

Síndrome de Townes-Brocks: una nueva mutación detectada en el gen SALL1

López Moreira OM. Médico Residente. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

Santano Gallinato MR. Pediatra. Unidad de Gestión Clínica de Neonatología. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

López Siles J. Médico del Centro de Biología Molecular GENETAQ (Málaga).

Luna Lagares S. Pediatra. Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Neonatología. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

Dir. Corresp.: Dr. López Moreira OM.: omaloma1@hotmail.com

Resumen: El Síndrome de Townes Brocks es una rara entidad polimalformativa, que se hereda de forma autosómica dominante, y caracterizada por anomalías a nivel de oído externo, hipoacusia neurosensorial, malformaciones anorrectales y en parte distal de extremidades, sobre todo a nivel de pulgares. La mayoría de los pacientes tienen una inteligencia normal. Se trata de un trastorno genético, con una penetrancia completa y una expresividad muy variable. Actualmente, el único gen que se conoce asociado al TBS es el **SALL1**, que codifica para el factor de transcripción Sal-like protein 1, localizado en cromosoma 16q, cuya mutación confirma el diagnóstico.

A continuación presentamos el caso de un recién nacido con múltiples malformaciones sugestivas de Síndrome de Townes Brocks. La importancia del caso clínico no solo radica en la rareza de la enfermedad sino porque en el estudio genético que se llevó a cabo se identificó una nueva mutación en el gen SALL1 no descrita anteriormente en la literatura científica.

Palabras clave: Síndrome de Townes-Brocks; genética; malformaciones anorrectales; polidactilia; apéndice preauricular.

Abstract: Townes Brocks Syndrome (TBS) is an autosomal dominant disorder, characterized by multiple malformations in external ear, with sensorineural hearing loss, anorectal malformations and thumb anomalies. Most patients with TBS have normal intelligence. TBS is a genetic disorder, with a complete penetrance and a variable expressivity. At the moment, the only known gene associated with the TBS is SALL1, located at chromosome 16q, which mutation confirms the diagnosis.

The importance of our clinical case in the genetic study was detected a new mutation in the gene SALL1 not described previously in the scientific literature.

Key words: Townes-Brocks Syndrome; genetic; anorectal malformations; polydactyly; preauricular tags.

Recibido: 30-01-2011 Aceptado: 07-04-2011

Vox Paediatrica 2011; XVIII(1):89-92

Introducción

El Síndrome de Townes Brocks es una rara entidad polimalformativa, que se hereda de forma autosómica dominante, y caracterizada por anomalías a nivel de oído externo, hipoacusia neurosensorial, malformaciones anorrectales y en parte distal de extremidades, sobre todo a nivel de pulgares. Se trata de un trastorno genético, con una penetrancia completa y una expresividad muy variable. Actualmente, el único gen que se conoce asociado al TBS es el SALL1, que codifica para el factor de transcripción Sal-like protein 1, localizado en cromosoma 16q, cuya mutación confirma el diagnóstico.

Observación Clínica

Se trata de un recién nacido varón que ingresa en nuestra Unidad de Neonatología procedente de paritorio por episodio de dificultad respiratoria y cuadro malformativo. No existen antecedentes personales de interés. Como datos ginecológicos, procede de una gestación de 41 semanas, madre secundigesta y secundípara, con serología del tercer trimestre y cultivo de exudado para EGB negativos y sin antecedentes personales de interés. Cabe resaltar que la madre presentó fiebre intraparto. Tras amniorraxis de 10 horas antes, nace

nuestro paciente mediante parto instrumentalizado con forceps, con test de Apgar 3-5-5 a los 1, 5 y 10 minutos de vida, precisando oxigenoterapia con VPPI.

A la exploración, recién nacido a término de peso elevado (4132 gramos y 52 cm de longitud). Exploración neurológica normal. Normocéfalo. Se observan apéndices preauriculares de forma bilateral, además de un pequeño apéndice en mejilla izquierda, siguiendo línea orotragal (**figura 1**). Se detecta también pequeño quiste en mucosa yugal derecha. Tórax simétrico, con tiraje intercostal bilateral que va desapareciendo a las pocas horas de su ingreso. A la auscultación, buena ventilación bilateral. Tonos cardiacos rítmicos, sin soplos. Abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias. En la exploración de periné detectamos ano imperforado, con pequeña fístula perineal en línea media por la que expulsa meconio de forma continua. A nivel de extremidades se encuentra en mano derecha pulgar trifalángico (**figura 2**), en mano izquierda polidactilia preaxial a nivel de 1º dedo (**pulgar bífido, figura 3**). En pie derecho se observa sindactilia de 1º y 2º dedos, y de 3º y 4º dedos. Por último, en pie izquierdo se encuentra sindactilia de 1º y 2º dedos y polidactilia preaxial a nivel de 3º dedo (**figura 4**). No se encuentran otros hallazgos a la exploración.

Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



La evolución de nuestro paciente es favorable desde el punto de vista respiratorio, desapareciendo los signos de dificultad respiratoria en horas posteriores a su ingreso. Desde el punto de vista metabólico-renal, el paciente presenta oligoanuria en los primeros días de vida, con cifras tensionales altas y niveles de creatinina elevados. Dicho cuadro de insuficiencia renal se resuelve de forma progresiva en aproximadamente una semana. Al tercer día de vida es intervenido de la imperforación anal, realizando posteriormente deposiciones con normalidad. Desde el punto de vista cardiológico, se le practica un estudio ecocardiográfico que fue normal.

Se realizó estudio genético del gen SALL1 primeramente al paciente, mediante extracción de ADN a partir de sangre y amplificación con primers específicos de 8 fragmentos correspondientes a la región codificante y zonas intrónicas flanqueantes de dicho gen. Se hizo una secuenciación en doble sentido de los productos de amplificación obtenidos mediante secuenciador automático y lectura posterior de la secuencia mediante BLAST y Human Gene Mutation Database (HGMD). En dicho estudio se detectó, en heterocigosis, la mutación *c.1065delAGTGGCT*, que tiene como consecuencia la aparición de un codón de parada prematuro que da lugar a una proteína truncada con el 71% menos de sus aminoácidos. Además, se detectó en heterocigosis otra mutación, *c.447delAGCAGCAGC*, que tiene como consecuencia la pérdida de tres residuos de serina. El estudio genético realizado a la madre fue normal, pero en el realizado al padre, se encontró en heterocigosis la primera de las mutaciones del gen SALL1 detectadas en nuestro paciente (*c.1065delAGTGGCT*).

Discusión

En 1972, Townes y Brocks describen una familia en la que un padre y 7 hijos presentan malformaciones en común. El síndrome de Townes Brocks es un trastorno polimalformativo con herencia autosómica dominante caracterizado por los siguientes hallazgos clínicos:

- **A nivel de oído:** Se han encontrado anomalías en oído externo tales como hélix superior replegado, antehélix pequeño o, típicamente, presencia de apéndices preauriculares. Un hallazgo común en estos niños es la hipoacusia primaria, sobre todo neurosensorial, a veces progresiva, y más acentuada en frecuencias altas; sin embargo en algunos pacientes la hipoacusia también tiene un componente de transmisión, sobre todo si existen alteraciones en oído medio tales como hipoplasia de cabeza de martillo o anomalías en la ventana oval.
- **En región anorrectal:** La alteración más frecuentemente registrada es la imperforación anal, más o menos alta, acompañada a veces de fistulas recto-vaginales ó rectouretrales.
- **En extremidades:** El hallazgo más frecuente a este nivel es el pulgar trifalángico y la polidactilia preaxial,

aunque también son comunes otras alteraciones como la sindactilia, desviación cubital de pulgar o pulgar bifido. Las malformaciones a nivel de miembros inferiores son menos habituales (*se han encontrado pacientes con superposición de 2º y 4º dedos sobre el 3º, sindactilia de 3º y 4º dedos*).

- **Anomalías genitourinarias:** Existe una alta incidencia de malformaciones genitourinarias en el TBS, consistentes en displasia o hipoplasia renal, uni ó bilateral, válvulas de uretra posterior, reflujo vesicoureteral, riñón poliúístico y estenosis a diferentes niveles. Algunos afectados han sufrido algún grado de insuficiencia renal (como es el caso de nuestro paciente), llegando incluso, a veces, al trasplante renal.
- **Desarrollo psicomotor/inteligencia:** El retraso mental no es un hallazgo común en estos pacientes. Algunos casos reportados con mal desarrollo psicomotor son atribuidos a un retardo en el diagnóstico de sordera, aunque en varios pacientes con TBS y retraso mental se han encontrado alteraciones genéticas a nivel de la porción distal de 16q12 y 16q13, donde se encuentran, entre otros, el gen que codifica el transportador de noradrenalina (SLC6A2), capaz de interferir en el normal desarrollo cerebral del paciente.

