

PRESENTACIÓN DE CASO

Familia afectada con síndrome de blefarofimosis A family affected with Blepharophimosis syndrome

Dra. Elayne Esther Santana Hernández*, Dr. Víctor Jesús Tamayo Chang**

*Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Investigador Agregado. Profesora Asistente. **Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. Elayne Esther Santana Hernández, correo electrónico: esantana@hpuh.hlg.sld.cu.

Recibido: 9 de enero de 2016

Aprobado: 3 de febrero de 2016

RESUMEN

El síndrome de blefarofimosis es una enfermedad genética, que se caracteriza por un acortamiento de la hendidura palpebral, o blefarofimosis, asociado en la mayoría de las ocasiones con ptosis y epicanto inverso. La enfermedad se transmite de forma autosómico-dominante, con dos tipos clínicos bien identificados. Se presenta el caso de una familia con tres afectados: el padre y sus dos hijos, remitidos desde la especialidad de oftalmología por ptosis palpebral. Se aplicó el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón. Se enfatizó en la importancia de la delineación de fenotipo para realizar un diagnóstico clínico precoz, una oportuna evaluación integral y multidisciplinaria, para brindar el adecuado asesoramiento genético a la familia.

Palabras clave: SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS-PTOSIS; SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS; PTOSIS Y EPICANTO INVERSO; BLEFAROFIMOSIS FAMILIAR; TELECANTO FAMILIAR; SÍNDROME DE KOHN-ROMANO DE TÉTRADA PALPEBRAL CONGÉNITA.

Descriptores: BLEFAROFIMOSIS; BLEFAROPTOSIS.

SUMMARY

Blepharophimosis syndrome is a genetic disease characterized by a shortening of the palpebral fissure or blepharophimosis, associated to ptosis and epicanthus inversus in most cases. The disease is transmitted in an autosomal dominant form with two well-identified clinical types. This is a presentation of a case of a family with three members affected: father and his two sons, referred from ophthalmology specialty because of palpebral ptosis. The clinical method was applied through the comparative or pattern technique. There was emphasis on the importance of delineating the phenotype for an early clinical diagnosis, a right comprehensive and multidisciplinary assessment, providing appropriate genetic counseling to the family.

Key words: BLEPHAROPHIMOSIS-PTOSIS SYNDROME; BLEPHAROPHIMOSIS SYNDROME; PTOSIS AND EPICANTHUS INVERSUS; FAMILY BLEPHAROPHIMOSIS; FAMILY TELECANTHUS; CONGENITAL PALPEBRAL TETRAD KOHN-ROMANO SYNDROME.

Descriptors: BLEPHAROPHIMOSIS; BLEPHAROPTOSIS.

INTRODUCCIÓN

Los antecedentes de los estudios, de Vignes en 1889 y de Komoto en 1920, definieron una entidad clínica: el síndrome de Komoto o síndrome de blefarofimosis, que, como este último lo identifica, se asocia a un acortamiento de la hendidura

palpebral o blefarofimosis, con aumento de las distancias entre los cantos internos, o telecantos, aparte de otros síntomas. (1-3)

Se transmite de forma autosómica dominante, mutación en el factor de transcripción gen 2(FOXL2) localizado en 3q22.3-q23, con penetrancia variable,

Citar como: Santana Hernández EE, Tamayo Chang VJ. Familia afectada con síndrome de blefarofimosis. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/623>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

que diferencia a los dos tipos clínicos conocidos: el tipo 1, con penetrancia completa de 100, que produce infertilidad en la mujer afectada; y el tipo 2, que no produce infertilidad en ningún sexo. (4)

Alteraciones oculares en los casos más típicos se asocian a cuatro anomalías, llamadas tétradas palpebrales congénitas:

- Blefarofimosis, o reducción de la hendidura palpebral, en todas sus dimensiones en la adolescencia debe llegar a 25-30 mm, no pasando en este síndrome de 20-22 mm. El borde del párpado inferior forma una concavidad hacia abajo, a veces un pequeño entropión y el superior como una S. (4)

- Blefarofimosis, o disminución de la hendidura palpebral en sentido vertical, generalmente simétrico y bilateral, debido a hipoplasia o agenesia del músculo elevador del párpado superior. (5)

- Blefarofimosis con epicanto inverso, donde el pliegue cutáneo nace en el párpado inferior, extendiéndose hasta por encima del canto interno, hacia arriba. La distancia entre el tendón cantal interno está aumentada hasta unos 13 mm; lo normal es 3-9 mm. (4, 5)

