

Síndrome branquio-oto-renal. Presentación de un caso

Branchio-oto-renal syndrome. Case study

Síndrome brânquio-otorrenal. Relato de caso

Nicolás Dell'Oca¹, Cecilia Pose², Karina Salmini³, Alejandra Tapié¹, Víctor Raggio¹

Resumen

El síndrome branquio-oto-renal (BOR) es un trastorno hereditario autosómico dominante, poco frecuente, que se presenta con expresividad variable y penetrancia reducida, con gran heterogeneidad clínica inter e intrafamiliar. Es causado por alteraciones del desarrollo del oído, riñones y de los segundos arcos branquiales, estructura que en el embrión en desarrollo da origen a tejidos del cuello. Los hallazgos clínicos más comunes son las fístulas o quistes en el cuello, déficit auditivo, malformaciones del oído externo con apéndices u hoyuelos preauriculares y afectación renal uni o bilateral que va de moderada a severa. El síndrome es causado principalmente por mutaciones en el gen EYA1 que actúa como regulador transcripcional durante la embriogénesis, las cuales se detectan en el 40% de los pacientes. Presentamos un caso ilustrativo de síndrome de BOR que se mostró con hallazgos clínicos sugestivos como fositas preauriculares, fístulas branquiales, hipoacusia severa con anomalías anatómicas del oído, compromiso renal y antecedentes familiares. En este paciente se encontró una variante patogénica en el gen EYA1: c.1081C>T (p.Arg361TER). Esta es considerada una variante nula, ya que provoca un codón de terminación prematuro que conduce a una pérdida de la función de la proteína. Dada la expresividad variable del síndrome de BOR, el diagnóstico molecular cobra importancia para evitar errores diagnósticos, iniciar el seguimiento familiar en cascada con el fin de

identificar familiares afectados y para implementar medidas preventivas tendientes a disminuir la morbilidad y mortalidad causadas por este síndrome.

Palabras clave: Síndrome branquio-oto-renal
Informes de casos

Summary

The branchio-oto-renal syndrome (BOR) is an uncommon autosomal dominant genetic disorder with variable expressivity, reduced penetrance and significant clinical and intra-familial heterogeneity. It is caused by alterations in the development of the ears, kidneys and second branchial arches, a structure that in developing embryos produces neck tissue. The most common clinical findings are neck fistulas or cysts, hearing loss, malformations of the outer ear with appendices and/or pre-auricular dimples and unilateral or bilateral moderate to severe renal involvement. The syndrome is mainly caused by mutations in the EYA1 gene that acts as a transcriptional regulator during embryogenesis, and which are detected in 40% of patients. We hereby introduce a representative case of BOR syndrome that showed suggestive clinical findings such as preauricular holes, branchial fistulas, severe hearing loss with anatomical anomalies of the ear, and renal impairment. In this case, we found a pathogenic variant in the EYA1 gene: c.1081C>T (p.Arg361TER). This is considered a null variant, since

1. Sección Clínica. Depto. Genética. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Residente Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Depto. Pediatría. Hospital de Florida.

Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Fecha recibido: 22 de marzo de 2019.

Fecha aprobado: 26 de agosto de 2019.

doi: 10.31134/AP.90.5.5

it causes a premature stop codon that leads to protein function loss. Given the BOR Syndrome variable expressivity, molecular diagnosis is relevant to prevent diagnostic errors, initiate familial cascade screening in order to identify affected relatives and to implement preventive measures aimed at reducing the morbidity and mortality caused by this syndrome.

Key words: Branchio-oto-renal syndrome
Case reports

Resumo

A síndrome branquio-oto-renal (BOR) é uma desordem genética autossômica dominante incomum com expressividade variável, penetrância reduzida e significativa heterogeneidade clínica e intrafamiliar. É causada por alterações no desenvolvimento das orelhas, rins e segundos arcos branquiais, as quais durante o desenvolvimento do embrião produzem tecido no pescoço. Os achados clínicos mais comuns são fístulas ou cistos no pescoço, déficit auditivo, malformações da orelha externa com apêndices e / ou seios pré-auriculares e comprometimento renal moderado a grave unilateral ou bilateral. A síndrome é causada principalmente por mutações no gene EYA1, que atua como regulador da transcrição durante a embriogênese e é detectada em 40% dos pacientes. Introduzimos aqui um caso representativo da síndrome BOR que apresentou achados clínicos sugestivos, como fossas pré-auriculares, fístulas branquiais, perda auditiva grave com anomalias anatômicas da orelha e comprometimento renal. Nesse caso, encontramos uma variante patogênica no gene EYA1: c.1081C> T (p.Arg361Ter). Isso é considerado uma variante nula, pois causa um códon de parada prematuro que leva a uma perda da função da proteína. Dada a expressividade variável da síndrome do BOR, o diagnóstico molecular é relevante para evitar erros de diagnóstico, iniciar o rastreamento em cascata familiar, a fim de identificar os familiares afetados e implementar medidas preventivas destinadas a reduzir a morbimortalidade causada pela síndrome.

