

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR**

**POSGRADO DE CIRUGÍA PLÁSTICA,
RECONSTRUCTIVA Y ESTÉTICA**

**“SÍNDROME DE PAI: REPORTE DE PRIMER CASO EN
ECUADOR, ATENDIDO EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO
BACA ORTIZ”**

**REPORTE DE CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y
ESTÉTICA**

AUTOR: MD. ANDRÉS DAMIÁN ORTEGA HEREDIA

DIRECTOR: DR. JOSE JULIO BRACHO TORRES

ASESOR METODOLÓGICO: DR. FAUSTO GADY TORRES TOALA

QUITO - 2023

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi familia. Lucía, mi madre, quién con su ternura y fortaleza es la luz que guía mi camino. Stephanie y Amy, mis hermanas, de quienes estoy orgulloso y siempre han creído en mí. Alma, mi sobrina, y su sonrisa que me obliga a ser mejor cada día. A Carlos por ser un hermano más.

Elsa y Victoria, mis abuelitas, quiénes me dieron su amor incondicional. César, mi abuelo que siempre disfruta mis triunfos.

Germanita Herrán, Don Jairo Herrán y Paulette Torres, por su inmenso cariño.

A Germaine Torres, mi compañera de vida y la razón de mis éxitos; por ti, todo lo vivido vale la pena.

A mi padre, Marcelo, quién fue y sigue siendo mi ejemplo de lucha, perseverancia y amor. Gracias a ti soy un hombre libre y de buenas costumbres. En tu memoria que brillará por la eternidad y en cumplimiento de la promesa que un día te hice.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la familia Ortega Heredia por su paciencia, amor, fuerza y unión. Porque siempre han estado a mi lado y gracias a ustedes he llegado hasta aquí.

A la familia Herrán, por su cariño y por estar siempre pendientes de nosotros.

A mi segunda casa, el servicio de Cirugía Plástica y Quemados del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, en donde tuve mi primera experiencia con esta hermosa especialidad y conocí a grandes profesionales y amigos. Un agradecimiento especial al Dr José Julio Bracho por su amistad y por acceder a dirigir el presente trabajo, al Dr. Gonzalo Sevilla por su instrucción y por ser parte del presente caso clínico, Dra Regina Real y Dra Olimpia Trujillo, por sus enseñanzas, confianza y afecto.

Al Dr. Edison Ramos, coordinador del posgrado, por sus consejos fraternos, su amistad y su confianza.

A todos los maestros y amigos que encontré en el camino, en especial a quienes me enseñaron a poner los pies en la tierra y aquellos que demostraron su altruismo y son un ejemplo a seguir.

A mis compañeros de posgrado, por su apoyo, unión y lealtad.

A Germaine, por ser mi soporte, mi amiga y por el amor incondicional que nos tenemos. El camino que hemos recorrido de la mano sigue y seguirá dando frutos.

TABLA DE CONTENIDO

<i>DEDICATORIA</i>	2
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	3
<i>1. JUSTIFICACIÓN</i>	6
<i>2. ASPECTOS ESTRUCTURALES</i>	7
2.1 TÍTULO	7
2.2 RESUMEN	7
2.3 ABSTRACT	8
2.4 PALABRAS CLAVE: (términos MESH)	9
<i>3 MARCO TEÓRICO:</i>	10
3.1 INTRODUCCIÓN	10
3.2 HISTORIA	11
3.3 EPIDEMIOLOGÍA	14
3.4 EMBRIOLOGÍA	15
3.5 ETIOLOGÍA	17
3.5.1 EVIDENCIA GENÉTICA	17
3.5.2 FACTORES AMBIENTALES	18

3.6 ANATOMÍA	20
3.7 CLASIFICACIÓN	22
3.8 FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA	24
3.9 DIAGNÓSTICO	30
3.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	32
3.11 TRATAMIENTO	33
3.12 PRONÓSTICO	35
4. REPORTE DE CASO	36
5. DISCUSIÓN	37
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	47
8. ANEXOS	53

1. JUSTIFICACIÓN

La fisura oral o labio alveolo palatina es la malformación cráneo facial más frecuente, la cual puede presentarse de manera aislada o siendo parte de un síndrome. Existen múltiples clasificaciones y presentaciones en función del grado de afectación.

La prevalencia mundial de fisuras labiales es de 0,3 por cada 1000 nacidos vivos y de labio y paladar fisurado es de 0,45 por cada 1000 nacidos vivos (Salari et al., 2022) . En el Ecuador en el año 2022 se reportaron 207 pacientes con fisura labial y 448 pacientes con fisura labial y palatina. (INEC, 2022)

En 1987, PAI et al. describieron una variante rara de una displasia frontonasal sindrómica, caracterizada por fisura labial medial, pólipos cutáneos faciales y lipomas en el SNC (Vaccarella et al., 2008) Se han descrito casos en los que existen alteraciones del desarrollo neurológico, visual y otras características clínicas. A partir de su descripción a este grupo de anomalías se las categoriza como Síndrome de Pai (SP).

Existen diferentes registros de prevalencia del SP, que van desde $<1/1.000.000$ (Orphanet, 2019) a $1/20.000$ a 40.000 nacidos vivos. (Melloni-Magnelli et al., 2015)

Se han descrito menos de 100 reportes de casos publicados en la literatura mundial. Su presentación se supone es esporádica, su herencia y su etiología aún son desconocidas. En nuestro país no existen estudios que reporten esta condición, posiblemente por el subdiagnóstico y consecuente subregistro en las bases de datos estadísticos nacionales.

El Hospital Pediátrico Baca Ortiz cuenta con un servicio de Cirugía Plástica especializado en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con malformaciones

congénitas, de las cuales, las malformaciones craneofaciales, principalmente las fisuras labio-alveolo-palatinas, son las alteraciones atendidas con mayor frecuencia.

Expuestos estos antecedentes, resulta de gran importancia realizar la descripción del primer caso de Síndrome de Pai en el Ecuador atendido en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz y una revisión bibliográfica actualizada, que permitirá al personal de salud especializado tener una presunción diagnóstica de esta rara condición y una actuación oportuna de cualquier alteración del desarrollo asociada.

2. ASPECTOS ESTRUCTURALES

2.1 TÍTULO

Síndrome de Pai: reporte de primer caso en Ecuador, atendido en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

2.2 RESUMEN

El Síndrome de Pai es una entidad poco estudiada y desconocida. Fue descrito por primera vez en 1987, como un reporte de caso aislado. (Pai et al., 1987) En Ecuador no existen reportes de esta patología, posiblemente debido a su desconocimiento y subdiagnóstico consecuente.

Se han descrito diferentes registros de prevalencia, que van desde $<1/1.000\ 000$ (Orphanet, 2019) a $1/20.000$ a 40.000 nacidos vivos. (Melloni-Magnelli et al., 2015) Existen menos de 100 reportes de casos publicados en la literatura mundial. Su presentación se supone es esporádica, su herencia y su etiología aún son desconocidas. Se considera una variante de la displasia frontonasal y el cuadro clínico es caracterizado por la presencia de tres anomalías: pólipos cutáneos, fisura en la línea media y lipomas intracraneales

pericallosos. Pueden presentarse alteraciones en el desarrollo neuropsicológico por la presencia de lipomas en el SNC. (Caycedo et al., 2016)

Se presenta el caso de un paciente masculino de 10 meses de edad, que consulta al servicio de Cirugía Plástica del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, con los siguientes hallazgos: pólipo nasal izquierdo y en el proceso alveolar medio anterior que ocasiona un frenillo bífido, fisura media incompleta del labio superior y el reporte tomográfico de lipoma pericalloso que recubre el esplenio impresionando hipoplasia del mismo. El cuadro clínico y los estudios realizados confirman el diagnóstico.

Fue intervenido quirúrgicamente, el resultado fue exitoso, logrando el restablecimiento de las subunidades anatómicas del labio y región nasal; el seguimiento postquirúrgico fue satisfactorio a corto plazo, y en relación al desarrollo neuropsicológico no manifestó ninguna alteración.

El propósito de esta investigación es presentar el primer caso clínico de este síndrome documentado en Ecuador, en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, exponer las características clínicas y realizar una revisión bibliográfica actualizada, en un intento de disminuir el subdiagnóstico existente en la actualidad.

2.3 ABSTRACT

Pai Syndrome is a poorly studied and unknown entity that was first described in 1987 as an isolated case report. (Pai et al., 1987) In Ecuador, there are no reports of this pathology, possibly due to the lack of awareness and consequent underdiagnosis.

The published prevalence estimates range from $<1/1,000,000$ (Orphanet, 2019) to $1/20,000$ to $40,000$ live births. (Melloni-Magnelli et al., 2015) There are less than 100 case

reports published worldwide. Its presentation is supposed to be sporadic and the inheritance and etiology are still unknown. Pai Syndrome is considered a variant of frontonasal dysplasia and its clinical picture is characterized by the presence of three anomalies: cutaneous polyps, midline cleft and intracranial pericallosal lipomas. Alterations in neuropsychological development may occur as a result of the presence of lipomas in the CNS. (Caycedo et al., 2016)

Herein, we present a case of a 10-month-old male infant who presented to the Plastic Surgery Service at Baca Ortiz Pediatric Hospital with the following findings: a left nasal and mid-anterior alveolar process polyp leading to a bifid frenulum, incomplete midline cleft lip, and radiographic evidence of pericallosal lipoma with splenium hypoplasia. The clinical picture and the tests performed confirm the diagnosis.

He underwent successful surgery with restoration of the anatomical subunits of the lip and nasal region. The early post-surgical evolution was satisfactory and there was no alteration in the neuropsychological development.

The purpose of this research is to present the first case report of Pai Syndrome in Ecuador, at the Baca Ortiz Pediatric Hospital, describe the clinical characteristics and perform a literature review in an attempt to reduce the current underdiagnosis.

2.4 PALABRAS CLAVE: (términos MESH)

"Síndrome de PAI", "displasia frontonasal", "fisuras en la línea media", "fisura labial medial", "pólipo nasal", "pólipo facial", "lipoma en el sistema nervioso central" y "lipoma en el cuerpo calloso"

3. MARCO TEÓRICO:

3.1 INTRODUCCIÓN

Las hendiduras o fisuras orofaciales se consideran los defectos de nacimiento más comunes en todo el mundo. Su presentación puede afectar el labio superior de manera aislada, paladar fisurado aislado o labio y paladar fisurados. Esta condición tiene una asociación genética diversa, en donde, en conjunto con la interacción medioambiental, conlleva a que se cataloguen dos subtipos: hendiduras orofaciales sindrómicas y no sindrómicas. Las fisuras orofaciales pueden desencadenar alteraciones fisiológicas significativas que afectan la alimentación, el desarrollo del habla, lenguaje y otros aspectos del desarrollo, lo que podría repercutir en una mayor carga social y financiera para los individuos afectados y sus familias. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes fisurados requiere de un equipo multidisciplinario y debe realizarse de manera precoz. (Babai & Irving, 2023)

Las fisuras en la línea media del labio superior son presentaciones raras en relación a los demás subtipos de hendiduras faciales, se expresan como fisuras completas o parciales y pueden ser hallazgos aislados o parte de múltiples malformaciones. Estas hendiduras ocurren debido al desarrollo incompleto o falta de fusión de las prominencias nasales mediales. Tessier estudió numerosas hendiduras craneofaciales, clasificándolas de 0 a 14 en sentido contrario a las agujas del reloj. Las hendiduras de la línea media del labio superior se establecieron como fisuras 0 de Tessier, y las fisuras mediales de los tercios medio y superior de la cara, como Tessier 14. (De Boutray et al., 2016; Winters, 2016)

El síndrome de Pai (SP) fue descrito por primera vez en 1987, se trata de un defecto raro del desarrollo regional de la cara, caracterizado principalmente por la asociación variable

de la hendidura en la línea media del labio superior, lipomas cutáneos faciales o en la apófisis alveolar media anterior, pólipos nasales y lipomas intracraneales (pericallosos). Por la variabilidad fenotípica de su presentación, su espectro clínico está todavía mal delineado y su etiología permanece desconocida. Se han descrito aproximadamente 67 casos. Su diagnóstico puede realizarse de manera prenatal, aunque la mayoría de casos se han identificado al nacimiento. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética son indispensables en la identificación de lipomas pericallosos y estructuras anormales del tercer ventrículo. La sintomatología relacionada depende del grado de afectación, con potenciales afectaciones respiratorias, del habla o alimentación, además de posibles afectaciones en el desarrollo neuropsicológico. (HIZAL et al., 2019; Morice et al., 2019)

Existe un subdiagnóstico y subregistro que podría estar relacionado con el desconocimiento de este síndrome, por lo que la identificación oportuna y certera de pacientes afectados permitirá que se establezca un tratamiento adecuado y precoz.

