**Caso clínico**

**Secuencia malformativa de Pierre Robin: informe de caso en la provincia Villa Clara.**

Dra. Ana María Rodríguez Díaz.Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Profesor Instructor. amrd@nauta.cu.Policlínico Universitario Chiqui Gómez Lubían.

Dra. Lil Katia Rodríguez Díaz. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. lil.katia.rodriguez@nauta.cu. Hospital Universitario Gineco-Obstétrico Mariana Grajales.

Dr. Noel Taboada Lugo. Master en Atención Integral al niño. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. noeltl@infomed.sld.cu. Centro Provincial de Genética de Villa Clara.

**Resumen**

**Fundamento**: la secuencia malformativa de Pierre Robin se caracteriza clínicamente por micrognatia, glosoptosis, obstrucción de la vía aérea superior y frecuentemente fisura palatina, pudiendo poner en riesgo la vida del neonato. **Objetivo:** presentar un caso de un recién nacido con diagnóstico de la secuencia de Pierre Robin atendido en el Hospital Universitario Gineco-Obstétrico Mariana Grajales de la provincia Villa Clara. **Presentación del caso:** paciente femenino, piel blanca, a término y bajo peso, se constató en la exploración física neonatal marcado micrognatismo y retrogmatismo, al examen bucal se observó glosoptosois y fisura del paladar, patrón dismórfico propio de la secuencia malformativa de Pierre Robin. Fue evaluado por distintas especialidades. Se indicó tratamiento conservador mediante el reposo en decúbito prono y alimentación enteral por biberón en posición semisentada, colocación de obturador palatino y seguimiento en consulta por las especialidades involucradas. Con una evolución satisfactoria, fue egresado del centro hospitalario. **Conclusiones:** con un tratamiento conservador y la participación multidisciplinaria de distintas especialidades médicas y estomatológicas, se logra un resultado satisfactorio en el neonato.

**Palabras Clave:** Síndrome de Pierre Robin; secuencia de Pierre Robin; micrognatismo; glosoptosis; fisura del paladar.

**Introducción**

La tríada de paladar hendido, micrognatia y obstrucción de la vía aérea fue inicialmente descrita por Hilaire (1822) y Fairbairn (1846), según describen del Busto García Chinea M et al., (1) en años posteriores porLannelonge y Manard (1891) y Shukowsky (1902), según mencionan Lozano-Cifuentes A et al. (2) Finalmente Pierre Robin (1923), estomatólogo francés, fue el primero en reportar la asociación de micrognatia con glosoptosis, no obstante, el paladar hendido no era parte de la descripción original, y no fue hasta 1934 que expuso la asociación frecuente con la hendidura palatina; tal cual exponen Giudice A et al. (3)

El término de secuencia fue acuñado por primera vez en 1982 por Carey JCet al., (4) en la actualidad se denomina de esta forma ya que son una serie de defectos congénitos causados por una cascada de eventos iniciados por una malformación única.

Recientemente Breugem CC et al., (5) desarrollaron un consenso internacional sobre las tres características distintivas del patrón dismórfico (glosoptosis, micrognatia y obstrucción de la vía aérea superior) que deben incluirse en el diagnóstico de secuencia malformativa de Pierre Robin en recién nacidos. El paladar hendido se encuentra con frecuencia, pero no se considera un requisito para el diagnóstico.

Se desconocen las causas específicas de la secuencia de Pierre Robin (SPR, OMIM 261800), (6) sin embargo, se ha relacionado como parte de diferentes síndromes genéticos y se describen tres teorías fundamentales para su explicación. La teoría mecánica: describe que se produce una hipoplasia mandibular durante el séptimo y undécimo periodo de gestación, la lengua permanece alta y en retroposición afectando la nasofaringe determinando dificultades para la respiración y la alimentación, esta posición incorrecta de la lengua impide la fusión de los procesos palatinos y va a provocar una hendidura palatina en forma de U, también se plantean las teorías de la maduración neurológica y de la compresión mandibular, resultante en una secuencia deformativa. (3,7)

La incidencia de la SPR es 1:8 500 nacidos vivos, sin preponderancia en un sexo en particular (1) aunque Benko S et al. (6) reportan un rango de frecuencia de entre de 1: 2 000 a 1: 10 000 neonatos. La mortalidad descrita para un recién nacido se describe entre un 2 % y un 26 %. (8)

En general, se desconoce la frecuencia mundial, en parte debido a la falta de consenso sobre la naturaleza de la afección y porque la ocurrencia varía según la ascendencia, ubicación geográfica, edad materna y status socioeconómico. (7) Del Busto García Chinea M et al. (1) aseveran que en Cuba se desconoce su prevalencia real por la falta de estudios publicados al respecto.

