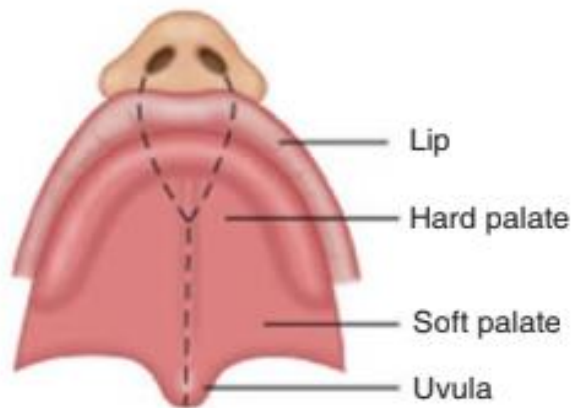
- Anomalías cromosómicas:
 - →41% T13, 7% T18.
- Anomalías estructurales asociadas:
 - 10% unilaterales.
 - 25% bilaterales.
 - 100% línea media.

Embriología

- 5 procesos en embriogénesis:
- 2 mandibulares, 2 maxilares y 1 frontonasal.
- Y 2 fosas nasales en la prominencia frontonasal.



Fig. 2.1 Drawing in an anterior oblique view of the late fetal face showing the contributions of the various facial processes. *Green* indicates the frontonasal process; *yellow*, the lateral nasal processes; *purple*, the medial nasal processes; *orange*, the maxillary processes; and *blue*, the mandibular processes (Courtesy of Som and Naidich, *AJNR*, 2014 [4])



Normal



Unilateral cleft lip



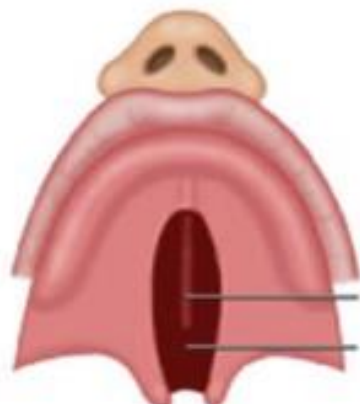
Bilateral cleft lip



Cleft uvula



Unilateral cleft palate



Bilateral cleft palate

Nasal septum
Nasal cavity



CERPO



Unilateral cleft lip and anterior palate



Unilateral cleft lip and full palate



Bilateral cleft lip and anterior palate



Bilateral cleft lip and full palate

Recurrencia

Table 2.1 Recurrence risk of oral clefts in percent [15]

Relative	CL	CL/P	CP
Sib	2.5	3.9	3.3
Half sib	1.0	0.5	1.0
Parent	2.5	2.5	2.1
Offspring	3.5	4.1	4.2
Niece/nephew	0.9	0.8	1.1
Aunt/uncle	0.6	1.1	0.6
First cousin	0.3	0.5	0.4

Detección



US 2D Sensibilidad:

- Fisura palatina aislada: 0-1,4%.
- Fisura labio: 25%, labiopalatina: 22%.

US 3D:

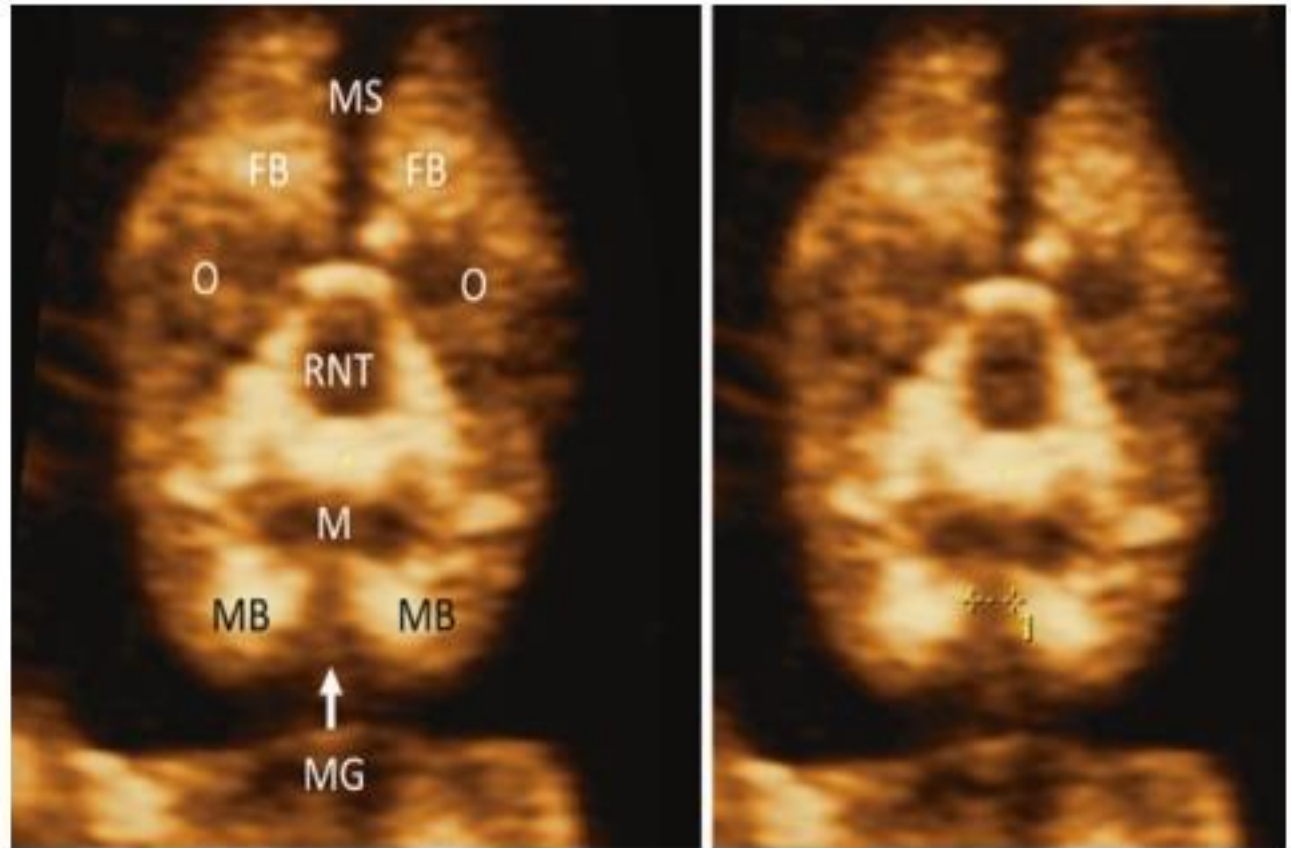
- Aumenta la detección del 22% → 89%.

RNM:

- VPP 96% y VPN: 80% para fisuras palatinas aisladas.

