

# Síndrome de Townes-Brocks en España: Aspectos epidemiológicos en una serie consecutiva de casos

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, E. Bermejo Sánchez<sup>2</sup>, I. Arroyo Carrera<sup>3</sup>, J.L. Pérez Fernández<sup>4</sup>, M. Pardo Romero<sup>5</sup>, E. Burón Martínez<sup>6</sup>, F. Hernández Ramón<sup>7</sup>

**Resumen.** *Introducción:* El síndrome de Townes-Brocks está constituido por un cuadro polimalformativo multisistémico que tiene una herencia autosómica dominante. Los defectos más característicos son los auriculares y de oído, atresia de ano y alteraciones del pulgar.

*Material y métodos:* Mostramos las características epidemiológicas de los seis casos de síndrome de Townes-Brocks identificados en la serie consecutiva de 25.967 recién nacidos vivos malformados, detectados entre 1.431.368 recién nacidos vivos controlados por el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) entre abril de 1976 y junio de 1997.

*Resultados y conclusiones:* La frecuencia mínima estimada del síndrome de Townes-Brocks en nuestro medio es de 0,42 por 100.000 recién nacidos vivos. Los niños con el síndrome presentan bajo peso. Al igual que en otros trabajos, hemos podido comprobar por las manifestaciones clínicas de nuestros casos que la expresividad del síndrome es muy variada, mostrando gran variabilidad inter e intra-familiar.

*An Esp Pediatr 1999;50:57-60.*

**Palabras clave:** Síndrome de Townes-Brocks; Apéndice preauricular; Atresia de ano; Polidactilia; Malformaciones; Frecuencias.

## TOWNES-BROCKS SYNDROME: CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF A CONSECUTIVE SERIES OF CASES AND FREQUENCY IN SPAIN

**Abstract.** *Introduction:* Townes-Brocks syndrome is constituted by a multi-systemic pattern of congenital anomalies with autosomal dominant inheritance. The most characteristic defects are those affecting hearing and the auricle, anal atresia and thumb anomalies.

*Patients and methods:* We present the epidemiological characteristics of six cases of Townes-Brocks syndrome identified in the consecutive series of 25,967 malformed live born infants detected among 1,431,368 live births surveyed by the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) between April 1976 and June 1997.

<sup>1</sup> ECEMC y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. <sup>2</sup>ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto, Bilbao. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Del Río Hortega», Valladolid. <sup>6</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. <sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Materno-Infantil «Virgen de la Arrixaca», Murcia.

*Correspondencia:* M.L. Martínez-Frías. ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Abril 1998

*Aceptado:* Diciembre 1998

*Results and conclusions:* The minimal estimated frequency of Townes-Brocks syndrome in our data is 0.42 cases per 100,000 liveborn infants. These infants have low birth weights. Similar to other published studies, we have observed in our cases a wide variation in the clinical expression of the syndrome, showing great inter-family, as well as intra-family variability.

**Key words:** Townes-Brocks syndrome. Preauricular tag. Anal atresia. Polydactyly. Malformations. Frequencies.

## Introducción

El síndrome de Townes-Brocks fue descrito en 1972<sup>(1)</sup>, y está constituido por un cuadro polimalformativo multisistémico que tiene una 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: 1) alteraciones auriculares y de oído, como sordera neurosensorial y apéndices preauriculares; 2) defectos de extremidades, como pulgares bífidos o trifalángicos, hipoplasia de pulgares, defectos radiales, ausencia de dedos y sindactilia; 3) atresia/estenosis de ano, con o sin fístula; 4) un pariente con el síndrome. Sin embargo, otros órganos pueden también estar afectados, habiéndose descrito casos del síndrome que presentaban además las siguientes alteraciones: defectos del tabique ventricular, hipoplasia renal, anomalías craneofaciales semejantes al complejo de Goldenhar/óculo-aurículo-vertebral, y deficiencia mental.

Se han descrito casos del síndrome, tanto familiares como esporádicos y en diversas poblaciones<sup>(2-11)</sup> incluyendo un caso publicado en España<sup>(12)</sup> y que se ha considerado en el análisis de este trabajo por pertenecer a la serie consecutiva de nacimientos que estamos estudiando. En los trabajos publicados queda claramente de manifiesto la gran variabilidad en la expresividad del síndrome, tanto inter como intrafamiliar<sup>(1,2,4,5,9,11)</sup>.

Recientemente, en 1998, Kohlhasse y cols.<sup>(13)</sup> han identificado que este síndrome está causado por una mutación en el gen putativo del factor de transcripción SALL1 localizado en el cromosoma 16q12.1.