Palabras clave: Síndrome brânquio-otorrenal
Relatos de casos

Introducción

El síndrome branquio-oto-renal (BOR) es un trastorno autosómico dominante, poco frecuente, que se presenta con anomalías de los segundos arcos branquiales otológicos y renales^(1,2). Su incidencia es de 1:40.000, pero en niños con sordera profunda puede llegar a 2%⁽³⁻⁵⁾. Forma parte de los llamados síndromes del espectro BOR, junto con el síndrome branquio-ótico (BO), que se presenta con muchas de las alteraciones del BOR pero sin afectación renal.

El síndrome BOR presenta expresividad variable y penetrancia reducida, con gran heterogeneidad clínica inter e intrafamiliar^(5,6).

Los hallazgos clínicos más comunes son las fistulas o quistes en el cuello, déficit auditivo, malformaciones del oído externo con apéndices u hoyuelos preauriculares, afectación renal uni o bilateral que va de moderada con hipoplasia renal a severa con agenesia renal incompatible con la vida, que es causa de abortos espontáneos. Las alteraciones renales, si no son tratadas, pueden desencadenar una enfermedad renal terminal que requiere diálisis o trasplante renal^(6,7).

Otras manifestaciones pueden estar presentes, como estenosis o atresia del canal auditivo externo. Anomalías del oído medio como malformación, mal posición o dislocación. Malformaciones del oído interno, que incluyen hipoplasia coclear, alargamiento coclear, acueducto vestibular, hipoplasia del canal lateral semicircular⁽⁵⁾.

Si bien no es frecuente la aparición de manifestaciones cardíacas, Aycicek y colaboradores identificaron una familia con diagnóstico de BOR en la que el 71,4% de los afectados presentó prolapso de válvula mitral⁽⁸⁾. Por otro lado, Taylor y colaboradores reportaron dos casos de bradicardia significativa ante anestesia con sevoflurano⁽⁹⁾.

La discapacidad intelectual o el retraso psicomotor no se asocian al síndrome de BOR; si están presentes, deben hacer sospechar un síndrome de genes contiguos que involucra el gen EYA1 u otro síndrome de espectro fenotípico similar al de BOR⁽²⁾.

El diagnóstico clínico se realiza con tres o más criterios mayores, con dos criterios mayores y dos criterios menores, o un criterio mayor más un familiar de primera generación afectado (tabla 1).

El síndrome es causado principalmente por mutaciones en el gen EYA1, las cuales se detectan en el 40% de los pacientes. EYA1 codifica para una tirosín fosfatasa que desfosforila específicamente el residuo Tyr142 de la histona H2AX, lo que le permite actuar como un regulador transcripcional durante la embriogénesis^(3,10). La función de EYA1 es esencial para el normal desarrollo

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de BOR. Modificado de Chang y colaboradores 2004^(1,13).

Criterios mayores	Criterios menores
• Anomalías branquiales	• Anomalías del conducto auditivo externo
• Sordera	• Anomalías del oído medio
• Hoyos preauriculares	• Anomalías del oído interno
• Anomalías renales	• Apéndices preauriculares
• Malformaciones auriculares	• Otras: asimetría facial, anomalías palatinas

de arcos branquiales, oídos y riñones⁽¹⁰⁾. Se han identificado más de 100 mutaciones en EYA1, incluidas: sustituciones, pequeños *indels* y grandes deleciones, en pacientes con síndromes BOR, BO y anomalías de segmento anterior, indicando que estos síndromes son alélicos^(3,11).

Con menor frecuencia se han identificado mutaciones en los genes SIX1 y SIX5, los cuales interactúan con EYA1 para formar complejos transcripcionales^(7,12). No es posible encontrar mutaciones causantes en cerca de la mitad de los pacientes con esta enfermedad^(3,6,10), por lo que es posible que otros genes participen en su etiopatogenia.

