

ANO IMPERFORADO Y CATARATA CONGÉNITA EN EL SÍNDROME DE JOHNSON-MCMILLIN HALLAZGOS NO REPORTADOS O ADQUIRIDOS

Francisco Cammarata-Scalisi¹, Gloria Da Silva², Maria Angelina Lacruz-Rengel³,
Rafael Colina^{4a}, Yudith Guerrero^{5a}

¹ Médico Cirujano. Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.

² Médico Genetista. Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.

³ Neurólogo Infantil. Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.

^{4a} Estudiante de Medicina. Asociación Científica Universitaria de Estudiantes de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

CIMEL 2012; 17(2): 107-110

RESUMEN

Johnson et al. en 1983, describieron 16 casos en una familia que presentó alopecia, anosmia o hiposmia, sordera de conducción, microtia y/o atresia de conducto auditivo externo e hipogonadismo hipogonadotrófico, que mostraba un patrón de herencia autosómico dominante, con expresividad variable. Otras manifestaciones menos constantes incluyeron asimetría facial, retardo mental, cardiopatía congénita, paladar hendido y estenosis de coanas. Aparte de estos casos, solo siete pacientes con el síndrome de Johnson-McMillin han sido reportados hasta el momento. La patogénesis de esta entidad es incierta y el diagnóstico diferencial es amplio. Se describe un nuevo caso en una lactante femenina de ocho meses en el cual la alopecia universal, la microcefalia, la parálisis facial, el paladar blando hendido y las alteraciones a nivel de pabellones auriculares fueron significativos para establecer el diagnóstico. La paciente también presentó otros signos clínicos no asociados al síndrome, como el ano imperforado y la catarata congénita bilateral.

Palabras Clave: Oído Externo, Anomalías, Alopecia, Fisura del Paladar, Microcefalia, Parálisis Facial, Ano Imperforado

IMPERFORATE ANUS AND CONGENITAL CATARACT IN JOHNSON -MCMILLIN SYNDROME. FINDINGS NOT REPORTED OR ACQUIRED.

ABSTRACT

Johnson et al. in 1983 described 16 related individuals with alopecia, anosmia or hyposmia, conductive hearing loss, microtia and/or atresia of the external auditory canal, and hypogonadotrophic hypogonadism inherited in an autosomal dominant pattern and variable expressivity. Other less constant manifestations included facial asymmetry, mental retardation, congenital heart defect, cleft palate, and choanal stenosis. Apart from these cases, only seven patients with Johnson-McMillin syndrome have been report. The pathogenesis of this entity is uncertain and the differential diagnosis is extensive. We describe an unrelated female patient of eight -month-old. Alopecia, microcephaly, facial palsy, cleft soft palate and abnormalities of ears were significant for diagnosis. Also, she presented other clinical signs no associated with the syndrome as imperforate anus and bilateral congenital cataract.

Keywords: Ear, External/abnormalities, Alopecia, Cleft Palate, Microcephaly, Facial Paralysis, Anus Imperforate

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Johnson-McMillin (SJM), es una entidad infrecuente con patrón de herencia autosómica dominante. Descrito por primera vez en 1983, en 16 miembros de tres generaciones de una familia. Se caracteriza por alopecia, anomalías en pabellones auriculares, sordera de conducción, anosmia o hiposmia e hipogonadismo hipogonadotrófico^{1,2}. Las manifestaciones clínicas en esta familia fueron variables, incluyendo retardo mental, leve asimetría facial, predisposición a caries dental, paladar hendido y cardiopatía congénita. La pleiotropía en esta entidad puede ser explicada en base al ectodermo y neuroectodermo del primer y segundo arco branquial, bolsa de Rathke y el diencefalo. Ambos sexos se encuentran afectados por igual y la transmisión varón a varón ha sido documentada lo que sugiere el patrón de herencia autosómica

dominante¹. Desde su reporte inicial solo siete casos adicionales han sido descritos, lo que resalta lo infrecuente de esta entidad²⁻⁶. En el siguiente reporte exponemos un nuevo caso del SJM, valorado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes. Además, se hará una revisión de los casos publicados, resaltando los aspectos clínicos de esta inusual entidad y los posibles diagnósticos diferenciales.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante menor femenina, natural y procedente de Caja Seca, Estado Zulia (Venezuela), referida desde el nacimiento a la Unidad de Alto Riesgo Neonatal del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes por presentar: dismorfia facial, alopecia universal, cardiopatía congénita y ano imperforado. Desde ese momento es ingresada para su evaluación en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los

Andes y reevaluada para control de seguimiento fenotípico a la edad de ocho meses.