3.2 HISTORIA

A lo largo de la historia las malformaciones congénitas han sido catalogadas como castigos divinos, supersticiones, invenciones y brujería. Las descripciones históricas más antiguas de labio y paladar hendido se asociaban a la presencia de un espíritu maligno en el niño afectado y se condenaban con la exclusión del grupo hacia una muerte segura. Los espartanos y los romanos seguían un patrón similar con los recién nacidos que presentaban malformaciones; relatos de abandonos, ahogamientos y asesinatos eran justificados como medio para eliminar los malos augurios y preservar la solidez de la raza. Los egipcios tenían conocimiento de estas deformidades, evidenciadas en diversos jeroglíficos. En las antiguas civilizaciones mediterráneas se decía que los niños con malformaciones poseían poderes sobrenaturales, mientras que en las culturas nórdicas mencionaban que los niños que nacían

con boca de “liebre”, eran resultado de la alimentación de sus madres con estos animales durante el embarazo o su relación con otras personas con malformaciones. De este relato se popularizó la denominación “labio leporino”, por la similitud anatómica, en forma de V invertida, del labio superior de los lepóridos (conejos y liebres). En Latinoamérica, en Perú específicamente, se descubrieron estatuillas correspondientes a las culturas Mochica y Chimú, que datan del año 700 a.C., que representan a personajes con fisuras labiales. (Bhattacharya et al., 2009; Paico-Vílchez & Paico-Zumaeta, 2021)

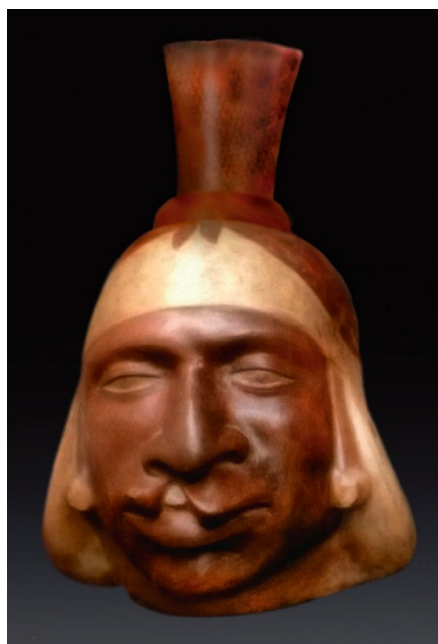


Figura 1. Rostro de un varón con fisura labial unilateral derecha completa, que compromete el labio y se extiende hacia la fosa nasal. Cerámica Mochica. Museo Nacional de Arqueología, Antropología e Historia del Perú (MNAAHP), Lima, Perú. Tomado de (Paico-Vílchez & Paico-Zumaeta, 2021)

La primera descripción quirúrgica de una hendidura labial data del año 390 D.C., en China, aunque se desconoce el nombre del cirujano. Entre los años 1537 y 1619, Fabricius ab Aquapendente fue el primero en sugerir la base embriológica de las hendiduras faciales. Entre el Renacimiento y el siglo 19 se describen diversas técnicas para la corrección de fisuras labiales, la mayoría de las cuales consistían en reavivamiento de bordes y

aproximación con suturas. Germanicus Mirault es considerado como el creador de la técnica de colgajos triangulares que más tarde fue modificada por C.W. Tennison en 1952 y Peter Randall en 1959. Ralph Millard, en los años 50, describe su legendaria técnica 'cut as you go'. A partir de la publicación de estas técnicas se han desarrollado múltiples variaciones enfocadas en la reconstrucción de todas las estructuras afectadas. (Bhattacharya et al., 2009)

Se han establecido múltiples clasificaciones de acuerdo a la ubicación y características de las fisuras. La fisura media del labio superior se considera rara, generalmente es asociada con cuadros sindrómicos, y estas pueden ser completas o parciales. En 1974, Tessier estudió las hendiduras craneofaciales, y las numeró de 0 a 14 en sentido contrario a las agujas del reloj, en un estudio que involucró a 336 pacientes. Las hendiduras de la línea media del labio superior se denominan hendiduras de Tessier 0. (Menderes et al., 2023; Winters, 2016)

En 1987, Pai et al., realizaron la descripción de un recién nacido, masculino, que presentó una combinación inusual de tres anomalías raras del desarrollo: fisura completa del labio superior en la línea media, pólipos cutáneos y lipomas de línea media del sistema nervioso central (SNC). Como hallazgos adicionales presentó hernia inguinal, criptorquidia y clinodactilia del quinto dedo. Su madre cursó con diabetes gestacional y presentó clinodactilia y evidencia tomográfica de hidrocefalia, la misma que no ocasionó sintomatología. Los antecedentes familiares y las investigaciones clínicas no revelaron ninguna pista sobre su etiología. Esta combinación de hallazgos se orientó hacia un nuevo síndrome relacionado con una variante de displasia frontonasal (DFN), al que se lo denominó Síndrome de Pai. (Pai et al., 1987)

3.3 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de fisuras labiales y palatinas es dependiente de la situación geográfica, género y etnia. Se estima que 1 de cada 500 a 1000 nacidos vivos presenta algún tipo de fisura orofacial. (Hamzan & Sulaiman, 2020) En una revisión sistemática que incluyó a 21,088,517 individuos, se estableció que la prevalencia de fisura labial fue de 0,3 por cada 1000 nacidos vivos y en el caso de labio y paladar fisurados fue de 0.45 por cada 1000 nacidos vivos. (Salari et al., 2022) En el Ecuador, en el año 2022, se reportaron 207 pacientes con fisura labial y 448 pacientes con fisura labial y palatina. (INEC, 2022)

La relación de género se considera de 2:1, con mayor probabilidad de afectación en los recién nacidos masculinos. (Vaccarella et al., 2008)

La fisura labial unilateral izquierda ocurre con el doble de frecuencia que en el lado derecho y es nueve veces más común que la fisura labial bilateral. El 29% de los pacientes con fisuras orofaciales presenta anomalías asociadas a algún síndrome, siendo el síndrome de Van der Woude el más frecuentemente asociado con fisura labial (2% de todos los casos). (Monson et al., 2013)

La presencia de fisuras labiales en la línea media es menos frecuente. No existen muchas descripciones de casos relacionados con este tipo de presentación. Se considera como una hendidura maxilofacial rara y, junto con otras fisuras de Tessier, se estima que se presenta entre 1,4 y 4,9 por 100.000 nacidos vivos y entre los pacientes con fisuras labio alveolo palatina oscila entre el 0,1% y el 0,7%; se proyecta que su ocurrencia es de 1 de cada 1,000,000 de nacidos vivos en la población general. La fisura de Tessier 0, conocida como una disrafia craneofacial, presenta una fisura labial medial verdadera, con una columela ancha y una punta nasal bífida. La hendidura alveolar está entre los incisivos centrales. El

septo nasal puede estar engrosado, duplicado o ausente, el puente nasal ancho con o sin hipertelorismo asociado. (Hamzan & Sulaiman, 2020; Winters, 2016)

El SP es considerado una forma rara de displasia frontonasal sindrómica. Se han descrito aproximadamente 67 pacientes hasta la fecha, sin embargo, la incidencia parece estar subestimada. Existen registros de prevalencia que van de $<1/1.000\ 000$ (Orphanet, 2019) a $1/20.000$ a 40.000 nacidos vivos. (Melloni-Magnelli et al., 2015) La prevalencia del SP era mayor en hombres, pero las descripciones de casos en los últimos años demostró que la prevalencia hombre-mujer es de aproximadamente 0.8: 1 (Huckstadt et al., 2018)

En el Ecuador no se han descrito casos relacionados con el SP, una hipótesis posible es el subdiagnóstico al ser una malformación rara y desconocida.

3.4 EMBRIOLOGÍA

El desarrollo orofacial es un proceso complejo que implica una sucesión de eventos altamente coordinados, como la proliferación y migración celular, transición epitelial a mesenquimal, apoptosis y diferenciación, que convergen en la fusión de células y tejidos. Existe una población única de células madre pluripotentes y transitorias conocida como cresta neural. Las células de la cresta neural se originan en la cara dorsal del tubo neural y migran a lo largo de rutas predeterminadas hacia los arcos branquiales en desarrollo y la placa frontonasal, lo que permite la génesis de la mayoría de las estructuras craneofaciales. Una multitud de vías de señalización y eventos transcripcionales son fundamentales en este suceso. Las mutaciones que ocasionan interrupción o alteraciones en la coordinación de estos eventos a menudo se identifican directa o indirectamente en los síndromes congénitos asociados a fisuras orofaciales. (Roth et al., 2021)

La formación del labio superior sucede entre las semanas 4 y 7 de gestación. El proceso de desarrollo se inicia cuando las prominencias maxilares crecen medialmente y se fusionan con la prominencia nasal lateral, dando lugar a los segmentos laterales del labio superior. Las prominencias maxilares también originan las mejillas, mientras que las prominencias nasales laterales dan lugar a las alas de la nariz. Las prominencias maxilares continúan creciendo medialmente y se fusionan con la prominencia nasal medial en ambos lados, acercando las fosas nasales alrededor de la semana 5 de gestación. La fusión de las prominencias nasales mediales conduce a la formación del segmento intermaxilar. Este último, a su vez, se fusiona con las prominencias maxilares, lo que lleva a la formación del filtrum y el tercio medio del labio superior, el paladar primario, la nariz central y el tabique nasal. El fracaso de este proceso conduce a diversos tipos de fisuras labiales. (Monson et al., 2013; Nasreddine, El Hajj, & Ghassibe-Sabbagh, 2021)

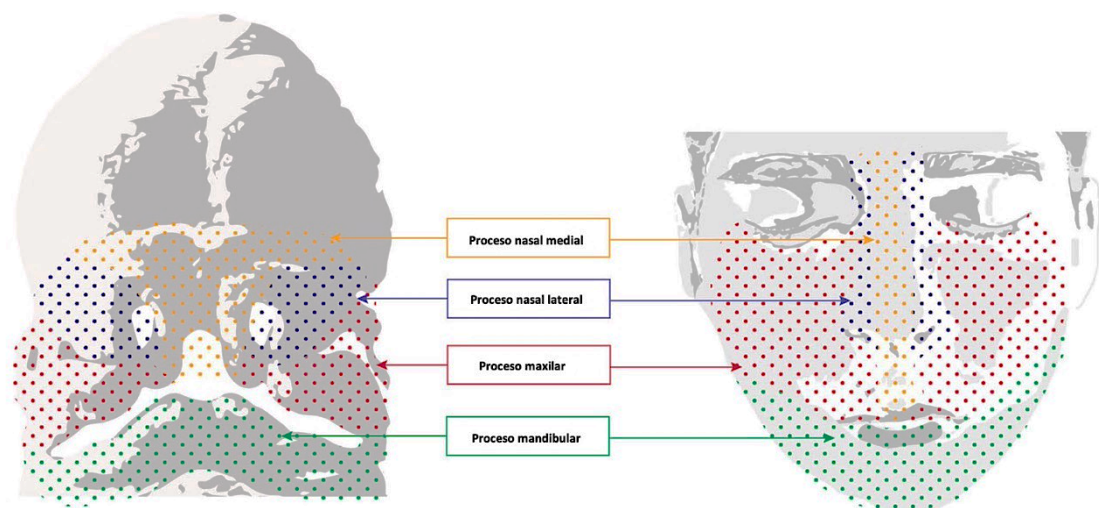


Figura 2. Estructuras derivadas de prominencias faciales del embrión temprano. Representación gráfica del embrión humano de 5 semanas (izquierda) con prominencias faciales marcadas: proceso nasal medial (amarillo), proceso nasal lateral (azul), proceso maxilar (rojo) y proceso mandibular (verde). Las estructuras derivadas de estos procesos se indican en sus respectivos colores en una cara adulta (derecha). Tomado de (Roth et al., 2021)