Aquí se presenta un caso ilustrativo, analizado a nivel clínico y de genética molecular. Si bien se trata de una enfermedad que es infrecuente, la misma puede explicar hasta el 2% de los casos de sordera congénita profunda⁽¹³⁾ y otras alteraciones congénitas cuya valoración sería incompleta si no se diagnostican como parte de un síndrome.

Caso clínico

DMP SM; 29 días de vida.

De los antecedentes perinatales se destaca: producto de octava gestación de padres no consanguíneos. Madre de 39 años, sana. Embarazo bien controlado, mal tolerado por diabetes mellitus gestacional y estado hipertensivo del embarazo, recibió tratamiento con dieta. Síndrome antifosfolípídico. Exudado vaginorrectal para detectar estreptococo del grupo B positivo, quimioprofilaxis completa. VIH y VDRL negativa. ARh positiva. Recién nacido de término, edad gestacional 38 semanas, parto vaginal sin incidentes. PN: 2.830 g, talla 46 cm, PC: 34 cm. Apgar: 6/8. Del examen al nacimiento se destaca fístula en cara lateral de cuello que drena líquido seroso. Pasa a alojamiento conjunto. A las 20 horas de vida, episodio de vómitos reiterados escasos y dificultades en

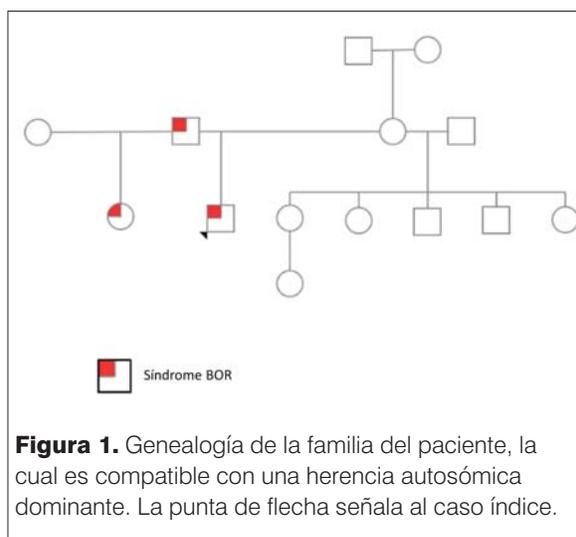


Figura 1. Genealogía de la familia del paciente, la cual es compatible con una herencia autosómica dominante. La punta de flecha señala al caso índice.

la succión, con buena evolución, alta a domicilio a los 6 días de vida.

De los antecedentes familiares surge: padre y medio hermana por línea paterna portadores de fositas preauriculares. No han sido estudiados en relación con otros aspectos del fenotipo (figura 1).

