



## PRESENTACIÓN DE CASO

### Síndrome Townes-Brocks, presentación de caso

Towens-Brocks syndrome. Presentation of a case

**Elayne Esther Santana Hernández** <sup>1</sup>, **Anavies Delsy Peña Hernández** <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Centro Provincial de Genética de Holguín. Cuba.

**Recibido:** 8 de febrero de 2021

**Aceptado:** 21 de febrero de 2021

**Publicado:** 1 de julio de 2021

**Citar como:** Santana Hernández EE, Peña Hernández AD. Síndrome Townes-Brocks. Presentación de caso. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(4): e4910. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4910>

### RESUMEN

**Introducción:** el Síndrome Townes-Brocks es una enfermedad genética malformativa, que se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad muy variable. Caracterizada por una triada de defectos congénitos nivel de oído externo, anorrectales, y en la parte distal de las extremidades, sobre todo a nivel de los pulgares, causado por mutaciones en el gen *SALL1*, que codifica para el factor de transcripción, localizado en cromosoma 16q12.1.

**Presentación de caso:** se presenta una lactante de nueve meses que al nacimiento se diagnosticó ano imperforado, apéndices preauriculares y primer dedo bífido. Se realizó de inmediato el diagnóstico clínico y la intervención quirúrgica que terminó en colostomía bien tolerada, se logró buena nutrición y desarrollo psicomotor.

**Conclusiones:** se considera el diagnóstico clínico precoz, importante para efectuar intervenciones oportunas que permitan mejorar las funciones vitales de estos enfermos, así como brindar un adecuado asesoramiento genético a las familias.

**Palabras clave:** Malformaciones Anorrectales; Polidactilia; Apéndice; Ano Imperforado; Deformidades Adquiridas Del Oído.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Townes-Brocks syndrome* is a malformation genetic disease, is an autosomal dominant genetic *disorder*, with complete penetrance and highly variable expressivity. It is characterized by a triad of congenital defects at the level of the external ear, anorectal and distal extremities, especially at the level of the thumbs, caused by mutations in the *SALL1* gene, which codes for the transcription factor, located on chromosome 16q12.1.

**Case presentation:** a 9-month-old female infant was diagnosed at birth with imperforate anus, preauricular appendix and bifid first finger. The clinical diagnosis was immediately made and the surgical intervention ended in a well-tolerated colostomy, achieving good nutrition and psychomotor development.

**Conclusions:** early clinical diagnosis is considered important to carry out timely interventions to improve the vital functions on these patients, as well as to provide adequate genetic counseling to the families.

**Keywords:** Anorectal Malformations; Polydactyly; Appendix; Anus, Imperforate; Ear Deformities, Acquired.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Townes-Brocks (TBS) fue descrito en 1972, está constituido por un cuadro malformativo multisistémico que presenta herencia autosómica dominante. Los defectos que se observan en los pacientes muestran un patrón de manifestación variable, pero la mayoría tienen dos o más de las siguientes anomalías: alteraciones auriculares y de oído, como los apéndices preauriculares, microtia; defectos de extremidades, como pulgares bífidos o trifalángicos, hipoplasia de pulgares, defectos radiales, ausencia de dedos y sindactilia; atresia o estenosis en el ano, con o sin fístula; también se recogen antecedentes familiares con el mismo defecto.<sup>(1,2,3)</sup>

Sin embargo, otros órganos pueden también estar afectados, dentro de los que se han descrito algunos casos que presentaban defectos del tabique ventricular, hipoplasia renal, anomalías craneofaciales semejantes al complejo de Goldenhar, y en algunos casos deficiencia mental. Aunque la mayoría de los casos descritos son familiares, también se presenta de forma esporádico; se reportan en diversas poblaciones que incluyen los Estados Unidos, Brazil, Francia, España, Portugal Alemania, Inglaterra y Rusia. Investigaciones anteriores mostraron la gran variabilidad en la expresividad del síndrome, tanto inter como intrafamiliar; resultando importante el interrogatorio a los familiares y examen físicos a los progenitores.<sup>(4,5)</sup>

En 1998, se identificó que esta enfermedad está causada por una mutación en el gen específico del factor de transcripción *SALL1* localizado en el cromosoma 16q12.1.<sup>(1,6)</sup>

La expresividad variable de este síndrome hace difícil el diagnóstico clínico, por lo que resulta muy importante el examen físico exhaustivo para evaluar los signos dismorfológicos malformativos que permite realizar un diagnóstico correcto. Con el objetivo de describir estos signos clínicos se realizó esta presentación.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Lactante femenina de nueve meses operada al nacimiento por ano imperforado a la que se le realizó colostomía, acude a consulta para evaluar su desarrollo psicomotor, así como su estado nutricional.

