

C. Pérez-Caballero Macarrón,  
A. Quintana Castilla\*,  
J.M. Aparicio Meix

*An Esp Pediatr 1999;51:530-532.*

### Introducción

La blefarofimosis, ptosis palpebral, epicanto inverso y telecanto son los signos clínicos que forman parte de un síndrome raro, descrito por Vignes en 1889<sup>(1)</sup>, conocido bajo el acrónimo BPES (MIM: 110100)<sup>(2)</sup>, que se manifiesta en ambos sexos. Se hereda de forma autosómica dominante<sup>(3)</sup>. Hasta donde llega nuestro conocimiento, de las más de 150 familias descritas en la literatura, ninguna ha sido comunicada en España.

Zlotogora<sup>(4)</sup> mostró heterogenicidad genética y distinguió dos grupos diferentes: el tipo I, más frecuente, que afecta sobre todo a hombres, con una penetrancia completa, transmitida por los varones, presentando las mujeres afectas infertilidad por fallo ovárico, de causa desconocida, con amenorrea primaria o secundaria, y el tipo II, que afecta, tanto a hombres, como a mujeres, pero predominando en éstas, que presentan una fertilidad normal, con una penetrancia parcial, transmitida por ambos sexos.

La patogenia es desconocida, postulándose que obedecería a un síndrome de genes contiguos<sup>(5)</sup>, posiblemente debido a una microdelección de un segmento de material genético. El fenotipo dependería, por tanto, de la cantidad de material deletado.

En varios de los casos descritos con cromosopatías existe una anomalía en el cromosoma nº 3, postulándose si el gen o genes responsables estuviesen localizados en la región q22.3-q23<sup>(6)</sup>.

Presentamos dos pacientes (padre e hijo), que, junto a las características propias del síndrome BPES, asocian una hipoacusia bilateral neurosensorial, circunstancia no descrita en la literatura hasta la actualidad.

### Caso clínico

#### Caso 1

Varón de 11,7/12 años de edad, hijo único de padres no consanguíneos. Embarazo y parto normales. PRN 3.600 g. Desarrollo motor normal con marcha liberada a los 15 meses. Retraso en el desarrollo del lenguaje, más acusado en la vertiente expresiva que en la comprensiva. A los 20 meses fue diagnosticado de sor-

## Blefarofimosis, ptosis, epicanto inverso y telecanto asociado a sordera neurosensorial



**Figura 1.** Caso 1. **a)** Hipertelorismo, epicanto inverso, blefarofimosis y ptosis palpebral. Raíz nasal corta, deprimida y antevertida. Filtro largo. **b)** Pabellones auriculares de implantación baja. Cráneo cuadrado y frente abombada.

dera bilateral.

A la exploración física destacaba un peso de 71,5 kg (>P97), una talla de 153 cm (P90-97) y un cráneo cuadrado de 57,7 cm (> P97) con frente abombada. Hipertelorismo (distancia interpupilar: 6,4 cm), epicanto inverso (distancia intercantal interna: 4 cm), blefarofimosis y ptosis palpebral bilateral. La raíz nasal era corta, deprimida y antevertida. Tenía los pabellones auriculares de implantación baja (usa audífono), el labio inferior era grueso y el filtro largo (Fig. 1a y 1b). Paladar normal. Ginecomastia. Iniciaba pubarquía con pene corto y testes normales. Manos y uñas cortas y cuadradas. Pliegue palmar transverso en mano izquierda. Pies cortos con 5º dedo girado y montado sobre el 4º en ambos pies. Hipopsiquismo leve. Estereotipias de manos y movimientos incoordinados de labios, sin presentar miotonía clínica. No hipotonía.

