

Síndrome de Johnson-McMillin: Descripción del primer paciente de España

María Luisa Martínez-Frías

Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y ECEMC. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.

Jefe del Grupo U724 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).

Rosa Arteaga

Servicio de Pediatría, Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander.

María Luisa Martínez-Fernández

CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y ECEMC. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.

Eva Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y ECEMC. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.

CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

Corresponsal: mlmartinez.frias@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 11-17 (2012)

Summary

Title: Johnson-McMillin syndrome (JMS): description of the first patient in Spain.

The JMS (OMIM: 147770) is a rare autosomal dominant neuroectodermal disorder characterized by alopecia, ear malformations, conductive hearing loss, anosmia/hyposmia, and hypogonadotropic hypogonadism. Moreover, some additional features have been described so far (congenital heart defect, cleft palate, mild facial asymmetry, tendency to caries, and mental retardation).

Herein we report on a patient with this condition who exhibits many of the features previously described, including alopecia, malformed auricles, conductive hearing loss, facial asymmetry, and developmental delay. Interestingly, she also has features that have not been reported yet, such as preauricular pits and tags, broad depressions at the external lateral areas close to the eyes, and an abnormal left lower eyelid.

This phenotype supports the involvement of the ectoderm and neuroectoderm of the first two branchial arches in the embryologic basis of this condition. Indeed, alopecia, dental anomalies, defects of the choanae, part of the palatal valves, hypothalamic axis and hypogonadotropic hypogonadism, of epidermic origin, are derived from the ectoderm. Other defects as craniofacial alterations, including inner ear, preauricular tags, ear pits, and even microtia, and facial palsy, are derived from the neural crest, as also are the cardiac malformations.

As far as we have known, the patient described here, represents the first case published from Spain.

Palabras clave/Key words: Johnson-McMillin, síndrome / Johnson-McMillin, syndrome.

INTRODUCCIÓN

En el año 1983, Johnson y cols.¹ publicaron una familia de 26 personas en tres generaciones, de las que 16 estaban afectadas por un conjunto de anomalías congénitas que mostraban una herencia autosómica dominante y variabilidad clínica en su expresión. La lista de alteraciones incluía: alopecia, anosmia/hiposmia, sordera conductiva, orejas despegadas y sobresalientes, microtia y/o atresia del conducto auditivo externo, asimetría facial leve, fisura del paladar, tendencia marcada a desarrollar caries, cardiopatía congénita, retraso mental de leve a más grave, e hipogonadismo por deficiencia de LH/FSH. Un segundo grupo de autores publicaron en 1987 el segundo paciente con el mismo síndrome² y fue seguido por el caso publicado en 1993 por Hennekam y Holtus,³ que lo denominaron síndrome de Johnson-McMillin (JMS, de sus siglas en inglés). Posteriormente, se publicaron otros cinco trabajos en los que se aceptaba tanto el modelo de herencia dominante, como la variabilidad en la expresión clínica de los pacientes⁴⁻⁸.

En este artículo se describe un nuevo caso con JMS (OMIM:147770) que, por lo que sabemos, podría ser el primer caso que se publica en nuestro país.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

El paciente nos es remitido a la edad de 6 meses desde la consulta de neuropediatría de uno de los hospitales del ECEMC, para evaluación diagnóstica y, por tanto, no forma parte del Registro del ECEMC. Se trata de una niña, fruto del primer embarazo de unos padres sanos y no consanguíneos, con edades de 34 años la madre y 35 el padre, cuando nació la niña. En relación con los antecedentes del embarazo se indica que transcurrió con normalidad, sin exposiciones de riesgo, y la madre afirma que no fumó ni ingirió bebidas alcohólicas, ni consumió otras drogas.