Ecografía 11-14 semanas

Fig. 3.3 *Left panel*, coronal view of the fetal face in the first trimester. The facial structures that are clearly visualized at this gestational age are *MS* metopic suture, *FB* frontal bone, *O* orbit, *RNT* retranasal triangle (alveolar ridge and frontal processes of the maxilla with the nasal bones on the top, see also Fig. 3.4), *M* mouth, *MB* mandibular bone, *MG* mandibular gap. *Right panel*, calipers delineating the mandibular gap



Ecografía 11-14 semanas

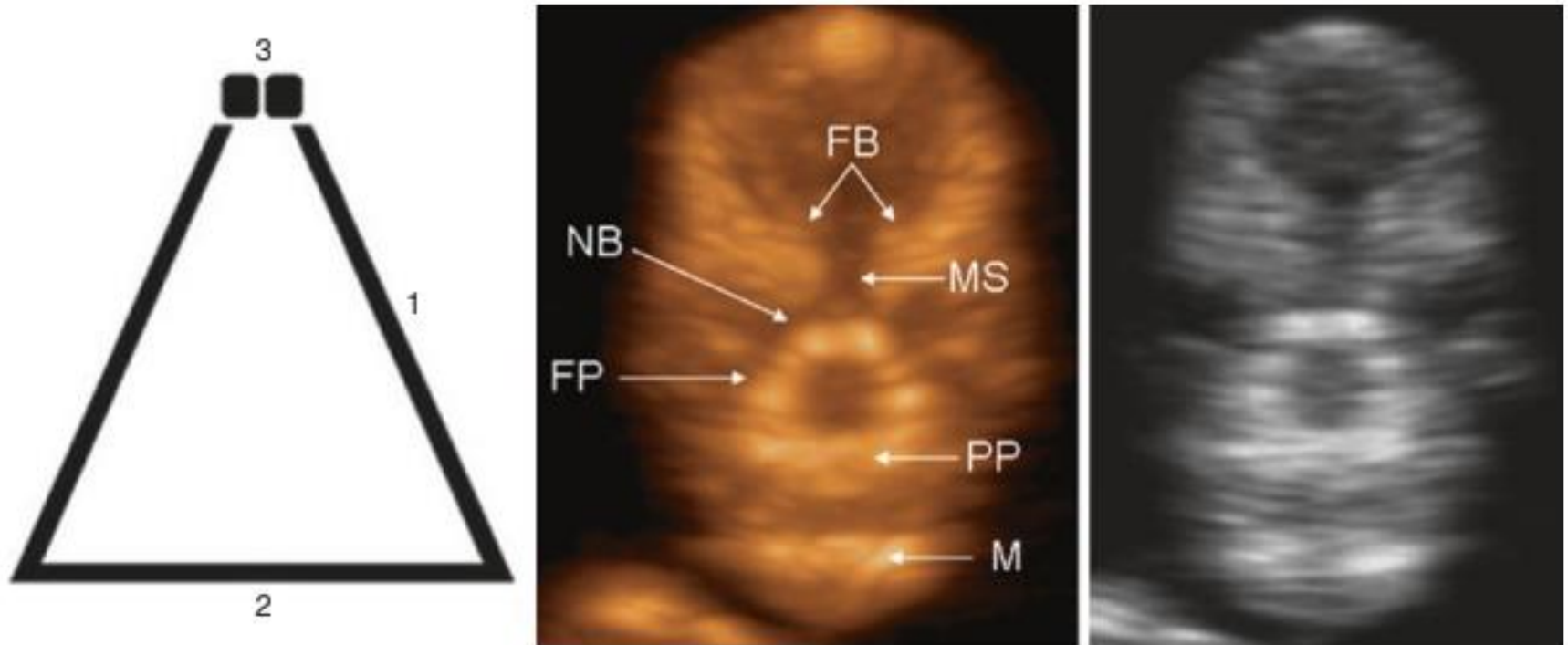


Fig. 3.4 Retronasal triangle. *Left panel*, drawing of the retronasal triangle. *1* frontal process of the maxilla, *2* alveolar ridge (primary palate), *3* nasal bones. *Middle and right panels*, coronal ultrasound view of the face in a first

trimester fetus. *FB* frontal bones, *MS* metopic suture, *NB* nasal bones, *FP* frontal process of the maxilla, *PP* primary palate, *M* mandibular bone