En cuanto al componente genético de la SPR se han descrito varios genes y loci candidatos, en casos en que se manifiesta como un componente sindrómico se ha descrito una microdeleción en 22q11.2, mientras que en los casos en que se presenta de forma aislada se han identificado microdeleciones en sitios específicos de varios cromosomas, tales como 2q24.1–33.3, 4q32–qter, 11q21–23.1 y 17q21–24.3. Sin embargo, se ha mapeado un gen con locus en 17q24.3 con expresión autosómica dominante y con una elevada penetrancia, mediante análisis de ligamiento genético realizado en 12 personas afectadas pertenecientes a cuatro generaciones de una misma familia. Entre los genes candidatos, en base a su patrón de expresión fenotípica en estudios realizados en ratones y su implicación en las vías de señalización molecular de la regulación condrogénica, se encuentran SOX9, KCNJ2, KCNJ16 y MAP2K6. (3, 6, 9)

El tratamiento debe ser propuesto por un grupo multidisciplinario a razón de las disímiles manifestaciones clínicas de dicha entidad. Primero, se debe tomar en cuenta y tratar la condición que ponga en riesgo la vida del paciente, como es la obstrucción de la vía aérea o la dificultad para alimentarse, luego el paciente debe ser re-evaluado para así planificar el tratamiento sucesivo. (3, 7, 9)

Debido a que las alteraciones de dicha condición se presentan en la cavidad oral, es de gran importancia que el estomatólogo se familiarice con esta enfermedad. (9,10)

Se reporta el caso de un recién nacido a término y bajo peso, con el patrón dismórfico característico de la SPR, nacido en el Hospital Universitario Gineco-Obstétrico Mariana Grajales, en la provincia de Villa Clara.

Dada la baja frecuencia de esta entidad, resulta de interés una revisión actualizada y el estudio del presente informe de caso, para ello se contó con el consentimiento por escrito de la madre para la obtención de las fotos y su posterior publicación, de acuerdo con las normas éticas establecidas para ello. (11)

**Presentación del caso:**

Se trata de recién nacido del sexo femenino, de piel blanca, hijo de madre adolescente de 18 años, residente en el municipio Manicaragua, provincia Villa Clara, sin antecedentes patológicos familiares o personales. Grupo y factor de la madre B negativo, con serología no reactiva. Historia obstétrica anterior: 2 embarazos, 1 aborto espontáneo, primípara.

Embarazo que cursó con infección vaginal en el segundo trimestre, para lo cual llevó tratamiento con clotrimazol (óvulos vaginales) y recibió un adecuado control pre-natal en su Área de Salud. Ingresó en el Hospital Universitario Gineco-Obstétrico Mariana Grajales, por tratarse de una restricción del crecimiento uterino tipo I y se produjo el nacimiento el primero de abril de 2021 a las 39,1 semanas de gestación, por parto eutócico, con tiempo de rotura de membranas de 3 horas, líquido amniótico claro, con una puntuación de Apgar ( evalúa color, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tono muscular y respuesta refleja al catéter):8 en el primer minuto de vida y 9 a los cinco minutos (normal). Peso al nacer: 2 450 gramos, talla de 45 cm, circunferencia torácica de 31 cm y cefálica de 33 cm.

Hallazgos clínicos:

A la exploración física y dismorfológica neonatal se constató un marcado micrognatismo y retrogmatismo, pabellones auriculares de implantación baja, con una succión y deglución defectuosa (Figura 1). Al examen bucal se observó glosoptosis, fisura palatina, (Figura 2) y nódulos de Bohn (Figura 3).

Evaluación diagnóstica:

Ingresó en la Unidad de Cuidados Neonatales con diagnóstico de bajo peso y ante la presencia del patrón dismórfico descrito se planteó el diagnóstico clínico de una secuencia de Pierre Robin.

Se realizaron estudios como: ecocardiografía transtorácica por especialistas del servicio de Cardiología Infantil, donde se confirmó la presencia de un corazón sano sin defectos congénitos estructurales y estudios sonográficos (transfontanelar y abdominal), por radiología, que no reportaron hallazgos de otros defectos congénitos. Se interconsultó con la especialidad de genética clínica y se confirmó el diagnóstico de secuencia malformativa de Pierre Robin aislada o no sindrómica.