El parto ocurrió a las 40+3 semanas, y la recién nacida tuvo una valoración de Apgar de 8/9, con somatometría neonatal dentro de los valores normales, siendo su peso 2.490 g. (percentil 3-10), la talla 47 cm. (p10-25), y el perímetro cefálico 32,5 cm. (p10-25). En la exploración neonatal, se observó un angioma rojo vinoso a nivel occipital de 4x4cm. (Figura 1a), fontanela anterior de 1x1cm., pabellones auriculares alterados (Figura 1 y 2), con mamelones preauriculares, microtia III derecha y ausencia de conducto auditivo externo, desviación de la comisura bucal hacia la izquierda, e hipoplasia del músculo triangular del labio. Además presenta dos comunicaciones interventriculares de 3 mm. cada una. La piel es muy fina, con escasa pigmentación y con alopecia, siendo el pelo que se observa muy ralo y también poco pigmentado, incluso en el que se aprecia en las cejas. La paciente no tiene pestañas (Figura 2a-d), y presentaba un aumento de secreción lacrimal. Las ecografías cerebral y abdominal con doppler, fueron normales. El estudio electroencefalográfico y los potenciales evocados visuales fueron también normales, pero los potenciales evocados auditivos mostraron pérdida grave de audición (umbral superior a 70 dB).

La niña tuvo estimulación temprana, y a los 6 meses el desarrollo psicomotor está dentro de la normalidad. La somatometría a esta edad muestra un perímetro cefálico y peso en el percentil 3, y la talla en el percentil 20.

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS REALIZADOS

Se realizó el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas), que resultó normal, y estudio de las regiones subteloméricas, que también fueron normales. Se realizó un estudio de MLPA (con la SALSA MLPA P201-B1) que hibrida específicamente en 33 de los 38 exones del gen *CHD7* (localizado en 8q12.2, y relacionado con el CHARGE) que fue normal. Finalmente se realizó un array-CGH (60K), que también resultó normal.

Figura 1. a) Detalle del angioma en la parte posterior del cráneo, b) Detalle de las manos, y c) Detalle de los pies.



Figura 2. Aspecto facial de la paciente, destacando la alopecia y los defectos de ambos pabellones auriculares. a) Detalle del lado derecho de la cara y oreja del mismo lado. Desviación de comisuras bucales hacia abajo, b) Aspecto frontal de la cara, c) Perfil derecho, donde se aprecia el defecto de la oreja, d) Detalle del lado izquierdo de la cara y pabellón auricular.



DISCUSIÓN

El JMS se considera muy poco frecuente, aunque realmente no se conoce su frecuencia. Hasta el año 2005 se habían publicado alrededor de 20 pacientes¹⁻⁷, documentándose transmisión de padres a hijos, por lo que se considera un síndrome autosómico dominante con expresión variable. De hecho, el fenotipo varía tanto en la gravedad de la expresión como en el número y tipos de alteraciones que se presentan en los distintos pacientes, incluso dentro de la misma familia. En algunos de los trabajos publicados se cuantifica esa variabilidad clínica, y en la revisión realizada por Cushman y cols.⁷ en el año 2005, se muestra que la frecuencia de las diferentes características clínicas varía desde el 100% para la alopecia, seguida en orden decreciente por: asimetría/parálisis facial (85%), microtia y sordera conductiva (80%), estenosis de coanas y anosmia (75%), anomalías dentales (71%), microcefalia (67%), retraso del crecimiento (58%), retraso mental de intensidad variable (56%), cardiopatías congénitas (31%), e hipogonadismo hipogonadotrópico (29%). No obstante, hay que tener presente que como los diferentes pacientes se describen a distintas edades, algunas de las manifestaciones pueden no haber sido detectadas en el momento de la publicación de cada paciente (por ejemplo, la anosmia o el hipogonadismo hipogonadotrópico).

Más recientemente, Zechi-Ceide y cols.⁸, publicaron el caso de un paciente que presentaba alopecia, cejas con muy poco pelo, muy fino y blanco, coloboma de párpados inferiores, y los superiores anómalos y con muy pocas pestañas, que eran finas y blancas; los ojos los tenía hundidos y con importante hipoplasia bilateral de los arcos zigomáticos. Los pabellones auriculares estaban despegados y con alteraciones, pero no tenía microtia ni alteraciones del conducto auditivo, aunque a los cuatro años tenía problemas de audición y anosmia. Estos autores propusieron que este paciente podría presentar una nueva forma de disostosis mandíbulo-facial, aunque también podría ser un caso extremo de JMS.

