

## Síndrome Branquio Óculo Facial (BOFS) y Cardiopatías Congénitas

Rafael Fabiano Machado Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen, Carla Graziadio, Giorgio Adriano Paskulin

Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) y Complejo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS - Brasil

Relatamos en este estudio el caso de un niño con 43 días de vida, que presentaba síndrome branquio óculo facial (BOFS) y cardiopatía congénita. En la evaluación clínica, revelaba retardo de crecimiento, pliegues epicánticos, hendiduras palpebrales pequeñas, telecanto, base nasal ensanchada, hendidura labial falsa (pseudocleft), micrognatia, orejas displásicas y rotadas posteriormente, hendiduras branquiales, cuello corto y alado, pezón extranumerario, hipotonía y reflejos tendinosos profundos disminuidos. La ecocardiografía verificó la presencia de un defecto del septo atrioventricular completo del tipo A y conducto arterial persistente. Dicha descripción fortalece la posibilidad de que defectos cardiacos congénitos puedan formar parte del espectro de anomalías observado en la BOFS.

de piel anormal, asociados o no a fosetas preauriculares o auriculares; microftalmia; coloboma; obstrucción del ducto nasolagrimal; hendiduras labiales falsas (*pseudoclefts*) (distorsiones del labio superior y del filtro que se asemejan a una hendidura labial poco reparada); hendiduras parciales o completas del labio superior, y emblanqueamiento prematuro del pelo<sup>2,3</sup>.

Aunque malformaciones renales resultan frecuentes en pacientes con el síndrome, la implicación de otros órganos, en especial las cardiopatías congénitas (CC), ha sido raramente descrito<sup>3,5</sup>. Relatamos en este estudio un caso raro de BOFS asociada a CC.

### Introducción

El síndrome branquio óculo facial (BOFS) (MIM 113620)<sup>1</sup>, nombrada por primera vez, en 1987, por Fujimoto et al<sup>2</sup>, es una enfermedad autosómica rara con expresión altamente variable<sup>3</sup>. Mutaciones en los genes de la vía *EYA-DACH-SIX-PAX*, considerados inicialmente candidatos al síndrome por su relación con el desarrollo de algunas estructuras oro facio cervicales y enfermedades que se superponen a la BOFS – como el síndrome branquio otorrenal (BOR; MIM 113650) y el síndrome de Townes-Brocks (TB; MIM 107480) – no han sido identificadas en pacientes con BOFS. Sin embargo, más recientemente, Milunsky et al<sup>4</sup> verificaron la presencia de mutaciones en el gen *TFAP2A* en una muestra de pacientes con BOFS – gen éste ubicado en el cromosoma 6 (región 6p24) y previamente relacionado al desarrollo de la cámara anterior del ojo<sup>1,4</sup>. A pesar de esos hallazgos, los autores concluyeron que se necesita estudiar más pacientes para excluir una posible heterogeneidad genética<sup>4</sup>. El síndrome es clínicamente caracterizado por la presencia de defectos branquiales cubiertos por una porción

### Relato del Caso

El paciente era un niño blanco, el primer hijo de padres sanos, jóvenes y no consanguíneos. Su historia familiar era negativa para cualesquier defectos congénitos o enfermedades genéticas. Él nació de 36 semanas de gestación, en parto por cesaria, con presentación pélvica, peso de 2.870 g (percentil 10-50), 45 cm de talla (percentil 10-50) y con Apgar de 9 en el quinto minuto. En la evaluación clínica, a los 43 días de vida, presentaba peso de 2.590 g (< percentil 3), talla de 46 cm (< percentil 3), perímetro cefálico de 34 cm (< percentil 2), pliegues epicánticos, hendiduras palpebrales pequeñas, telecanto, base nasal ensanchada, hendidura labial falsa, micrognatia, orejas displásicas y rotadas posteriormente, hendiduras branquiales (áreas de aplasia cutis) en la región cervical abajo de las orejas, cuello corto y alado, y pezón extranumerario al lado derecho del tórax (fig.1).

La evaluación neurológica evidenció hipotonía y reflejos tendinosos profundos disminuidos. El ultrasonido cerebral mostró prominencia de los ventrículos laterales. El ultrasonido abdominal, la evaluación oftalmológica y el cariotipo de alta resolución por bandas GTG resultaron normales. La ecocardiografía realizada luego del nacimiento verificó la presencia de un defecto del septo atrioventricular (DSAV) y conducto arterial persistente (CAP). Aunque se realizó la cirugía cardiaca en el primer mes de vida, el niño evolucionó con inestabilidad hemodinámica y respiratoria en virtud del problema cardiaco, habiendo fallecido al décimo mes de vida. No se realizó la necropsia.