La madre es primigesta de 18 años de edad, embarazo controlado a partir de los dos meses de gestación. Presentó un episodio febril en el primer trimestre del embarazo, cuya causa no fue precisada; amenaza de aborto a las doce semanas e infección de vías urinarias al quinto mes de gestación. Nació a las 40 semanas por cesárea segmentaria por oligohidramnios y distocia de detención de la dilatación. Peso al nacer de 3500 gr, talla de 48 cm, perímetro cefálico de 33 cm. No existen antecedentes familiares de importancia, padres no consanguíneos y no se presenta caso similar en ambas familias de los progenitores.

En relación a los antecedentes patológicos, fue hospitalizada a los seis meses de edad por neumonía basal derecha, presentó además anemia leve, linfocitosis y síndrome diarreico con intolerancia oral sin deshidratación. La lactante presentó alteración en el desarrollo psicomotor (sonrisa social al sexto mes de edad, sostén cefálico a los siete meses y no logró la sedestación con apoyo).

Examen físico: peso: 4,82 kg, talla: 59 cm, perímetro cefálico: 36 cm. P/E: <3 DE, P/T: -1DE -2DE, T/E: <3 DE, PC/E: <3 DE. Microcefalia, alopecia universal, hendiduras palpebrales asimétricas y estrechas que impiden su adecuada apertura, parálisis facial unilateral derecha, puente nasal cóncavo, narinas antevertidas, la punta nasal bulbosa y la columela corta. El paladar blando es hendido y micrognatia. Presenta microtia, los pabellones auriculares de baja implantación y asimétricos (Figura 1). Extremidades sin alteraciones. Se evidencia hiperhidrosis. El cuello es corto, tórax simétrico, soplo holosistólico grado III/VI. Se aprecia colostomía derivativa en hemiabdomen izquierdo. Los genitales externos sin alteraciones, ano imperforado. Resto del examen clínico dentro de límites normales. Las interconsultas por los Servicios de Oftalmología Infantil y Crecimiento y Nutrición reportaron: catarata congénita bilateral y blefarofimosis, y retraso del crecimiento severo con riesgo de desnutrición aguda.

Exámenes auxiliares: hemoglobina 15,9 g/dL (rango normal 13,0 – 17,0 g/dL), hematocrito 46,5% (rango normal 40 – 54 %). Leucocitos 10400 μ L (rango normal 4000 – 11000 μ L), granulocitos 6200 μ L (rango normal 3000 – 7000 μ L), linfocitos 3200 μ L (rango normal 1000 – 4000 μ L). Las plaquetas 170 000 μ L (rango normal 150000 – 450000 μ L). Análisis bioquímico: glicemia en ayunas 123 mg/dL (rango normal 60 – 110 mg/dL), creatinina 0,71 mg/dL (rango normal 0,6

Figura 1. Hallazgos faciales: alopecia universal, hendiduras palpebrales asimétricas, narinas antevertidas, microtia, pabellones auriculares de baja implantación y micrognatia.



– 1,4 mg/dL). La aspartato aminotransferasa: 33 U/L (rango normal 0 – 31), alanina aminotransferasa: 39 U/L (rango normal 0 – 32), y el calcio: 0,08 mg/dL (rango normal 8,2 – 10,2 mg/dL). La prueba de TORCHS a la madre reporta IgM y IgG positivo para *Toxoplasma gondii*, en la neonato fueron negativos.

