

Síndrome de Gómez-López-Hernández (displasia cerebello-trigémico-dérmica). Informe de un caso

Dr. Gelder Zaldívar-Pascua*, Dr. Guillermo Dávila-Gutiérrez**, Dra. Hortencia Fernández-Álvarez ***

RESUMEN

El síndrome de Gómez-López-Hernández o displasia cerebello-trigémico-dérmica es un síndrome neurocutáneo infrecuente, sin etiología conocida, conformado por una triada: rombencefalosinapsis, anestesia trigeminal y alopecia parietal o parieto-occipital. Informamos el caso de una lactante mexicana de un año y siete meses de edad con un fenotipo y estudios de neuroimagen característicos, pero sin ataxia. Comparamos los datos de la paciente con los informados hasta el momento en la literatura.

Palabras clave: Anestesia trigeminal, alopecia, rombencefalosinapsis, síndrome de Gómez-López-Hernández, síndrome neurocutáneo.

ABSTRACT

Gómez-López-Hernández syndrome or cerebellar-trigeminal-dermic dysplasia is a rare neurocutaneous syndrome, of unknown etiology. It consists of: rombencephalosynapsis, trigeminal anesthesia and parietal or parieto-occipital alopecia. We inform the case of a 19 month old, Mexican female with typical phenotype and neuroimage studies, but without ataxia. We compare the findings of our patient with those reported in literature.

Key words: Trigeminal anesthesia, alopecia, rombencephalosynapsis, Gomez-Lopez-Hernandez syndrome, neurocutaneous syndrome.

El síndrome de Gómez-López-Hernández (SGLH) conocido también como displasia cerebello-trigémico-dérmica es un síndrome neurocutáneo infrecuente, cuya etiología se desconoce. Fue descrito por Gómez en 1979¹ y por López-Hernández en México en 1982 en dos niñas de 10 y 11

años de edad que vigiló durante más de ocho años². Un año más tarde en Madrid, Pascual-Castroviejo informó otro caso y desde entonces se han publicado 27 casos en la literatura mundial³. El SGLH tiene varias dismorfias que afectan principalmente a la piel y al encéfalo por lo que ha sido considerado como otra neuroectodermosis. Sus características son: retraso global del neurodesarrollo, retraso mental difícilmente educable, trastornos de conducta que dificultan su manejo en casa y en la escuela; ansiedad, auto y heteroagresión, lesiones variables en ojos, cara, boca; ataxia, zonas de alopecia en la región parietal que en ocasiones afectan también la región occipital que pueden ser uni o bilaterales. El cráneo es asimétrico con oxicefalia, hipoplasia mediofacial que confiere a los pacientes una facies peculiar^{1,2}; opacidades corneales, implantación baja de los pabellones auriculares, anestesia en el territorio del trigémico, hipertelorismo y clinodactilia. Las tres características más importantes para su diagnóstico son: romboencefalosinapsis (RES), anestesia trigeminal y alopecia en las regiones parietales. Ahora es posible realizar el diagnóstico in útero mediante ultrasonido de alta definición o con resonancia magnética⁴. La tomografía computada cerebral y sobre todo la reso-

* Neurólogo Pediatra, exresidente del Instituto Nacional de Pediatría

** Neurólogo Pediatra del Instituto Nacional de Pediatría

*** Oftalmóloga Pediatra del Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Gelder Zaldívar-Pascua correo electrónico: gelkar4ever@yahoo.com

Dr. Guillermo Dávila Gutiérrez correo electrónico:

gdavilagtz@hotmail.com

Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C primer piso, oficina 17, Colonia Insurgentes Cuicuilco CP 04530, Coyoacán DF. Servicio de Neurología. Teléfono: 10840900 ext 1628. Servicio de Neurología.

Recibido: abril, 2011. Aceptado: junio, 2011.

Este artículo debe citarse como: Zaldívar-Pascua G, Dávila-Gutiérrez G, Fernández-Álvarez H. Síndrome de Gómez-López-Hernández (displasia cerebello-trigémico-dérmica). Informe de un caso. Acta Pediatr Mex 2011;32(5):292-6.

nancia magnética permiten definir las malformaciones del tallo y las del encéfalo asociadas: hipoplasia del cerebelo, hidrocefalia, quistes aracnoideos, agenesia o disgenesias del cuerpo calloso, ausencia del septum pellucidum¹⁻⁵. Se han hallado otras manifestaciones del síndrome, lo cual expande su fenotipo: trastornos psiquiátricos, alteraciones vasculares y trastornos endocrinológicos. Algunos autores han informado que hay pacientes sin la tríada clásica⁶⁻⁹.