Intervención terapéutica:

Ante este diagnóstico se decidió mantener al recién nacido en decúbito prono y se asesoró a la madre sobre una adecuada técnica de lactancia materna, aun así, presentó un episodio de bronco-aspiración durante la alimentación, por lo que fue necesario colocar una sonda nasogástrica con el propósito de prevenir estos cuadros. Se realizaron estudios analitícos: hematimetría y bioquímica sanguínea habitual con resultados normales.

Fue evaluado por las especialidades estomatológicas de ortodoncia y cirugía máxilo-facial, quienes sugirieron toma de impresión para la colocación de obturador palatino de acrílico, orientaron a la madre respecto a los beneficios de la lactancia, seguimiento posterior por consulta para valorar crecimiento y desarrollo craneofacial y se acordó que hasta los 18-24 meses del paciente no se programará la palatoplastia.

Seguimiento y resultados:

A los 21 días de vida presentó cuadro de infección del tracto respiratorio superior por lo cual se indicó tratamiento con antimicrobianos y antivirales por vía oral: azitromicina (200mg/5ml), dosis: 10 mg/kg/día cada 12 horas y ozetalmivir (20mg/5ml) dosis: 2mg/kg/día cada 12 horas, por cinco días. El neonato egresó del centro hospitalario a los 27 días de vida con un peso de 2 545 gramos.

No se obtuvo una exitosa lactancia materna, pero como resultado satisfactorio se logró un estrecho vínculo entre el binomio madre–hijo que permitió el desarrollo de una técnica de alimentación adecuada, a través del uso del biberón a partir de la extracción de leche materna, en posición semisentada, con la consecuente recuperación nutricional del paciente.

**Discusión**

La SPR es una alteración en el desarrollo embrionario del primer arco braquial en las primeras nueve semanas de la gestación, que origina una hipoplasia en la mandíbula con inserción posterior de la lengua, que es de tamaño normal, impidiendo el cierre del paladar distal, por lo que no se produce el desarrollo correcto del macizo cráneo-encefálico, con dificultad respiratoria y en la deglución. Por todo ello se clasifica dentro de las anomalías esqueléticas, al ser esencialmente una patología de la cavidad oral posterior. (12)

Karempelis P et al. (13) exponen que en un 26 % de los casos se asocian a diversos síndromes de cabeza y cuello, dentro de los cuales se describen: el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la disostosis mandíbulo facial, el síndrome o secuencia de Moebius, el síndrome de Stickler (34 %), el síndrome velocardiofacial (11-15 %), los síndromes de Duane, Cornellia de Lange, de Nager, Emanuel, Treacher Collins (5%), y a otras decenas de síndromes más.

El diagnóstico de la SPR es difícil, por lo que se requiere tener un conocimiento previo y realizar diversas pruebas, es importante realizar estudios radiográficos para así establecer un mejor diagnóstico y tratamiento. Se recomienda realizar: radiografía panorámica, radiografías periapicales, aletas de mordida, ortopantomografía y telerradiografía lateral de cráneo.

La radiografía lateral presenta limitaciones por la naturaleza bidimensional de las imágenes radiológicas y por la dificultad de colocación e inmovilización del niño. La tomografía computalizada puede crear reconstrucciones tridimensionales más precisas, pero expone al paciente a una radiación muy alta. En la actualidad se recomienda técnicas de diagnóstico 3D.Por estas razones el diagnóstico de la micrognatia es esencialmente clínico, (3) lo cual constituye una limitación en el presente informe de caso, pues no se obtienen las mensuraciones de las estructuras óseas involucradas.

Además, los criterios diagnósticos varían, algunos autores consideran que el paladar hendido pertenece a la SPR, (9,10) mientras que otros la definen como la asociación de retrognatia, glosoptosis y obstrucción de las vías respiratorias, con o sin paladar hendido, (2,3,7,8) sin que se llegue a un consenso de dichos criterios, lo que deriva en la existencia de un sub-registro de la incidencia de tales pacientes, quedando casos que sin diagnóstico apropiado no obtienen el tratamiento recomendado y son susceptibles a la presencia de complicaciones. (2,8) En el caso presentado el paciente contaba con las cuatro características patognomónicas de la SPR mientras que Meshram GG et al. (14) reportaron dos casos donde la fisura palatina se encontraba ausente.

Otra limitación de este informe de caso es que solo se evalúa al paciente en la etapa neonatal, lo cual impide conocer su evolución a través del tiempo, dado que estos muestran características típicas bucales en dentición tanto temporal como permanente. (9)

Las alteraciones sistémicas se presentan en un 10-85 % de los casos reportados, e incluyen defectos congénitos oculares, auditivos, cardiovasculares, musculoesqueléticos, neurológicos y genitoutinarios. (9) Por lo que durante el seguimiento clínico del caso se evaluará su desarrollo psicomotor acorde a la edad y se realizarán estudios imagenológicos renales y de potenciales evocados visuales y auditivos.