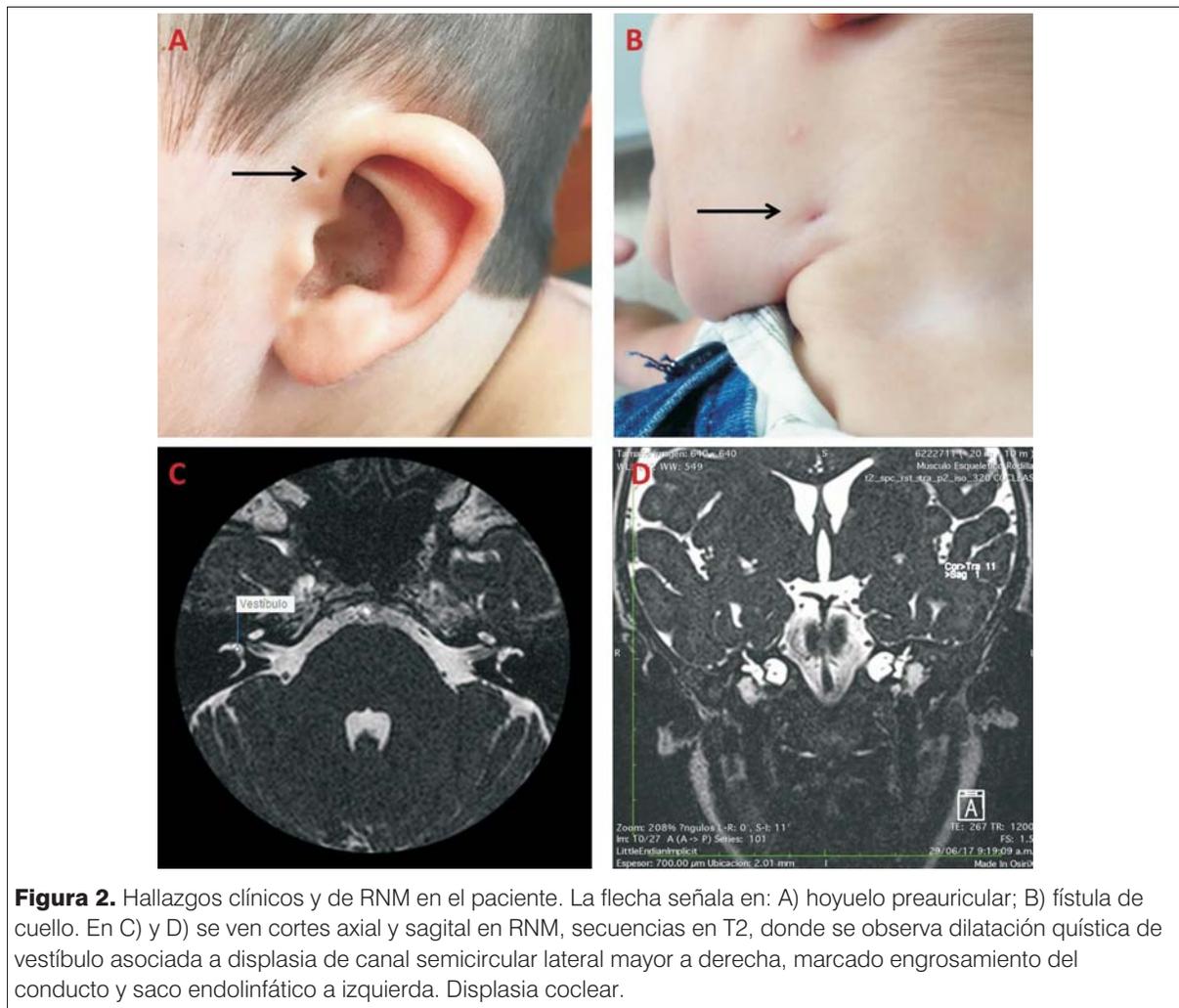
A los 29 días de vida, requirió ingreso a sala por fiebre sin foco clínico evidente. En esa oportunidad se constata una infección urinaria producida por el germen *Klebsiella pneumoniae*. Recibe tratamiento con ceftriaxona intravenoso durante diez días, con buena evolución.

Del examen físico se destaca: implantación baja de las orejas, fosita preauricular bilateral, pliegue medio de pabellón auricular ausente, fístula lateral en cuello a izquierda, fosita lateral en cuello a derecha (contralateral) con tumoración de 2,5 mm subcutánea, boca y lengua sin particularidades. Tercer y cuarto dedos de ambas manos de igual longitud (figura 2, A y B). CV: RR 120 cpm, soplo sistólico 2/6 en mesocardio, pulsos presentes. PP y ABD: normal. Genitales: testes en bolsas. Ano s/p. PNM: normal, buen tono, buena succión.

Se plantea clínicamente síndrome genético BOR, por lo que se solicita valoración por genetista y otorrinolaringólogo (ORL).

Valorado por cardiólogo infantil, se descarta cardiopatía congénita (electrocardiograma y ecocardiograma normales).

Se repitió la pesquisa auditiva (emisiones otoacústicas) en tres oportunidades, siendo negativa. Valorado por ORL en el Centro Hospitalario Pereira Rossell: timpanograma normal (oído medio). Estudio anatómico de oído medio (resonancia nuclear magnética) (figura 2, C y D): anomalías congénitas cócleo-vestibulares y de canales semicirculares (dilatación quística del vestíbulo asociado a displasia del canal semicircular lateral bilate-



ral, mayor a derecha). Marcado engrosamiento del conducto y saco endolímfático a izquierda. Displasia coclear dada por disminución del número de vueltas de la cóclea. No se aprecian alteraciones de trayectos de pares craneales VII y VII. En la evolución se realizaron potenciales evocados auditivos que evidenciaron hipoacusia severa de oído izquierdo y severa a profunda de oído derecho.

Se realizaron dos cirugías para colocación de tubos transtimpánicos con éxito. El cierre quirúrgico de las fistulas fue planteado para una instancia posterior.

Ecografía de aparato urinario: riñones levemente disminuidos de tamaño (hipoplasia renal), de ecoestructura normal (4/10/2016). Se realiza seguimiento semestral de la función renal. Cistouretrografía miccional retrógrada normal (28/12/2016). Ecografía abdominal y transfontanelares normales (4/10/2016).

