



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD.
INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN DE
LA LITERATURA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :
PEDIATRÍA**

P R E S E N T A :

**SANDRA MONTSERRAT NÁJERA
VILLAGRANA**



**TUTOR DE TESIS:
DR. ARMANDO REYES CADENAUILLERMO
DÁVILA GUTIÉRREZ
MÉXICO, D.F., 2014**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



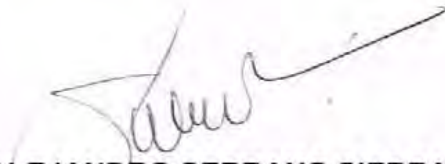
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

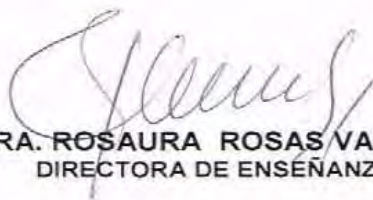
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD. INFORME DE UN CASO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ARMANDO REYES CADENA
TUTOR DE TESIS

SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD. INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN

El síndrome de Johanson-Blizzard es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, caracterizada por aplasia o hipoplasia de las alas de la nariz, insuficiencia pancreática exocrina, hipotiroidismo, anomalías dentales y retraso mental. Se han descrito menos de cien casos en el mundo. Presentamos el caso de una niña con todas las características del síndrome con el objeto de facilitar su reconocimiento temprano y de anticipar los graves problemas que conlleva. Actualmente, la paciente es vigilada por varios especialistas del Instituto Nacional de Pediatría.

Palabras clave: Johanson-Blizzard síndrome de, hipoplasia nasal, insuficiencia pancreática exocrina, hipotiroidismo, sordera

ABSTRACT

The Johanson-Blizzard syndrome is an autosomal recessive disease characterized by aplasia or hypoplasia of the wings of the nose, exocrine pancreatic insufficiency, hypothyroidism, dental abnormalities and mental retardation. There are fewer than 100 cases reported in the literature worldwide. We document the case of a girl with all the features of the Johanson-Blizzard syndrome, in order to facilitate its early recognition and anticipate the serious problems associated. Currently the patient is monitored by a multidisciplinary team from the National Institute of Pediatrics.

KEY WORDS: Johanson-Blizzard syndrome, incidence, nasal hypoplasia, exocrine pancreatic insufficiency, deafness, hypothyroidism.

INTRODUCCIÓN

En 1971 Johanson y Blizzard describieron este síndrome caracterizado por aplasia o hipoplasia congénita de las alas de la nariz, sordera, hipotiroidismo, talla baja, ausencia permanente de los dientes y malabsorción, el cual presenta un patrón de herencia autosómico recesivo.^{1, 2} Su incidencia se estima en 1 por 250,000 recién nacidos. Hasta el año 2013, el número de pacientes descritos en la literatura mundial fue menor de 100 casos.^{2, 3}

Las manifestaciones clínicas características de este síndrome son insuficiencia pancreática exócrina, aplasia o hipoplasia de las alas de la nariz, anomalías dentales, defectos del cuero cabelludo, pérdida auditiva neurosensorial, retraso del crecimiento y desarrollo psicomotor, hipotiroidismo, ano imperforado y anomalías genitourinarias.^{4,5}

CASO CLÍNICO

Niña de tres años de edad, con peso de 10.45 kg en percentila 25 y talla de 85cm en percentila 5. Presenta retraso en el desarrollo psicomotor con sostén cefálico al año nueve meses de edad, sedestación a los dos años y un mes, gateo a los dos años tres meses; bipedestación a los tres años cinco meses; deambula con ayuda; puede comer por sí sola; requiere ayuda al vestirse; imita a los abuelos y no tiene control de esfínteres. En el área del lenguaje emite balbuceos y se comunica con señas. Exploración física: presenta braquicefalia, frente estrecha con hipertriosis;