El día de nacida se le realizó ultrasonido transfontanelar, evidenciando el parénquima cerebral y cerebeloso homogéneo, surco y cisuras amplias en probable relación con cambios atróficos. Con el ultrasonido abdominal se halló el sigmoide dilatado y asas delgadas sin alteraciones. Estudio citogenético: 46XX, en 40 metafases estudiadas por técnica banda G. Fue evaluada por el Servicio de Cardiología Infantil, el cual realizó ecocardiografía transtorácica que reportó: conducto arterioso persistente y comunicación interauricular.

A los 11 meses de edad, la paciente se encontraba en su casa, cuando comenzó a presentar dificultad respiratoria y cianosis por lo que es llevada al centro asistencial más cercano a su residencia, presentando paro cardiorespiratorio por descompensación cardiaca, por lo que recibió maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada, que no fueron satisfactorias, produciéndose el fallecimiento. La necropsia no fue realizada. Posterior a ello, los padres acudieron a la consulta de la Unidad de Genética Médica para notificar lo acontecido.

DISCUSIÓN

Luego del reconocimiento de un nuevo síndrome por Johnson et al. en 1983. Johnston et al.³ describieron un caso

único enfatizando la presencia de hipohidrosis. Otros hallazgos presentes en ese paciente y no descritos anteriormente fueron: microcefalia y manchas “café con leche”. Este último signo clínico, fue igualmente descrito por Hennekam y Hol-tus⁴ en una madre y su hijo quienes, además, presentaron parálisis del nervio facial, asimetría facial y leve retardo del desarrollo. La madre mostró una tendencia al incremento de caries, retardo del crecimiento e hiposmia, y su hijo, hipotricosis, microtia y sordera.

Por su parte, Schweitzer et al.⁵ reportaron un caso de madre e hija con hallazgos clínicos sugestivos del SJM. La hija presentó retardo del crecimiento intrauterino, microcefalia, alopecia, microtia bilateral con atresia de canal, sordera de conducción, parálisis facial parcial izquierda, paladar blando hendido, estenosis de coana izquierda, tetralogía de Fallot, retardo de desarrollo y polidactilia de pulgar derecho. La madre evidenció hallazgos sutiles y el abuelo materno de la paciente presentó alopecia de aparición temprana. Finalmente, Cushman et al.² describieron un caso único en paciente masculino que fue diagnosticado a los 39 meses de edad presentando alopecia, asimetría y parálisis facial, anomalías en pabellones auriculares, sordera de conducción, retardo mental y del desarrollo,

El caso reportado cursó con diversos signos clínicos representativos que orientaron al diagnóstico de SJM a pesar de no haberse podido valorar la hipoacusia y la anosmia debido a que la paciente era de procedencia alejada al centro de salud donde se la evaluó. La presencia de múltiples malformaciones conllevó inicialmente a la realización del estudio citogenético, el cual no reportó alteración. Los padres de la paciente no presentan signos de la entidad, por lo que puede tratarse de un caso nuevo en la familia. A nivel de piel y anexos, la paciente presentó alopecia universal e hiperhidrosis. La microcefalia, parálisis facial, paladar blando hendido y las alteraciones a nivel de pabellones auriculares fueron significativos para establecer el diagnóstico. Aunque las cardiopatías congénitas no son un hallazgo frecuente del SJM², la paciente presentó conducto arterioso persistente y comunicación interauricular.

La catarata congénita pudo corresponder a una anomalía adquirida y no asociada al síndrome, así como, la presencia de ano imperforado, los cuales no han sido previamente reportados. Estos pudieron asociarse a los factores de riesgo que presentó la madre durante el embarazo como la fiebre, para el ano imperforado⁷, y la toxoplasmosis, para las cataratas⁸. La prueba TORCHS para toxoplasmosis resultó positiva en la madre durante el embarazo y fue negativa en la paciente. A

nivel de estudios complementarios se evidenció además hiperglicemia, leve elevación de las transaminasas e importante hipocalcemia.

