

Dos casos familiares de espectro óculo-aurículo-vertebral

A. Ayerza Casas, I. Bueno Martínez, J. Fleta Zaragozano, J.L. Olivares López,
F.J. Ramos Fuentes

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa».

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Resumen

El espectro óculo-aurículo-vertebral, también conocido como microsomnia hemifacial, es un cuadro heterogéneo y complejo, caracterizado por la presencia de anomalías auriculares, asimetría facial y alteraciones vertebrales. Su etiología no está aún aclarada, y se especula sobre la intervención de ciertos factores ambientales que alteran el desarrollo del primer y segundo arcos branquiales. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito casos familiares, la mayor parte con un patrón de herencia autosómica dominante, lo que apoyaría la intervención de mecanismos genéticos en el origen del cuadro. En este trabajo se presentan dos familias con un espectro óculo-aurículo-vertebral y un patrón de herencia autosómico recesivo, raro en esta entidad.

Palabras clave: Espectro óculo-aurículo-vertebral, microsomnia hemifacial, herencia familiar.

Abstract

Title: Two familiar cases of oculo-auriculo-vertebral spectrum

Oculo-auriculo-vertebral spectrum also known as hemifacial microsomnia, is a complex and heterogeneous condition characterized by ear anomalies, facial asymmetry and vertebral malformations. Although its etiology has not been yet elucidated, some environmental factors have been linked to defects of the development of the first and second branchial arches. Despite of most of the reported cases have been sporadic, some familial cases have also been described, the majority with an autosomal dominant inheritance pattern, which supports the genetic contribution to its etiology. Here, we report two families with oculo-auriculo-vertebral spectrum and autosomal recessive inheritance, rarely seen in this entity.

Keywords: Oculo-auriculo-vertebral spectrum, hemifacial microsomnia, familial inheritance.

Fecha de recepción: 17/04/13. Fecha de aceptación: 23/10/13.

Correspondencia: A. Ayerza Casas. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. Correo electrónico: aayerzac@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Ayerza Casas A, Bueno Martínez I, Fleta Zaragozano J, Olivares López JL, Ramos Fuentes FJ. Dos casos familiares de espectro óculo-aurículo-vertebral. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(7): e252-e259.

Introducción

El espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), también denominado síndrome de Goldenhar o microsomía hemifacial (OMIM 164210), es una entidad heterogénea que aparece aproximadamente en 1/45.000-50.000 nacimientos, y se caracteriza por la coexistencia de anomalías auriculares, microsomía hemifacial y alteraciones vertebrales, con una amplia la variabilidad del cuadro clínico¹.

Actualmente no existen criterios diagnósticos consensuados para esta entidad, aunque algunos autores consideran que para su diagnóstico es necesaria la presencia de microtia/anotia aislada. Presentamos dos familias que muestran un patrón de herencia autosómico recesivo.

Casos clínicos

Familia 1

Varón de 9 años de edad, procedente de Ecuador, afectado de síndrome polimalformativo e hipoacusia de transmisión bilateral. Una de sus hermanas, evaluada por nosotros en una visita familiar al hospital, presentaba una microtia unilateral izquierda. Los padres estaban sanos y no presentaban malformaciones evidentes. En la exploración física se detectaban pabellones auriculares malformados y atróficos, sin orificios auditivos permeables, paladar ojival, asimetría facial, soplo sistólico, malposición dentaria, microrretrognatia, anisometropía hipermetrópica, tórax excavado y cifosis (figura 1).

Entre los hallazgos de las pruebas complementarias destacaba un bloqueo de rama derecha cardiaco en el electrocardiograma y una rama mandibular anormalmente pequeña en la radiografía de cráneo. Además, se realizó una resonancia magnética, en la que se apreciaba una malformación ótica bilateral que afectaba al oído externo y medio, con pabellones rudimentarios, agenesia del conducto auditivo externo y cavidad ótica rudimentaria sin cadena osicular, sin afectación laberíntica, coclear o del conducto auditivo interno. El árbol genealógico se muestra en la figura 2.