- Blefarofimosis con telecanto: aumento de la distancia entre los cantos medios, sin modificar la distancia interpupilar. (6)

Otras anomalías oculares son: estenosis, duplicación o alargamiento de los canalículos lagrimales, anoftalmos, microftalmos, afectación del músculo recto superior, estrabismo, nistagmo, hipermetropía, triquisis y microcornea. (7)

Se presenta este caso para enfatizar en la importancia de la delineación de fenotipo para realizar un diagnóstico clínico precoz, una oportuna evaluación integral y multidisciplinaria, para brindar el adecuado asesoramiento genético a la familia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Familia que asiste a consulta, remitidos de la consulta de oftalmología, para definir la posibilidad de que la ptosis palpebral tuviera un carácter familiar para su intervención precoz, si fuera necesario. Los integrantes de dicha familia muestran hendiduras palpebrales estrechas con ptosis, asociado a epicanto inverso, lo presenta el padre y sus dos hijos.

A esta familia se le realizaron estudios oftalmológicos, por presentar las hendiduras estrechas y se determinó que tenían visión normal para su edad y que esto no había interferido con el desarrollo de la visión del adulto afectado y los menores se mantienen en seguimiento.

Al valorarse por genética, la familia se interroga y se examina a todos sus integrantes, se les pide consentimiento informado para tomarle fotos a estos afectados, con el fin de estudiarlos y publicar estas

en revistas médicas, respetando con esto los principios éticos.

Para el diagnóstico se aplicó el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón, se revisó la literatura internacional sobre el tema y se llega al diagnóstico clínico de esta enfermedad hereditaria.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Asiste a la consulta de genética clínica del Centro Provincial de Holguín una familia, cuya causa de interconsulta fue estrechamiento de las hendiduras palpebrales de forma bilateral, con ptosis. Un adulto afectado con blefarofimosis con ptosis palpebral bilateral, asociado con epicanto inverso, como se puede observar en la **imagen 1**.

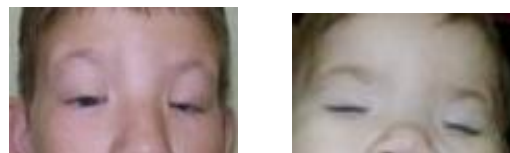
IMAGEN 1. Se observan las características de las hendiduras palpebrales



En los antecedentes familiares no se recogen datos de interés, ni tampoco de ningún familiar con dismorfias en la cara, ni en las hendiduras palpebrales.

También sus dos hijos presentan estas características de las hendiduras palpebrales, su hijo varón de 11 años y la menor de seis meses, como se puede apreciar en la **imagen 2**.

IMAGEN 2. Se observa la estreches de las hendiduras palpebrales en ambos descendientes



DISCUSIÓN

El síndrome blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (BPES) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, poco frecuente, con una prevalencia de aproximadamente uno de cada 50 mil. (1) Clínicamente, el BPES se ha dividido en dos subconjuntos, dependiendo de la asociación de malformación del párpado (tipo I) o sin párpado (tipo II) de la insuficiencia ovárica prematura en mujeres afectadas. Invariablemente, se caracteriza por cuatro tipologías principales: (2, 3)

1. En el plano bilateral, acortada hendidura palpebral horizontal (blefarofimosis).
2. Alteración grave del elevador palpebral superior (ptosis).
3. Una piel vertical que surge del párpado inferior, que inserta medialmente en la tapa superior (epicanto inverso).
4. Un aumento de la distancia del canto interior con una distancia del canto exterior normal (telecanto). (4) Las mutaciones que causan este trastorno se encuentran en el gen FOXL2, un factor de transcripción de cabeza tenedor, situado en 3q23. Según el estudio genético molecular de FOXL2, es el único gen conocido actualmente a asociarse con el BPES, está disponible clínicamente. El análisis de la secuencia combinada y prueba MLPA aumentaron la tasa de la genética positiva asociada con BPES. (4)

Genéticamente, sin embargo, ambos tipos clínicos son causados por mutaciones en el gen FOXL2 humano, ubicado en 3q23, es miembro de la familia de genes con factor de transcripción activo en el desarrollo de los párpados y los ovarios. Las mutaciones provocan la síntesis de proteínas defectuosas, que bien conducirán al tipo BPES 1 o al tipo BPES 2. (5)

Este gen codifica una proteína de un solo exón con 376 residuos, que consiste en un dominio de unión a ADN y un dominio polialanina. Un número de mutaciones en FOXL2 se han identificado, incluyendo seis nuevas mutaciones en la población china. (6) Se

han encontrado más de 130 mutaciones (70 %) en el gen que causa el síndrome de FOXL2 del BPES. Alrededor del 12 % de los niños tienen deleciones de genes parciales o completos que implican la FOXL2. Acerca de 2-5 % de los individuos con BPES tienen reordenamientos citogenéticos, tales como deleciones intersticiales y translocaciones que involucran 3q23. (7) La mayoría de las mutaciones ocurren de nuevo (> 50 %) o por herencia autosómica dominante con hermanos, probando que tienen riesgo del 50 %; como debe haber ocurrido en esta familia, una mutación nueva en este primer afectado, que lo transmitió a sus descendientes.