En la radiografía de cráneo se visualizaba macrocefalia con suturas normales. En la TAC craneal no se objetivaron alteraciones. El EEG, EMG y los PEV fueron normales. Los PET mostraron respuestas evocadas de amplitud reducida en ambas derivaciones. Los potenciales eran simétricos, con latencias normales en el tracto cerebral de la vía pontomesencefálica. En el oído izquierdo no se obtenía onda I y apenas se insinuaba en el oído derecho, siendo compatible con una hipoacusia neurosen-

Sección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. \*Servicio de Genética Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia: César Pérez-Caballero Macarrón. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Carretera Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid.

Recibido: Octubre 1998

Aceptado: Julio 1999



**Figura 2.** Inversión pericéntrica del cromosoma nº 9 con puntos de rotura en 9p113, q221.2, que se observa en el cariotipo del caso 1 (A) y del caso 2 (B).

sorial bilateral de predominio izquierdo.

En el estudio cromosómico mediante la técnica de bandas GTG se evidenció una inversión pericéntrica del cromosoma nº 9 con puntos de rotura a nivel 9p113, q221.2 (Fig. 2).

Se realizó un test mental donde se objetivó un retraso psicomotor global más acentuado a nivel del lenguaje, sin trastornos del comportamiento, correspondiéndose con un cociente intelectual en torno a 65-70.

### Caso 2

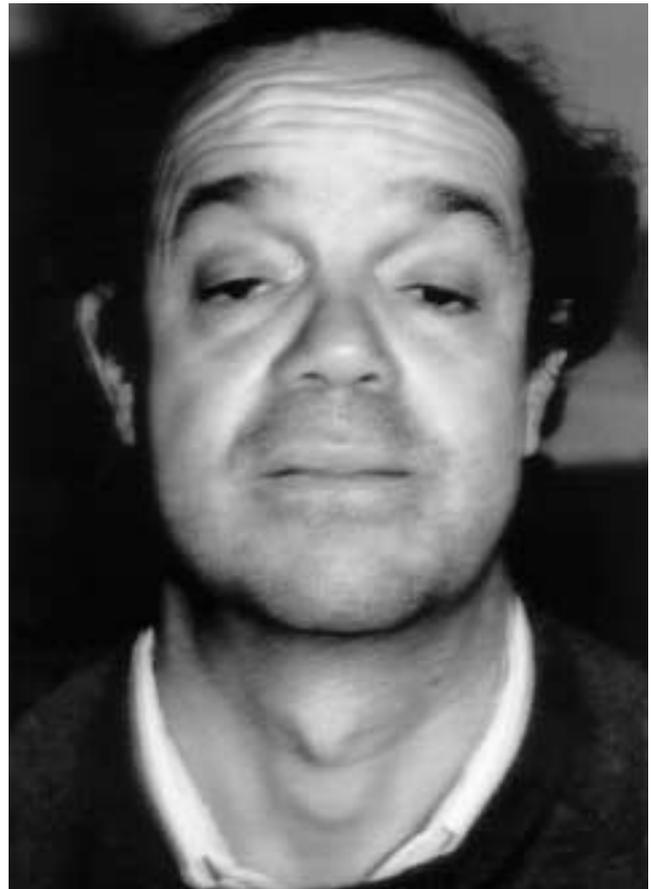
Padre del paciente 1. Comenzó a hablar a los 4 años. Sordera neurosensorial bilateral. Intervenido de ambos oídos por estenosis de los conductos auditivos. Los datos antropométricos eran normales. Presentaba un cráneo cuadrado, telecanto (no epicantos inversos), y ptosis. La boca era grande, los labios gruesos y los pabellones auriculares de implantación baja. Manos gruesas y pliegue palmar transversal bilateral con uñas cortas y anchas (Fig. 3).

En la radiografía de cráneo no se evidenciaban alteraciones siendo las suturas normales. En el cariotipo todas las metafases estudiadas tenían 46 cromosomas, con fórmula sexual XY. En un cromosoma del par nº 9 se observaba una inversión pericéntrica con puntos de rotura en 9p113, q221.2.