cejas arqueadas y dispersas; fisuras palpebrales grandes y oblicuas hacia arriba con exposición del aparato lacrimal; puente nasal alto, con nariz corta en pico de loro e hipoplasia de las alas de la nariz (Figura 1); filtrum largo y poco marcado; labios delgados; mejillas prominentes; mentón pequeño y puntiforme; orofaringe con paladar alto y estrecho, úvula íntegra y central; microdoncia y diastema (Figura 2); pabellones auriculares con implantación adecuada pero acopados; cuello con implantación baja del cabello; tórax normal; abdomen con diástasis de rectos; manchas hiperpigmentadas de bordes irregulares bien definidos lineales que siguen las líneas de Blaschko sobre la cara anterior y posterior del tronco; así como en extremidad superior derecha y cuello anterior, en hemicuerpo inferior múltiples manchas color café con leche lentiginosas de 3 a 6mm de diámetro (Figura 3) genitales femeninos normales; periné corto; región perianal normal extremidades íntegras con hipotonía y clinodactilia del quinto dedo.



Figura 1. Facies característica del síndrome de Johanson – Blizzard: braquicefalia, frente estrecha con hipertrichosis, cejas arqueadas y dispersas, fisuras palpebrales grandes y oblicuas hacia arriba con exposición del aparato lacrimal; puente nasal alto, con nariz corta en pico de loro e hipoplasia de las alas de la nariz.



Figura 2. Microdoncia y diastema.



Figura 3. Manchas de color café con leche.

La paciente presenta en el ojo izquierdo epífora y secreción purulenta desde los seis meses de edad, por lo que se decide realizar una tomografía axial computarizada (TAC) de senos parasanales, que mostró el trayecto del conducto nasolagrimal corto, cuyas paredes anterior y medial no existían; el conducto comunica bilateralmente el meato inferior hacia el surco nasogeniano donde se

aprecia hipoplasia de los huesos de la nariz (Figuras 4 y 5). Esto confirma el diagnóstico de dacriostenosis del ojo izquierdo, motivo por el cual se le realiza dacriointubación y cierre de fístulas laterales.



Figura 4. TAC de senos paranasales que muestra hipoplasia bilateral de los huesos propios de la nariz.

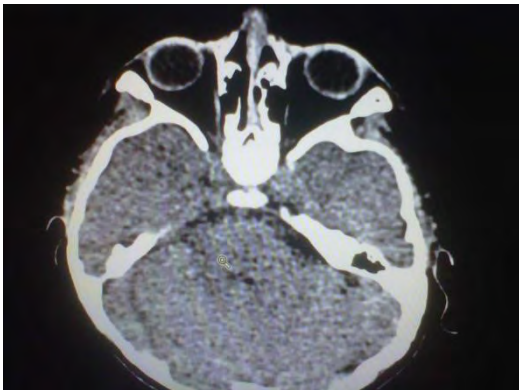


Figura 5. TAC cerebral con trayecto del conducto nasolagrimal corto, paredes anterior y medial ausentes; comunican bilateralmente con el meato inferior hacia el surco nasogeniano.

Se le realizó un estudio de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral; estos revelaron corticopatía e hipoacusia bilateral; onda V con latencia prolongada y amplitud reducida a 105 decibeles (dB); a 80 dB no se obtuvo ninguna respuesta del lado derecho. Tampoco hubo respuesta a máxima intensidad de iluminación del lado izquierdo.

Se descartó alteración cardíaca por medio del electrocardiograma y ecocardiograma. Al año de edad se le diagnosticó hipotiroidismo y se inició tratamiento con Levotiroxina 2.1mcg/kg/día.

Durante su evolución la paciente presenta síndrome de malabsorción manifestado por diarrea crónica con heces esteatorreicas, detención del crecimiento y distensión abdominal lo que llevó a realizar pruebas de función pancreática, que revelaron una alteración de la función exocrina. Se inició pancreatina a 150mg VO cada 24hrs. Posteriormente se diagnosticaron otras alteraciones como acidosis tubular renal y desnutrición crónica agudizada leve, por lo que se requirió un tratamiento a base de bicarbonato de sodio 8meq/kg/día y vitaminas liposolubles.