Antecedentes patológicos familiares: no refieren ninguno de interés.

Antecedentes prenatales: estudios prenatales bioquímicos y ultrasonográficos normales.

Antecedentes perinatales: nacida por un parto eutócico a las 39,5 semanas, con peso 2 980 gramos, talla 49,5 cm; apgar 8-9, al examen físico el neonatólogo observa apéndices preauriculares y orejas displásicas, primer artejo de la mano derecha bífido, región del periné corto con un pliegue profundo que sugiere ano anterior que no está permeable; se efectuó de inmediato el diagnóstico de ano imperforado, se valoró por cirugía neonatal y se le realizó colostomía.

Se valora nuevamente en consulta de Genética Clínica a lactante y se aprecia buena ganancia de peso; buen desarrollo psicomotor y pondoestatural. Se realizó evaluación peso/edad: 8 250 gramos y talla/edad: 69cm, entre 25-50 percentiles. La valoración ponderal fue adecuada para su edad y sexo.

Al examen físico se observan en varios apéndices preauriculares en ambas orejas con displasia de estas y sobre plegamiento del hélix, más acentuado en la oreja izquierda. (Fig. 1)



**Fig. 1** Características de las orejas. Centro Provincial de Genética de Holguín.

La malformación de los artejos con preferencia del primer dedo, en este caso el pulgar bífido de la mano derecha. (Fig. 2)



**Fig. 2** Primer artejo mano derecha bífido.

En la región del periné se observan pliegues en región anterior que sugieren un ano que no es permeable. (Fig. 3)



**Fig. 3** En la región anterior del periné se aprecian pliegues.

Se solicitó a la familia consentimiento informado para examinarla y tomarle fotografías de los defectos para ser publicadas en revistas científicas.

## DISCUSIÓN

El síndrome Townes-Brocks lo forman anomalías congénitas, con una frecuencia de un enfermo cada 350 000 nacidos vivos. Los afectados al nacimiento exhiben una triada malformativa de ano imperforado (84 %), orejas displásicas (87 %), con hélices superiores sobreplegadas y apéndices preauriculares; frecuentemente asociados a discapacidad auditiva neurosensorial o conductiva (65 %) y las malformaciones del pulgar (89 %); polidactilia preaxial, pulgares trifalángico o bífido o anchos también hipoplásico o ausentes). Pudieran presentarse otras alteraciones anorrectales (atresia anal con fístula o no, ano anterior y estenosis anal) y en menor frecuencia alteraciones renales (42 %), cardíacas y genitales. <sup>(1,3,5)</sup>

El TBS se hereda de forma autosómica dominante, con alta penetrancia y gran heterogeneidad clínica. Es causada con alta frecuencia por mutaciones patogénicas nuevas o de *novο*, estimadas en un 50 %. Cada hijo de un individuo enfermo con una mutación en el gen *SALL1* tiene un 50 % de posibilidades de heredar este síndrome polimalformativo. El diagnóstico prenatal de los embarazos con mayor riesgo es posible si la mutación ha sido identificada en la familia.<sup>(1,2,6)</sup>

Las anomalías en el oído externo varían desde un 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.<sup>(3,7)</sup>

En la región anorrectal, la alteración más frecuentemente registrada es la imperforación anal, más o menos alta, acompañada a veces de fístulas rectovaginales o rectouretrales.<sup>(2,8)</sup>

En las 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 bífido. 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).<sup>(6,7)</sup>

Las anomalías genitourinarias, con una alta incidencia consistentes en displasia o hipoplasia renal, uni o bilateral, válvulas de uretra posterior, reflujo vesicoureteral, riñón poliúístico y estenosis a diferentes niveles.<sup>(7)</sup>

El retardo en el desarrollo psicomotor y la discapacidad intelectual no son comunes en estos pacientes. En algunos casos reportados con alteración en el desarrollo psicomotor, son atribuidos a un retardo en el diagnóstico de sordera. En otros afectados la discapacidad intelectual se ha asociado al hallazgo de 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.<sup>(9)</sup>