3.5 ETIOLOGÍA

3.5.1 EVIDENCIA GENÉTICA

Múltiples eventos transcripcionales y vías de señalización interactúan en el desarrollo facial, cualquier situación adversa o interrupción en su curso regular desencadena diversas malformaciones, entre ellas las fisuras. La evidencia de factores genéticos que influyen en el desarrollo de fisuras orofaciales fue estudiada en gemelos, estableciendo que el riesgo relativo de recurrencia para fisura labial es de 32 y para fisura palatina de 65 veces mayor entre familiares de primer grado. Con los recientes avances en la tecnología genómica, muchos estudios han revelado varios mecanismos moleculares diferentes implicados en la causa de las hendiduras orofaciales sindrómicas y no sindrómicas, mejorando la comprensión de cómo interactúan las redes moleculares con otras vías genéticas. (Babai & Irving, 2023)

El papel significativo que desempeñan los genes en el desarrollo de estructuras craneofaciales normales es transcendental. La identificación de numerosos teratógenos que conducen a fisuras orofaciales demuestra que el programa genético es altamente sensible a las alteraciones posteriores a la concepción. Se han estudiado un amplio espectro de vías de señalización como WNT, TGF- β (Factor de crecimiento transformador - β), BMP (proteína morfogenética ósea) y FG; así como diferentes factores de transcripción del desarrollo, como las familias de genes msh homeobox (MSX) y T-Box (TBX), que actúan como mediadores del crecimiento celular, proliferación, patrones, migración, apoptosis e interacciones en la transición epitelial a mesenquimal. Se deduce que las mutaciones en estos genes y vías de señalización pueden tener un impacto severo en el desarrollo orofacial (Babai & Irving, 2023; Nasreddine et al., 2021)

3.5.2 FACTORES AMBIENTALES

Múltiples factores ambientales desempeñan un papel crucial en la patogénesis no sindrómica de las fisuras labiales y palatinas a través de interacciones con diferentes genes en individuos susceptibles. Las vías enzimáticas específicas atribuidas a la hendidura se asocian con exposiciones comunes a factores ambientales, como el alcohol, la vitamina A, los derivados del tabaquismo y el metabolismo del folato. Algunos patógenos pueden estar relacionados como virus, bacterias y los protozoos como el *Toxoplasma gondii*. Sin embargo, estas asociaciones exógenas y las mutaciones genéticas mencionadas en la génesis de las hendiduras orofaciales, aún se mantienen en estudio y sus resultados son preliminares. (Babai & Irving, 2023)

El ácido fólico es una vitamina que ha demostrado prevenir los defectos del tubo neural. La cresta neural origina el mesénquima facial y se ha establecido que los suplementos de ácido fólico periconcepcionales pueden reducir la aparición de fisuras orofaciales. Un metaanálisis reciente demostró una disminución en el riesgo de fisura de labio y paladar en un 40 % entre las mujeres que utilizaron suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo, sin embargo, se requiere estudios adicionales para determinar estos hallazgos. El zinc es crucial para el desarrollo fetal, y su deficiencia se asocia con mayores riesgos de hendiduras orofaciales. La vitamina A y todos los compuestos retinoides que tienen la actividad biológica del retinol se han relacionado con un mayor riesgo de hendiduras en la descendencia de mujeres con una alta ingesta de retinoides, mientras que los estudios más recientes no mostraron evidencia de un mayor riesgo de hendiduras, sino principalmente un efecto protector. El uso de medicamentos derivados como la isotretinoína aumenta el riesgo de anomalías fetales congénitas en un 25%. (Babai & Irving, 2023; Nasreddine et al., 2021)

La diabetes, pregestacional y gestacional, se ha relacionado con defectos del desarrollo embriológico, siendo un factor de riesgo grave de fisuras labio palatinas en recién nacidos. El peso materno y la obesidad también se han asociado con el riesgo de hendiduras orofaciales. La hipertermia materna tiene efectos teratogénicos con malformaciones faciales, incluyendo la fisura de labio y paladar, principalmente a las 4-7 semanas de gestación. Recientemente se ha sugerido que el estrés físico y/o emocional puede estar implicado en las fisuras orofaciales, por la producción de altas cantidades de corticosteroides. (Nasreddine et al., 2021)

Las drogas, como la cocaína, utilizadas durante el embarazo, tienen relación con fisuras labiales. Sin embargo, estos estudios siguen sin ser concluyentes. Medicamentos administrados al inicio de la gestación como corticoides, amoxicilina, fenitoína, oxprenolol, tietilperazina, carbamazepina y oxitetraciclina podrían incrementar el riesgo de fisuras orofaciales. Esta asociación también se ha demostrado con el uso de medicamentos anticomiciales como fenobarbital, trimetadiona, valproato y medicamentos utilizados para la artritis y la psoriasis. (Babai & Irving, 2023)

Existe evidencia sustancial que apoya el aumento del riesgo de fisuras de labio y paladar con el consumo de alcohol durante el embarazo, por esta razón el consumo excesivo de alcohol durante el primer trimestre no debe subestimarse. La hipoxia ocasionada por el tabaquismo, la reducción de los niveles de oxígeno debido a la altitud, uso de medicamentos antiepilépticos y la insuficiencia placentaria, son factores atribuibles a hipoxia en el embrión, lo que ocasiona una reducción de tamaño, posicionamiento anormal y falta de fusión de las prominencias faciales. Un estudio epidemiológico realizado en América del Sur que relaciona la altitud con anomalías congénitas, demostró una asociación entre la gran altitud y las altas frecuencias de fisuras de labio y paladar. Existieron limitaciones en el estudio mencionado ya

que no se consideraron otros factores ambientales asociados a factores genéticos, etnia y áreas geográficas. (Babai & Irving, 2023; Nasreddine et al., 2021)

La etiología y la herencia del SP se mantienen desconocidas. (Orphanet, 2019) La mayoría de casos descritos refieren una presentación esporádica que pueden ser el resultado de anomalías cromosómicas y medioambientales. Existe una descripción de Masuno et al, sobre un paciente con translocación aparentemente balanceada entre los brazos largos de los cromosomas X y 16 (cariotipo: 46, X, t(X; 16) (q28; q11.2)), y plantearon que esta podría ser la región implicada, pero en la actualidad no se han reportado otros pacientes con anomalías cromosómicas similares a las descritas, por lo tanto no existe un gen asignado para esta patología. (Masuno et al., 1997) Establecer criterios diagnósticos de consenso para el síndrome de Pai y realizar investigaciones genéticas sistemáticas, incluida la evaluación clínica por un genetista y una matriz de hibridación genómica comparativa, son necesarios para delinear mejor el espectro del síndrome de Pai y, por lo tanto, conocer su base molecular.

3.6 ANATOMÍA

El principal músculo intrínseco de la boca es el orbicular de los labios. En el labio superior, las fibras del orbicular confluyen a nivel central, cada origen procede lateralmente de los modiolos. Este músculo se constituye de fibras superficiales, que decusan en la línea media y se insertan en la piel del filtrum, y fibras profundas que anclan el músculo a la columna nasal anterior subyacente. Además se constituye de dos divisiones, la marginal o pars marginalis, que se extiende profundamente hacia el bermellón y actúa como el margen del labio, y una división periférica conocida como pars peripherals. La arteria facial, por su

rama labial superior, se encarga del suministro sanguíneo, antes de continuar a lo largo del surco nasolabial como la arteria angular. La arteria labial superior transcurre dentro del músculo orbicular, originando las arterias columelares. El filtrum del labio superior tiene varias características anatómicas distintivas. Comprende las columnas laterales pareadas y la depresión central de la línea media. Las columnas están formadas por la inserción de las fibras del músculo orbicular en la piel, con alguna contribución de las inserciones del músculo nasal y los elevadores del labio superior. Se cree que la depresión del filtrum es la representación de la decusación subyacente del músculo orbicular. (Monson, Kirschner, & Losee, 2013)

La cara está compuesta por áreas específicas limitadas por líneas, pliegues y cambios naturales de textura de la piel y de la línea pilosa. Gonzáles- Ulloa en 1956, describió las unidades estéticas de la cara las cuales comparten características similares de color, pigmentación, textura, grosor, elasticidad y movilidad, presencia o no de pelo y respuesta al estímulo ruborizante. El labio superior limita hacia arriba con los surcos alares y columela, hacia los lados con el pliegue labiogeniano, y hacia abajo con la hendidura interlabial o bucal. Las subunidades son 4: mucosa o bermellón, el filtro o surco subnasal, y lateral. La subunidad lateral está conformada por el borde del bermellón (línea blanca o cutáneo mucosa) y las columnas del filtro e incluye los pequeños triángulos nasoyugales de piel que rodean las bases alares. El bermellón consta de segmentos laterales y el tubérculo central. La subunidad filtro o surco subnasal por su forma, longitud y profundidad resulta de gran importancia estética. Estos elementos son indispensables para considerar la reconstrucción quirúrgica. (Flores, 2015)

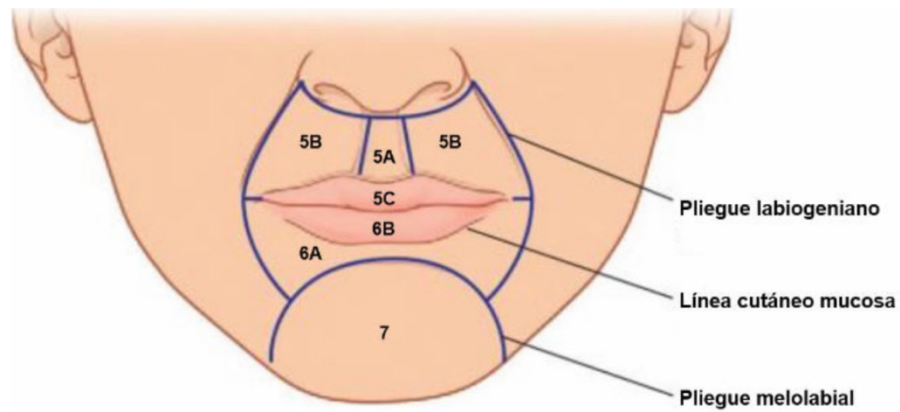


Figura 3. Unidad labio superior. Subunidad filtro o surco subnasal (5A); Subunidad lateral (5B); Subunidad mucosa o bermellón (5C). Unidad labio inferior. Subunidad central (6A); Subunidad mucosa (6B). Tomado de (Flores, 2015)