La tríada característica de la SPR va a desencadenar una serie de signos y síntomas clínicos que pueden variar en cada paciente, pero deben de ser tomados en consideración debido a que pueden poner en riesgo la vida del mismo. Es importante determinar la adecuada terapéutica de cada paciente en particular, según la gravedad de cada caso. (9)

Los protocolos de tratamiento usualmente comienzan con medidas iniciales no invasivas, para tratar de lograr una ventilación adecuada y prevenir la hipoxemia e hipercapnia como es la colocación del paciente en decúbito prono, lo que provoca desplazamiento anterior de la lengua e incremento de la vía aérea superior. Esta medida mejora la ventilación en un 60 % de los casos. (1)

Müller-Hagedorn S et al. (15) describen otra alternativa de tratamiento no invasivo como la colocación de un obturador palatino de acrílico por ortodoncia, conocido en su forma clásica como placa palatina de Tübingen (TPP), que cubre el paladar duro y blando, así como las crestas alveolares; optimizado a través de varias versiones donde posee además un tubo de extensión extra-oral de aproximadamente 3 cm y alambres extra-orales para asegurar una posición precisa, termina justo encima de la epiglotis y desplaza la base de la lengua hacia adelante, abriendo las vías respiratorias y corrigiendo la glosoptosis subyacente. Su uso ha sido objeto de estudios que han demostrado su alta eficacia, asociándose además a la terapia de estimulación orofacial. (16)

Por otro lado, dentro de las técnicas quirúrgicas, se destaca la distracción osteogénica mandibular con óptimos resultados como evidencia Giugliano V.C, (17) en su estudio de 26 casos que alcanzaron la mejoría de la obstrucción respiratoria a través de la misma evitando así la traqueostomía, sin embargo, es propensa a desarrollar complicaciones como infecciones de la herida o fractura del hueso que ancla el distractor. (16) Además, según explican del Busto García Chinea M et al., (1) este procedimiento requiere una serie de aditamentos no siempre disponibles, lo que provoca optar por la labio-glosopexia de Routledge.

Como elemento importante del caso se destaca que, a pesar de tratarse de un neonato con SPR y bajo peso al nacer, que presentó además dificultades en la alimentación e incluso requirió la colocación de sonda nasogástrica durante unos días, se logró una evolución satisfactoria con el uso del biberón con leche materna y demás medidas conservadoras permitiendo el egreso del paciente con un peso adecuado de 2 545 gramos, a diferencia del caso descrito por Tiol-Carrillo A, (10) donde el paciente requirió traqueostomía.

El diagnóstico precoz de esta entidad es fundamental para poner en práctica el tratamiento indicado, previniendo la aparición de complicaciones y secuelas. El tratamiento multidisciplinario es vital dada la afectación multisistémica que presentan estos pacientes. El estomatólogo precisa estar presente durante todas las fases de tratamiento para beneficiar la calidad de vida a nivel de la cavidad oral de estos niños.

**Conclusiones**

En el caso presentado los procedimientos conservadores y cuidados terapéuticos ya mencionados lograron un resultado satisfactorio en el paciente, mejorando de manera notoria su estado general de salud y nutricional, para ello fue indispensable la participación multidisciplinaria de distintas especialidades médicas y estomatológicas.

Se sugiere que se estimule la investigación de casos similares en la provincia, que cuenta con un servicio provincial de genética médica, para de esta forma contribuir científicamente al conocimiento de esta enfermedad y con ello al mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes. Así mismo se podría determinar la incidencia de esta entidad en nuestra provincia y en el país.

**Referencias bibliográficas**

1-del Busto García Chinea M, Santana González-Chávez A, Calvo Pérez D, Peñate Sardiñas CO, López Torres O, Valhuerdi Porto C. Labio-glosopexia de Routledge en un paciente con Secuencia Robin. Reporte de un caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 [citado 8 abril 2021];38(5). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1872/316>

2- LOZANO-CIFUENTES A, SIGUEN M.I, AYRAD Y.M, DÍAZ P.A, APA S.N. Secuencia de Pierre Robin: implicación de la fisura palatina en la distracción mandibular. Cir. plást. iberolatinoam[Internet]. 2018[citado 8 abril 2021]; 44(3): 281-286. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922018000300006>

3- Giudice A, Barone S, Be F, lhous K, Morice A, Soupre[, Bennardo N,](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785518301186%22%20%5Cl%20%22%21) et al. Pierre Robin sequence: A comprehensive narrative review of the literature over time. J Stomatol Oral Maxillofac Surg[Internet]. 2018[citado 8 abril 2021]. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jormas.2018.05.002

4- Carey, J.C.; Fineman, R.M.; Ziter, F.A. The Robin sequence as a consequence of malformation, dysplasia, and neuromuscular syndromes. J. Pediatr[Internet]. 1982[citado 8 abril 2021];101, 858–864.