Familia 2

Varón de 7 años de edad, segundo hijo de padres sanos, sin consanguinidad familiar y con un desarrollo psicomotor normal. En la exploración física se apreciaba la ausencia de pabellón auricular izquierdo, un pabellón derecho con hélix discretamente hipoplásico y plegado, philtrum largo y una leve retrognatia.

Hasta los 2 años no se obtuvo respuesta troncular del oído izquierdo, y se apreciaba una pérdida auditiva del 60%. El cariotipo era 46,XY. Con el crecimiento se hizo evidente una asimetría facial con una disminución de la hemifacies izquierda.

También se evaluó a un primo hermano del caso anterior (figura 3), primer hijo de padres sanos, fruto de un embarazo controlado con retraso del crecimiento intrauterino constatado en las ecografías prenatales. El cariotipo fetal era 46,XY. En la exploración física destacaba la presencia de una microtia derecha. Actualmente tiene 4 años, el desarrollo psicomotor hasta el momento ha sido adecuado y las exploraciones complementarias realizadas normales, salvo una hipoacusia derecha identificada tras la realización de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.

Discusión

El EOAV, como se ha puesto de manifiesto en los casos anteriores, puede tener distinta expresión, e incluso pasar desapercibido desde el punto de vista clínico. Ante la sospecha de este espectro, se debe descartar la presencia de anomalías renales y oculares, así como defectos cognitivos que acompañan al síndrome en el 5-15% de los casos².

En cuanto a la etiología, parece ser que este espectro se origina por defectos en las estructuras derivadas del primer y segundo arco branquial, aproximadamente a los 30-45 días de gestación, y en ello se han implicado múltiples factores teratógenos, como la exposición a distintos fármacos, el abuso de drogas (sobre todo la cocaína y el tabaco), la disrupción vascular placentaria, la infección materna o la diabetes gestacional. Este último factor se ha implicado en numerosos casos como en la serie de 21 niños afectados por el síndrome, en mayor o menor grado, descrita por Ewart-Toland, todos ellos hijos de madre diabética, o en el estudio de Wang et al. de una serie de 30 individuos con características similares, en la que se demuestra un incremento del riesgo de padecer este síndrome al compararlos con los controles³⁻⁶.

Aunque en la mayoría de los casos el síndrome es de aparición esporádica⁷, se han observado individuos afectados en generaciones sucesivas de una misma familia (1-2%), lo que sugiere una herencia autosómica dominante⁷⁻¹¹; son excepcionales los casos descritos hasta la fecha que sugieran una herencia autosómica recesiva, como puede ser el caso de dos hermanas libanesas que presentaban microcefalia, displasia auricular y anomalías del paladar, entre otras alteraciones morfológicas, o el caso de dos hermanos de la misma región, hijos de padres consanguíneos, que también estaban afectados de este síndrome polimalformativo^{12,13}. El caso que describimos en primer lugar sugiere una herencia de estas características, y puede deducirse una herencia autosómica recesiva, ya que hay afectación en los

dos hermanos. En la segunda familia descrita, la recurrencia es en un primo hermano, sin que hubiera consanguinidad familiar, por lo que la herencia podría ser autosómica recesiva, aunque no se puede descartar una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (progenitores portadores asintomáticos o con mínima expresividad) o poligénica multifactorial.