Con el planteo de síndrome BOR tipo 1 se realizó estudio molecular mediante secuenciación completa de la

región codificante y regiones intrónicas adyacentes (± 8 pb) del gen EYA1 (8q13.3) mediante tecnología de secuenciación de nueva generación (MiSeq, Illumina, Inc). Se identificó la variante: NM_000503.5: c.1081C>T (p.Arg361*) en heterocigosis en el gen EYA1.

Discusión

Presentamos el caso de un niño con síndrome de BOR. El diagnóstico se realizó en base a los antecedentes familiares y a la clínica con criterios diagnósticos mayores: fosisitas preauriculares, fistulas branquiales, sordera, compromiso renal (hipoplasia renal)^(1,4). Otros hallazgos clínicos en este paciente que aumentan la sospecha clínica son las alteraciones del conducto auditivo externo y las anomalías del oído medio e interno (displasia coclear).

En este caso no se plantearon diagnósticos diferenciales dado lo claro de la presentación clínica y los ante-

cedentes familiares. Se debe plantear en algunos casos con otros síndromes del espectro BOR y con algunos de los múltiples síndromes que asocian sordera congénita.

El diagnóstico etiológico específico fue confirmado a nivel del genoma, al encontrar una variante patogénica en el gen EYA1. La variante c.1081C>T (p.Arg361TER) introduce un codón de terminación prematuro en el codón 361, lo que produce una proteína truncada que conduce a una pérdida de casi el 40% de la proteína (tamaño normal 592 aminoácidos NP_742055.1). Por lo tanto, es considerada una variante de efecto mayor que probablemente genere una pérdida de función de la proteína involucrada. Frecuentemente, los ARNm con este tipo de mutaciones son degradados por el mecanismo de degradación del ARNm mediada por mutaciones terminadoras⁽¹⁴⁾, lo que acentúa la pérdida de función del producto proteico.

Se trata de un gen con baja tolerancia a la haploinsuficiencia (<https://decipher.sanger.ac.uk/>), lo que apoya que sus mutaciones se manifiesten como dominantes⁽¹⁵⁾, modo de herencia propuesto para esta enfermedad. La variante encontrada en este paciente ha sido reportada y clasificada previamente como patogénica^(7,11,16) en bases de datos de variantes: ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/7943/>), dbSNP: rs121909202 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Por lo tanto, con la información actualmente disponible debe considerarse una variante patogénica y que explica el fenotipo.

En relación con el manejo de este caso, se debe resaltar que las anomalías branquiales pueden resolverse por cirugía cuando las fístulas predisponen a infecciones reiteradas o con fines estéticos⁽²⁾. Las dificultades auditivas requieren intervención médica, ya que si no se tratan, pueden tener consecuencias en el desarrollo del lenguaje. Los problemas auditivos tienen una gran variabilidad en su severidad y pueden resolverse fácilmente con el uso de audífonos, aunque en ocasiones son necesarias cirugías sobre el canal auditivo o implante coclear⁽¹⁷⁾. En pacientes con este síndrome se recomienda realizar una evaluación completa de la agudeza auditiva con potenciales evocados, emisiones, audiometría y estudios de imagen de huesos temporales si la alteración de la audición es progresiva⁽¹³⁾. También es recomendable realizar audiometrías seriadas para evaluar la progresión de la alteración auditiva.

Las alteraciones renales deben controlarse con estudio de la función renal, ecografía renal o pielografía intravenosa para determinar la extensión del daño renal y prevenir la aparición de enfermedad renal terminal⁽⁵⁾. El 6% de los pacientes desarrollarán patología renal severa y pueden requerir terapia de reemplazo renal con diálisis o trasplante renal^(2,3). En este paciente, que se presenta con una hipoplasia renal, el seguimiento debe ser dirigido

do a la observación del patrón de crecimiento renal, junto con la evaluación de la función renal⁽⁶⁾.

Es recomendable realizar el estudio molecular a los familiares del caso índice, ya que debido a la baja penetrancia y a la expresividad variable, individuos sin signos clínicos de la enfermedad pueden transmitirla.

Con la confirmación molecular se puede ofrecer, además, un diagnóstico prenatal o preimplantacional a los individuos portadores de la mutación. Sin embargo, la amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas hace complejo al asesoramiento genético y la toma de decisiones reproductivas⁽⁶⁾.