5- Breugem CC, Evans KN, Poets CF, Suri S, Picard A, Filip C, et al. Best practices for the diagnosis and evaluation of infants with Robin sequence: a clinical consensus report. JAMA Pediatr [Internet].2016[citado 7 abril 2021]; 170(9):894–902. Disponible en: https://doi.org/10.1001/ jamapediatrics.2016.0796

6- Benko S, Fantes JA, Amiel J, Kleinian DJ, Thomas S, Ramsay J, et al. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. Nature genetics [Internet]. 2009 [citado 9 abril 2021]; 41: 351-364. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.329>

7- Motch Perrine SM, Wu M, Holmes G, Bjork BC, Jabs EW, Richtsmeier JT. Phenotypes, Developmental Basis, and Genetics of Pierre Robin Complex. J. Dev. Biol[Internet]. 2020[citado 9 abril 2021]; 8(30). Disponible en: doi:10.3390/jdb8040030

8-Logjes RJH, Haasnoot M, Lemmers PMA, Nicolaije MFA, van den Boogaard MH, Mink van der Molen AB, et al. Mortality in Robin sequence: identification of risk factors. Eur J Pediatr [Internet].2018[citado 9 abril 2021]; 177:781–789. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3111-4>.

9- García Maldonado SN. Manejo odontológico de la secuencia malformativa de Pierre Robin [tesis]. Quito: UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ; 2019. Disponible en: https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/8650/1/144079.pdf

10- Tiol-Carrillo A. Secuencia malformativa de Pierre Robin: informe de un caso y revisión de la literatura. Rev ADM[Internet] 2017[citado 18 abril 2021]; 74 (3): 146-151. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2017/od173g.pdf

11- Taboada LN. El consentimiento informado en la práctica asistencial e investigativa de la Genética Clínica. Acta Med Cent [Internet] 2017 [citado 18 abril 2021]; 11(3):88-100. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2017/mec173m.pdf>

12- Pérez González JA, García Cartaya Z. Síndrome de Pierre Robin. Presentación de un caso clínico. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet].2011[citado 18 abril 2021];6(1):44-46. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/76/pdf>

13- Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. Int J Pediatr Otor [Internet]. 2020 [citado 8 abril 2021]; 131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109842>

14- Meshram GG, Kaur N, Hura KS. Pierre Robin Sequence: Diagnostic Difficulties Faced while Differentiating Isolated and Syndromic Forms. Acta Medica (Hradec Králové) [Internet] 2020 [citado 8 abril 2021]; 63(2): 86–90. Disponible en: https://doi.org/10.14712/18059694.2020.23

15-Müller-Hagedorn S, Buchenau W, Arand J, Bacher M, Poets CF. Treatment of infants with Syndromic Robin sequence with modified palatal plates: a minimally invasive treatment option. Head & Face Medicine [Internet]. 2017 [citado 18 abril 2021]; 13:4. Disponible en: DOI 10.1186/s13005-017-0137-1

16- Poets CF, Wiechers C, Koos B, Muzaffar AR, Gozal D. Pierre Robin and breathing: What to do and when? Pediatric Pulmonology[Internet]. 2021[citado 18 abril 2021];1-10. Disponible en: DOI: 10.1002/ppul.25317

17-Giugliano V. C, Gantz V. JT. Malformaciones craneofaciales y obstrucción de vía aérea superior: ¿Qué y cómo corregir? Rev. Ped. Elec. [Internet]. 2016[citado 8 abril 2021]; 13(1). Disponible en: <http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2016/vol13num1/pdf/Malformaciones_craneofaciales.pdf>

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada y la originalidad del texto.

**Anexos**



Figura 1. Se observa el “perfil de pájaro” como también se le conoce a esta manifestación clínica de hipodesarrollo mandibular. (Fuente: Imagen del autor).



Figura 2. Presencia de fisura palatina en el paladar duro y blando en forma de herradura.

(Fuente Imagen del autor)



Figura 3. Presencia de múltiples nódulos de Bohn en el paladar duro y el reborde alveolar superior.

(Fuente Imagen del autor)