Ecografía 11-14 semanas

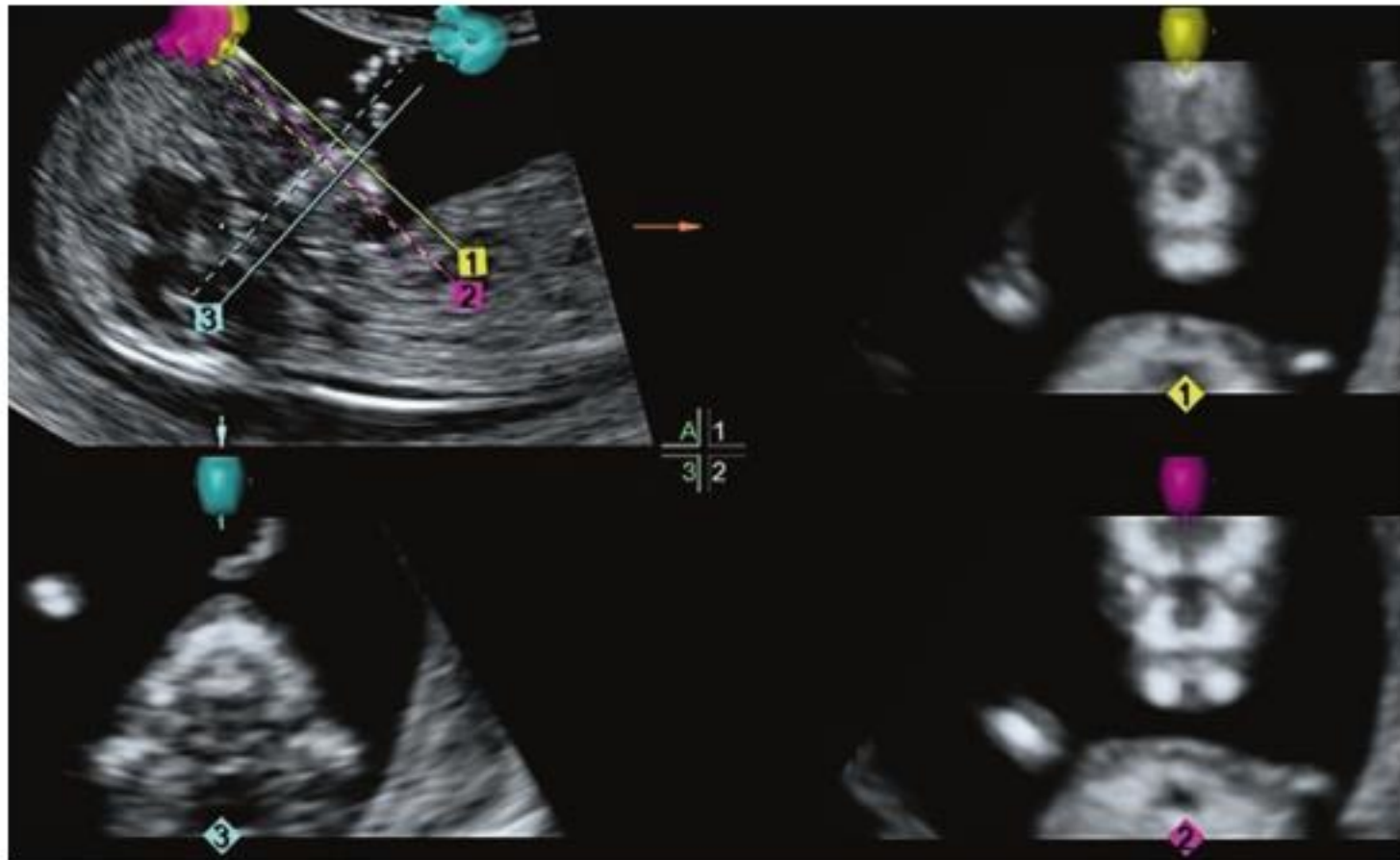
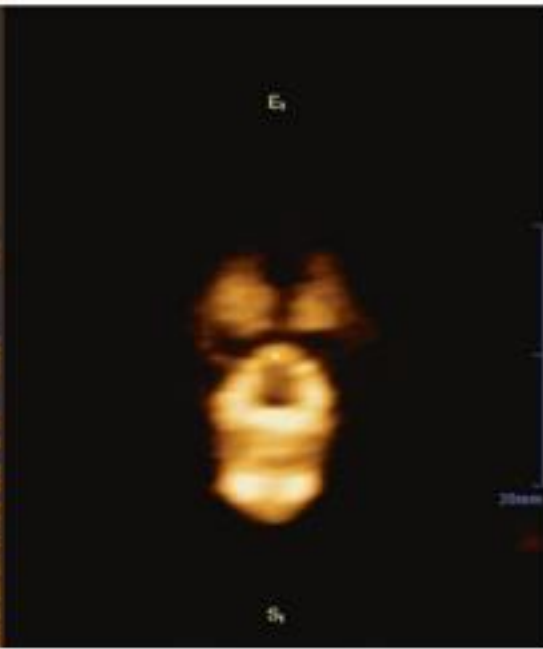
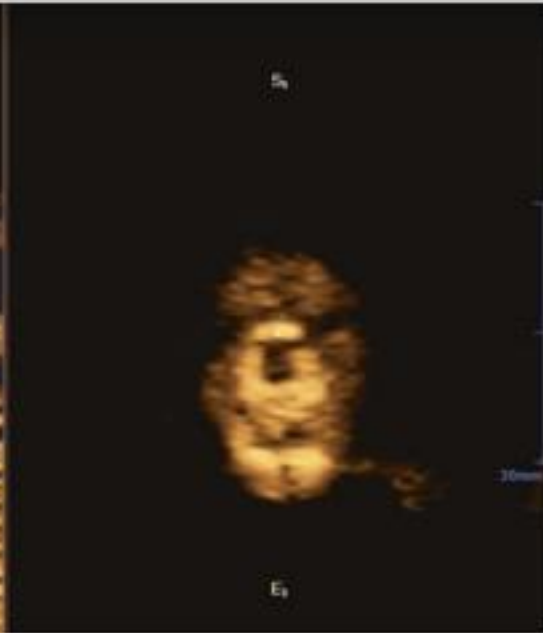


Fig. 3.6 OmniView™ software. Using a reference plane (in this case, the sagittal plane), the operator can manually draw up to three observational lines, which generates the

corresponding orthogonal planes that are simultaneously displayed in the other panels