Para valorar la edad ósea, como seguimiento y control del hipotiroidismo, se le tomó una radiografía de mano a los tres años 11 meses de edad, que mostró dos núcleos de crecimiento en el carpo y núcleos de crecimiento de las falanges y del radio, lo que indica una maduración ósea que corresponde aproximadamente a la de un año para la percentila cincuenta; además, las falanges son anchas y los tejidos blandos se encuentran aumentados de volumen, lo que indica que su maduración ósea está atrasada para su edad cronológica (Figura 6). Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento por diversos especialistas del Instituto Nacional de Pediatría.



Figura 6. Radiografía de la mano izquierda; muestra dos núcleos de crecimiento en el carpo y los núcleos de crecimiento de las falanges y del radio, a los tres años de edad lo que indica que su maduración ósea está atrasada para la edad cronológica de la paciente.

ANÁLISIS

El síndrome de Johanson-Blizzard es una enfermedad hereditaria muy rara del grupo de las displasias ectodérmicas; se caracteriza por múltiples malformaciones y retraso mental.⁶ Las displasias ectodérmicas son parte del grupo de las genodermatosis congénitas difusas y no progresivas caracterizadas por ausencia o disminución del pelo, dientes, uñas y glándulas sudoríparas y sebáceas, con malformaciones en nariz, pabellones auriculares y labios, así como trastornos del sistema nervioso central.^{6,7} Dependiendo de las combinaciones existen más de 120 síndromes distintos, con diferentes tipos de transmisión hereditaria. Muchos de estos tienen manifestaciones clínicas que se superponen y otras que se distinguen por la presencia o ausencia de un defecto específico.⁷

Fue descrito por primera vez en 1971 por Johanson y Blizzard y en 1972 por Park y colaboradores, quienes describieron tres pacientes femeninos no relacionadas, con aplasia o hipoplasia congénita de las alas de la nariz, defectos ectodérmicos en el cuero cabelludo, ausencia permanente de los dientes, sordera, retraso mental, hipotiroidismo y síndrome de malabsorción; Park y colaboradores completaron la descripción incluyendo alteraciones urogenitales.¹ Antes de estos informes, se habían descrito casos clínicos por Morris y Fisher en 1967 y Townes en 1969, quienes los consideraron reportan como ejemplos de enfermedad por deficiencia de tripsinógeno⁸, así como Grand y colaboradores, quienes en 1966 describieron pacientes con síndrome no-clásico de Klinefelter 47,XXY con insuficiencia pancreática, hipotiroidismo, sordera, enfermedad pulmonar crónica, talla baja y microcefalia⁹. Lumb y Beautyman en 1952 describieron dos hermanos con fenotipo compatible con dicho síndrome.¹⁰ Todas estas descripciones constantes en los diferentes casos clínicos, llevaron a la definición del síndrome de Johanson–Blizzard.

Clínicamente estos pacientes se caracteriza por una nariz inusualmente pequeña con forma de pico de loro, con aplasia o hipoplasia de las alas de la nariz, dientes de leche pequeños y malformados, dientes permanentes deformes o ausentes, filtrum largo y estrecho, mentón pequeño y puntiforme, defectos en el cuero cabelludo que van desde cabello distribuido en parches, hasta áreas de alopecia con aplasia cutis congénita subyacente característicamente en línea media y región occipital.^{11,12} Los pacientes pueden tener peso bajo al nacer, malabsorción intestinal de las grasas por insuficiencia pancreática exócrina y retraso en el crecimiento durante los primeros años de la vida, contribuyendo a la estatura

corta. Aproximadamente un tercio de los niños tienen hipotiroidismo, que igualmente favorece al retraso del crecimiento y psicomotor.¹³

El 80% de los pacientes tienen hipoacusia neurosensorial bilateral congénita, la cual se asocia a la función vestibular ausente, con oído interno estructuralmente normal. En algunos casos, puede existir alteración acentuada del lenguaje. También existe retraso mental aproximadamente en 60% de los casos y manchas de color café con leche en el 5% de los pacientes.¹⁴