El diagnóstico diferencial se realiza de inmediato con la asociación VACTER (defectos vertebrales, anales, cardiovasculares, traqueoesofágicos, renales y de miembros, sobre todo radiales. Esto en ocasiones dificulta su identificación ya que la asociación malformativa tiene también expresividad variable y no permite distinguirlo el estudio minucioso de los defectos vertebrales.<sup>(7,10)</sup>

Se efectúa valoración de las malformaciones en el oído externo, en el pulgar y la región anorrectal con diagnóstico clínico.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico clínico por el método clínico es de gran valor en casos como este para efectuar intervenciones oportunas que permitan mejorar las funciones vitales de estos enfermos, y brindar un adecuado asesoramiento genético.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

**Contribución de autores**

Los autores contribuyeron de igual medida en la confección del artículo.

**Financiación.**

Ninguna

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bozal-Basterra L, Martín-Ruiz I, Pirone L, Liang Y, Sigurðsson JO, Gonzalez-Santamarta M, Giordano I, et al. Truncated SALL1 Impedes Primary Cilia Function in Townes-Brocks Syndrome. *Am J Hum Genet.* [Internet]. 2018 Feb 1 [citado: 10/12/20]; 102(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929717305074?via%3Dihub>
2. Webb BD, Metikala S, Wheeler PG, Sherpa MD, Houten SM, Horb ME, et al. Heterozygous Pathogenic Variant in DACT1 Causes an Autosomal-Dominant Syndrome with Features Overlapping Townes-Brocks Syndrome Human Mutation [Internet]. 2017 Apr [citado: 10/12/20]; 38(4): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/humu.23171>
3. Lin FJ, Lu W, Gale D, Yao Y, Zou R, Bian F, Jiang GR. Delayed diagnosis of Townes-Brocks syndrome with multicystic kidneys and renal failure caused by a novel SALL1 nonsense mutation: A case report. *Exp Ther Med.* [Internet]. 2016 Apr [citado: 10/12/20]; 11(4): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2016.3035>
4. Lorencin M, Bulic K. On-Top Index Pollicization After a Partial Amputation of a Syndactylized Hypoplastic Thumb in a Patient With Townes-Brocks Syndrome. *Ann Plast Surg.* [Internet]. 2017 Sep [citado: 10/12/20]; 79(3): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28509696/>
5. Liberalesso PBN, Cordeiro ML, Karuta SCV, Koladicz KRJ, Nitsche A, Zeigelboim BS, et al. Phenotypic and genotypic aspects of Townes-Brock syndrome: case report of patient in southern Brazil with a new SALL1 hotspot region nonsense mutation. *BMC Med Genet.* [Internet]. 2017 Nov 6 [citado: 10/12/20]; 18(1): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-017-0483-7>
6. Bozal-Basterra L, Martín-Ruiz I, Pirone L, Liang Y, Sigurðsson JO, Gonzalez-Santamarta M, et al. Truncated SALL1 Impedes Primary Cilia Function in Townes-Brocks Syndrome. *Am J Hum Genet.* [Internet]. 2018 Feb 1 [citado: 10/12/20]; 102(2): [aprox. 14p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929717305074?via%3Dihub>
7. Amirhassankhani S, Lloyd MS. Accessory Auricles: Systematic Review of Definition, Associated Conditions, and Recommendations for Clinical Practice. *J Craniofac Surg.* [Internet]. 2018 Mar [citado: 10/12/20]; 29(2): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239919/>

8. Valikodath NG, Jain S, Miller M, Kaufman LM. Ocular features of Townes-Brocks syndrome. J AAPOS. [Internet]. 2020 Apr [citado: 10/12/20]; 24(2): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981611/>

9. Bozal-Basterra L, Gonzalez-Santamarta M, Muratore V, Bermejo-Arteagabeitia A, Da Fonseca C, Barroso-Gomila O, et al. LUZP1, a novel regulator of primary cilia and the actin cytoskeleton, is a contributing factor in Townes-Brocks Syndrome. Elife. [Internet]. 2020 Jun 18 [citado: 10/12/20]; 9: e55957. [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553112/>

10. Stevens CA, May KM. Deletion upstream of SALL1 producing Townes-Brocks syndrome. Am J Med Genet A. [Internet]. 2016 Sep [citado:10/12/20]; 170(9): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27277004/>