



REPORTE DE CASO

DIAGNÓSTICO PRENATAL DEL SÍNDROME ELLIS VAN CREVELD: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Prenatal diagnosis of Ellis-van Creveld syndrome: case report and literature review

Tamara Estrada T*, Jorge Hernán Montoya V, M.D.***, Hernán Cortés-Yepes, M.D.***

Recibido: septiembre 29/10 – Aceptado: agosto 17/11

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Ellis van Creveld (EVC) es una entidad rara que se caracteriza por extremidades cortas, polidactilia y defectos cardíacos, que puede ser detectada prenatalmente por medio de ultrasonido. Se analiza un caso con el objetivo de discutir sus características, los posibles diagnósticos diferenciales y el pronóstico.

Materiales y métodos: este artículo presenta un caso de diagnóstico prenatal de EVC por medio de ultrasonido, que se confirmó luego del nacimiento. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline vía PubMed en donde se encontraron 579 artículos, de los cuales se revisaron 15 debido a su pertinencia y actualidad.

Conclusiones: el síndrome EVC es una condición susceptible de diagnóstico prenatal. Se debe sospechar en caso de mesomelia, polidactilia y defectos cardíacos. El pronóstico depende principalmente del tipo de malformación cardíaca.

Palabras clave: Ellis van Creveld, displasia condroectodérmica, malformación cardíaca, polidactilia.

SUMMARY

Introduction: Ellis van Creveld (EVC) syndrome is a rare genetic disorder which is characterized by a person having short limbs, polydactyly and heart defects; it can be detected prenatally by ultrasound. A case is presented here so that its characteristics, possible differential diagnoses and prognosis can be discussed.

Materials and methods: this article presents a case of prenatal diagnosis of EVC by ultrasound which was confirmed shortly after birth. A bibliographic search was made of the Medline via PubMed database; 15 of the 579 articles which were found were reviewed due to their pertinence and topicality.

Conclusions: EVC syndrome is a condition which is susceptible to prenatal diagnosis. It should be suspected in cases of mesomelia, polydactyly and cardiac defects. Prognosis mainly depends on the type of cardiac malformation.

Key words: Ellis-van Creveld, ectodermal chondrodysplasia, cardiac malformation, polydactyly.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el ultrasonido fetal permite diagnosticar múltiples síndromes genéticos, los cuales pueden confirmarse con pruebas moleculares o estudios citogenéticos previos al nacimiento del paciente.¹ Las displasias esqueléticas son

* Residente Radiología, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín (Colombia).

** Especialista en Genética Humana, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín (Colombia).

*** Especialista medicina materno fetal. Docente Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín (Colombia). Correo electrónico: hcortes@medicina.udea.edu.co

una de las entidades que pueden ser detectadas por ultrasonido desde el período prenatal,² lo que permite una aproximación al diagnóstico definitivo. Se presenta un caso de síndrome de Ellis van Creveld, diagnóstico que fue considerado prenatalmente por la detección de huesos largos cortos y una malformación cardíaca compleja, con el objetivo de discutir sus características, los posibles diagnósticos diferenciales y el pronóstico.

REPORTE DE CASO

Paciente de 26 años, secundigestante, que consulta al Hospital Universitario San Vicente en la ciudad de Medellín (Colombia), institución de referencia regional que atiende pacientes del régimen contributivo y subsidiado del régimen de seguridad social. La paciente fue remitida del municipio de Sampedra (Córdoba), población ubicada en la región Caribe de Colombia, a la semana 38 de gestación para ecocardiografía fetal por anomalía cardíaca compleja durante una ecografía gestacional de rutina. El primer hijo de la mujer presenta talla baja y polidactilia en las cuatro extremidades.

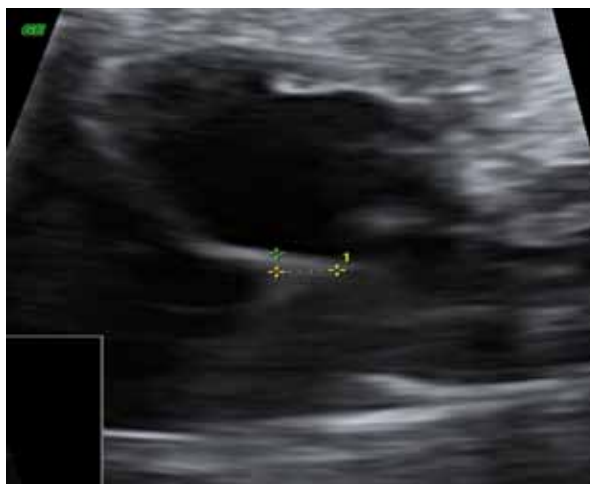
El estudio realizado en nuestra institución demostró un feto único, con edad gestacional por biometría 36+2, acortamiento proximal y distal de las cuatro extremidades, aumento de la relación cardioráquica por presencia de tórax estrecho, y anomalía cardíaca compleja, compatible con canal aurículoventricular incompleto no compensado, dado por: ventrículo izquierdo hipoplásico, comunicación interventricular (**figura 1**), pérdida del *off-set* valvular (**figura 2**), e hipoplasia aórtica. No se evidenciaron otras anomalías. Se presentó el caso en la junta de diagnóstico prenatal, en donde el servicio de genética considera el diagnóstico presuntivo de displasia condroectodérmica (síndrome de Ellis van Creveld).