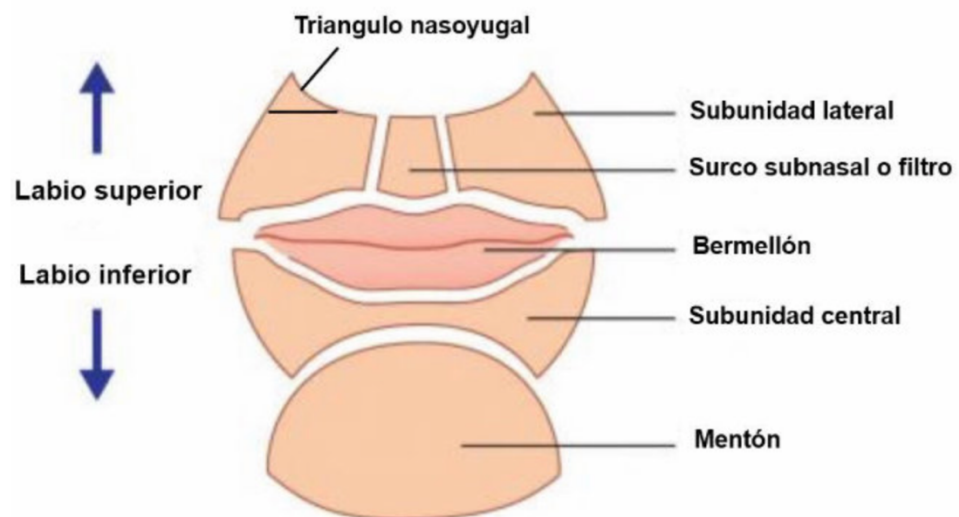


Figura 4. Elementos de las unidades labio superior e inferior. Tomado de (Flores, 2015)

3.7 CLASIFICACIÓN

Las hendiduras mediales se consideran entidades raras y pueden clasificarse como fisuras de Tessier 14 o 0, que se caracterizan por dividir la cara verticalmente a través de la

línea media, comprometiendo tejido blando, óseo o ambos. Tessier 14 presenta asociación ósea, entre la nariz y el hueso frontal, mientras que Tessier 0 muestra solo el compromiso de tejidos blandos de los componentes de la línea media que dividen el maxilar y la nariz. La hendidura facial de Tessier 30, que si bien compromete la línea media, atraviesa la lengua, el labio inferior y la mandíbula, hallazgos no documentados en el SP. (Winters, 2016)

En otra clasificación, las fisuras mediales del labio superior pueden ser verdaderas o falsas. Esta clasificación se basa en la premisa de su etiopatología en la que las fisuras verdaderas no tienen malformaciones cerebrales u otras características, mientras que las falsas se consideran un subtipo de holoprosencefalia. (Hamzan & Sulaiman, 2020)

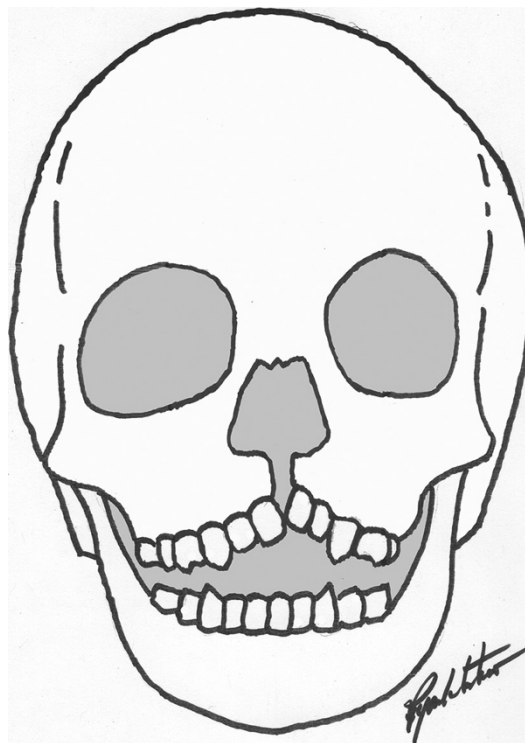


Figura 5. Tessier 0: fisura facial en la línea media. Tomada de (Winters, 2016)

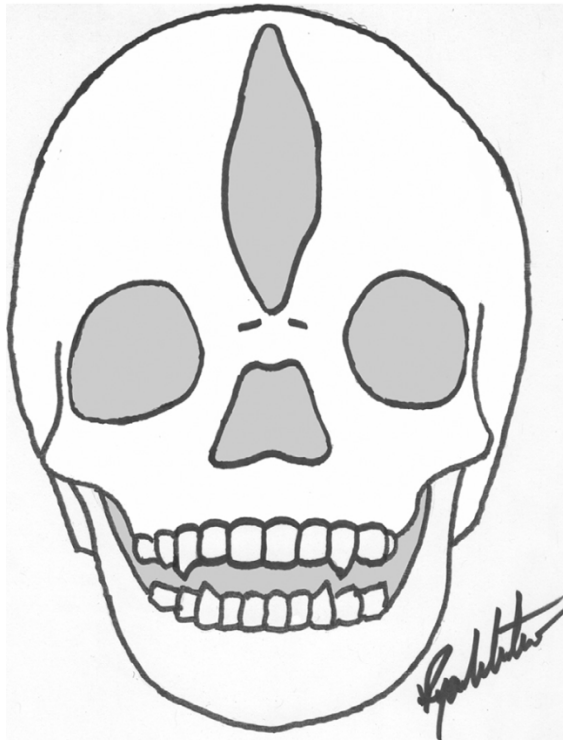


Figura 6. Tessier 14: hendidura nasofrontal medial con hipertelorismo. Tomada de (Winters, 2016)

3.8 FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

Cuando existe una fisura labial unilateral, ocasionalmente la deformidad se extiende más allá del mismo labio, comprometiendo la nariz y el maxilar subyacente en proporción al grado de la hendidura. Si la fisura incluye el alvéolo y el paladar, existe una rotación lateral de los elementos centrales. El tabique nasal anterior se desplaza fuera del surco vomeriano hacia la fosa nasal no hendida. La columela es corta en el lado fisurado, el cartílago alar está deformado e hipoplásico, con una crus medial acortada y una crus lateral alargada en forma de S y desplazada inferior y posteriormente. La punta nasal es ensanchada y asimétrica; la fosa nasal fisurada se retroposiciona y se orienta horizontalmente. El orbicularis oris en el lado no fisurado se adhiere de manera anormal a la columna nasal anterior, las placas del pie de la crura medial y al tabique nasal anterior. Su tracción sin oposición permite que el

elemento medial gire anteriormente y desvía el tabique nasal y la columela hacia el lado no fisurado. En el lado hendido, el músculo orbicular se inserta anormalmente a lo largo del umbral de la fosa nasal y el periostio de la abertura piriforme, lo que ocasiona que se traccione de la base alar lateralmente y se horizontalice la fosa nasal. En contraste, la pars marginalis, ubicada en el bermellón, se desplaza mínimamente, no forma uniones anormales y termina en la mucosa. La fisura labial bilateral completa se caracteriza porque el premaxilar no está unido a los palatinos. El crecimiento del cartílago septal y los movimientos de la lengua fetal, ocasionan que el premaxilar se proyecte hacia adelante. La columna nasal anterior puede ser pequeña o estar ausente, y las aberturas piriformes laterales se desplazan posteriormente. Los cartílagos laterales inferiores se desplazan lateral y posteriormente, y las cúpulas de los cartílagos laterales inferiores están ampliamente extendidas. El prolabio no tiene músculo y generalmente el rollo blanco es indistinto. (Monson, Kirschner, & Losee, 2013)

Alteraciones en la migración mesodérmica pueden ocasionar hendiduras faciales mediales, las mismas que pueden asociarse con anomalías cerebrales por afectación de estructuras de la línea media y que al extenderse hasta los ventrículos laterales pueden ocasionan su fusión, con la consecuente holoprosencefalia, y alteraciones en el desarrollo neurológico. En la semana 10 de gestación, afectaciones en el desarrollo del cuerpo calloso, que conecta las áreas no olfativas de la corteza cerebral derecha e izquierda, podría ocasionar desde ligeras anomalías hasta agenesia completa del mismo. (Vaccarella et al., 2008)

La fisura labial medial se caracteriza por tener varias expresiones clínicas, desde una pequeña muesca del bermellón hasta una hendidura de toda la extensión del filtrum con extensión nasal y maxilar. Puede subdividirse anatómicamente en 3 grupos de acuerdo con la participación de la muesca simple del labio superior en el bermellón. La forma menor

corresponde a una muesca simple en el bermellón, y el diagnóstico podría perderse al nacer. La forma incompleta involucra el bermellón y la fisura se extiende hasta la línea blanca. Las formas completas involucran toda la longitud del labio y presentan una agenesia de las estructuras derivadas del proceso nasal medial. (De Boutray et al., 2016)

Existe un amplio espectro de moléculas de señalización y diferentes familias de genes que actúan como factores de transcripción del desarrollo. (Nasreddine et al., 2021) Se deduce que las mutaciones en estos genes pueden tener un impacto severo en el desarrollo orofacial, con diversas manifestaciones fenotípicas agrupadas en síndromes específicos, que pueden ser parte del espectro de las DFN, como hipertelorismo con displasia frontonasal u holoprosencefalia con hipotelorismo. Los hallazgos característicos de las fisuras mediales son deterioro del filtrum (97%), deterioro del frenillo labial superior (96%), anomalías del premaxilar (86%) y anomalías de la columela (69%). La asociación con paladar secundario hendido (37%), hipertelorismo (36%) o hipotelorismo (30%) fue común. Por lo tanto, el hipotelorismo fue mucho más común en las formas completas de fisura labial medial (65%) que en las formas incompletas (4%) o menores (0%). Por el contrario, el hipertelorismo fue más frecuente en las formas incompletas (39%) y en las formas menores (41%), pero aún apareció en las formas completas (27%). Algunos pacientes diagnosticados con síndrome de Pai suelen presentar hipertelorismo, por lo que este síndrome generalmente se incluye en el grupo de DFN, como malformaciones medifaciales. (Castori et al., 2007; De Boutray et al., 2016)

Los lipomas representan del 0,06 al 0,46% de todas las masas del SNC. Una de las hipótesis etiológicas es la persistencia de tejido adiposo maduro en las meninges primitivas. Hay dos tipos de lipomas pericallosos basados en imágenes. El lipoma túbulo-nodular es el más común, redondeado o lobular, grueso y situado anteriormente, se asocia en mayor

frecuencia con anomalías extensas del cuerpo calloso y a menudo anomalías fronto-nasales. El segundo tipo y el menos común es el lipoma curvilíneo, alargado, delgado y situado posteriormente. La primera condición se asocia frecuentemente con malformaciones intracerebrales, como agenesia del cuerpo calloso, que podría estar relacionada con una interferencia con su crecimiento natural y se puede relacionar con disgenesia del cuerpo calloso y alteraciones en el desarrollo neuropsicológico.(Blouet et al., 2014)

La presencia de lipomas en el SNC puede ocasionar convulsiones y retraso mental, aunque en pacientes diagnosticados de SP o diversas displasias frontonasales, no se han reportado tales complicaciones. Se ha discutido que los lipomas aislados del SNC tienen un origen embriológico diferente en comparación con los que ocurren en asociación con la hendidura facial medial. Su ubicación es común en la cisura interhemisférica y en el cuerpo calloso, donde se describen diversos grados de disgenesia hasta la agenesia del mismo. (Vaccarella et al., 2008)

Las hendiduras de la línea media del labio superior varían en gravedad, desde hendiduras leves que pueden presentarse como muescas labiales o diastema, hasta hendiduras severas y completas del labio superior, la cresta alveolar, y el frenillo. Se han descrito casos de úvula bífida y paladar alto como posibles características asociadas. La presencia de fisura palatina es rara, aunque existen casos descritos.(Szeto et al., 2005)