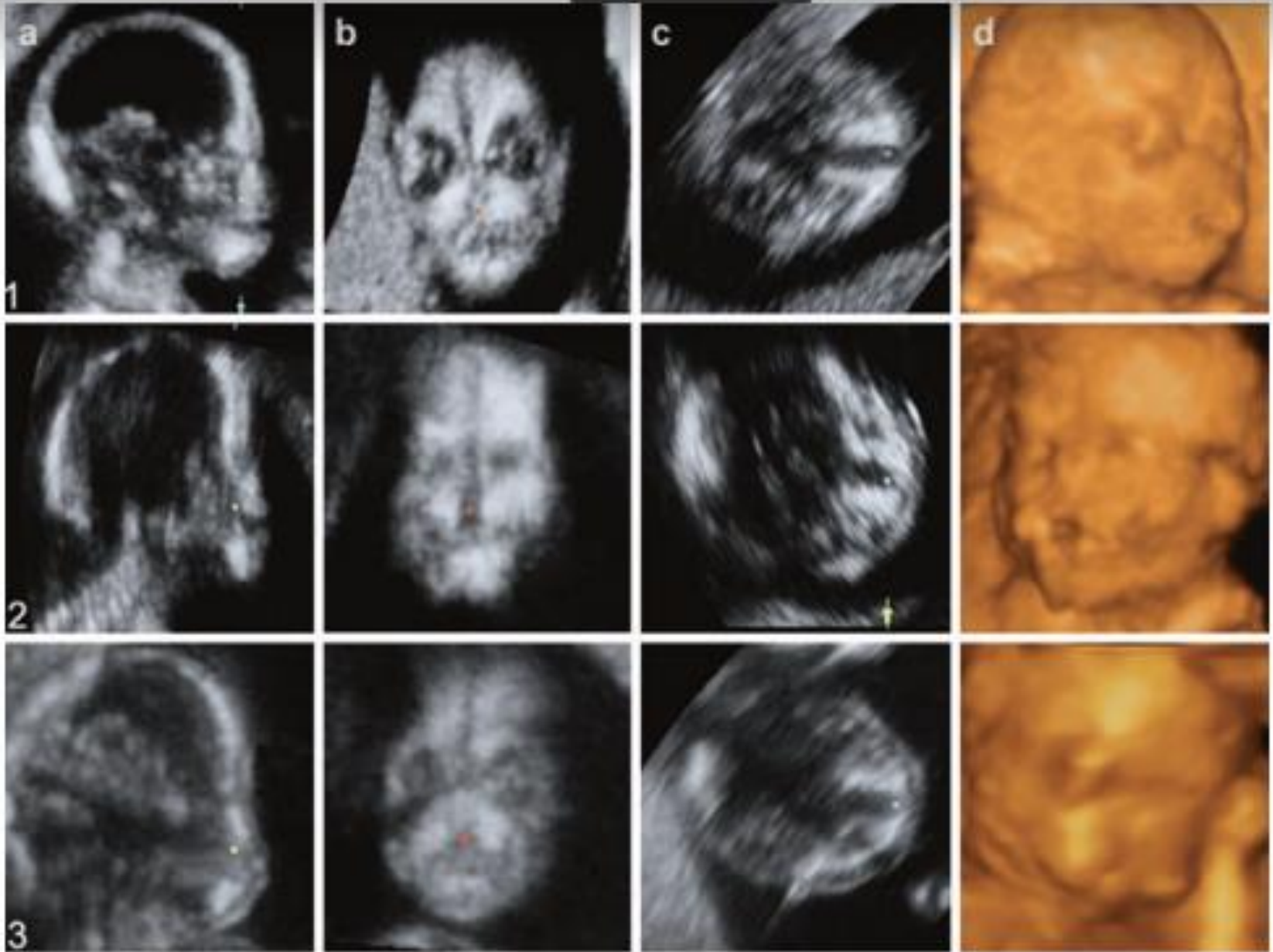


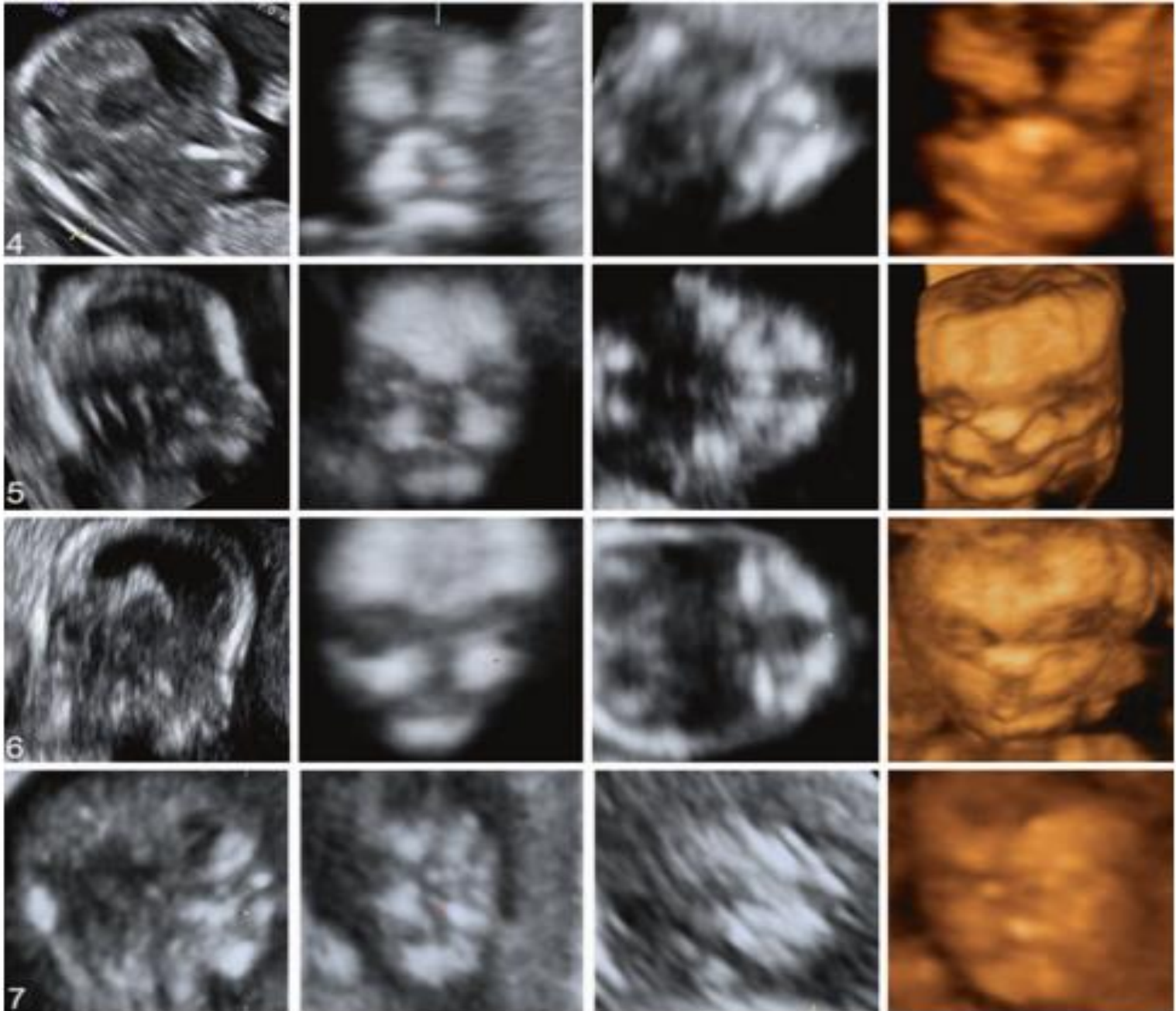
CERPO

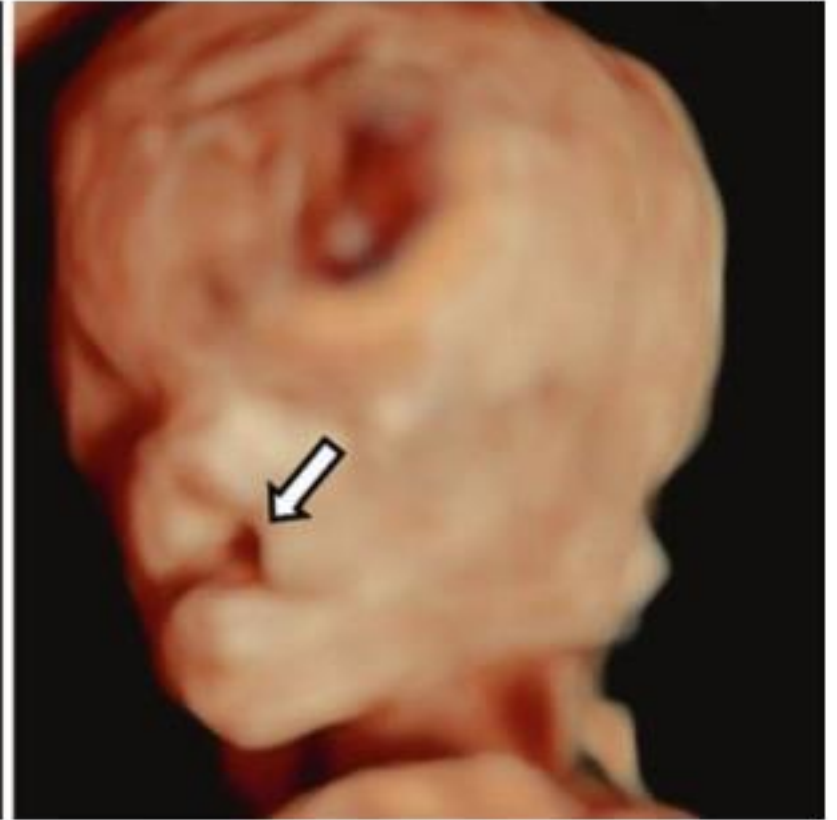
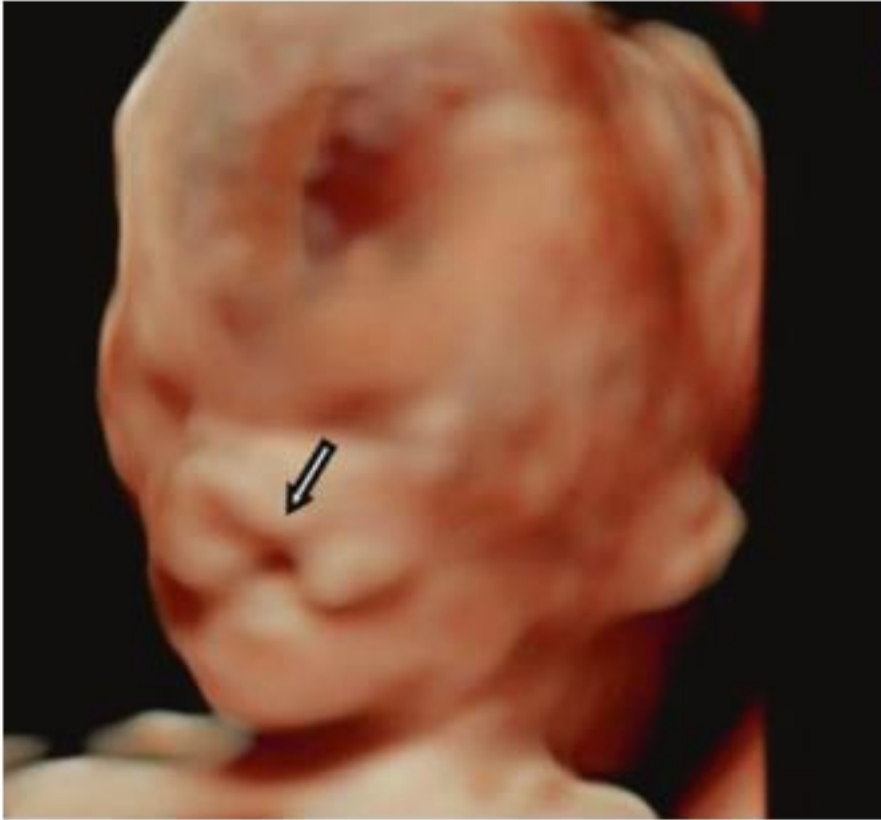