Por tanto, hay varias teorías acerca de la etiología de la secuencia óculo-aurículo-vertebral y, aunque en su mayoría los casos son esporádicos, se han descrito múltiples anomalías genéticas, como pueden ser del(5p), del(6q), del(8q), del(18q), del(21q), del(22q) y otras anomalías a este nivel, trisomía 18, trisomía e inversión pericéntrica del cromosoma 9, trisomía 7, translocación t(4;8) y t(5;8), entre otras^{3,14}. La existencia de varios casos de gemelos monocigotos discordantes sugieren el mosaicismo o la mutación somática como otra de las posibles causas^{7,15,16}. Uno de los estudios más recientes implicaría al gen BAPX1, situado en el cromosoma 4, con la predisposición a padecer el síndrome, al alterarse la acetilación de la histona, esencial para el desarrollo del primer y segundo arco branquiales¹⁷.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes^{1,2} son la afectación facial con hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de las regiones malar, maxilar y/o mandibular del lado afectado, que pueden asociarse a una agenesia unilateral de la parótida, con la consiguiente disminución de la secreción de esta glándula. Se acompaña de micrognatia, hipoplasia unilateral del paladar y/o musculatura de la lengua, labio leporino y/o paladar hendido. Entre las anomalías auriculares destacan la microtia o la anotia, la presencia de esbozos preauriculares, fundamentalmente en el trago, la atresia del canal auditivo y la sordera; son bilaterales en alrededor de un tercio de los casos. Entre las manifestaciones oculares podemos citar las siguientes: tumores epibulbares, dermoides o lipodermoides en el 35% de los pacientes; además se ha descrito la presencia de estrabismo, anoftalmía, blefarofimosis, estrechamiento de la fisura palpebral, anomalías de la retina y colobomas. Otras anomalías viscerales son las neurológicas¹⁸ (microcefalia, alteraciones o malformación de Arnold-Chiari, retraso mental), las cardiopatías congénitas, las renales (agenesia, ectopia, hidronefrosis) y las musculoesqueléticas (fusión de vértebras cervicales en el 20-25% de los casos, escoliosis, platibasia, Klippel-Feil, defectos del radio¹⁹) (tabla 1).

Hasta el momento, no se han definido con exactitud los criterios diagnósticos de este espectro, aunque algunos autores sugieren la microtia/anotia como mínima expresión del mismo.

En cuanto al tratamiento, los pacientes afectados deben reevaluarse periódicamente por un equipo multidisciplinario, que incluya pediatras, cirujanos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y psicólogos, en función de su edad y de las manifestaciones individuales que presenten.

A pesar de la complejidad estética y funcional del defecto audiofónico y la presencia de las restantes anomalías, el pronóstico no suele acortar la vida ni la inteligencia del paciente, salvo que existan complicaciones.

Las familias presentadas sugieren un patrón de herencia autosómico recesivo, con un riesgo de recurrencia a priori del 25%. En estos casos, la obtención de una historia familiar completa y detallada es fundamental para un adecuado asesoramiento genético.

Bibliografía

1. Tasse C, Bohringer S, Fischer S, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Am J Med Genet.* 2005; 48: 397-411.
2. Gorlin R. Oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Management of genetic syndromes.* 2001; 16: 269-279.
3. Hartsfield J. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (hemifacial microsomia). *Orthod Craniofac Res.* 2007; 10: 121-128.
4. Strömmland K, Miller M, Sjögren L, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet A.* 2007; 143: 1.317-1.325.
5. Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagire R, Cox VA, Aylsworth AS, et al. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *Am J Med Genet.* 2000; 90: 303-309.
6. Wang R, Martínez-Frías ML, Graham JM Jr. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-based and case-control approach. *J Pediatr.* 2002; 141: 611-617.
7. Setzer ES, Ruiz-Castañeda N, Severn C, Ryden S, Frías JL. Etiologic heterogeneity in the oculoauriculovertebral syndrome. *J Pediatr.* 1981; 98: 88-90.
8. Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet.* 1983; 15: 233-253.
9. Stanojevic M, Stipoljev F, Koprčina B, Kurjak A. Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion 9: coincidental findings or etiologic factor? *J Craniofac Genet Dev Biol.* 2000; 20: 150-154.
10. Stoll C, Viville B, Treisser A, Gasser B. A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 345-349.