Presentamos los casos de niños con el síndrome de Townes-Brocks identificados sobre un total de 25.967 recién nacidos vivos malformados consecutivos pertenecientes a la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

## Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clinicoepidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos<sup>(14-16)</sup>. El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Todos los niños nacidos en 76 hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas son explorados por pediatras que, interesados por el problema de los defectos congénitos, colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos especiales (que son comunes para todos) y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados por pediatras/neonatólogos durante los tres primeros días de vida, y se seleccionan como casos aquéllos que presentan algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso se selecciona un control sano, para el que se recogen los mismos datos que para los casos. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en cada hospital distribuidos por sexo, así como con fotografías, radiología, anatomía patológica y resultados de otros estudios complementarios<sup>(14-16)</sup>.

Los datos sobre los que se realiza este trabajo corresponden al período comprendido entre abril de 1976 y junio de 1997. En este tiempo, el ECEMC controló un total de 1.431.368 recién nacidos vivos (RNV) consecutivos, de los que 25.967 fueron niños malformados. Entre éstos, en seis se diagnosticó el síndrome de Townes-Brocks.

## Resultados

La frecuencia mínima estimada del síndrome de Townes-Brocks en nuestro medio es de 0,42 por 100.000 recién nacidos vivos.

En la tabla I mostramos las características clínicas de los seis casos. El caso 1 corresponde al publicado previamente<sup>(12)</sup>. En esta tabla I se observa claramente la variación interfamiliar del síndrome. No obstante, y dado que los casos 3 y 4 son hermanos con otros parientes afectados, y que en el caso 5 hay otro pariente afectado, también observamos variación intrafamiliar. Así, el padre y el abuelo paterno de los casos 3 y 4 presentaban también el síndrome de Townes-Brocks. El padre tenía atresia de ano y el abuelo, atresia de ano, polidactilia preaxial y sindactilia. En el caso 5 el abuelo materno presentaba una membrana anal, pero la madre no tenía ninguna manifestación del síndrome. No obstante, no es posible descartar totalmente que la madre presentara manifestaciones menores, ya que no pudo ser explorada en detalle, por lo que no es posible concluir que se produjo una ausencia de penetrancia en esta familia.

En la tabla II mostramos otras características de estos niños, y en la tabla III las mismas características, pero en la población de niños controles sanos. En primer lugar, el peso tiende a ser bajo. De hecho, comparando el peso medio de los casos con el de los controles, las diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, la media de edad gestacional

Tabla I Manifestaciones clínicas de los casos con síndrome de Townes-Brocks

<i>Tipos de defectos</i>	1	2	3*	4*	5	6
Ventriculomegalia cerebral	+	-	-	-	-	-
Apéndice preauricular	+	-	-	-	+	+
Oreja displásica	+	+	+	-	-	-
Paladar ojival	-	+	-	-	-	-
Comunicación interventricular	-	-	-	-	-	+
Polidactilia preaxial	+	-	-	+	+	-
Hipoplasia de falanges de manos	-	+	-	-	-	-
Ausencia de dedos de manos	-	+	-	-	-	-
Ausencia/hipoplasia del pulgar	-	+	-	-	-	-
Ausencia/hipoplasia de radio	-	+	-	-	-	-
Sindactilia	-	+	-	+	-	-
Anoniquia	-	+	-	-	-	-
Hemivértebra	-	-	-	-	-	+
Imperforación de ano	-	+	-	+	-	+
Desplazamiento del esfínter anal	+	-	+	-	-	-
Fístula	-	+	-	-	-	+
Hipertrofia de clítoris	-	+	-	-	-	-
Riñón en herradura	-	+	-	-	-	-
Hipoplasia renal	-	-	-	-	-	+

\* Hermanos

es también significativamente inferior ( $p < 0,02$ ). No obstante, la media de 2.446,7 g observada en los casos con el síndrome, para una media de 38,4 semanas de gestación, indica que el peso medio está muy cerca del percentil 3 para esta media de edad gestacional, según nuestras tablas de percentiles del peso por edad gestacional<sup>(17)</sup>. Las edades maternas y paternas también son más jóvenes que las edades parentales medias de nuestra población de controles (Tablas II y III), pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Dado que el síndrome es autosómico, esperaríamos encontrar un 50% de niños afectados y un 50% de niñas. El que en nuestra serie encontremos mayor número de niñas puede ser debido simplemente al azar, dado el pequeño tamaño de la muestra de casos.