RPO







Etiología / Anomalías cromosómicas



T13:

- 1/16000 RNV. 80% de las causas relacionadas a edad materna. 20% translocación → robertsoniana.
- **Características:** discapacidad intelectual severa, dismorfismos, fisula labio/palatina (ocasionalmente línea media) o palatina.
- Anoftalmia, microftalmia, holoprosencefalia, anomalías cardíacas, malf genitales y polidactilia postaxial. 5-10% sobrevive al año.



Etiología / Anomalías cromosómicas

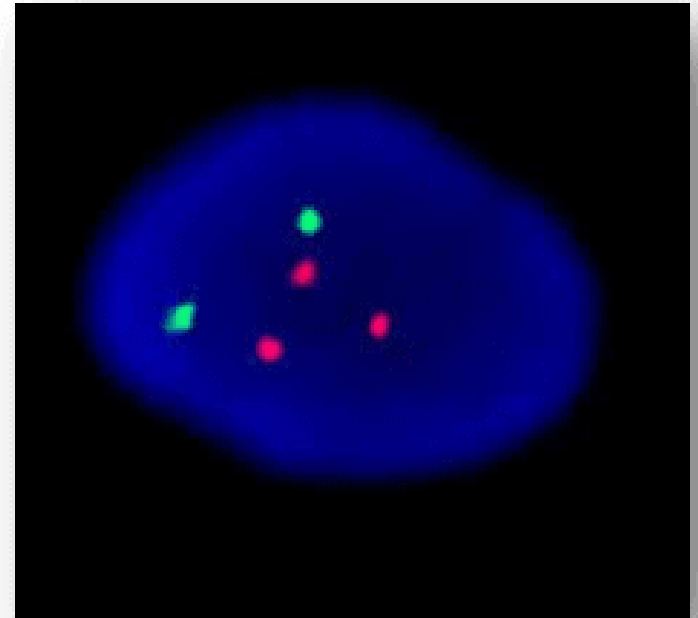
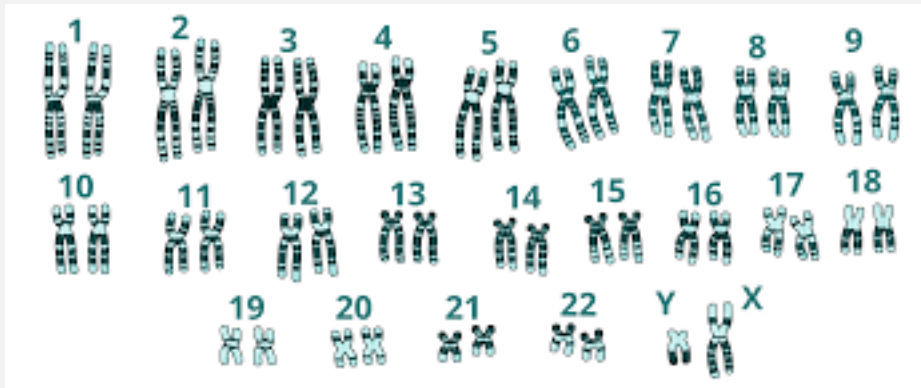


T18:

- 1/5000 RNV. Riesgo aumenta con la edad materna. 85% de los casos no sobrevive a término. Ocurre de novo.
- **Características:** RCF, discapacidad intelectual, dedos superpuestos, fisura labiopalatina o palatina, pie en mecedora.
- 5-10% viven más de un año.



- Cariograma / FISH



Sd Microdeleciones / Microduplicaciones

Delección 4p: Sd de Wolf-Hirschhorn.

- 1/50000 RNV.
- **Características:** Retraso en el desarrollo y en el crecimiento, rasgos faciales: “casco de guerrero griego”, microcefalia, coloboma, escoliosis y cifosis, pie zambo, malformaciones cardíacas y genitales, fisula labiopalatina o palatina.



Sd Microdelecciones / Microduplicaciones



- Deleción: 22q11.2. 1/4000 RNV.
- Al menos 30 genes en esta región, la mayoría de los fenotipos del Sd es por haploinsuficiencia del gen TBX1.
- **Características:** talla baja, pérdida auditiva, nariz cuadrada, retrognatia, cardiopatía estructural conotruncal, polidactilia, pie bot, microcefalia, defectos del tubo neural, inmunodeficiencia, aplasia / hipoplasia timo, hipocalcemia, hipo/hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, trastorno bilopar y eqz.
- Anomalías del paladar: (70%) Insuficiencia Velofaríngea, Úvula bífida, fisula labiopalatina o palatina, paladar hendido submucoso.