PRESENTACION DEL CASO

Niña de un año y siete meses de edad, originaria de México, Distrito Federal. Madre de 20 años y padre de 22 años, sanos, no consanguíneos. Producto del primer embarazo con control prenatal desde el segundo mes. Los ultrasonidos durante el sexto y séptimo mes de gestación fueron normales. Al octavo mes de la gestación se le diagnosticó hidrocefalia, por lo que se realizó una cesárea. Peso al nacer de 3,115 g, talla 50 cm, perímetro cefálico de 46 cm (porcentil 90), Apgar 8/9. Al nacimiento se confirmó hidrocefalia congénita y se descartó que requiriera tratamiento quirúrgico. Por dificultad para la succión y deglución a los dos meses de edad se le realizó una operación de Nissen con gastrostomía. Fijó la mirada a los siete meses, sonrisa social a los cinco meses, tomaba objetos a los ocho meses; buscaba la fuente sonora a los ocho meses y hasta la edad de un año siete meses el control cefálico no era adecuado. No se sentaba, no gateaba, no caminaba y sólo balbuceaba. Desde los primeros meses de la vida la paciente presentaba irritabilidad y desde los seis meses autoagresión; se golpeaba constantemente la cara y los ojos. Estas conductas se volvieron cotidianas, sin que los padres logaran controlarlas.

Exploración física: PC 46.5 cm; sólo aumentó 0.5 cm. desde su nacimiento (porcentil 3), peso 8 kg. (mínimo esperado para 14 meses), talla 76 cm (porcentil 3). Severo retraso global del neurodesarrollo, gran ansiedad, agitación sicomotora; autoagresión, la niña se golpeaba y se picaba ambos ojos provocándose hiperemia conjuntival, úlceras, leucomas (Figura 1) y lesiones dermoepidérmicas en nariz y boca (Figura 2). Iniciaba el control cefálico, solo balbuceaba y buscaba la fuente de sonido. Tenía varias dismorfias craneofaciales: oxicefalia, frente amplia, hipoplasia medio facial, grandes zonas de alopecia bilateral en regiones parieto-temporo-occipitales, puente nasal deprimido, labios delgados, paladar alto, orejas



Figura 1. Acercamiento que muestra las opacidades corneales por la cicatrización de las úlceras traumáticas.



Figura 2. Vistas frontales de la paciente. Obsérvese que se le alimentaba por gastrostomía por cursar con una parálisis pseudo-bulbar. Había hipoplasia mediofacial con oxicefalia, estrabismo convergente, frente prominente, puente nasal plano, con los labios delgados y huellas en la cara (nariz y mejilla izquierda) por autoagresión en las zonas inervadas por el nervio trigémino.

retrovertidas y con implantación baja (Figuras 2 y 3). Lesiones dermoepidérmicas, ausencia de reflejo corneal y anestesia en ambos territorios de los nervios trigéminos, reflejo cocleopalpebral presente. Cuadriparesia espástica de predominio en los miembros inferiores con Ashworth de 2, hiperreflexia osteotendinosa, tronco lateralizado a la derecha, signos de Galant y Landau negativos; cadera izquierda luxada. No presentaba ataxia; la sensibilidad al dolor se encontraba conservada en el resto del cuerpo.

Recibió tratamiento con lubricantes oculares, cámaras húmedas y con risperidona con lo que se lograron controlar la ansiedad y la autoagresión.

Desde la edad de siete meses fue atendida en varias ocasiones por oftalmólogos. A esa edad se le diagnosticó un quiste dermoide supratemporal derecho, del que se



Figura 3. Vistas laterales de la paciente donde se aprecian las zonas amplias de alopecia temporoparieto-occipitales y la implantación baja en retroversión de ambos pabellones auriculares.

operó a la edad de un año. En varias consultas se vio que tenía queratitis punteada superficial difusa, hiperplasia de epitelios corneales, leucomas e hipoestesia de ambas córneas. A los 15 meses de edad se le realizó tarsorrafía del ojo izquierdo que sólo duró cuatro días; no toleró lentes de contacto hidrofílicos, ni anteojos tipo “goggles”. La paciente puede seguir objetos con ambos ojos. Tiene leucomas centrales de 4 mm de diámetro (Figura 1).

El estudio de potenciales auditivos provocados reveló hipoacusia media bilateral a tonos altos. Los potenciales visuales mostraron una alteración grado IV en el ojo izquierdo con dispersión temporal; del lado derecho una alteración grado I por prolongación de la latencia del componente cortical. Un electroencefalograma sólo mostró lentificación generalizada del ritmo de base, sin focos irritativos. El estudio de reflejo de parpadeo mostró



Figura 4. Resonancia magnética cerebral, en (A) Se observa a nivel de la fosa posterior la romboencefalosinapsis con espacios peripontinos y pericerebelosos muy amplios. (B) Oxicefalia con cuerpo calloso hipoplásico (adelgazado). (C) Ausencia del septum pellucidum y ventriculomegalia.

ausencia de respuesta bilateral. Perfil de Torch negativo. Cariotipo normal.