## Discusión

Presentamos el estudio de las características de seis casos de niños recién nacidos con síndrome de Townes-Brocks correspondientes a una serie consecutiva de nacimientos, lo que nos ha permitido estimar en 0,42 por 100.000 recién nacidos vivos la frecuencia mínima en nuestro medio. Consideramos que las cifras de frecuencia deben ser estimaciones mínimas, ya que dada la expresividad tan variable del síndrome no podemos descartar que formas menos severas del síndrome hayan quedado sin diagnosticar. Por otra parte, dado que estamos estudiando recién nacidos diagnosticados en el período neonatal, no conocemos si tenían sordera neurosensorial, que se observa en el 25-30% de los casos. Lo mismo ocurre para el retraso mental, que ha sido observado en al menos tres casos publicados<sup>(18)</sup>.

Tabla II Otras características de los casos con síndrome de Townes-Brocks

Características	1	2	3+	4+	5	6	Media (DE)
Peso	2.300	1.860	2.170	2.550	3.350	2.450	2.447 (504)**
Edad gestacional	38	?	36	37	42	39	38,4 (2,3)*
Nº vasos en el cordón	3	2	3	3	3	?	—
Edad materna	22	23	22	23	29	35	25,67 (5,28)
Edad paterna	22	28	27	28	29	37	28,5 (4,85)
Número de embarazos	1	1	1	2	1	1	1,2 (0,41)
Padre/madre afectados	No	No	Sí	Sí	No	No	—
Hermanos afectados	No	No	Sí	Sí	No	No	—
Abuelo/a afectado	No	No	Sí	Sí	Sí	No	—
Cariotipo	46,XX	46,XX	46,XX	46,XY	46,XY	No	—
Sexo clínico	Niña	Niña	Niña	Niño	Niño	Niña	—

+ = Hermanos; DE = Desviación estándar; \* =  $p < 0,02$ , en comparación con los controles (Tabla III); \*\* =  $p < 0,001$ , en comparación con los controles (Tabla III).

Tabla III Características de los niños sanos seleccionados como controles y de sus padres

Características	Número	Media	DE
Peso (gramos)	25.846	3.307	478,56
Edad gestacional	24.425	39,42	1,80
Edad materna	25.873	27,64	5,33
Edad paterna	25.338	30,49	5,73
Número de embarazos	25.796	2,04	1,27

Las manifestaciones clínicas de este síndrome son muy variadas, y a veces es difícil el diagnóstico diferencial. Así, el caso 2, que presenta hipertrofia de clítoris y riñón en herradura, junto con la imperforación de ano y fístula, podría representar una variante del síndrome autosómico dominante de sindactilia con malformaciones renales y anogenitales, descrito por Green y cols. en 1996<sup>(19)</sup>. Sin embargo, no encaja con este síndrome en que no tiene la sindactilia típica y, por el contrario, presenta ausencia de dedos y de radio. Por tanto, aunque tenga hipertrofia de clítoris y riñón en herradura, creemos que por el resto de defectos, junto a la displasia de orejas, se encuadra mejor en el síndrome de Townes-Brocks. El patrón de defectos considerado tradicionalmente como «asociación VACTERL» (defectos vertebrales, anales, cardiovasculares, traqueoesofágicos, renales y de miembros, sobre todo radiales), se observa con frecuencia entre las manifestaciones de este síndrome, por lo que se ha venido considerando en el diagnóstico diferencial. No obstante, con la reciente propuesta de que se trata de un defecto de zona de desarrollo primaria<sup>(20)</sup>, no es extraño encontrar esas alteraciones en niños con este síndrome cuyos defectos congénitos son de origen blastogénico. La dificultad sería para distinguir el síndrome de los niños que sólo presentan este defecto de zona de desarrollo del VAC-

TERL, sobre todo en las formas menos afectadas del síndrome. Sin embargo, la herencia dominante del síndrome de Townes-Brocks, junto a los defectos auriculares y otras manifestaciones del síndrome (como ocurre en el caso 6 de este trabajo), permiten distinguirlo. Ciertas manifestaciones del síndrome son similares a las del complejo de Goldenhar, por lo que habría que descartar que se tratara de un cuadro poli-malformativo al que se suele asociar el Goldenhar. El síndrome de Holt-Oram (que incluye defectos cardiovasculares y de reducciones de extremidades) debe tenerse también en cuenta en el diagnóstico diferencial. El síndrome de Opitz-Kaveggia (FG), ocasionalmente presenta ano imperforado y sordera neurosensorial. Sin embargo, su herencia recesiva ligada al cromosoma X y el resto de manifestaciones clínicas, lo hacen fácilmente distinguible del síndrome de Townes-Brocks. La realización del cariotipo es importante para descartar la tetrasomía parcial del cromosoma 22.