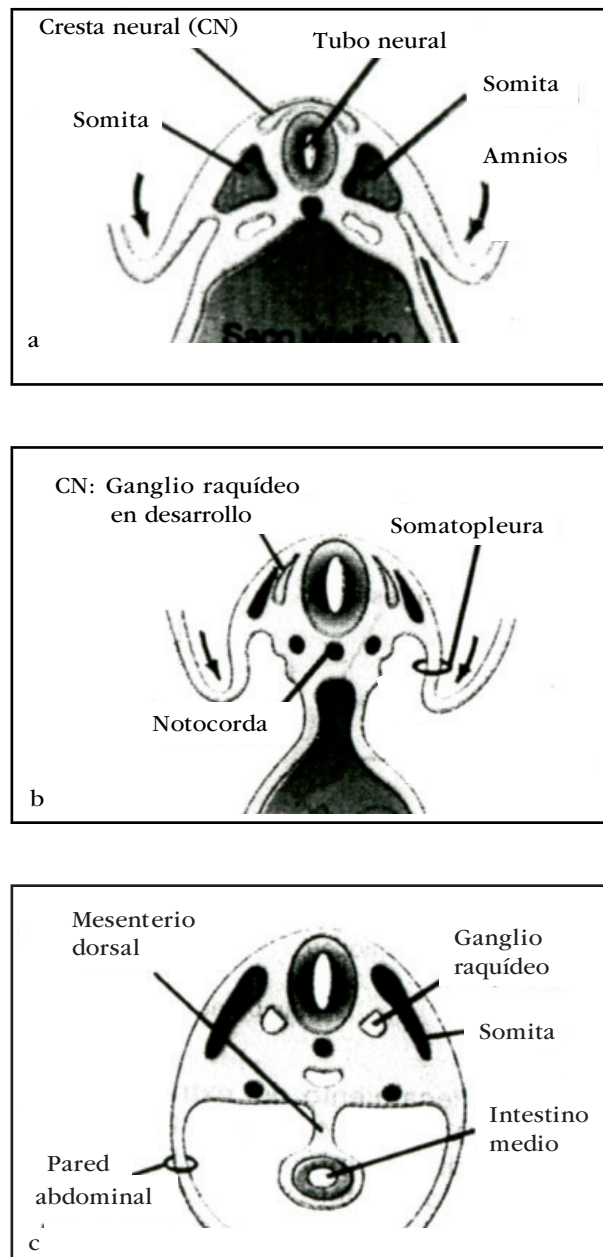
Las características clínicas del JMS, sugieren una alteración ectodérmica-neuroectodérmica, como ya apuntaron Johnson y cols. en 1983¹. En realidad, si evaluamos el desarrollo embrionario de los defectos que presenta, observamos lo siguiente. En la tercera semana del desarrollo se forma la placa neural a partir del ectodermo embrionario (Figura 3a), que posteriormente dará lugar a la formación de las tres partes del sistema nervioso (SN): el SN central (encéfalo y médula), el SN periférico (neuronas externas al SN central, y nervios craneales), y el SN autónomo o vegetativo, con neuronas que inervan el músculo liso, músculo cardíaco, epitelio glandular y combinaciones. Cuando los pliegues neurales se fusionan dan lugar al tubo neural (que formará el SN central) y la cresta neural (que dará lugar a la mayor parte del SN periférico y del autónomo). Además, la cresta neural originará una proliferación celular que migrará contribuyendo al desarrollo de una gran variedad de estructuras (1.º arco branquial o mandibular, el 2.º arco branquial o hioideo, pares craneales como el V o trigémino y el VII o facial, los cojinetes endocárdicos, etc.). Por tanto, gran parte, si no todos los defectos presentes en los pacientes con JMS, podrían explicarse como alteraciones del desarrollo ecto-neuroectodérmico. Así:

a) Las alteraciones epidérmicas (de origen ectodérmico) y del neuroectodermo, explicarían los problemas del pelo (como la alopecia total o parcial), piel y glándulas, los bulbos olfatorios, dientes, hipotálamo, pituitaria anterior, coanas y de parte de las valvas palatinas; también explicarían las alteraciones del eje hipotálamo/hipofisario, que dan lugar al hipogonadismo hipogonadotrópico que presentan algunos pacientes con JMS.