### Discusión

El síndrome BPES aparece en ambos sexos, se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante, en la mayoría de los casos por vía paterna, como en nuestro caso, lo que pudiera atribuirse a la impronta genómica. La edad del padre y de la madre influye a la hora de tener un hijo afecto, siendo la influencia de la edad materna mayor que la paterna<sup>(7)</sup>.

Algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome BPES pueden evidenciarse aisladas o formando parte de otros síndromes: síndrome de Marden-Walker<sup>(8)</sup>, síndrome de Dubowitz<sup>(9)</sup> y síndrome del alcoholismo fetal<sup>(10)</sup>. Algunos casos presentan distintas alteraciones dismórficas, como raíz nasal ancha, paladar ojival, pabellones auriculares en forma de copa, hipotonía y alteraciones cardíacas<sup>(11)</sup>, mientras que otros cursan con un re-



**Figura 3.** Caso 2. Telecanto y ptosis. Boca grande. Labios gruesos. Filtro largo.

traso mental leve<sup>(12,13)</sup>.

Se ha observado en estudios familiares una asociación con infertilidad y amenorrea en la mujer, encontrándose una elevada incidencia de irregularidades menstruales<sup>(14)</sup>. Es difícil explicar la asociación entre lesiones ováricas y lesiones oculares. Se podría interpretar el fenómeno debido a un gen pleiotrópico o como un síndrome de genes contiguos (SGC), afectándose un gen para el desarrollo anormal del párpado y otro para la disfunción ovárica.

El concepto de SGC como responsable de fenotipos semejantes es relativamente reciente<sup>(15)</sup>. Se debe considerar siempre que un paciente presente dos o más alteraciones no relacionadas y la gravedad de los síntomas depende del tamaño del segmento deleciónado y de los genes afectados<sup>(5)</sup>.

Es una entidad no bien definida causada por diferentes genes y puede no manifestarse en todos los individuos afectados. Puede no haber defectos cromosómicos visibles y así una estructura cromosómica alterada pudiera aparecer normal microscópicamente, pero causar deleciones funcionales debido a microdeleciones<sup>(15)</sup>.

En 1989 Smith y colaboradores<sup>(5)</sup>, sugirieron un SGC co-

mo explicación del suceso, recomendando una investigación citogenética en todos los casos de blefarofimosis, ptosis y epicanthos inversos.

Esto explicaría que, junto a las alteraciones oculares y a la insuficiencia ovárica este síndrome asociara malformaciones, como la hipoacusia neurosensorial en nuestro caso, y alteraciones de órganos cuyo desarrollo aconteciese en el mismo período embrionario.

Se han descrito anomalías cromosómicas asociadas a este síndrome. En la mayoría de los casos publicados existe una anomalía en el cromosoma nº 3, en la región q22.3-q23. Alvarado y cols.<sup>(16)</sup> describen un caso de sordera en un paciente con anomalía en el cromosoma 3 sin blefarofimosis, ptosis ni epicantho. En esta familia la cromosopatía es una inversión pericéntrica del cromosoma nº 9, pero diferente de la alteración cromosómica de la que de un 0,7% a un 11,3% de la población general es portadora<sup>(17)</sup>. La presencia de dicha inversión es un hallazgo casual y no relacionado con el fenotipo.

En nuestro caso habría que hacer un diagnóstico diferencial con el síndrome de Jones-Smith<sup>(18)</sup>, donde aparecen malformaciones en el conducto auditivo externo y anomalías en los pies, con los dedos girados y montados unos sobre otros. Aunque el síndrome de Jones-Smith está descrito como un síndrome distinto al BPES, bien podrían formar parte de una misma entidad con anomalías asociadas.

Asimismo, en nuestro paciente no se evidenció miotonía clónica ni eléctrica, ni tampoco se objetivaron contracturas articulares, por lo que descartamos el síndrome de Schwartz-Jampel<sup>(19)</sup>. En último término, nuestros casos no tenían craneostenosis ni sindactilia propios del síndrome de Saethre-Chotzen<sup>(20,21)</sup>.