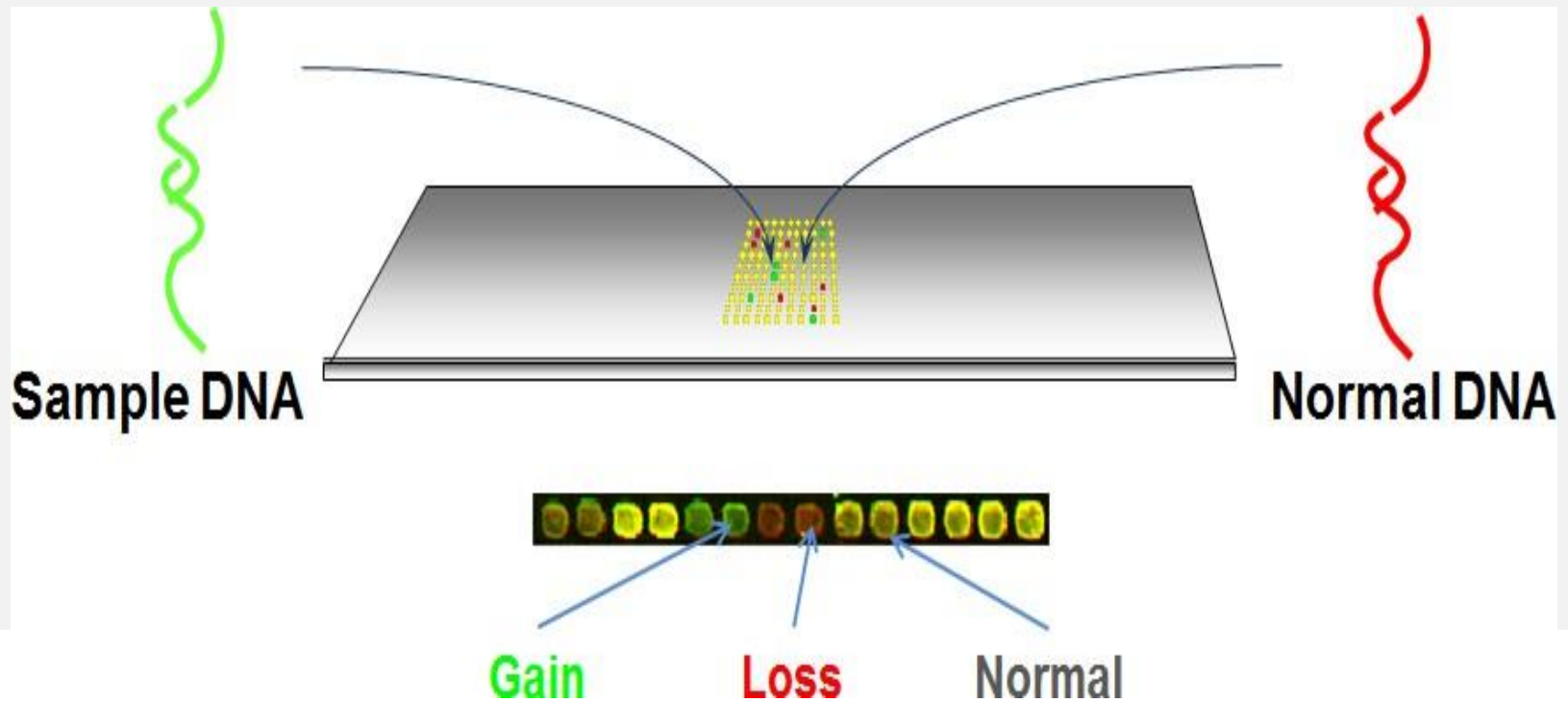


Sd Microdeleciones / Microduplicaciones



- **Delección 1q43-q44:** RCF y talla baja, discapacidad intelectual (moderada a severa), microcefalia, frente prominente, nariz ancha, agenesia cuerpo calloso, fisura LP-P.
- **Microdelección 3q29:** discapacidad intelectual leve a moderada, autismo, marcha atáxica, microcefalia, cara estrecha, puente nasal alto, filtrum corto, fisura labiopalatina o palatina, riñón en herradura, hipospadias, laxitud de ligamentos.

- Array / FISH / MLPA.



Sd. Mendelianos



Autosómicos Dominantes:

Sd. Van der Woude: 1/35000-100000.

- Mutaciones en IRF6.
- **Características:** fosas en el labio inferior (80%), hipodoncia, Fisura LP-P, úvula hendida. IQ normal.

Sd. De Stickler: 5 tipos: I, II y III AD. IV y V AR.

Mutaciones genéticas: COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1 y COL9A2.

- **Características:** facie plana, miopía, desprendimiento de retina, cataratas, displasia espondiloepifisiaria, fisura LP-P, hipoacusia conductiva o neurosensorial, talipes equinovaro, hiperlaxitud.





Sd Mendelianos



Sd. Treacher Collins: 1/50000.

- Mutaciones en el TCOF1 (78-93%) y en los genes POLR1D y POLR1C.
- **Características:** hipoplasia mandibular, malar, fisura PALATINA con o sin fisura de labio, hipoplasia cigomático, coloboma, ausencia total o parcial de pestañas, anomalías de auricular o canal externo, estenosis o atresia de coanas, hipoacusia conductiva.



Sd. Mendelianos

- **Sd de ectrodactilia-displasia ectodérmica-paladar hendido:**
- Mutaciones en TP63.
- **Características:** 2/3 con fisura LP-P, hipoplasia malar y maxilar, surco nasolabial corto, anquiloblefaron, displasia laberíntica y defecto de extremidades: sindactilia, camptodactilia y ectrodactilia (85% de los casos). Displasia ectodérmica; cabello escaso ondulado, erosiones de la piel, cambio de uñas y dientes, disminución de sudoración, pezones hipoplásicos.
- Anomalías G-U: megauréter, duplicación sistema colector, reflujo vesicoureteral, ureterocele, displasia /agenesia renal, divertículos de vejiga.



Sd. Mendelianos



Síndrome Crouzon:

variantes en gen FGFR2 en 10q25-q26.

Características: Disostosis craneofacial congénita, Craneosinostosis → dolicocefalia, braquicefalia o múltiples, Exoftalmos, hipertelorismo, estrabismo, Hipoplasia maxilar superior, Prognatismo, Fisura de paladar duro y/o blando, Anomalías dentales.