Hasta la fecha, el BPES autosómico recesivo se ha descrito en una sola familia consanguínea de la India, en la que un corto expansión poli-Ala de 19 alaninas es segregante. En esta familia los individuos heterocigotos son personas no afectadas y homocigotos tienen el fenotipo típico del BPES, con falla ovárica prematura, probado en una hembra. (8)

La ptosis puede afectar a un ojo o a ambos ojos. Si la ptosis está presente al nacer o durante el primer año de vida, la condición se llama ptosis congénita. (9) La ptosis puede tener múltiples etiologías, incluyendo idiopática, miogénica (incluyendo las miopatías congénitas, miastenia congénita y distrofia miotónica), aponeurótica, neurogénica (incluyendo parálisis tercer nervio congénita, síndrome congénito parálisis facial congénita Horner), mecánico (incluyendo tumores orbitales, neurofibromas), postraumático y synkinetic (incluyendo el síndrome de Marcus-Gunn).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *Am J Hum Genet* [revista en internet]. 1983, Sept [citado 8 de febrero de 2016]; 35(5): 1020–1027. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685801/>.
2. Chia-Yang L. Wakayama Symposium: Notch-FoxL2- α -SMA axis in eyelid levator muscle development and congenital blepharophimosis. *Ocul Surf* [revista en internet]. 2012, Oct [citado 8 de febrero de 2016]; 10(4): 221–223. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495103/>.
3. Handor H, Hafidi Z, Laghmari M, Sabrane I, Mastanga OR, Daoudi R. Syndrome de blépharophimosis: une forme particulière du ptosis congénital. *Pan Afr Med J* [revista en internet]. 2015 [citado 8 de febrero de 2016]; 20: 282. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484200/>.
4. Setty G, Khan A, Saleem R, Hussain N. A rare cause of congenital ptosis: Blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome. *J Pediatr Neurosci* [revista en internet]. 2012, Sep-Dic [citado 8 de febrero de 2016]; 7(3): 238–239. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3611924/>.
5. Bhattacharjee K, Bhattacharjee H, Kuri G, Tajmin Shah Z, Deori N. Single stage surgery for Blepharophimosis syndrome. *Indian J Ophthalmol* [revista en internet]. 2012, May-Jun [citado 8 de febrero de 2016]; 60(3): 195–201. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361814/>.
6. Shanshan Hu, Junjing Guo, Binbin Wang, Jing Wang, Zhou Zhou, Guangkai Zhou, et al. Genetic analysis of the FOXL2 gene using quantitative real-time PCR in Chinese patients with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *Mol Vis* [revista en internet]. 2011 [citado 8 de febrero de 2016]; 17: 436–442. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038209/>.
7. Hung-Chun Yu, Geiger EA, Medne L, Zackai EH, Shaikh TH. An Individual with Blepharophimosis-Ptosis-Epicanthus Inversus Syndrome (BPES) and Additional Features Expands the Phenotype Associated with

- Mutations in *KAT6*. *Am J Med Genet A* [revista en internet]. 2014, Abril [citado 8 de febrero de 2016]; 0(4): 950–957. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414115/>.
8. Haiou Jiang, Xueshuang Huang, Zhiguang Su, Libing Rao, Sisi Wu, Ting Zhang, Kang Li, Qingli Quan, et al. Genetic analysis of the forkhead transcriptional factor 2 gene in three Chinese families with blepharophimosis syndrome. *Mol Vis* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de febrero de 2016]; 19: 418–423. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580973/>.
 9. Avinash V Dharmadhikari, Tomasz Gambin, Przemyslaw Szafranski, Wenjian Cao, Frank J Probst, Weihong Jin, Ping Fang, et al. Molecular and clinical analyses of 16q24.1 duplications involving *FOXF1* identify an evolutionarily unstable large minisatellite. *BMC Med Genet* [revista en internet]. 2014 [citado 8 de febrero de 2016]; 15: 128. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411736/>

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.