Existen otras entidades malformativas que comparten hallazgos clínicos con el TBS, con las cuales se debe realizar un correcto diagnóstico diferencial. En el síndrome VACTERL, por ejemplo, son comunes las malformaciones vertebrales y las fistulas traqueo-esofágicas, hallazgos no encontrados en el TBS. La ausencia de anomalías vertebrales también ayuda a diferenciar el TBS del síndrome Oculoauriculovertebral. Por otra parte, existen hallazgos comunes con el síndrome de Baller-Gerold (malformaciones en extremidades, en aparato genitourinario y ano imperforado), aunque en dicho síndrome, el 100% de los pacientes presentan craneosinostosis, no detectada en el TBS.

Desde el punto de vista genético, el **Síndrome de Townes Brocks** se presenta como una entidad de herencia autosómica dominante, con penetrancia completa y muy variable expresividad. Aunque la mayoría de los pacientes con TBS tienen una dotación cromosómica normal, en algunos de ellos se han detectado determinadas anomalías citogenéticas que han ayudado a localizar el gen del TBS. En 1995, Parent et al, señalaron anomalías en el cromosoma 16. Tres años más tarde, Kohlahse et al, detectaron mutaciones en el gen SALL1, localizado en 16q12.1, en tres miembros afectados de TBS de dos generaciones familiares, y en un caso esporádico. Trabajos posteriores (Blank; Powell) han publicado otros tipos de mutación en el gen SALL1.

El gen SALL1 codifica para el factor de transcripción Sal-like protein1 (con diez dominios en dedos de zinc). No se conoce aún la función de esta proteína, pero se

ha observado que se expresa en todos aquellos órganos afectados en pacientes con TBS. En *Drosophila* (mosca del vinagre) el gen SAL es necesario para el desarrollo del sistema traqueal larvario, las alas adultas y el segmento anterior de la cola (Kohlhase et al). En humanos SALL1 es expresado durante el desarrollo cerebral del feto, lo cual sugiere (sin saber cuál es el papel exacto de esta expresión) que un déficit de la expresión de dicho gen puede justificar el retraso mental visto en algunos pacientes afectados de TBS.

Hay descritas en la literatura científica varias mutaciones encontradas en el gen SALL1. En el caso expuesto anteriormente, se detectaron dos deleciones, ambas en heterocigosis. La primera, una mutación *frameshift* L355fsX388, que provoca la aparición de un codón de parada prematura; y la segunda, c.447delAGCAGCAGC, que produce la pérdida de tres residuos de serina (*ésta última también encontrada en el padre del paciente*). Ambas mutaciones, no descritas aún en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas, confirmaron el diagnóstico de Síndrome de Townes Brocks en nuestro paciente.

Bibliografía

1. Faguer S, Pillet A, Chassaing N, Merhenberger M, Bernadet-Monrozies P, Guitard J, Chauveau D. Nephropathy in Townes-Brocks syndrome (SALL1 mutation): imaging and pathological findings in adulthood. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1341-5. Epub 2009 Feb 9.
2. Kiefer SM, Robbins L, Barina A, Zhang Z, Rauchman M. SALL1 truncated protein expression in Townes-Brocks syndrome leads to ectopic expression of downstream genes. *Hum Mutat*. 2008 Sep;29(9):1133-40.
3. Liang Y, Shen D, Cai W. Two coding single nucleotide polymorphisms in the SALL1 gene in Townes-Brocks syndrome: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2008 Feb;43(2):391-3. Review.
4. Cynthia M Powell, Ron C Michaelis. Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 1999; 36:89-93.
5. Reardon W, Casserly LF, Birkenhäger R, Kohlase J. Kidney failure in Townes-Brocks syndrome: an under recognized phenomenon? *Am J Med Genet A*. 2007 Nov 1;143A(21):2588-91.
6. Goswami V, Dubey NK. Townes-Brocks syndrome with hypothyroidism. *Indian Pediatr*. 2007 Feb;44(2):140-2.
7. Kurosawa K. Anus-hand-ear syndrome (Townes-Brocks syndrome). *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 2001;(33):211-2. Review. Japanese.
8. Rodríguez Asensio J, Rodríguez Rosell MV, Ramos Pérez A. Hearing loss in Townes-Brocks syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003 Aug-Sep;54(7):518-22.