Sd. Mendelianos

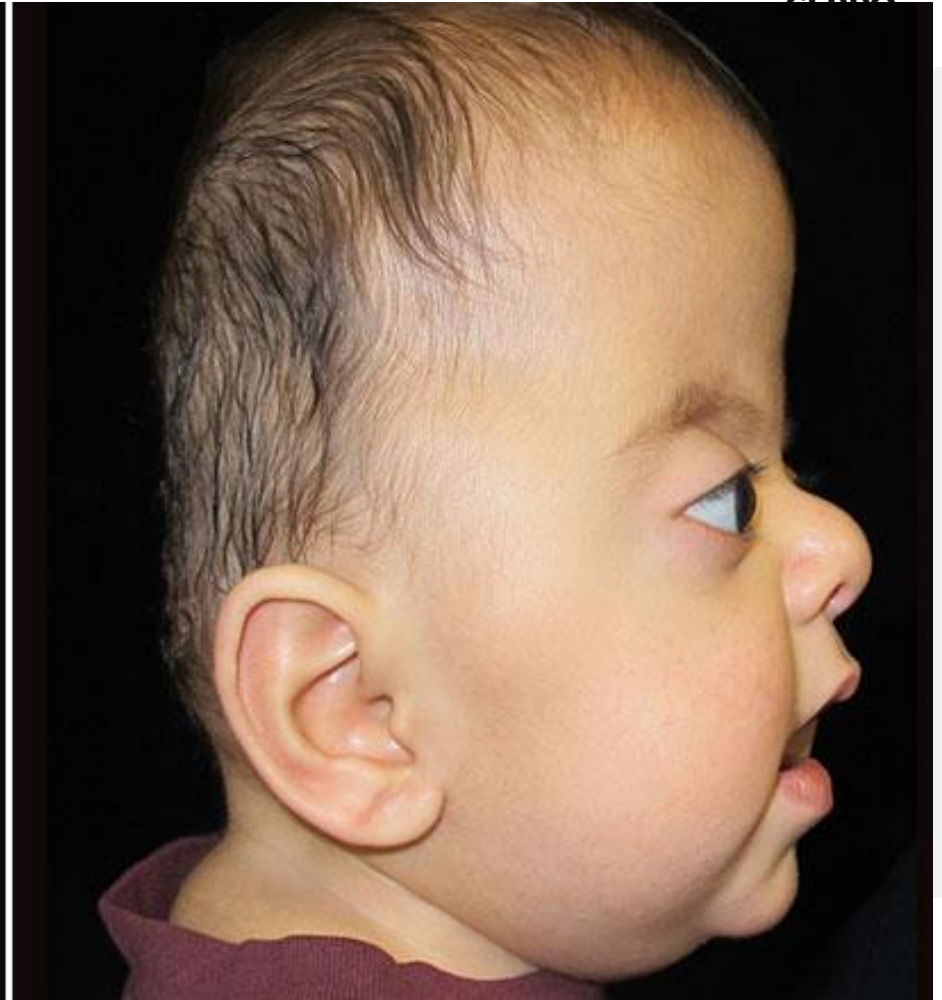


Síndrome Apert:

- Variantes en gen FGFR2 en 10q25-q26
- **Características:** Acrocefalosindactilia ▪ Craneosinostosis → braquicefalia, turribraquicefalia.
- Hipoplasia del tercio medio facial con hipoplasia maxilar ▪ Estrabismo, hipertelorismo, proptosis.
- Puente nasal hundido y septo nasal desviado
- Erupción retrasada, impactación, apiñamiento dental, inflamación gingival gruesa y ausencia de dientes.
- Malformaciones en las extremidades: Tejido blando, sindactilia manos y pies, acortamiento ocasional rizomélico, anquilosis de codos
- Fisura de paladar duro o blando++
- DI moderado-grave y retraso variable en el desarrollo (>50%).



CERD



Sd. Mendelianos



Autosómicos recesivos:

Smith-Lemli-Opitz:

- Mutaciones en el gen DHCR7 (metabolismo colesterol)
- **Características:** dismorfia facial, fisura LP-P, talla baja, micrognatia, polidactilia, sindactilia, hipospadia, criptorquidia, micropene, escroto hipoplásico o bífido, microuretra, obstrucción ureteropélvica → hidronefrosis, displasia / agenesia renal. Anomalías cardíacas.

Sd. Fryns: no se ha identificado el gen.

- **Características:** hipertelorismo, nariz ancha, puente nasal plano y ancho, micrognatia, boca grande, malformación en pabellón auricular, fisura LP-P, HDC, eventración / hipoplasia / agenesia. Córneas tubias, microftalmia, quistes corticales, displasia renal, hipoplasia digital. Anomalías cardíacas.



CERPO



Clinical features of Smith-Lemli-Opitz syndrome

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2011 Cambridge University Press



Ligados al cromosoma X



Sd Opitz G/ BBB:

- Mutaciones del gen MID1.
- **Características:** frente prominente, hipertelorismo, punete nasal ancho y plano, fosas nasales antevertiad, fisura LP-P, úvula bífida, fisura lingual, traqueomalacia, agenesia o hipoplasia del cuerpo caloso, discapacidad intelectual (2/3).

Sd. Oral Facial Digital tipo 1:

- **Características:** lengua lobulada con hamartomas o lipomas, fisula LP-P, labio superior hendido, frénulas gingivales, braquidactilia, polidactilia pre y postaxial, sindactilia, clinodactilia, hipertelorismo, telecanto, micrognatia, hipoplasia ala nasal, agenesia CP, dandy walker. Discapacidad intelectual 50%.
- 100% letal en hombres.

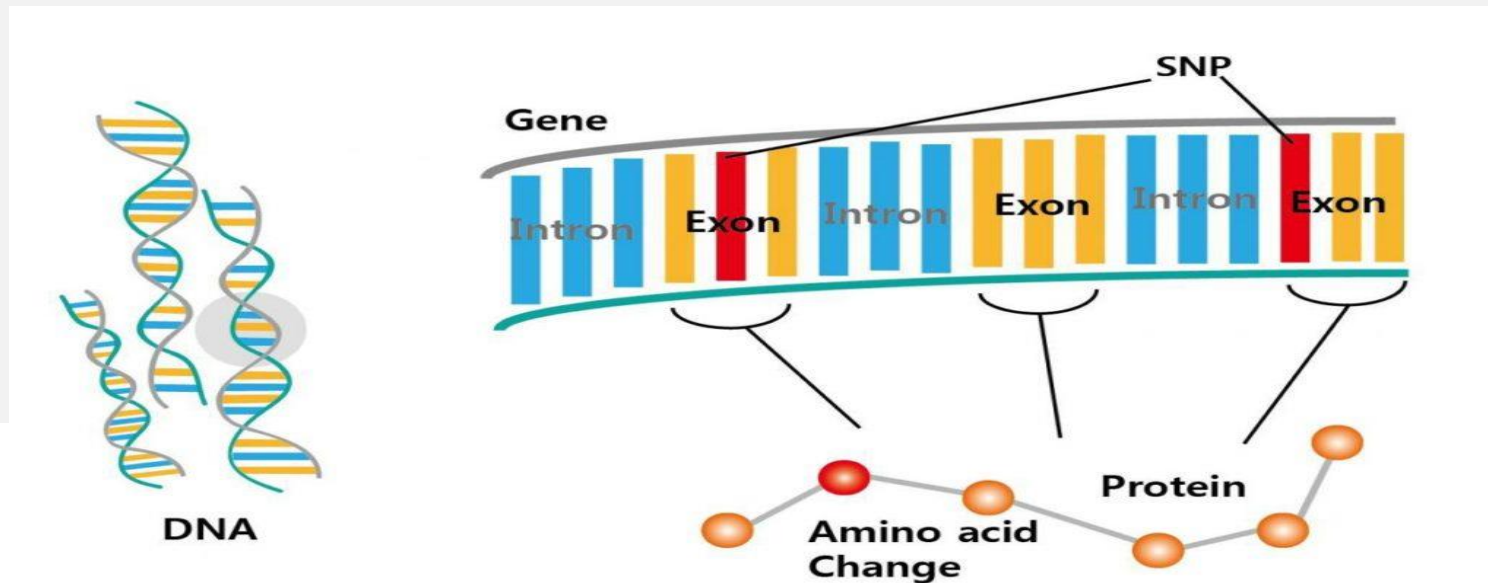


Figure 1. Patient nine months old with hypertelorism, bilateral cleft lip and palate and preserved IQ. Was evaluated by neurosurgery for presenting indurated palate encephalocele protruding through the oral cavity, treated with titanium mesh plasty. A chromosomal study was performed resulting normal 46XY chromosome.