Debemos ser cautos a la hora de dar un consejo genético puesto que siendo un síndrome autosómico dominante con penetrancia y expresividad variable, miembros familiares pueden estar mínimamente afectados<sup>(22)</sup>. Si como sugieren Jones y Collins<sup>(14)</sup> la frecuencia de nuevas mutaciones es del 50%, los casos esporádicos pueden ser debidos a una nueva mutación.

Probablemente muchos SGC no se hayan identificado todavía. Determinados síndromes pueden asociarse, debido a alteraciones genéticas, con ciertas malformaciones no relacionadas. De esta forma se podría explicar la aparición de una sordera neurosensorial bilateral en el contexto de un síndrome. Es razonable asumir que los diferentes signos asociados con cada síndrome son una consecuencia de la organización de los genes en el cromosoma.

## Bibliografía

- 1 Vignes A. Epicanthus hereditaire. *Rev Gén Ophthalmol* 1889; **8**:438-439.
- 2 McKusick VA. Mendelian Inheritance in man, 10th ed. Baltimore

London. Johns Hopkins University Press; 1992.

- 3 Oley C, Baraitser M. Blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome (BPES syndrome). *J Med Genet* 1988; **25**:47-51.
- 4 Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *Am J Hum Genet* 1983; **35**:1020-1027.
- 5 Smith A, Fraser IS, Shearman RP, Rusell P. Blepharophimosis plus ovarian failure: a likely candidate for a contiguous gene syndrome. *J Med Genet* 1989; **26**:434-438.
- 6 Fryns JP, Stremme P, Van den Berghe. Further evidence for the location of the blepharophimosis syndrome (BPES) at 3q22.3-q23. *Clin Genet* 1993; **44**:149-151.
- 7 Finley WH, Callahan A, Thompson JN. Parenteral age in the blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus, telecanthus complex. *Am J Med Genet* 1990; **36**:414-417.
- 8 Marden PM, Walker WA. A new generalized connective tissue syndrome. *Am J Dis Child* 1966; **112**:225-228.
- 9 Molier KT, Gorlin RJ. The Dubowitz syndrome: A retrospective. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985; **5**:283-286.
- 10 Kouseff B. KK-a possible new syndrome. In Bergsma D (ed): "Malformation Syndromes". New York: American Elsevier Publishing Co. Inc., for the National Foundation-March of Dimes. BD: OAS 1975; **XI**(2):459-463.
- 11 Oley C, Baraitser M. Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES syndrome). *J Med Genet* 1988; **25**:47-51.
- 12 Ohdo S, Madokoro H, Sonoda T, Hayakawa K. Mental retardation associated with congenital heart disease, blepharophimosis, blepharoptosis, and hypoplastic teeth. *J Med Genet* 1986; **23**:242-244.
- 13 Say B, Barber N. Mental retardation with blepharophimosis. *J Med Genet* 1987; **24**:511.
- 14 Jones CA, Collin JR. Blepharophimosis and its association with female infertility. *Br J Ophthalmol* 1984; **68**:533-534.
- 15 Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986; **109**:231-241.
- 16 Alvarado M, Bocian M, Walker AP. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 3: Case report, review and definition of a phenotype. *Am J Med Genet* 1987; **27**:781-786.
- 17 Sánchez O, Yunis JJ. New chromosome techniques and their medical applications. In Yunis JJ (ed): "New chromosomal syndromes". New York: Academia. 1977; 1-54.
- 18 Jones KL. Blepharophimosis associated with deafness: A new syndrome. *Synd Ident* 1974; **3**:13.
- 19 Schwartz O, Jampel RS. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol* 1962; **68**:52.
- 20 Saethre H. Ein Beitrag zum Turmschaedelproblem. *Z Nervenheilkd* 1931; **117**:533.
- 21 Chotzen F. Eine eigenartige familiäre Entwicklungs störung. *Monatsschr Kinderheilkd* 1932; **55**:97.
- 22 Temple IK, Baraitser M. Pitfalls in counselling of the blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES). *J Med Genet*