Los lipomas y pólipos cutáneos localizados en la región facial y nasal, especialmente en la infancia, son raros. Aunque se han descrito en diversas formas de DFN, parecen ser peculiares del SP y se han establecido como el marcador principal ya que están presentes en casi el 100% de los casos descritos. Esta característica emerge como un hallazgo extremadamente raro entre los síndromes de malformación conocidos, en caso que se requiera establecer un diagnóstico diferencial. Histológicamente se describen como tejido

dermoide o hamartomatoso; una combinación de piel, glándulas pilosebáceas y tejido adiposo normal. Los pólipos cutáneos, generalmente lipomas, pueden presentarse en diversas ubicaciones, aunque la nariz es el sitio más frecuente (septo, fosa nasal, columela o vestíbulo). Otro hallazgo usual son los pólipos en la cavidad oral, que generalmente se originan en la cresta alveolar anterior, el frenillo maxilar medial o la parte gingival medial del labio superior. Estos pedículos pueden desarrollarse en el frenillo medial, ocasionando la duplicación del mismo. Un sitio poco común de ocurrencia es el área media de la frente y el dorso nasal. Son de diferentes tamaños, varían en número de 1 a 3 y siempre están localizados en la línea media. (Castori et al., 2007; Melloni-Magnelli et al., 2015)

Se han descrito casos en donde se evidenciaron mamelones preauriculares, hipoacusia neurosensorial, anomalías óseas de cuerpos vertebrales por alteraciones en la fusión-segmentación de arcos posteriores en la columna cervical, hendidura nasal con lateralización alar, deformidades óseas en la frente, alopecia, hipertelorismo y anomalías oftalmológicas (osteoma corioideo, coloboma, disgenesia del segmento anterior, membrana pupilar persistente, leucoma corneal, microcórnea, heterocromía del iris y lipoma conjuntivo). Otros hallazgos reportados en la literatura son clinodactilia, hernia inguinal, criptorquidia, hipospadias y en un caso presencia de un bronquio ectópico en la tráquea (Caycedo et al., 2016; Huckstadt et al., 2018; Lederer et al., 2012; Morice et al., 2019)

Tabla 1. Hallazgos clínicos en pacientes con Síndrome de Pai. Editado de (Huckstadt et al., 2018)

Hallazgo clínico	Casos descritos por Huckstadt et al., 2018	Nuevos casos	Porcentaje de presentación
Pólipo nasal	43	6	98%
Pólipo facial	23		46%
Fisura de labio en la línea media	30	3	66%
Lipoma alveolar o duplicación del frenillo superior	9	2	22%
Hendiduras faciales y/o palatinas	8		16%
Lipoma pericalloso	38	6	88%
Hipoplasia / agenesia de cuerpo calloso	14	2	32%
Anomalías oculares	14	2	32%
Mamelones preauriculares	5		10%
Implantación anómala del cabello	16		32%

Defectos vertebrales	1		2%
Cardiopatías	2		4%
Criptorquidia / hipospadias	2		4%

(Debnath et al., 2019; Hassan et al., 2021; HIZAL et al., 2019; Huckstadt et al., 2018; Imai et al., 2019; Li & Galvin, 2018; Sobol et al., 2020)

3.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos e imagenológicos. La tríada diagnóstica característica del SP incluía la fisura labial en línea media, pólipos faciales mediales y lipomas del SNC. Con la descripción de nuevos casos, se evidenció que pocos pacientes presentan la tríada completa, y la mayoría exhibe un amplio espectro de variabilidad fenotípica, lo que ha producido dificultades diagnósticas.

Con esta premisa, Morice. et al, tras evaluar 67 casos diagnosticados con SP demostró que solo 23 presentaban la tríada clásica. Por esta razón establecieron nuevos criterios diagnósticos fundamentados en una masa cutánea nasal o mediofrontal congénita o un pólipo del proceso alveolar medio anterior, como criterio obligatorio, y al menos uno de los siguientes criterios: hendidura media del labio superior y/o hendidura alveolar de la línea media, y/o un lipoma pericalloso o lipoma interhemisférico en el caso de disgenesia del cuerpo calloso. (Morice et al., 2019)

El diagnóstico puede establecerse durante la gestación, ya que las características faciales pueden valorarse con ultrasonido 3D o resonancia magnética a partir del segundo trimestre. Es recomendable realizar imágenes cerebrales, tomografía computarizada o

resonancia magnética, cuando en el examen físico se evidencian masas cutáneas faciales y/o fisura labial en la línea media. Si se presenta afectación del SNC se requiere una valoración neurológica, oftalmológica y una consulta genética para detectar anomalías adicionales y dilucidar entre el síndrome de Pai o síndromes superpuestos, con el objetivo de poder esclarecer su etiología y clarificar el espectro del SP. (Hassan et al., 2021; Morice et al., 2019)

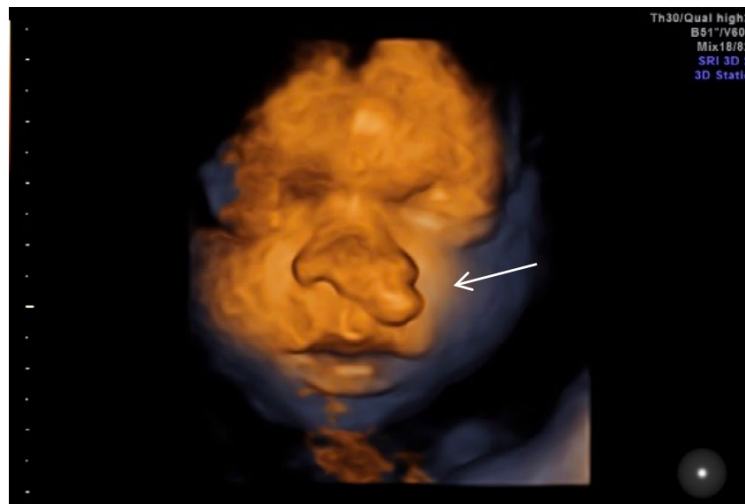


Figura 7. Ecografía prenatal 3D que muestra el pólipo nasal (flecha). Tomado de (Hassan et al., 2021)



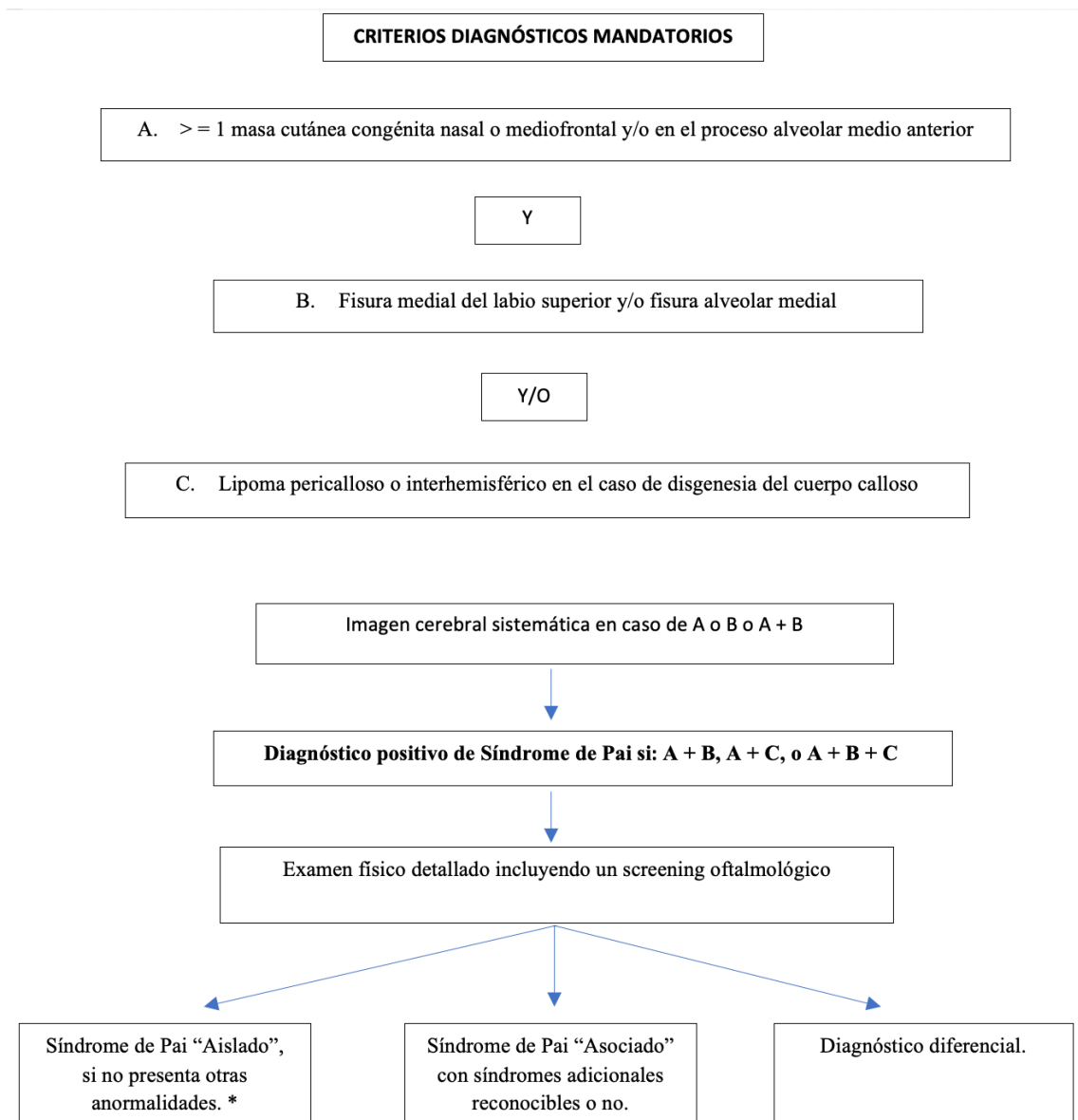
Figura 8. Ultrasonido prenatal que muestra un lipoma pericardioso (flecha). Tomado de (Hassan et al.,

2021)

3.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Además del SP, se han descrito lipomas pericallosos en la trisomía 13 y en el síndrome de Goldenhar. El diagnóstico diferencial de los lipomas en el SNC debe hacerse con teratomas, glioblastomas, craneofaringioma y hemorragia intracraneal. Los teratomas se pueden diferenciar de los lipomas pericallosos en que con frecuencia se presentan como una masa sólida irregular, de rápido crecimiento, distorsionando la anatomía cerebral que puede contener componentes quísticos o calcificados, evidenciadas ecográficamente como masas heterogéneas. Los glioblastomas se presentan como masas homogéneas e hiperecogénicas que generalmente afectan al parénquima cerebral supratentorial. El craneofaringioma se encuentra con mayor frecuencia en la región supraselar y puede presentarse como una gran masa ecogénica, similar al teratoma. La hemorragia intracraneal puede imitar algunos tumores cerebrales, sin embargo, generalmente presenta características ecográficas cambiantes en las imágenes de seguimiento. (Joigneau Prieto et al., 2019)

Se han descrito pólipos nasales en otras entidades que cursan con displasia frontonasal (DFN), como el síndrome oculo auriculo frontonasal, caracterizado por asociar características de DFN y del espectro óculo-aurículo-vertebral, debido al desarrollo anormal del proceso frontonasal y maxilar. La lipomatosis encefalocraneocutánea es un trastorno neurocutáneo que se caracteriza por pólipos faciales múltiples, lipomatosis intracerebral, dermoides epibulbares y defectos cutáneos como el nevus psiloliparus específico. Se mencionan como otros posibles diagnósticos diferenciales el síndrome de Loeys-Dietz, el síndrome de Delleman y el síndrome de Goldenhar, así como diversas anomalías cromosómicas. (Lehalle et al., 2022)



*La definición de anomalías adicionales excluye masas faciales congénitas adicionales en la línea media.

Diagrama de flujo 1. Nuevos criterios diagnósticos para el síndrome de Pai e investigaciones sugeridas.