Otras malformaciones descritas son ano imperforado, anomalías genitourinarias y alteraciones cardíacas como defectos del tabique atrial o ventricular y dextrocardia con transposición de los grandes vasos. Existen casos con deficiencia de la hormona del crecimiento, hipopituitarismo y secreción alterada de glucógeno.^{14,15}

La detención de crecimiento en estos pacientes comienza en el periodo intrauterino y continúa durante la niñez. Se ha sugerido que se debe a la hipoplasia del páncreas con insuficiencia exócrina y malabsorción,¹⁵ debido a que existe un defecto en el tejido acinar del páncreas, con los islotes de Langerhans y conductos preservados, lo que causa reducción casi completa de zimógeno del jugo duodenal, con secreción de bicarbonato conservada. Clínicamente el síndrome de malabsorción se caracteriza por diarrea crónica e incapacidad para absorber las grasas. También se ha observado la diabetes mellitus en adolescentes, lo que sugiere la naturaleza progresiva de la enfermedad pancreática.¹⁶

Estudios genéticos realizados en el año 2005 encontraron mutaciones en el gen *UBR1* localizado en la región q15q21 del cromosoma 15, que codifican para una

ligasa de ubiquitina, la cual se ha relacionado con alteración de las células acinares del páncreas, así como de otros órganos.^{17,18}

En 2002 Vieira y colaboradores revisaron los 38 casos publicados a nivel mundial de pacientes con Síndrome de Johanson–Blizzard, donde mencionan las características clínicas encontradas en cada uno de ellos. Los datos en la mayoría de los pacientes fueron síndrome de malabsorción, hipoplasia de las alas de la nariz, lesiones en el cuero cabelludo, sordera, retraso del crecimiento y anomalías dentales, genitourinarias y anorrectales, hipotiroidismo, anomalías del conducto lagrimal y las manchas de color café con leche no se observaron con tanta frecuencia.¹⁹ En nuestra paciente se observan todas estas anomalías con excepción de las anomalías genitourinarias, anorrectales y cardíacas.

El diagnóstico de estos pacientes se puede realizar desde la etapa intrauterina. Se han descrito ultrasonidos obstétricos que muestran dilatación del sigmoides y aplasia de las alas de la nariz, lo cual puede representar el diagnóstico más temprano de este síndrome.²⁰ El primer diagnóstico prenatal de este síndrome por medio de ultrasonido obstétrico, fue descrito por Auslander y colaboradores en 1999.²¹

Dado el mecanismo de transmisión, es importante referir a los padres para consejo genético, ya que el riesgo de recurrencia después del nacimiento de un individuo afectado es de 25% en cada embarazo.²² Una vez establecido el diagnóstico, estos pacientes deben ser valorados por diferentes especialistas, para evitar complicaciones mediante un seguimiento adecuado.^{22,23}

La importancia de informar este caso clínico, es resaltar las diferentes alteraciones congénitas que caracterizan este síndrome, así como la importancia de que el médico general y el pediatra estén familiarizados con esta patología. Estos pacientes requieren de diversos estudios en forma oportuna para ofrecer un óptimo tratamiento frente el diagnóstico de ciertas manifestaciones como el síndrome de malabsorción, la hipoacusia e hipotiroidismo; esto es de suma importancia, ya que esto permite optimizar el desarrollo psicomotor de estos pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Johanson A, Blizzard R. Syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. J Pediatr 1971; 79: 982 - 87.
2. Rezaei N, Sabbaghian M, Liu Z, Zenker M. Eponym: Johanson-Blizzard Syndrome. Eur J Pediatr 2011; 170 (2): 179 – 83.