11. Beck AE, Hudgins L, Hoyme HE. Autosomal dominant microtia and ocular coloboma: new syndrome or an extension of the oculo-auriculo-vertebral spectrum? *Am J Med Genet.* 2005; 134: 359-362.
12. Mégarbané A, Chouery E, Rassi S, Delague V. A new autosomal recessive oto-facial syndrome with midline malformations. *Am J Med Genet A.* 2005; 132(4): 398-401.
13. Mégarbané A, Daou L, Mégarbané H, Cave H, Chouery E, Verloes A. New autosomal recessive syndrome with short stature and facio-auriculo-thoracic malformations. *Am J Med Genet A.* 2004; 128(4): 414-417.
14. Josifova DJ, Patton MA, Marks K. Oculoauriculovertebral spectrum phenotype caused by an unbalanced t(5;8)(p15.31;p23.1)rearrangement. *Clin Dysmorphol.* 2004; 13(3): 151-153.
15. Schinzel AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr.* 1979; 95(6): 921-930.
16. Papp Z, Gardo S, Walawska J. Probably monozygotic twins with discordance for Goldenhar syndrome. *Clin Genet.* 1974; 5(2): 86-90.
17. Fischer S, Ludecke HJ, Wiczorek D, Bohringer S, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B. Histone acetylation dependent allelic expression imbalance of BAPX1 in patients with the auriculo-auriculo-vertebral spectrum. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 581-587.
18. Cohen MS, Samango-Sprouse CA, Stern MJ, et al. Neurodevelopmental profile of infants and toddlers with oculo-auriculo-vertebral spectrum and the correlation of prognosis with physical findings. *Am J Med Genet.* 1995; 60(6): 535-540.
19. Vendramini S, Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML. Oculoauriculovertebral spectrum with radial defects: a new syndrome or an extension of the oculoauriculovertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 411-421.

TABLA 1

Manifestaciones clínicas por aparatos en el síndrome de Goldenhar

- Cabeza: hipoplasia maxilar, rama mandibular asimétrica, macrostomía, labio leporino, paladar hendido, apéndices preauriculares, anomalías del pabellón auricular y del conducto auditivo, hipoacusia, apicantus, coloboma, exotropía, epífora, microftalmía, quistes bulbares epidermoides o liopodermoides
- Cuello: quistes y/o fístulas branquiales, acortamiento de cuello, anomalías del esternocleidomastoideo
- Abdomen: diástasis de rectos, hernia umbilical o inguinal
- Aparato locomotor: cifoescoliosis, deformidad de Sprengel, hemivértebras, fusión cervical
- Manos: polidactilia, clinodactilia, pliegue palmar único
- Aparato cardiovascular: cardiomegalia, hipertrofia ventricular, defectos del tabique, tetralogía de Fallot
- Aparato gastrointestinal: fístula traqueoesofágica, anomalías anales
- Aparato genitourinario: criptorquidia, agenesia o ectopia renal, hidronefrosis
- Sistema nervioso central: microcefalia, síndrome de Arnold-Chiari, retraso mental



Figura 1. Malformaciones del pabellón auricular en ambos hermanos

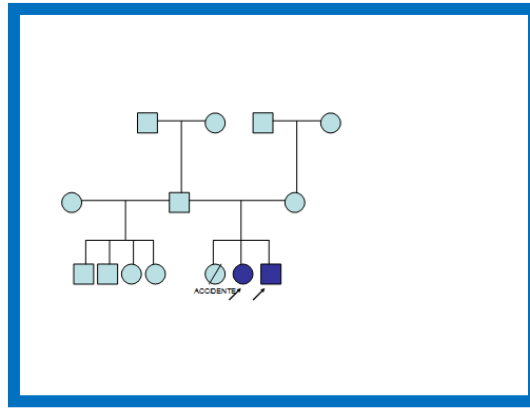


Figura 2. Árbol genealógico de la familia 1

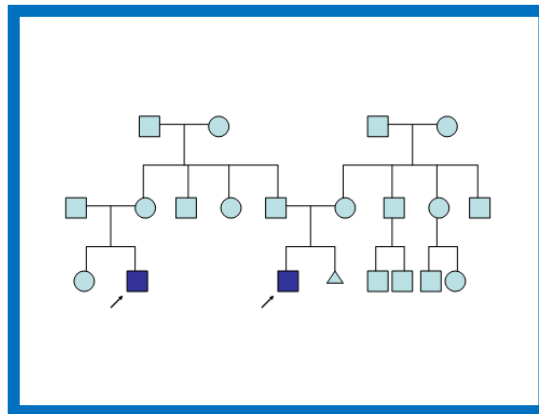


Figura 3. Árbol genealógico de la familia 2