En 1993, Serville y cols.<sup>(21)</sup> describieron un niño con síndrome de Townes-Brocks que tenía una traslocación recíproca entre los cromosomas 5 y 16. Friedman y cols.<sup>(5)</sup> describieron un padre y una hija con este mismo síndrome y una inversión pericéntrica del cromosoma 16 con puntos de rotura en p11.2 y q12.1. Dado que uno de los puntos de rotura del caso descrito por Serville y cols.<sup>(21)</sup> era el 16p12.1, estos autores sugirieron que éste podría ser el lugar donde se localizara el gen del síndrome de Townes-Brocks. Esta localización coincide con la posición del gen que codifica el factor putativo de transcripción del gen SALL1. Kohlhasse y cols. en 1998<sup>(13)</sup> demuestran que, en efecto, la mutación del SALL1 causa el síndrome de Townes-Brocks.

Dada la gran variabilidad clínica del síndrome, existen casos esporádicos que presentan sólo ciertas manifestaciones del síndrome en los que el diagnóstico puede ser difícil. Por otro lado, es muy importante descartar la existencia de parientes que presenten manifestaciones mínimas del síndrome, para poder ofrecer a la familia un adecuado asesoramiento genético.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE y de la Fundación 1000 para la investigación sobre defectos congénitos.

## Bibliografía

- 1 Townes PL, Brocks ER. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr* 1972;**81**:231-326.
- 2 Aylsworth AS. The Townes-Brocks syndrome: a member of the anus-hand-ear family of syndromes. *Am J Hum Genet* 1985;**37**(Suppl):A43.
- 3 Cameron TH, Lachiewicz AM, Aylsworth AS. Townes-Brocks syndrome in two mentally retarded youngsters. *Am J Med Genet* 1991;**41**:1-4.
- 4 De Vries-Van der Weerd, MACS, Willems PJ, Mandema HM, Ten Kate LP. A new family with the Townes-Brocks syndrome. *Clin Genet* 1998; **34**:195-200.
- 5 Friedman PA, Rao KW, Aylsworth AS. Six patients with the Townes-Brocks syndrome including five familial cases and association with a pericentric inversion of chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1987;**41**(Suppl):A60.
- 6 Johnson JP, Poskancer LS, Sherman S. Three generation family with resemblance to Townes-Brocks syndrome and Goldenhar/oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet* 1996;**61**:134-139.
- 7 Ferraz FG, Nunes L, Ferraz ME, Sousa JP, Santos M, Carvalho C, Maroteaux P. Townes-Brocks syndrome. Report of a case and review of the literature. *Ann Génét* 1989;**32**:120-123.
- 8 Kurnit DM, Steele MW, Pinsky L, Dibbins A. Autosomal dominant transmission of a syndrome of anal, ear, renal, and radial congenital malformations. *J Pediatr* 1978;**93**:270-273.
- 9 Walpole IR, Hockey A. Syndrome of imperforate anus, abnormalities of hands and feet, satyr ears, and sensorineural deafness. *J Pediatr* 1982;**100**:250-252.
- 10 Monteiro de Pina-Neto J. Phenotypic variability in Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet* 1984;**18**:147-152.
- 11 O'Callaghan M, Young ID. The Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 1990;**27**:457-461.
- 12 Arroyo Carrera I, López Cuesta MJ, García García MJ, Lozano Rodríguez JA, Carretero Díaz V. Síndrome de Townes-Brocks. *An Esp Pediatr* 1996;**44**:364-366.
- 13 Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nature Genet* 1998;**18**:81-83.
- 14 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995;**56**:374-381.
- 15 Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F. Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish registry experience. *Am J Med Genet* 1991;**41**:192-195.
- 16 Martínez-Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F, Martín Bermejo M, López Soler JA, Ayala Garcés A, Bermejo Sánchez E, Rodríguez Pinilla E. Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 1996;**45**:276-280.
- 17 Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gayá Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990;**33**:12-15.
- 18 Ishikiriyama S, Kudoh F, Shimojo N, Iwai J, Inoue T. Townes-Brocks syndrome associated with mental retardation. *Am J Med Genet* 1996; **61**:191-192.
- 19 Green AJ, Sandford RN, Davison BCC. An autosomal dominant syndrome of renal and anogenital malformations with syndactyly. *J Med Genet* 1996;**33**:594-596.
- 20 Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 1998;**76**:291-296.
- 21 Serville F, Lacombe D, Saura R, Billeaud C, Sergent MP. Townes-Brocks syndrome in an infant with translocation t(5;16). *Genet Couns* 1993;**4**:109-112.