Conclusiones

Presentamos un caso clínico de una enfermedad poco frecuente pero que puede explicar hasta el 2% de los casos de sordera congénita profunda y 6% de los pacientes con enfermedad renal terminal⁽⁴⁾. El diagnóstico clínico del síndrome BOR es complejo debido a la gran variabilidad en su presentación y puede sospecharse tan solo por la presencia de fositas preauriculares. En esta oportunidad, completamos el proceso diagnóstico al encontrar una variante patogénica en uno de los genes asociados a este síndrome. Este hallazgo puede ser utilizado para detectar precozmente individuos en riesgo e implementar medidas de prevención para disminuir la morbilidad y mortalidad por el síndrome BOR.

Referencias bibliográficas

1. **Chang E, Menezes M, Meyer N, Cucci R, Vervoort V, Schwartz C, Smith R.** Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat* 2004; 23(6):582-9.
2. **Morisada N, Nozu K, Iijima K.** Branchio-oto-renal syndrome: comprehensive review based on nationwide surveillance in Japan. *Pediatr Int* 2014; 56(3):309-14.
3. **Klingbeil K, Greenland C, Arslan S, Llamas A, Gurkan H, Demir S, et al.** Novel EYA1 variants causing Branchio-oto-renal syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 98:59-63.
4. **Spahiu L, Merovci B, Ismaili V, Batalli A, Jashari H.** Case report of a novel mutation of the EYA1 gene in a patient with branchio-oto-renal syndrome. *Balkan J Med Genet* 2017; 19(2):91-94.
5. **Jeemenica J, Bajec A.** Branchiootorenal and branchiooculofacial syndrome. *J Craniofac Surg* 2015; 26(1):e30-1.
6. **Bertucci E, Mazza V, Lugli L, Ferrari F, Stanghellini I, Percepepe A.** Prenatal diagnosis and follow-up of a case of branchio-oto-renal syndrome displays renal growth impairment after the second trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(11):1831-4.
7. **Hoskins B, Cramer C, Silvius D, Zou D, Raymond R, Orten D, et al.** Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80(4):800-4.

8. **Ayçiçek A, Sađlam H, Koçođullari C, Haktanir N, Dereköy F, Solak M.** Mitral valve prolapse as a new finding in branchio-oto-renal syndrome. *Clin Dysmorphol* 2010; 19(4): 181-4.
9. **Taylor M, Wilton N.** Bradycardia with sevoflurane in siblings with Branchio-oto-renal syndrome. *Paediatr Anaesth* 2007; 17(1):80-3.
10. **Castiglione A, Melchionda S, Carella M, Trevisi P, Bovo R, Manara R, et al.** EYA1-related disorders: two clinical cases and a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(8):1201-10.
11. **Spruijt L, Hoefsloot L, van Schaijk G, van Waardenburg D, Kremer B, Brackel H, et al.** Identification of a novel EYA1 mutation presenting in a newborn with laryngomalacia, glossoptosis, retrognathia, and pectus excavatum. *Am J Med Genet A* 2006; 140(12):1343-5.
12. **Kochhar A, Orten D, Sorensen J, Fischer S, Cremers C, Kimberling W, et al.** SIX1 mutation screening in 247 branchio-oto-renal syndrome families: a recurrent missense mutation associated with BOR. *Hum Mutat* 2008; 29(4):565.
13. **Raj S.** Branchiootorenal spectrum disorders. En: Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Stephens K, et al, ed. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1380/>. [Consulta: 22 octubre 2015].
14. **Karousis E, Nasif S, Mühlemann O.** Nonsense-mediated mRNA decay: novel mechanistic insights and biological impact. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2016; 7(5):661-82.
15. **Zhang Y, Knosp B, Maconochie M, Friedman R, Smith R.** A comparative study of Eya1 and Eya4 protein function and its implication in branchio-oto-renal syndrome and DFNA10. *J Assoc Res Otolaryngol* 2004; 5(3):295-304.
16. **Krug P, Morinière V, Marlin S, Koubi V, Gabriel H, Collin E, et al.** Mutation screening of the EYA1, SIX1, and SIX5 genes in a large cohort of patients harboring branchio-oto-renal syndrome calls into question the pathogenic role of SIX5 mutations. *Hum Mutat* 2011; 32(2):183-90.
17. **Kameswaran M, Kumar R, Murali S, Raghunandhan S, Karthikeyan K.** Cochlear implantation in branchio-oto-renal syndrome - A surgical challenge. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 59(3):280-3.

Correspondencia: Dr. Víctor Raggio.
Correo electrónico: vraggio@fmed.edu.uy