La patogénesis del SJM es incierta⁴. La mutación de un gen que involucre el desarrollo de estructuras derivadas del neuroectodermo o células epidérmicas pueden proveer las bases embriológicas de los hallazgos físicos del síndrome^{2,4}. Las diferentes alteraciones en pelo, dientes y glándulas sudoríparas ajustan la definición de displasia ectodérmica^{4,9-11}. No obstante, la hiposmia, parálisis del nervio facial y el hipogonadismo hipogonadotrópico son de origen neuroectodérmico. Las alteraciones encontradas en los derivados del primer y segundo arco branquial pueden corresponder la microtia y anomalías en oído medio. Por su parte, el paladar hendido, estenosis de coanas, cardiopatía congénita y lesiones hiperpigmentadas se pueden producir por neurocristopatía⁴. Las células de cresta neural participan en la formación de diversas estructuras craneofaciales^{3,5}. El neuroectodermo ventral y lateral de las crestas neurales cefálicas contribuyen a la formación del paladar, lo que explica la presencia del paladar hendido y estenosis de coanas. La extensión neural del telencéfalo y derivados de la placoda nasal produce la formación del bulbo olfatorio, el cual puede explicar la anosmia e hiposmia. El diencéfalo y la bolsa de Rathke dan lugar a la glándula pituitaria e hipotálamo y pueden ocasionar el hipogonadismo hipogonadotrópico. Adicionalmente, las células de la cresta neural contribuyen a la septación normal del tracto de salida cardíaco, defecto conotruncal, por lo que su alteración ocasionaría defectos a ese nivel⁵.

El SJM se diferencia del síndrome de Townes-Brocks por la presencia de alopecia y ausencia de anomalías anales en el primero^{5,12}. Este constituye el principal diagnóstico diferencial a ser tomado en cuenta por la presencia del defecto anorectal en la paciente reportada. El diagnóstico diferencial de alopecia sindromática es extenso y corresponde a la principal manifestación de diversas displasias ectodérmicas^{2,5}. La alopecia también ha sido asociada con retardo mental severo, sin otros hallazgos dismórficos y patrón de herencia autosómico recesivo^{13,14}. Entre otras entidades a considerar se encuentran: El síndrome de PARC¹⁵, cuyo acrónimo en inglés comprende: poiquiloderma, alopecia, retrognatia y paladar hendido. El síndrome de BRESHECK, acrónimo en inglés de: alteración cerebral, retardo mental y del crecimiento, displasia ectodérmica, malformaciones esqueléticas, enfermedad de Hirschsprung, sordera y deformidad en pabellones auriculares, hipoplasia ocular, paladar hendido, criptorquidia y displasia o hipoplasia renal¹⁶. Los síndromes de

Treacher Collins², caracterizados por coloboma en parpado inferior, paladar hendido, hipoplasia del complejo cigomático y mandibular¹⁷; la secuencia oculo-auriculo-vertebral², que presentan microsomía hemifacial, microtia, apéndices preauriculares, hipoplasia mandibular y alteraciones en vertebras¹⁸; y finalmente, la delección 22q11², que cursan con cardiopatías congénitas y defectos en paladar¹⁹.

Finalmente, solo 23 pacientes con SJM han sido reportados hasta la fecha, presentando variación étnica (turca, caucásica e hispánica)¹⁻⁶. La expresividad variable, incluso intrafamiliar, y la pleiotropía debida a una alteración durante la embriogénesis temprana, son distintivos de la entidad. Este reporte presenta un nuevo caso del SJM, entidad infrecuente, cuya etiología se desconoce, así como el gen o genes implicados. Las características clínicas son necesarias para establecer el diagnóstico y poder compararlo con otros síndromes comentados en esta discusión y establecer de forma sistematizada el diagnóstico diferencial. En este caso se presentaron dos hallazgos clínicos no asociados al síndrome, las cataratas y el ano imperforado, generando especial interés de diferenciarlo con otros síndromes.

Dr. Francisco Cammarata-Scalisi

Unidad de Genética Médica.

Departamento de Puericultura y Pediatría.

Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Nivel Mezzanina. Mérida 5101. Venezuela.