La paciente inicia trabajo de parto espontáneo, y se atiende parto vaginal de un recién nacido de género masculino, con peso y talla adecuada para la edad gestacional. Además de los hallazgos encontrados en el ultrasonido antenatal, se hizo

Figura 1. Comunicación interventricular.



Figura 2. Pérdida del *off-set* vascular.



evidente la presencia de hipoplasia ungueal, dientes en proceso de erupción (**figura 3**), polidactilia posaxial en las cuatro extremidades (**figura 4**) y pene incluido (**figura 5**).

Las radiografías de tórax, abdomen y de huesos largos realizadas en el período posnatal, confirmaron el acortamiento mesomélico y rizomélico de las cuatro extremidades, polidactilia posaxial (**figuras 6 y 7**) y disminución del tamaño de la caja torácica (**figura 8**), además la ecocardiografía informó hipoplasia y coartación de la aorta y canal aurículoventricular no balanceado.

Figura 3. Erupción dentaria anómala.



Figura 4. Polidactilia.



Figura 5. Pene incluido.



Figuras 6 y 7. Acortamiento meso y rizomélico.

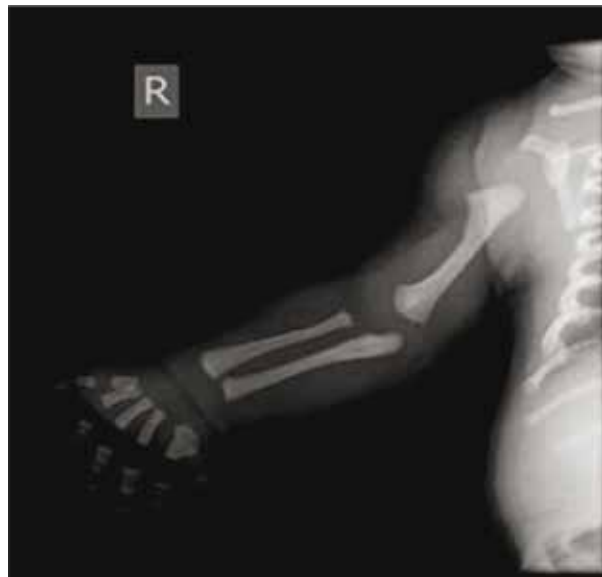


Figura 8. Tórax estrecho.



El paciente evoluciona en forma desfavorable, con dificultad respiratoria secundaria a la cardiopatía compleja y fallece pocos días después del nacimiento. Los padres no autorizan la necropsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline vía PubMed, para tal fin se utilizaron las palabras clave: Ellis van Creveld, displasia condroectodérmica, síndrome de costillas cortas y polidactilia. Se encontraron 579 artículos de los cuales se revisaron 15 debido a su pertinencia y actualidad.

DISCUSIÓN

El síndrome de Ellis van Creveld (EVC) o displasia condroectodérmica fue descrito por primera vez en 1940 por Simón van Creveld,³ y existen aproximadamente 300 casos reportados en la literatura;⁴ esta entidad es una rara condición genética de transmisión autosómica recesiva por una mutación en el brazo corto del cromosoma 4, actualmente hay 2 *loci* descritos, se han identificado mutaciones en los genes EVC1 y 2.⁵⁻⁷

El fenotipo de la enfermedad es variable y consiste básicamente en polidactilia posaxial, defectos cardíacos, extremidades cortas, metáfisis redondeadas y tórax estrecho; de acuerdo a estas características es posible sospechar el diagnóstico desde la vida intrauterina mediante una ecografía después de la semana 18;⁸ en etapas tempranas del embarazo, se ha descrito aumento en la translucencia nucal.⁹

El síndrome EVC hace parte del grupo de los síndromes de costillas cortas-polidactilia, tales como: síndrome de Saldino-Noonan (tipo I), síndrome de Majewski (tipo II), síndrome de Verma-Naumoff (tipo III), síndrome de Beemer-Langer (tipo IV) y distrofia de Jeune.^{8,10} Todas estas entidades tienen características fenotípicas comunes lo que hace difícil hacer una diferenciación de cada una de ellas. Sin embargo, algunas

características evidentes en el útero permiten asociar un determinado síndrome; por ejemplo, la presencia de paladar hendido indica síndrome de Majewski, mientras que encontrar onfalocele y fémur curvado es sugestivo de síndrome de Beemer-Langer.⁸ El síndrome EVC tiene mayor prevalencia de malformaciones cardíacas y condrodisplasia que las otras condiciones, esto es clave en el diagnóstico diferencial, junto a la polidactilia posaxial.¹¹