Tomado de (Morice et al., 2019)

3.11 TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en los hallazgos fenotípicos. Los lipomas o pólipos faciales se caracterizan por ser benignos, su mayor complicación se relaciona con obstrucción total o parcial de la fosa nasal, cuando se presentan a nivel del vestíbulo nasal o septum, aunque el aspecto cosmético es el más llamativo. Su escisión es un procedimiento incidental que debe

realizarse junto con la corrección quirúrgica más compleja del defecto facial de la línea media.

Tras la descripción de las subunidades anatómicas de la cara por Gonzalez-Ulloa, Fisher estableció parámetros para la reparación quirúrgica del labio fisurado, que consisten en considerar cada subunidad anatómica e intentar colocar las líneas de cierre a lo largo de los bordes de las subunidades. En el caso de una hendidura de la línea media existe una limitación a esta técnica, ya que no todas las cicatrices pueden colocarse fuera de estas regiones anatómicas. Según este enfoque, es fundamental la capacidad de un cirujano para reconocer las subunidades y sus componentes: columela, rollo blanco, filtrum o surco subnasal, subunidad lateral y la subunidad mucosa o bermellón. La reconstrucción se debe realizar basada en puntos de referencia antropométricos estándar que los cirujanos experimentados probablemente ya reconocen, y los nuevos cirujanos deben aprender. (Sobol et al., 2020)

Las hendiduras de la línea media del labio superior deben corregirse quirúrgicamente, con enfoque en los aspectos funcionales y estéticos. La planificación debe establecerse de acuerdo al grado de afectación presente. Los objetivos fundamentales son restaurar la continuidad del músculo orbicular, extirpar los lipomas o pólipos cutáneos presentes y establecer una técnica que permita una plastia cutánea sin tensión. Se sugiere realizar la queiloplastia entre los 3 y 6 meses de edad con un procedimiento de colgajos triangulares, técnica V-Y o cualquier otra técnica descrita en la bibliografía, dependiendo de las características y complejidad de la fisura. La resección de lipomas o pólipos cutáneos y alveolares, puede realizarse de manera conjunta. La corrección de la pirámide nasal debe posponerse hasta el período post-puberal para que no interfiera con el crecimiento de los

huesos nasales. La rinoplastia correctiva de primer tiempo debe preservar el periostio y el pericondrio de las estructuras nasales. (Vaccarella et al., 2008)

El desarrollo neuropsicológico debe evaluarse en cada control, además es necesario valorar la presencia de alteraciones visuales o neurológicas, por la presencia de lipomas en el SNC, que requieran observación y seguimiento especializado. Es importante que el pediatra, ante la presencia de pólipos nasales congénitos, sospeche esta entidad y oriente los estudios complementarios con un enfoque multidisciplinario para detectar anomalías asociadas. (Huckstadt et al., 2018)

3.12 PRONÓSTICO

En el SP se menciona que la presencia de lipomas en el SNC es un "factor pronóstico positivo" con respecto a la aparición de sintomatología neurológica, en comparación con la presencia de otros tumores ajenos a este síndrome. Por la complejidad de la ubicación de los lipomas su resección no está recomendada. Es necesario el seguimiento frecuente y el hallazgo de clínica específica como convulsiones y cefaleas a repetición. Cuando el SP se acompaña de agenesia del cuerpo caloso, los pacientes pueden presentar deterioro de su desarrollo mental y comportamental evidenciado en la primera infancia. Características como inquietud, fácil distracción, cambios de humor y problemas de aprendizaje han sido descritas pero no han presentado una fuerte asociación al diagnóstico de SP. (Imai et al., 2019). Existen pocos casos reportados en donde los pacientes presentaron retraso en el desarrollo neuropsicológico, sin establecer su evolución por el corto seguimiento. Tras un tratamiento quirúrgico adecuado, los pronósticos funcionales y estéticos son favorables, sólo se ha descrito un caso de recidiva de un pólipo septal. (AbdollahiFakhim et al., 2014)

4. REPORTE DE CASO

En el mes de octubre del 2019, un paciente masculino de 6 meses de edad, acudió a consulta externa de Cirugía Plástica en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Es producto de la primera gesta de padres no consanguíneos. La gestación cursó sin complicaciones, descartan exposiciones a químicos teratogénicos, radiación y procesos infecciosos. No presentó antecedentes familiares de importancia. El motivo de consulta fue fisura labial y la presencia de una masa polipoide que emerge de la fosa nasal izquierda, evidenciada desde el nacimiento.

Al examen físico se evidenció un paciente activo y reactivo a los estímulos externos, normocefálico, no evidencia hipertelorismo ni otras alteraciones craneofaciales. A nivel nasal presenta una lesión polipoide, de 1,5 x 0.7 x 0.5 cm de longitud, cuya base se encuentra en el vestíbulo nasal izquierdo y la columela, emergiendo a través de la fosa nasal y ocasionando una oclusión parcial sin compromiso del flujo aéreo. En la valoración oral presenta una fisura labial superior, medial e incompleta, que compromete el bermellón. Se evidencian dos lesiones polipoides mucosas de aproximadamente 2 mm, a nivel alveolar superior y medial, con duplicación del frenillo superior,. El paladar es alto, sin presencia de fisuras, la úvula se encuentra presente y sin alteraciones.

Se evaluó al paciente de manera integral. Otorrinolaringología realizó una nasofibroscopia con la que se descartaron procesos obstructivos, la evaluación auditiva fue normal. Pediatría describió a un paciente con peso, talla y desarrollo adecuados para su edad.

En la complementación de los estudios, se solicitó una tomografía axial computarizada simple de cráneo y macizo facial, la cual reportó un lipoma pericalloso que

recubre el esplenio, impresionando hipoplasia del cuerpo calloso, sin alteraciones estructurales adicionales.

En enero del 2020, el paciente con 10 meses de edad, fue intervenido quirúrgicamente. Se realizó queiloplastia con una incisión marginal, romboidal, permitiendo aproximar al músculo orbicular y terminar con una plastia sin tensión. El pólipo nasal se resecó con una incisión en forma de huso. El estudio anatomopatológico reportó tejido tapizado externamente por epitelio plano estratificado sin queratina sobre estroma fibroconectivo con vasos sanguíneos de paredes engrosadas y luces dilatadas, con tejido adiposo maduro.

El seguimiento se realizó hasta que el paciente cumplió un año de edad, evolucionando satisfactoriamente. Tras los sucesos ocurridos por la pandemia COVID 19, no se logró acordar un nuevo control clínico, sino hasta el 2023, cuando el paciente tenía una edad de 4 años. Las secuelas quirúrgicas son mínimas, no presentó recidiva del pólipo nasal resecado. El desarrollo físico, verbal y neuropsicológico son adecuados para su edad.

5. DISCUSIÓN

En 1987 fue presentado, en la revista *American Journal of Medical Genetics*, un caso que describía una inusual combinación de tres anomalías en un recién nacido masculino: fisura labial superior completa en la línea media, pólipos cutáneos y lipomas en la línea media del SNC. Además presentó hernia inguinal, criptorquidia y clinodactilia de los quintos dedos. Los autores G.S. Pai, Abner H. Levkoff, y Richard E. Leithiser, Jr., consideraban la combinación de estos hallazgos como un nuevo síndrome o una expresión de displasia frontonasal. (Pai et al., 1987)

A partir de los años 90, la combinación de estas tres características se las denomina como Síndrome de Pai. Se han documentado menos de 100 casos y es llamativa su variabilidad fenotípica. La prevalencia por género es mayor en el sexo femenino, con una proporción hombre-mujer de aproximadamente 0.8: 1. (Caycedo et al., 2016; Vaccarella et al., 2008)

La etiología del SP parece ser multifactorial y esporádica, con un patrón de herencia no establecido. En el primer caso descrito, la madre del paciente cursó con diabetes gestacional, además clinodactilia y evidencia tomográfica de hidrocefalia con curso asintomático. (Pai et al., 1987) A pesar de que se han descrito únicamente 2 pacientes con una clara historia familiar, no han logrado generalizar estos resultados, ya que los demás casos expuestos fueron esporádicos. Masuno et al. describieron un paciente con hendidura media del labio superior, masas cutáneas y retraso mental que presentaba una translocación equilibrada recíproca 46,X,t(X;16) (q28;q11.2), pero este paciente demostró no tener lipomas del SNC por lo que el diagnóstico de síndrome de Pai no fue el adecuado. (Masuno et al., 1997) Otras teorías mencionan una herencia recesiva ligada a X y un patrón autosómico dominante, pero con la descripción de nuevos casos, estas explicaciones no se han podido normatizar. No se puede dejar de lado los factores ambientales que han demostrado ser causales de fisuras orofaciales.

Las hendiduras faciales de la línea media, como el SP, son alteraciones poco comunes y se presentan como resultado de una migración mesodérmica fallida hacia los procesos maxilares y frontonasales que producen una fusión incompleta de la prominencia nasal medial en la línea media. Varias teorías embriológicas han intentado explicar la patogénesis de los pólipos fibroepiteliales, un hallazgo común en el SP. Grupos de células epiteliales podrían quedar secuestrados durante la fusión de los procesos frontonasales o la

falta de obliteración de una comunicación embriológica temprana entre la duramadre y tejido nasal ocasionaría residuos ectodérmico. La presencia de estos residuos dermoides nasales pueden ser los que desencadenan la falta de unión de las estructuras faciales y por lo tanto una hendidura de la línea media. Otra teoría es que los pólipos fibroepiteliales se desarrollan debido al exceso de tejido mesodérmico en la cavidad oral. (Abdelmaaboud & Nimeri, 2012)

A los 19-21 días de gestación se origina la línea media del cerebro anterior. La malformación o la pérdida variable de estructuras de la línea media y fusión de los ventrículos laterales (holoprosencefalia) desencadenaría cierto grado de retraso mental. A la semana 10, cuando se conforma el cuerpo calloso, se pueden presentar desde ligeras anomalías hasta agenesia completa. El conjunto de malformaciones faciales medias producidas por cualquier anomalía del desarrollo varían desde displasia frontonasal (hipertelorismo, hendidura de la línea media de la nariz y/o labio superior, hendidura del ala nasal y cráneo anterior bífido oculto) hasta holoprosencefalia (hipotelorismo, fusión de ventrículos laterales, sinoftalmia y malformaciones faciales macroscópicas debido a la pérdida extensa de tejidos de la línea media). El síndrome PAI se caracteriza por fisura en la línea media del labio superior, pólipos cutáneos faciales y lipomas del SNC, algunos pacientes suelen presentar hipertelorismo, por lo que muchos autores lo incluyen en el grupo de displasia frontonasal de las malformaciones mediofaciales. (Olivero et al., 2020)

Los lipomas del SNC son raros y representan menos del 0,4% de todas las masas del SNC, su posible causa radica en la persistencia de tejido maduro adiposo en las meninges primitivas. En el SP los lipomas del SNC siempre involucran el cuerpo calloso o su periferia, aunque según la primera descripción de Pai, se puede presentar en otras ubicaciones como la médula espinal. (Pai et al., 1987) Una característica común, es la ausencia de sintomatología

de masas ocupativas intracraneales, como convulsiones y cefaleas, posiblemente debido a su origen diferente en comparación con lipomas no asociados a hendiduras faciales mediales.