La imagen de resonancia magnética mostró la típica romboencefalosinapsis, con disgenesias supratentoriales: Ausencia del septum pellucidum, ventriculomegalia supratentorial, hipoplasia del cuerpo calloso, obliteración del acueducto de Silvio y un cuarto ventrículo hipoplásico (Figuras 4, 5). El ultrasonido renal y de vías urinarias fue normal. La serie esofagogastroduodenal no mostró alteraciones en la mecánica de la deglución pero sí reflujo gastroesofágico hasta el tercio superior.

La paciente recibió fisioterapia y estimulación múltiple con atención en varios servicios, con lo que ha mejorado su desarrollo psicomotor y la aceptación del problema por los padres. La respuesta a la risperidona hasta el momento es excelente, ya no se traumatiza los ojos y disminuyó significativamente su ansiedad.

ANALISIS

El SGLH es una enfermedad genética rara ^{1,2}, descrita por primera vez por Gómez en 1979 y posteriormente en 1982 por López-Hernández ². Se desconoce su etiología. Schell-Apacik trató de encontrar aberraciones en el DNA que pudieran relacionarse con la patología, sin haberlo logrado ¹. En nuestra paciente el cariotipo fue normal. El SGLH se caracteriza por una triada típica: alopecia parietal o parieto temporal, anestesia facial en el territorio del trigémino y romboencefalosinapsis.^{2,4,5}. La RES es la clave para el diagnóstico, pues es el hallazgo más cons-

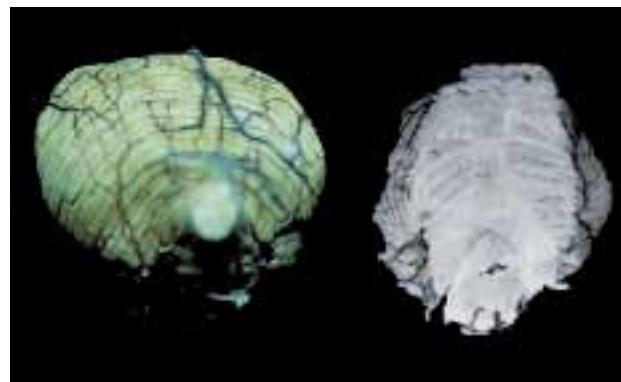


Figura 5

tante en todos los casos descritos. LA RES se caracteriza por fusión dorsal de los hemisferios cerebelosos que son hipoplásicos o están ausentes, hipoplasia del vermix, fusión de los núcleos dentados o de los pedúnculos cerebelosos⁶⁻⁹. La ataxia es la manifestación neurológica más característica de la RES; sin embargo, no existía en la paciente, presentaba los movimientos estereotipados que suelen afectar la cabeza. La RES es una disgenesia en el desarrollo del cerebelo y estructuras adyacentes que ocurre entre el 28vo y 41vo día de la gestación, por lo que eventos que comprometan al producto en esta etapa trae como consecuencia su presencia¹⁰

A diferencia de lo que ocurre en el adulto con RES, en niños se acompaña de malformaciones encefálicas supratentoriales y extracerebrales. Utsunomiya y colaboradores señalan que la fusión de los hemisferios del cerebelo se debe a un defecto en su primodium que es esencial para su separación y no a un defecto primario en el desarrollo del vermix¹¹. Solamente en un paciente de todos los informados hasta ahora se ha identificado una alteración del cromosoma 2q¹². Experimentalmente se han encontrado alteraciones en los centros organizadores del desarrollo del cerebelo y de los organizadores istmicos localizados en la unión mesencefalo-metencefálica que definen los límites rostral y caudal de la expresión de los genes homeobox presentes en los genes *Otx2* y *Gx2*¹³. Sarnat afirma que la RES, como otras disgenesias cerebrales predice el desarrollo de la cara y sus consecuencias. En el caso del SGLH, la hipoplasia mediofacial y las dismorfias craneofaciales se deben a una falta en la expresión de un gen encargado de organizar la dorsalización¹⁴. Experimentalmente se ha demostrado la mutación del gen *Lmx1a* localizado en 1q21-q23 que se encarga de la regulación de los eventos tempranos en el desarrollo de la unión pontomesencefálica. Es probable que en el futuro, se identifiquen más genes relacionados con el desarrollo de la RES^{15,16}.