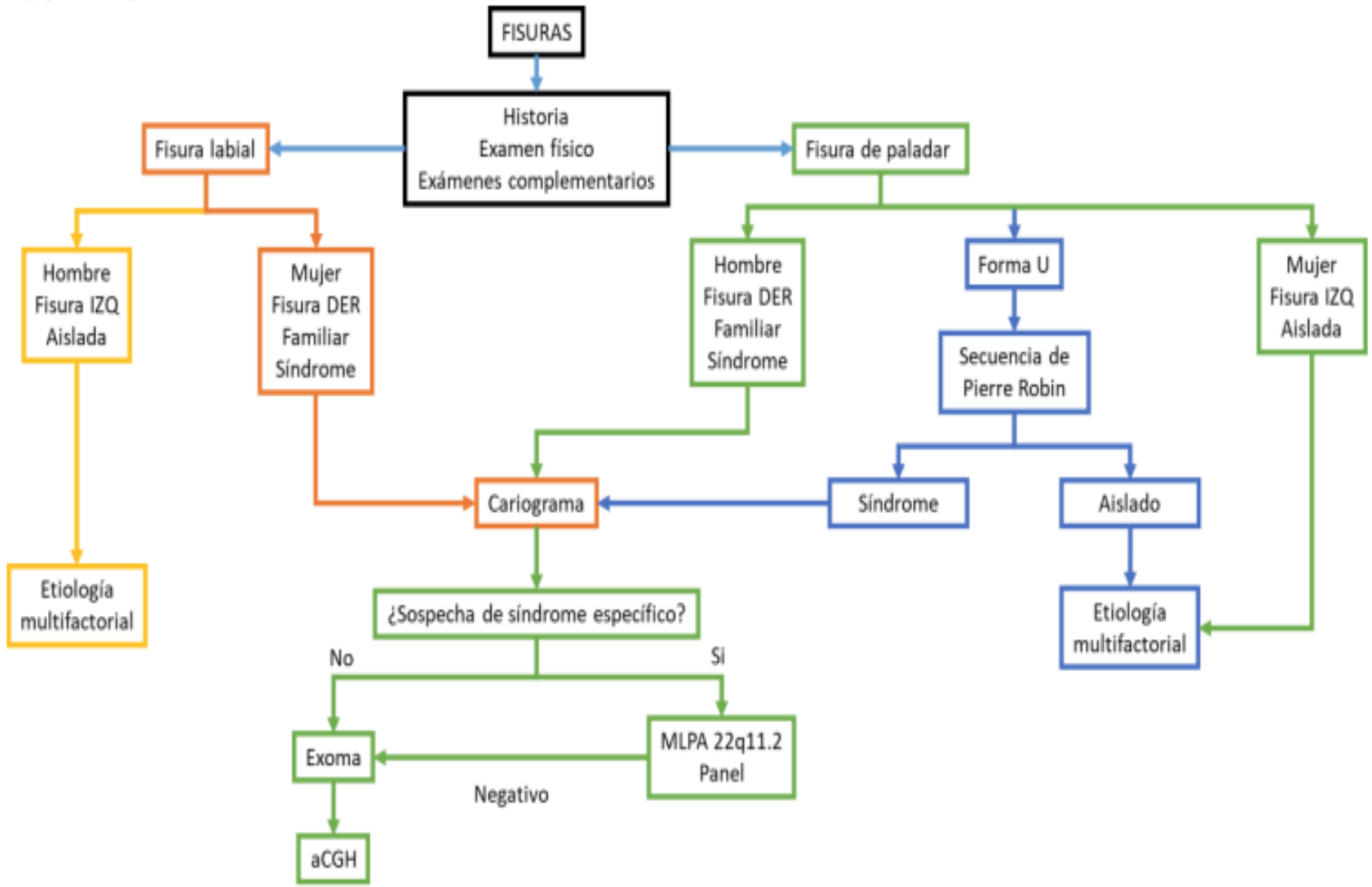


Paneles / exoma.

- Panel de craneosinostosis: Treacher collins, crouzon, apert, cleidocraneal.
- Exoma detecta variantes en el 10% de las FLP no sindrómicas.



ALGORITMO



GES



Garantías

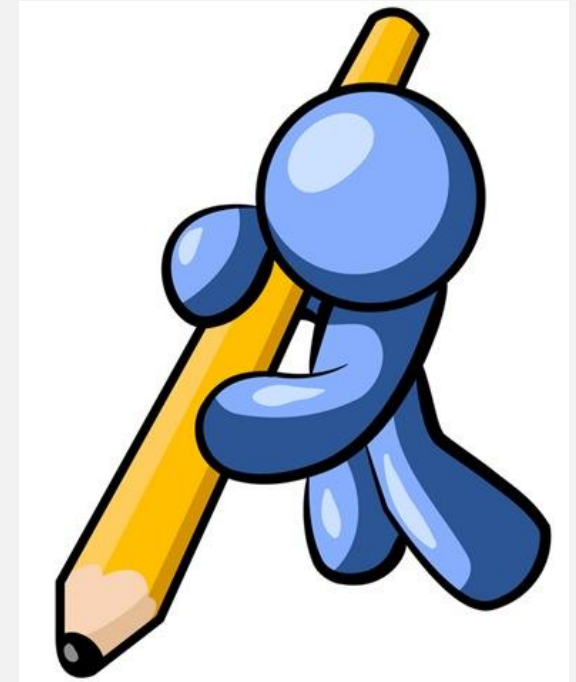


- Sospecha prenatal y confirmación.
- Alimentación.
- OTRL, impedanciometría y potenciales evocados, KNT.
- Cirugía 1aria y audífonos.
- Fonoaudiología y Psicología.
- Odontología y ortodoncia.
- Cirugía 2daria: rinoplastía /timpanoplastía / rinoseptoplastía
- Escuela de lenguaje.
- Rehabilitación / uso de prótesis.

Conclusiones



- La mayoría aislada → izquierda.
- Multifactorial: Genética / ambiental.
- Realizar screening en ecografía 11-14 semanas.
- Examen ecográfico acusioso buscando anomalías.
- Consejo Genético para encausar estudio.
- Pronóstico depende de Sd o anomalía asociada.
- Manejo multidisciplinario.
- Garantía GES.



CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Cleft faciales: Fisura LP-P: Anomalías genéticas asociadas

Dra. Daniela Luna Seguel.

Residente MMF.

Universidad de Chile.