Los lipomas cutáneos son relativamente comunes en todas las etapas de la vida, aunque la localización nasal y facial es rara, especialmente en la infancia. Estas lesiones pueden asociarse con diversas formas de displasia frontonasal, pero la especificidad de los pólipos nasales congénitos para establecer el diagnóstico de SP parece extremadamente alta, ya que están presentes en casi el 100% de los casos. Su principal ubicación es en la nariz (septo, columela y vestíbulo nasal), aunque pueden presentarse también en el dorso nasal o la frente. La principal complicación relacionada con su ubicación, es la posible obstrucción nasal unilateral, total o parcial. Tienen un curso benigno y su afectación se cataloga como un problema estético. Un curso similar presentan los lipomas o pólipos de la cavidad oral, originados en la cresta alveolar anterior, el frenillo maxilar medial o la parte gingival medial del labio superior. El estudio histopatológicos de los pólipos resecaos reportan casi en su totalidad hamartomas, lipomas o miolipomas, todos de origen congénito y carácter benigno.(Abdelmaaboud & Nimeri, 2012; Caycedo et al., 2016)

La hendidura de la línea media del labio superior difiere en su gravedad. Puede presentarse como diastema de la línea media (hendidura leve) hasta el compromiso de todo el labio superior, cresta alveolar y frenillo, con extensión hasta la nariz (hendidura severa). Otras alteraciones descritas son la úvula bífida, el paladar alto y ojival. La fisura nasal también ha sido descrita junto con deformidad ósea en la frente, cráneo bífido anterior oculto, fisuras palpebrales inclinadas, alopecia y mamelones preauriculares. Alteraciones oftalmológicas han sido mencionadas, principalmente con afectación del segmento anterior y la conjuntiva, de las cuales se destacan el osteoma coroideo, coloboma, disgenesia del

segmento anterior, membrana pupilar persistente, leucoma corneal, microcórnea, heterocromía del iris y lipoma conjuntivo. (Vaccarella et al., 2008)

Tras la revisión del trabajo realizado por Huckstadt et. al., y los casos publicados hasta la actualidad, de un total de 50 pacientes (33 femeninos y 17 masculinos), se evidenció que el 98% de los pacientes diagnosticados de SP presentaron pólipos nasales, 88% lipomas pericallosos, 66% fisura medial del labio superior, 46% otros pólipos faciales, 32% agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, anomalías oculares e implantación anómala del cabello. El 22% presentó un lipoma alveolar o duplicación del frenillo superior, 16% otras hendiduras faciales o palatinas, 10% mamelones preauriculares, 4% cardiopatías y 2% defectos vertebrales. (Debnath et al., 2019; Hassan et al., 2021; HIZAL et al., 2019; Huckstadt et al., 2018; Imai et al., 2019; Li & Galvin, 2018; Sobol et al., 2020)

La variabilidad fenotípica del síndrome de Pai, que puede estar relacionada con su condición heterogénea, produce dificultades diagnósticas y sugiere un subregistro e incidencia subestimada. (Castori et al., 2007; Vaccarella et al., 2008) Por esta razón se establecieron nuevos criterios diagnósticos fundamentados en una masa cutánea nasal o mediofrontal congénita o un pólipo del proceso alveolar medio anterior, como criterio obligatorio, y al menos uno de los siguientes criterios: hendidura media del labio superior y/o hendidura alveolar de la línea media, y/o un lipoma pericalloso o lipoma interhemisférico en el caso de disgenesia del cuerpo calloso. (Morice et al., 2019)

El diagnóstico generalmente se hace en el nacimiento, aunque el ultrasonido 3D a partir del segundo trimestre y la resonancia magnética permiten un diagnóstico prenatal. Ante toda masa tumoral pediculada en la línea media facial se recomienda descartar la extensión intracraneal con la finalidad de advertir un posible retraso psicomotor o inclusive, el origen de crisis convulsivas, que si bien son raras en el SP, podrían presentarse por efecto de masa.

De aquí la importancia de realizar una tomografía axial computarizada o una resonancia magnética de cráneo, que además permitirán evidenciar malformaciones óseas que pueden estar ocultas el examen físico. (Imai et al., 2019; Joigneau Prieto et al., 2019)

Los pólipos cutáneos en la línea media son un hallazgo extremadamente raro entre los síndromes conocidos y el pólipo nasal congénito aislado es excepcional. La displasia frontonasal es una malformación heterogénea de las estructuras faciales, que consiste en hipertelorismo marcado, raíz nasal ancha y agenesia de la punta nasal. Se puede acompañar de hendidura en la línea media nasal y del labio superior. Se han descrito lipomas pericallosos en la trisomía 13 y en el síndrome de Goldenhar, es importante diferenciarlos de teratomas, glioblastomas, craneofaringioma y hemorragia intracraneal. El síndrome oculo auriculo frontonasal, el síndrome óculo-aurículo-vertebral, la lipomatosis encefalocraneocutánea, el síndrome de Loeys-Dietz y el síndrome de Goldenhar son los principales diagnósticos diferenciales a considerar. (Caycedo et al., 2016; Joigneau Prieto et al., 2019; Lehalle et al., 2022)

El tratamiento de los lipomas del SNC se basa en el seguimiento y observación continua, debido al alto riesgo quirúrgico por su localización y por la escasa o nula sintomatología que ocasionan. Para el diagnóstico diferencial de estas masas, los procedimientos invasivos como la biopsia, de ser necesaria, deben realizarse guiados por resonancia magnética. Los lipomas cutáneos al ser un problema estético más que funcional, deben ser resecados al mismo tiempo que la corrección quirúrgica más compleja del defecto facial de la línea media. La corrección quirúrgica de las fisuras mediales del labio superior se recomienda entre los 3 a 6 meses de vida y debe enfocarse en aspectos funcionales y estéticos, siempre considerando la continuidad del músculo orbicular y basándose en las subunidades estéticas labiales y nasales, para restablecer una apariencia normal en el niño

afectado. Existen diversas técnicas que van a depender de las estructuras afectadas y de la totalidad o no de la fisura labial. Se han descrito diferentes técnicas como el cierre en V-Y, escisiones en línea recta de los márgenes asociados a Z plastias, o resecciones en V invertida. Los pólipos a nivel alveolar y la reconstrucción de los frenillos bífidos pueden tratarse en el mismo tiempo quirúrgico. La rinoplastía correctiva debería realizarse en el período postpuberal para que no interfiera con el crecimiento de los huesos nasales. La cirugía correctiva de primer tiempo debe preservar y preservar el periostio y el pericondrio de las estructuras nasales. (Sobol et al., 2020; Topkara et al., 2016; Yoo et al., 2023)

No existen muchos informes sobre el pronóstico quirúrgico a largo plazo. Solo se ha descrito un caso de recidiva de un pólipo nasal, en un paciente a quién se realizó una resección de un pólipo en el septo nasal a los 2 meses de edad y recidivó a los 12 años. Por la escasa información en la literatura es recomendable un seguimiento cuidadoso y a largo plazo de los pólipos nasales, en especial a nivel septal, porque podría existir el riesgo de recidivas y obstrucción de las vías respiratorias. El desarrollo mental, incluidas las funciones cognitivas en el SP, no se han estudiado a largo plazo, por lo que no existe información suficiente para definir las discapacidades neuropsicológicas asociadas. (AbdollahiFakhim et al., 2014; Hassan et al., 2021; Imai et al., 2019)

El Síndrome de Pai es una patología que permanece desconocida. Debido a la falta de difusión y la poca incidencia descrita, existe un importante subregistro. El paciente atendido en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, referente en la atención de pacientes con fisuras craneofaciales y malformaciones congénitas, presentó un diagnóstico de SP basado en la asociación de un pólipo nasal izquierdo, fisura medial incompleta del labio superior, lipoma pericalloso, así como la presencia de pólipos alveolares en el frenillo superior con duplicación del mismo. La imagen tomográfica reportó aparente agenesia del cuerpo calloso,

una afectación descrita en el espectro de malformaciones del SNC que pueden ocurrir en el SP. De acuerdo con Melloni, et al., cumple con los criterios diagnósticos establecidos en su trabajo. Destacamos la presencia de la duplicación del frenillo superior y la presencia de pólipos a dicho nivel, que solo se han descrito en el 22% de los casos reportados. En su historial familiar no se presentaron malformaciones craneofaciales ni síndromes genéticos. El tratamiento quirúrgico se realizó en un único tiempo, realizando la exéresis del lipoma nasal izquierdo mediante una incisión en huso y la reconstrucción de la fisura labial superior medial incompleta, mediante una incisión marginal, romboidal, permitiendo aproximar al músculo orbicular y terminar con una plastia sin tensión. El resultado quirúrgico inmediato fue satisfactorio. El resultado histopatológico del pólipo nasal fue tejido tapizado externamente por epitelio plano estratificado sin queratina sobre estroma fibroconectivo con vasos sanguíneos de paredes engrosadas y luces dilatadas, con tejido adiposo maduro, características similares a las descritas en la literatura. No se realizó un estudio genético.

La evaluación del paciente, a la edad de 4 años, evidenció un desarrollo neuropsicológico acorde a su edad, se encontraba cursando el ciclo educativo inicial en donde su aprendizaje es similar al resto de sus compañeros. No presentó sintomatología neurológica como cefaleas o convulsiones. No se evidenció recidiva del pólipo nasal izquierdo. La evaluación pediátrica no reportó alteraciones adicionales.

Tras el análisis de las características de los pacientes con síndrome de Pai reportados a nivel mundial, en el caso presentado se evidencia un cuadro clínico específico para el diagnóstico de SP y no difiere de la mayoría de reportes de la literatura; por lo que cumple con los parámetros para ser considerado como el primer caso descrito de Síndrome de Pai en el Ecuador.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La incidencia del síndrome de Pai está subestimada, posiblemente por un subregistro dado por la poca difusión de su existencia y por la variabilidad fenotípica que presenta. La difusión de esta patología podría mejorar la precisión diagnóstica de los cirujanos especializados que tratan anomalías faciales congénitas.

Se recomienda solicitar estudios complementarios como Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Magnética de cráneo a todos los recién nacidos que presenten masas congénitas de línea media para detectar cualquier afectación asociada en el SNC y la posible sintomatología derivada.

Los lipomas pericallosos presentes en el Síndrome de Pai raramente ocasionan síntomas, por lo que es necesario realizar un seguimiento cercano y especializado a los pacientes para alertar la presencia de cefaleas, convulsiones o trastornos del neurodesarrollo. La biopsia guiada por resonancia magnética puede ser una alternativa en caso que se amerite realizar un diagnóstico diferencial.

No menos importante es el manejo quirúrgico que debe enfocarse en restablecer las subunidades estéticas del labio y región nasal, y la resección de pólipos faciales que puede realizarse en el mismo tiempo quirúrgico. La corrección de la pirámide nasal se debe diferir hasta la finalización del crecimiento óseo en la etapa postpuberal. Es fundamental priorizar los resultados funcionales y estéticos.

A pesar de las limitaciones existentes en la mayoría de instituciones públicas, la evaluación genética es importante para intentar dilucidar la etiología del cuadro, que en la actualidad se estudia bajo múltiples hipótesis.

Un enfoque multidisciplinario es la clave para el éxito del tratamiento. El paciente debería ser valorado en un centro especializado, que permita la evaluación integral por Pediatría, Neurología, Otorrinolaringología, Genética, Cirugía Plástica y Psicología; en donde el trabajo coordinado de todas las especialidades permitirá un manejo precoz y efectivo de los síntomas asociados.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Abdelmaaboud, M., & Nimeri, N. (2012). Pai syndrome: First reported case in Qatar and review of literature of previously published cases. *BMJ Case Reports*, 4–7. <https://doi.org/10.1136/bcr-02-2012-5940>
- AbdollahiFakhim, S., Bayazian, G., & Notash, R. (2014). Nasal septal lipoma in a child: Pai syndrome or not? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(4), 697–700. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.01.027>
- Babai, A., & Irving, M. (2023). *Orofacial Clefts: Genetics of Cleft Lip and Palate*. <https://doi.org/10.3390/genes14081603>
- Bhattacharya, S., Khanna, V., & Kohli, R. (2009). Cleft lip: The historical perspective. *Indian Journal of Plastic Surgery : Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 42(Suppl), S4. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.57180>
- Blouet, M., Belloy, F., Jeanne-Pasquier, C., Leporrier, N., & Benoist, G. (2014). Pai syndrome: challenging prenatal diagnosis and management. *Pediatric Radiology*, 44(9), 1184–1187. <https://doi.org/10.1007/S00247-014-2966-4>
- Castori, M., Rinaldi, R., Bianchi, A., Caponetti, A., Assumma, M., & Grammatico, P. (2007). Pai syndrome: First patient with agenesis of the corpus callosum and literature review. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 79(10), 673–679. <https://doi.org/10.1002/bdra.20392>
- Caycedo, D. J., Cabal, M., & Betancourt, N. P. (2016). Síndrome de Pai, una entidad desconocida: reporte de primer caso en Colombia - PAI syndrome, an unknown entity: first case report in Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva*,

22(2), 1–13.