### Palabras clave

Síndrome branquio otorrenal, cardiopatías congénitas.

### Discusión

La presencia de algunas anomalías craneofaciales específicas en nuestro paciente – en especial de telecanto, base nasal ancha, hendidura labial falsa, orejas displásicas

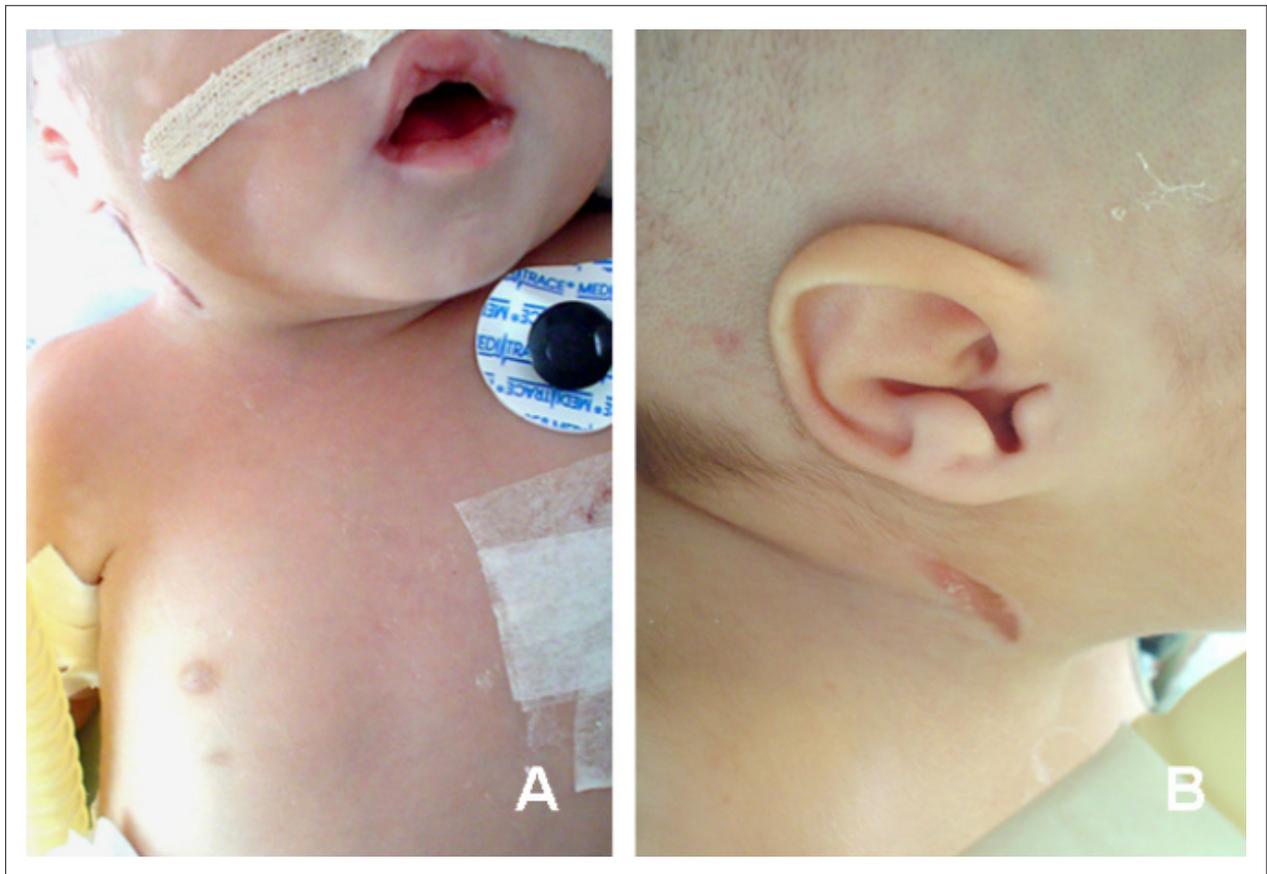
Correspondencia: Giorgio Adriano Paskulin •

Genética Clínica (UFCSA) Rua Sarmento Leite, 245 / 403, Centro

90050-170, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: paskulin@ufcsa.edu.br

Artículo recibido el 16/06/08; revisado recibido el 10/07/08, aceptado el 10/07/08.