3. Mayerle J, Reis A, Lerch M. Genetic Basis and Pancreatic Biology of Johanson Blizzard Syndrome. *Endocrinolo Metab Clin N Am* 2006; 35: 243 – 53.
4. Ramos S, Ramos H, Ramos R, Peixoto C, Ramos B. Johanson-Blizzard Syndrome. Case Report *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76 (6): 794.
5. Amorim K, Batista D, Muniz P, Frassinetti P, Pina G. Johanson–Blizzard Syndrome. A case study of oral and systemic manifestations. *Journal Pediatric Otorhinolaryngology* 2010; 5 (4): 180 – 82.
6. Al-Dosari MS, Al-Muhsen S, Al-Jazaeri A, Mayerle J, Zenker M, Alkuraya FS. Johanson-Blizzard syndrome: report of a novel mutation and severe liver involvement. *Am J Med Genet A.* 2008; 146 A (14): 1875 – 79.
7. Hurst J, Baraitser M. Johanson–Blizzard Syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1989; 26: 45 – 8.
8. Townes PL. Trypsinogen deficiency and other proteolytic deficiency disease. *Birth defects.* OAS 1972; 7(2): 95 – 101.
9. Grand RJ, Rosen SW, Di Sant’Angnese PA, Kirkham WR. Unusual case of XXY Klinefelter’s syndrome with pancreatic insufficiency, hypothyroidism, deafness, chronic lung disease, dwarfism and microcephaly. *Am J Med* 1966; 41: 478 – 85.
10. Lumb G, Beautyman W. Hypoplasia of the exocrine tissue of pancreas. *J Pathol Bacteriol* 1952; 64: 79.
11. Cheung J, Thomson H, Buncic J, Héon E, Levin AV. Ocular manifestations of the Johanson-Blizzard syndrome. *J AAPOS* 2009; 13 (5): 512 - 14.
12. Horbelt C, Aubertin M. A discussion of the physical and oral characteristics of Coffin-Lowry syndrome, Stickler syndrome, and Johanson-Blizzard syndrome. *Gen Dent.* 2009; 57 (5): 468 – 71.

13. Gershoni B, Lerner A, Braun J, Katzir Y, Iancu TC, Benderly A. Johanson-Blizzard syndrome: clinical spectrum and further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet.* 1990; 35 (4): 546 – 51.
14. Prater J, D'Addio K. Johanson-Blizzard syndrome a case study, behavioral manifestations, and successful treatment strategies. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (6): 515 – 17.
15. Hoffman W, Lee J, Kovacs K, Chen H, Yaghmai F. Johanson-Blizzard syndrome: autopsy findings with special emphasis on hypopituitarism and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10 (1): 55 – 60.
16. Shusshein A, Choi SJ, Silverberg M. Exocrine pancreatic insufficiency with congenital anomalies. *J Pediatr* 1976; 89: 782 – 84.
17. Fallahi G, Sabbaghian M, Khalili M, Parvaneh N, Zenker M, Rezaei N. Novel UBR1 gene mutation in a patient with typical phenotype of Johanson-Blizzard syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; 170 (2): 233 – 35.
18. Elting M, Kariminejad A, De Sonnaville L, Ottenkamp J, Bauhuber S, Bozorgmehr B, et al. Johanson-Blizzard syndrome caused by identical UBR1 mutations in two unrelated girls, one with a cardiomyopathy. *Am J Med Genet A.* 2008; 146 (23): 3058 – 61.
19. Vieira M, Lopes V, Teruya H, Guimaraes L, Oliveira L, Duarte C. Johanson-Blizzard Syndrome: The Importance of differential diagnosis in pediatrics. *J Pediatr* 2002; 78 (5): 433 – 36.
20. Alpay F, Gül D, Lenk MK, Oğur G. Severe intrauterine growth retardation, aged facial appearance, and congenital heart disease in a newborn with Johanson-Blizzard syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2000; 21 (4): 389 – 90.
21. Auslander R, Nevo O, Diukman R, Morrad E, Bardicef M, Abramov. Johanson-Blizzard syndrome: a prenatal ultrasonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 450 – 52.

22. Alkohuri N, Kaplan B, Kay M, Shealy A, Crowe C, Bauhuber S, et al. Johanson-Blizzard Syndrome with mild phenotypic features confirmed by UBR1 Gene Testing. *J Gastroenterol* 2008; 14 (44): 6863 – 66.
23. Vanlieferinghen H, Borderon C, Francannet H, Gembara P, Dechelotte P. Johanson-Blizzard syndrome. A new case with autopsy findings. *Genet Couns* 2001; 12 (3): 245 – 50.