De Boutray, M., Beziat, J. L., Yachouh, J., Bigorre, M., Gleizal, A., & Captier, G. (2016).

Median cleft of the upper lip: A new classification to guide treatment decisions. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(6), 664–671.

<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.02.012>

Debnath, K. K., Kanapaty, Y., Jieh, Y. D., Chandran, S., & Bakri, M. A. (2019). ‘Pai

Syndrome’ with anterior alveolar polyp: A variant of a rare clinical entity. *Medical Journal of Malaysia*, 74(3), 229–230.

Flores, E. J. C. (2015). *UNIDADES Y SUBUNIDADES ESTETICAS DE LA CARA*.

[https://vdocuments.mx/unidades-y-subunidades-esteticas-de-la-cara-](https://vdocuments.mx/unidades-y-subunidades-esteticas-de-la-cara-58b27cc4a8b7c.html?page=1)

[58b27cc4a8b7c.html?page=1](https://vdocuments.mx/unidades-y-subunidades-esteticas-de-la-cara-58b27cc4a8b7c.html?page=1)

Hamzan, M. I., & Sulaiman, W. A. W. (2020). True Median Cleft Lip-15 Years of Review

and Prevalence. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal : Official Publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 57(8), 1051–1054.

<https://doi.org/10.1177/1055665620926346>

Hassan, H., Buzas, D. L., Bazin, A., Stempfle, N., Guët, A., Poncelet, C., & Velupillai, C.

(2021). Pai syndrome: From the womb until 19 months of age, a neurological development success story. *Clinical Case Reports*, 9(7), 4–7.

<https://doi.org/10.1002/ccr3.4499>

HIZAL, E., EROL, O., BAŞ, C., & BÜYÜKLÜ, F. (2019). Pai Syndrome: A Case Report

and a Literature Review. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 27(3),

154–158. <https://doi.org/10.24179/kbbbbc.2019-64929>

Huckstadt, V., Mendoza, H., & Obregon, G. (2018). Síndrome de Pai: dos nuevos casos con manifestaciones inusuales. *Archivos Argentinos de Pediatría*, *116*(2), 336–340.

<https://doi.org/10.5546/aap.2018.e336>

Imai, Y., Kure, S., Nara, C., Takagi, N., & Tachi, M. (2019). Mental Development and Surgical Prognosis of Pai Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *56*(2), 273–279.

<https://doi.org/10.1177/1055665618771419>

INEC. (2022). *Camas y Egresos Hospitalarios* . <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>

Joigneau Prieto, L., Ruiz, Y., Pérez, R., & De León Luis, J. (2019). Prenatal diagnosis of pericallosal lipoma: Systematic review. *European Journal of Paediatric Neurology*, *23*(6), 764–782. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.09.009>

Lederer, D., Wilson, B., Lefesvre, P., Poorten, V. Vander, Kirkham, N., Mitra, D., Verellen-Dumoulin, C., & Devriendt, K. (2012). Atypical findings in three patients with Pai syndrome and literature review. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, *158* A(11), 2899–2904. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35592>

Lehalle, D., Bruel, A. L., Vitobello, A., Denommé-Pichon, A. S., Duffourd, Y., Assoum, M., Amiel, J., Baujat, G., Bessieres, B., Bigoni, S., Burglen, L., Captier, G., Dard, R., Edery, P., Fortunato, F., Geneviève, D., Goldenberg, A., Guibaud, L., Héron, D., ... Faivre, L. (2022). Toward clinical and molecular dissection of frontonasal dysplasia with facial skin polyps: From Pai syndrome to differential diagnosis through a series of 27 patients. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, *188*(7), 2036–2047.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62739>

Li, E., & Galvin, J. A. (2018). Ophthalmic abnormalities of Pai syndrome: A case report and review of literature. *Ophthalmic Genetics*, *39*(2), 282–285.

<https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1381979>

Masuno, M., Imaizumi, K., Fukushima, Y., Tanaka, Y., Ishii, T., Nakaomura, M., & Kuroki, Y. (1997). Median cleft of upper lip and pedunculated skin masses associated with de novo reciprocal translocation 46,X,t(X;16)(q28;q11.2). *Journal of Medical Genetics*, *34*(11), 952. <https://doi.org/10.1136/JMG.34.11.952>

Melloni-Magnelli, L. F., de la Garza-Giacomán, R., Martínez-Leija, H., & Guzmán-Rodríguez, R. (2015). Primer caso clínico de Síndrome de Pai en México. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, *41*(2), 183–189. <https://doi.org/10.4321/s0376-78922015000200010>

Menderes, A., Ateşşahin, F. B., Babahan, T., Terzi, M., Atalmış, S. E., & Çağlı, H. B. (2023). Median Cleft Lip. *The Journal of Craniofacial Surgery*.

<https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000009647>

Monson, L. A., Kirschner, R. E., & Losee, J. E. (2013). Primary repair of cleft lip and nasal deformity. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *132*(6).

<https://doi.org/10.1097/PRS.0B013E3182A808E6>

Morice, A., Galliani, E., Amiel, J., Rachwalski, M., Neiva, C., Thauvin-Robinet, C., Vazquez, M. P., Picard, A., & Kadlub, N. (2019). Diagnostic criteria in Pai syndrome: results of a case series and a literature review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *48*(3), 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.08.010>

Nasreddine, G., El Hajj, J., & Ghassibe-Sabbagh, M. (2021). Orofacial clefts embryology,

- classification, epidemiology, and genetics. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 787, 108373. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373>
- Olivero, F., Foiadelli, T., Luzzi, S., Marseglia, G. L., & Savasta, S. (2020). Pai syndrome: a review. *Child's Nervous System*, 36(11), 2635–2640. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04788-z>
- Orphanet. (2019). *Síndrome de Pai*. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=1993#
- Pai, G. S., Levkoff, A. H., & Leithiser, R. E. (1987). *Median cleft on the upper lip associated with lipomas of the central nervous system and cutaneous polyps*. 26(4), 921–924. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320260421>
- Paico-Vílchez, E., & Paico-Zumaeta, E. (2021). Fisuras labiopalatinas en el antiguo Perú. *Acta Herediana*, 64(2), 145–152. <https://doi.org/10.20453/ah.v64i2.4018>
- Roth, D. M., Franczy Bayona, ·, Baddam, · Pranidhi, & Graf, D. (2021). Craniofacial Development: Neural Crest in Molecular Embryology. *Head and Neck Pathology*, 15, 1–15. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01301-z>
- Salari, N., Darvishi, N., Heydari, M., Bokaei, S., Darvishi, F., & Mohammadi, M. (2022). Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 123(2), 110–120. <https://doi.org/10.1016/J.JORMAS.2021.05.008>
- Sobol, D. L., Massenbun, B. B., & Tse, R. W. (2020). Anatomic landmark approach to reconstruction of asymmetric midline cleft lip due to pai syndrome. *Archives of Plastic Surgery*, 47(5), 483–486. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.00864>

- Szeto, C., Tewfik, T. L., Jewer, D., & Rideout, A. (2005). Pai syndrome (median cleft palate, cutaneous nasal polyp, and midline lipoma of the corpus callosum): A case report and literature review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 69(9), 1247–1252. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.01.038>
- Topkara, A., Özkan, A., Özcan, R. H., & Öksüz, M. (2016). Surgical repair of the isolated incomplete median cleft lip. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(2), 177–179. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.08.988>
- Vaccarella, F., Pini Prato, A., Fasciolo, A., Pisano, M., Carlini, C., & Seymandi, P. L. (2008). Phenotypic variability of Pai syndrome: report of two patients and review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(11), 1059–1064. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.06.007>
- Winters, R. (2016). Tessier Clefts and Hypertelorism. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 24(4), 545–558. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.013>
- Yoo, H., Ha, J. H., Chung, J. H., & Kim, S. (2023). Single Surgeon's Experience in Repair of Median Cleft Lip: A Case Series of 5 Median Craniofacial Dysplasia Patients. *Journal of Craniofacial Surgery*, 34(1), 318–321. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008929>

8. ANEXOS



Imagen 1. Vista frontal que evidencia pólipos nasal y fisura labial en la línea media. Edad del paciente:
10 meses.



Imagen 2. Vista lateral que evidencia pólipos nasal y fisura labial en la línea media.



Imagen 3. Evidencia de pólipos alveolares superiores y mediales y bifurcación del frenillo labial.

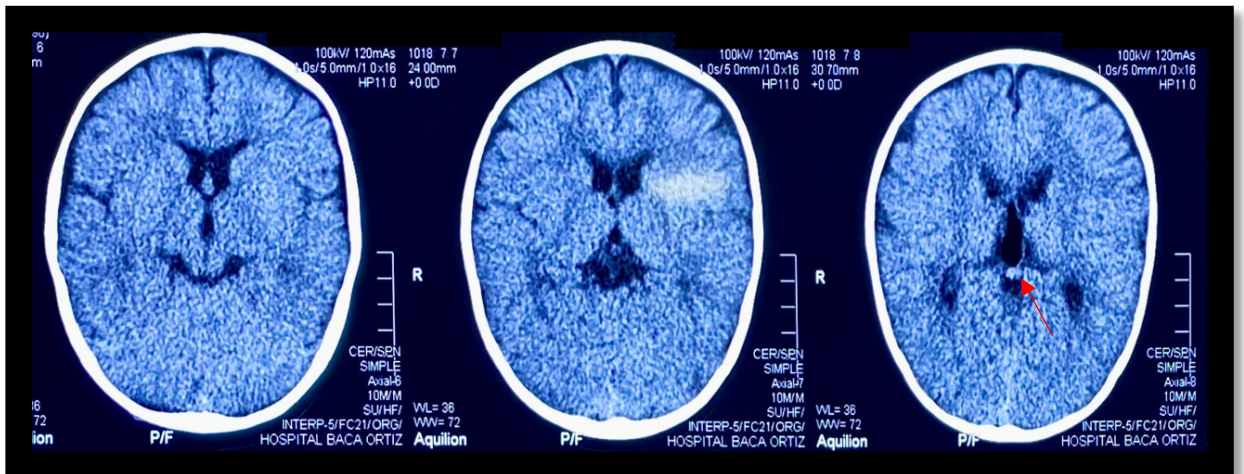


Imagen 4. TAC simple de cráneo, vista axial que evidencia un lipoma pericalloso, impresionando hipoplasia del cuerpo calloso. Flecha roja.



Imagen 5. TAC simple de cráneo, vista sagital que evidencia un lipoma pericalloso, impresionando hipoplasia del cuerpo calloso. Flecha roja.



Imagen 6. Postquirúrgico inmediato.



Imagen 7. Control postquirúrgico, 7 días de evolución.



Imagen 8. Control. Edad del paciente: 4 años. Subunidades estéticas de labio y nariz conservadas, cicatriz plana, ausencia de recidiva de pólipo nasal izquierdo.



Imagen 9. Control. Edad del paciente: 4 años. Pólipos alveolares superiores en la línea media, ubicados en el frenillo superior.