**Fig. 1 -** A - Paciente a los 43 días de vida, que presenta hendidura labial falsa, hendidura branquial abajo de la oreja derecha, cuello corto y alado, además de pezón extranumerario al lado derecho del tórax; B - Detalle de la oreja displásica y de la hendidura branquial derecha.

y rotadas posteriormente, asociadas a hendiduras branquiales, consideradas posiblemente patognomónicas para BOFS<sup>3</sup> – sostuvieron su diagnóstico. En los bancos de datos médicos, como OMIM<sup>1</sup> y LMD (London Medical Database)<sup>6</sup>, no existe descripción de la asociación entre BOFS y cardiopatías congénitas. Sin embargo, en nuestra revisión, encontramos cuatro casos confirmados de BOFS asociada a una CC, los cuales incluían: comunicación interatrial del tipo *ostium secundum* (dos casos)<sup>3,7</sup>, tetralogía de Fallot (un caso)<sup>5</sup> y estenosis valvular pulmonar (un caso)<sup>8</sup> (tab.1). Todos los pacientes presentaban hallazgos faciales característicos de BOFS asociados a defectos branquiales<sup>1,3,5,8</sup>. EL presente relato constituye la primera

descripción de un paciente con BOFS y DSAV, una de las CC más frecuentemente asociadas a anomalías extracardiacas, en especial al síndrome de Down<sup>9</sup>. Hing et al<sup>10</sup> describieron un paciente con malformaciones múltiples y DSAV que se asemejaba a BOFS. Él poseía algunos hallazgos atípicos como holoprosencefalia y meningoencefalocele. Los autores sugirieron que ese paciente podría representar una variante letal de la BOFS, o, de forma alternativa, un síndrome previamente no relatado<sup>10</sup>. Dicho caso fue reevaluado por Lin et al<sup>3</sup>, que lo consideraron atípico, probablemente no afectado<sup>3</sup>. Si bien los defectos cardiacos conotruncales, malformaciones relacionadas a una migración anormal de células de la cresta neural hacia los

**Tabla 1 –** Relatos de BOFS asociados a defectos cardiacos congénitos descritos en la literatura

Paciente	Autor	Año	Cardiopatía Congénita
1	Lin et al [3]	1995	Comunicación interatrial (CIA) del tipo ostium secundum
2	Bennaceur et al [5]	1998	Tetralogía de Fallot (TOF)
3	Kapoor e Kapur [8]	2004	Estenosis valvular pulmonar
4	Verret et al [7]	2005	Comunicación interatrial (CIA) del tipo ostium secundum
Presente relato			Defecto del septo atrioventricular (DSAV) completo del tipo A y conducto arterial persistente (CAP)

arcos branquiales, frecuentemente se encuentren en otros síndromes con anomalías de arcos branquiales<sup>3</sup>, Bennaceur et al<sup>5</sup> fueron los únicos autores a describir un paciente con BOFS asociada a ese tipo de CC (un paciente con tetralogía de Fallot)<sup>5</sup>. Los relatos restantes abarcaban malformaciones cardíacas patogenéticamente clasificadas dentro del grupo de defectos del flujo sanguíneo intracardiaco<sup>3,7,8</sup> y de anomalías de la matriz extracelular (presente caso) (tab.1). Así, este nuevo relato de BOFS refuerza la posibilidad de que defectos cardíacos congénitos puedan formar parte del espectro de anomalías observado en el síndrome.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. OMIM (TM). On line Mendelian Inheritance in man (TM). Baltimore: Center for Medical Genetics of the Johns Hopkins University; 2000. [Accessed in 2008 June 12]. Available from: <http://www.3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/omim/dispmi?229300>.
2. Fujimoto A, Lipson M, Lacro RV, Shinno NW, Boelter W, Jones KL, et al. New autosomal dominant branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1987; 27: 943-51.
3. Lin AE, Gorlin RJ, Lurie IW, Brunner HG, van der Burgt I, Naumchik IV, et al. Further delineation of the branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1995; 56: 42-59.
4. Milunsky JM, Maher TA, Zhao G, Roberts AE, Stalker HJ, Zori RT, et al. TFAP2A mutations result in branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 1171-7.
5. Bennaceur S, Buisson T, Bertolus C, Couly G. Branchio-oculo-facial syndrome with cleft lip and bilateral dermal thymus. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998; 35: 454-9.
6. Winter R, Baraitser M. Winter-Baraitser Dysmorphology Database (WBDD). In: London Medical Database (LMD) Version 1.0. London: Oxford University Press; 2005.
7. Verret DJ, Murray AD, Hobar PC. Branchio-oculo-facial syndrome with ectodermal parathyroid tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133: 983-4.
8. Kapoor S, Kapur N. Branchio-oculo-facial syndrome with valvular pulmonic stenosis. *Indian Pediatr.* 2004; 41: 1180-1.
9. Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol.* 2000; 9: 303-15.
10. Hing AV, Torack R, Dowton SB. A lethal syndrome resembling branchio-oculo-facial syndrome. *Clin Genet.* 1992; 41: 74-8.