Correspondencia:

francocammarata19@gmail.com

Teléfono de Oficina: 0058 0274 2403208

Móvil: 0058 0424 7296843

Recibido: 17/03/2012

Aprobado: 15/03/2013

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson VP, McMillin JM, Aceto T Jr, Bruins G. A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism. *Am J Med Genet* 1983;15(3):497-506.
2. Cushman LJ, Torres-Martinez W, Weaver DD. Johnson-McMillin syndrome: report of a new case with novel features. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(9):638-41.
3. Johnston K, Golabi M, Hall B, Ito M, Grix A. Alopecia-anosmia-deafness-hypogonadism syndrome revisited: report of a new case. *Am J Med Genet* 1987;26(4):925-27.
4. Hennekam RC, Holtus FJ. Johnson-McMillin syndrome: report of another family. *Am J Med Genet* 1993;47(5):714-6.
5. Schweitzer DN, Yano S, Earl DL, Graham JM Jr. Johnson-McMillin syndrome, a neuroectodermal syndrome with conductive hearing loss and microtia: report of a new case. *Am J Med Genet A* 2003;120(3):400-5.
6. De Metsenaere F, Mortier G, Dhont M. Hypogonadotropic hypogonadism in a female with the Johnson-McMillin syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(5):1728-9.
7. Van Rooij IA, Wijers CH, Rieu PN, Hendriks HS, Brouwers MM, Knoers NV, et al. Maternal and paternal risk factors for anorectal malformations: a Dutch case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(3):152-8.
8. Park YH, Han JH, Nam HW. Clinical features of ocular toxoplasmosis in Korean patients. *Korean J Parasitol* 2011;49(2):167-71.
9. Priolo M, Laganà C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet* 2001;38(9):579-85.
10. DiGiovanna JJ, Priolo M, Itin P. Approach towards a new classification for ectodermal dysplasias: integration of the clinical and molecular knowledge. *Am J Med Genet A* 2009;149(9):2068-70.
11. Vioni AF, Lisboa-Costa T, Pagnan NA, Chautard-Freire-Maia EA. Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. *Am J Med Genet A* 2009;149(9):1980-2002.
12. Sudo Y, Numakura C, Abe A, Aiba S, Matsunaga A, Hayasaka K. Phenotypic variability in a family with Townes-Brocks syndrome. *J Hum Genet* 2010;55(8):550-1.
13. Baraitser M, Carter CO, Brett EM. A new alopecia/mental retardation syndrome. *J Med Genet* 1983;20(1):64-75.
14. Perniola T, Krajewska G, Carnevale F, Lospalluti M. Congenital alopecia, psychomotor retardation, convulsions in two sibs of a consanguineous marriage. *J Inher Metab Dis* 1980;3(2):49-53.
15. Verloes A, Soyeur-Broux M, Arrese-Estrada J, Piérard-Franchimont C, Dodinval P, Piérard GE. Poikiloderma, alopecia, retrognathism and cleft palate: the PARC syndrome. Is this an undescribed dominantly inherited syndrome? *Dermatologica* 1990;181(2):142-4.
16. Reish O, Gorlin RJ, Hordinsky M, Rest EB, Burke B, Berry SA. Brain anomalies, retardation of mentality and growth, ectodermal dysplasia, skeletal malformations, Hirschsprung disease, ear deformity and deafness, eye hypoplasia, cleft palate, cryptorchidism, and kidney dysplasia/hypoplasia (BRESEK/BRESHECK): new X-linked syndrome? *Am J Med Genet* 1997;68(4):386-90.
17. Beygo J, Buiting K, Seland S, Lüdecke HJ, Hehr U, Lich C, et al. First report of a single exon deletion in TCOF1 causing Treacher Collins syndrome. *Mol Syndromol* 2012;2(2):53-9.
18. Cammarata-Scalisi F, Zerpa R, Stock F, Cammarata-Scalisi ME, Cammarata-Scalisi G, Machado J, et al. Diagnóstico oportuno del espectro oculo-auriculo-vertebral (síndrome de Goldenhar). A propósito de un caso. *Can Pediatr* 2012;36(1):25-9.
19. Guzman ML, Delgado I, Lay-Son G, Willans E, Puga A, Repetto GM. Growth in Chilean infants with chromosome 22q11 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(11):2682-6.