b) Las alteraciones de la cresta neural cefálica y de los dos primeros arcos branquiales explicarían los defectos de estructuras craneofaciales que derivan de los mismos, y que afectarían a las estructuras del oído interno y externo, incluyendo diferentes grados, desde apéndices preauriculares hasta el tipo más grave de microtia, y también explican la parálisis facial que se ha descrito en estos pacientes.

c) Como las células de la cresta neural también participan en el desarrollo cardíaco, explicarían las alteraciones cardíacas como los defectos de septación y cojinetes endocárdicos y defectos conotruncales como la tetralogía de Fallot.

Figura 3. Cuarta semana de desarrollo prenatal: a) posición de la cresta neural; b) migración de la cresta neural y formación del ganglio raquídeo; c) ganglio raquídeo formado.



Hasta el presente, y aunque ya se conocen genes que participan en la regulación del desarrollo de la cresta neural y derivados de los arcos branquiales, no se ha identificado gen alguno relacionado en este síndrome. Por otra parte, sólo en el paciente publicado por Zechi-Ceide y cols.⁸, y en el que se describe en este artículo, se ha realizado un análisis de array-CGH, y en ambos casos los resultados han sido normales. En consecuencia, como se ha observado transmisión padres-hijos, se considera compatible con una herencia autosómica dominante.

En el diagnóstico diferencial se deben incluir otros cuadros y síndromes clínicos también de herencia autosómica dominante, como el de Treacher Collins (OMIM:154500), el espectro óculo-aurículo-vertebral (OMIM: 164210), el síndrome BRESHECK (OMIM:308205), y diferentes tipos de disostosis mandíbulo-facial.

Aunque el síndrome de Johnson-McMillin se considera muy poco frecuente, cabe la posibilidad de que en algunos pacientes no sea reconocido como tal. Por ello, nos ha parecido importante publicarlo en el Boletín del ECEMC. Además, tener claro el diagnóstico implica que hay que vigilar posibles problemas auditivos para su control, ya que muchos de estos pacientes tienen problemas de lenguaje y se considera que podrían ser causados por la deficiencia auditiva que no se detectó con la antelación suficiente. Asimismo, debe efectuarse un estudio cardiológico completo para descartar alteraciones a ese respecto, así como controles odontológicos frecuentes, especialmente en los primeros años, por el mayor riesgo de caries, y estudio y control endocrinológico en relación con el hipogonadismo hipogonadotrópico. En los pacientes con retraso o déficit cognitivo, pueden establecerse también medidas que contribuyan a su mejor adaptación.

REFERENCIAS

1. **Johnson** VP, McMillin JM, Aceto Jr. T, Bruins G. A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism. *Am J Med Genet.* 1983;15:497-506.
2. **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;26:925-927.
3. **Hennekam** RC, Holtus FJ. Johnson-McMillin syndrome: report of another family. *Am J Med Genet.* 1993;47:714-716.
4. **Bankier** A, Rose CM. Johnson-McMillin syndrome: Report of another family. *Am J Med Genet.* 1994;52:493.
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;120A:400-405.
6. **De Metsenaere** F, Mortier G, Dhont M. Hypogonadotropic hypogonadism in a female with the Johnson-McMillin syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1728-1729.
7. **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;73:638-641.
8. **Zechi-Ceide** RM, Guión-Almeida ML, Jehee FS, Rocha K, Passos-Bueno MR. Mandibulofacial dysostosis, severe lower eyelid coloboma, cleft palate, and alopecia: A new distinct form of mandibulofacial dysostosis or a severe form of Johnson-McMillin syndrome? *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1838-1840.
9. **Guión-Almeida** ML, Vendramini-Pittoli S, Passos-Bueno MR, Zechi-Ceide RM. Mandibulofacial syndrome with growth and mental retardation, microcephaly, ear anomalies with skin tags, and cleft palate in a mother and her son: autosomal dominant or X-linked syndrome? *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2762-2764.