Después del nacimiento se hacen evidentes otras características como talla baja, acortamiento de falanges medias y distales, displasia ectodérmica manifestada principalmente como: hipoplasia ungueal, cabello quebradizo y erupción dentaria temprana.¹¹ La condrodistrofia es el defecto más frecuente del síndrome EVC que se manifiesta como retardo en la maduración ósea, fusión de los huesos del carpo y metacarpo, depresión en el aspecto proximal y lateral de la tibia, luxación congénita de rótula, cúbito en valgo, hipoplasia cubital, genu valgo, clinodactilia del quinto dedo, y alteración en el modelado óseo de los metacarpianos y falanges (dedos en salchicha). El tórax es usualmente estrecho con *pectus excavatum* y lordosis lumbar aumentada.¹²

Entre el 50% al 60% de los pacientes con síndrome EVC presentan malformaciones cardíacas congénitas, las más frecuentemente descritas son: aurícula única, defectos de válvula mitral o tricúspide, ductus arterioso persistente, defectos del septo aurículoventricular y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.¹³

Se han descrito anomalías genitourinarias en el 20% de los casos reportados como agenesia o displasia renal y megauréter, entre otras.¹⁴ Solo un caso en la literatura demostró alteraciones hematológicas con leucemia mieloblástica perinatal.¹⁵ Otras características menos frecuentes son: estrabismo, epi e hipospadias, criptorquidia, malformaciones pulmonares y de pared torácica.¹¹ El desarrollo cognitivo y motor de estos pacientes es normal al igual que el perímetro cefálico.¹⁶

El diagnóstico del síndrome se basa en la observación de las características fenotípicas previamente descritas, y se confirma con pruebas genéticas para identificar la mutación responsable del síndrome.¹⁷ El pronóstico del síndrome EVC depende de la dificultad respiratoria en el período neonatal, relacionada con la restricción torácica y la severidad del defecto cardíaco.^{9,10} Se sugiere remitir de manera temprana las pacientes con anomalías complejas a centros de medicina fetal, para establecer un diagnóstico más preciso y guiar en el manejo posnatal, y así mejorar el pronóstico materno fetal y brindar consejería a los padres.^{9,10}

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de este síndrome se basa en las características clínicas y la evaluación radiológica. El ultrasonido prenatal permite sospechar esta entidad para realizar las pruebas genéticas que lo confirman. El pronóstico depende de la severidad de las anomalías cardíacas y la presencia o no de hipoplasia pulmonar. Se debe dar consejería genética a los padres, por el riesgo de recurrencia.

REFERENCIAS

- Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, Audibert F, Blight C, Brock JA, et al. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:875-81.
- Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:160-70.
- Ellis RW, van Creveld S. A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondro-dysplasia and congenital morbus cordis. Report of three cases. *Arch Dis Child* 1940;15:65-84.
- Horigome H, Hamada H, Sohda S, Oyake Y, Kurosaki Y. Prenatal ultrasonic diagnosis of a case of Ellis-van Creveld syndrome with a single atrium. *Pediatr Radiol* 1997;27:942-4.
- Galdzicka M, Patnala S, Hirshman MG, Cai JF, Nitowsky H, Egeland JA, et al. A new gene, EVC2, is mutated in Ellis-van Creveld syndrome. *Mol Genet Metab* 2002;77:291-5.
- Ali BR, Akawi NA, Chedid F, Bakir M, Ur Rehman M, Rahmani A, et al. Molecular and clinical analysis of Ellis-van Creveld syndrome in the United Arab Emirates. *BMC Med Genet* 2010;11:33.
- Tompson SW, Ruiz-Perez VL, Blair HJ, Barton S, Navarro V, Robson JL, et al. Sequencing EVC and EVC2 identifies mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients. *Hum Genet* 2007;120:663-70.
- Elçioglu NH, Hall CM. Diagnostic dilemmas in the short rib-polydactyly syndrome group. *Am J Med Genet* 2002;111:392-400.
- Venkat-Raman N, Sebire NJ, Murphy KW, Carvalho JS, Hall CM. Increased first-trimester fetal nuchal translucency thickness in association with chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:412-4.
- Yamada T, Nishimura G, Nishida K, Sawai H, Omatsu T, Kimura T, et al. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. *J Obstet Gynaecol* 2001;37:151-5.
- Baujat G, Le Merrer M. Ellis-van Creveld syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:27.
- Slavkin HC. What the future holds for ectodermal dysplasias: future research and treatment directions. *Am J Med Genet A* 2009;149:2071-4.
- Mahoney MJ, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome) with fetoscopy and ultrasound. *N Engl J Med* 1977;297:258-60.
- Sharma OP, Saraf R, Gupta B. Ellis van Creveld's syndrome (a case report). *Indian J Radiol Imaging* 2006;16:325-7.
- Scurlock D, Ostler D, Nguyen A, Wahed A. Ellis-van Creveld syndrome and dyserythropoiesis. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:680-2.
- Ruiz-Pérez VL, Ide SE, Strom TM, Lorenz B, Wilson D, Woods K, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrofacial dysostosis. *Nat Genet* 2000;24:283-6.
- Tompson SW, Ruíz-Pérez VL, Blair HJ, Barton S, Navarro V, Robson JL, et al. Sequencing EVC and EVC2 identifies mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients. *Hum Genet* 2007;120:663-70.