El SGLH se ha diagnosticado en niños de año y medio y en adultos de 34 años; la RES incluso in utero. El presente caso es el segundo con menor edad informado; es el tercer caso en México y el número 28 desde 1979, en el mundo. Se han publicado 18 casos del sexo masculino y nueve del femenino. Las alteraciones neuropsiquiátricas son muy constantes y se han identificado en la mayoría de los pacientes¹⁻⁹. Otras manifestaciones frecuentes son: retraso mental, ansiedad, autoagresión, irritabilidad, alteraciones del tono muscular, ataxia, dismetría, movimientos estereo-

tipados. En nuestro caso no había ataxia, ni dismetría, pero sí una severa agitación sicomotora con gran ansiedad. Las alteraciones craneofaciales también son muy constantes en especial la oxicefalia y la hipoplasia mediofacial. En todos los pacientes se han descrito zonas de alopecia; pero no en todos hay hipertelorismo o implantación baja de los pabellones auriculares. Algunos autores han hallado clinodactilia en algunos casos, lo mismo que la hipoplasia de labios mayores⁸⁻¹⁰. Otras alteraciones que no han sido constantes son las de la talla, las endocrinológicas, la atresia esofágica, la criptorquidia, la epilepsia, la vejiga neurogénica y la fusión de los tálamos. El presente caso es muy típico y tiene las características clínicas principales de este espectro sindromático; el fenotipo es muy similar al observado en la mayoría de los casos².

Es importante hacer énfasis en que la craneosinostosis en el SGLH es secundaria a las alteraciones displásicas del encéfalo, por lo que a pesar de lo encontrado en la RMC (ventriculomegalia y atresia parcial del acueducto y cuarto ventrículo) no está indicada la derivación ventrículo peritoneal.

CONCLUSIÓN

Las alteraciones craneofaciales permiten diagnosticar el SGLH; sin embargo, la alteración principal es la romboencefalosinapsis acompañada de alteraciones supratentoriales congénitas.

El espectro clínico de la enfermedad es variable y los estudios de genética molecular no han sido consistentes. Es muy probable que en el futuro se demuestre la participación de varios genes en este padecimiento.

A pesar de ser una neuroectodermosis infrecuente es probable que este síndrome esté subdiagnosticado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomez MR. Cerebellotrigeminal and focal dermal dysplasia: a newly recognized neurocutaneous syndrome. *Brain Dev* 1979;1:253-56.
2. López-Hernández A. Craniosynostosis, ataxia, trigeminal anaesthesia and parietal alopecia with pons-vermis fusion anomaly (atresia of the fourth ventricle). Report of two cases. *Neuropediatrics* 1982;13:99-102.
3. Schell-Apacik C, Cohen M, Vojta S. Gómez-López-Hernández syndrome (cerebelo-trigeminal-dermal dysplasia): description of an additional case and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008;167:123-6.

4. Tan TY, McGillivray G, Goergen SK, White SM. Prenatal magnetic resonance imaging in Gomez-Lopez-Hernandez syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005;138:369-73.
5. Fernandez-Jaen A, Fernandez-Mayoralas D, Calleja-Perez, Muñoz-Jareño N, Moreno N. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome: two new cases and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2009;40:58-62.
6. Muñoz RM, Santos AC, Graziadio C. Cerebellotrigeminal-dermal dysplasia (Gomez-Lopez-Hernandez syndrome): description of three new cases and review. *Am J Med Genet* 1997;72:34-39.
7. Sukhudyan B, Jaladyan V, Melikyan G, Schlump JU, Boltshauser E, Poretti A. Gómez-López-Hernández syndrome: reappraisal of the diagnostic criteria. *Eur J Pediatr* 2010;169:1523-8.
8. Poretti A, Bartholdi D, Gobara S. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome: an easily missed diagnosis. *Eur J Med Genet* 2008;51:197-208.
9. Gomy I, Heck B, Santos AC, Figueiredo M, Martinellie E, Noriea M, et al. Two new Brazilian patients with Gómez-López-Hernández syndrome: reviewing the expanded phenotype with molecular insights. *Am J Med Genet A* 2008;51:197-208.
10. Truwit C, Barkovich J, Sanan R, Haroldo T. MR imaging of rhombencephalosynapsis: report of three cases and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 1991;22:957-65.
11. Utsunomiya H, Takano K, Ogasawara T. Rhombencephalosynapsis: cerebellar embryogenesis. *Am J Neuroradiol* 1998;19:547-9.
12. Castillo M, Mukherji S. Developmental infratentorial anomalies. In: *Imaging of the pediatric head, neck and spine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 91-3.
13. Wassef M, Joyner A. Early mesencephalon/metencephalon patterning and development of the cerebellum. *Perspect Dev Neurobiol* 1997;5:3-16.
14. Sarnat HB. Molecular genetic classification of central nervous system malformations. *J Child Neurol* 2000;15:675-87.
15. Yachnis AT. Rhombencephalosynapsis with massive hydrocephalus: case report and pathogenic considerations. *Acta Neuropathol* 2002;103:301-4.
16. Chemli J, Abroug M, Tlili K, Harbi A. Rhombencephalosynapsis diagnosed in childhood: Clinical and MRI findings. *Euro J Paediatr Neurol* 2007;11:35-8.