

Síndrome de Neuhauser: su fenotipo facial dismórfico

Jorge Arturo Aviña-Fierro,^a Daniel Alejandro Hernández-Aviña^b

Neuhauser syndrome: the facial dysmorphic phenotype

Neuhauser syndrome is an extremely rare genetic disease, most cases are sporadic by spontaneous mutation, but there are cases of autosomal recessive genetic transmission; the specific cause is unknown and has no diagnostic test. The disease is clinically characterized by primary megalocornea, congenital hypotonia, mental retardation of varying degree and delayed psychomotor development. The diagnosis in childhood is usually performed by oculo-neurological criteria. The patients have a peculiar face by specific craniofacial anomalies: round face, wide prominent forehead, hypertelorism, broad nasal bridge, bulbous nose, wide philtrum nasolabial wide, thin elongated mouth, big and protuded ear "cup", jaw undersized (micrognathia) and abnormal posterior positioning of the mandible (retrognathia). The use of facial dysmorphism helps to delineate the phenotype and achieve the punctuation required for the diagnosis, allowing early management and prevention of complications.

Los primeros reportes del síndrome de Neuhauser se efectuaron en pacientes con megalocórnea, hipotonía y retardo mental, que son las manifestaciones mayores del síndrome;¹ al comprobarse el mismo cuadro en otros pacientes que presentaban además dismorfismo facial se integró el síndrome de Neuhauser.² Este síndrome óculo-neurológico debe distinguirse de otros con el mismo epónimo: síndrome Boucher-Neuhauser (óculo-cerebeloso), Neuhauser-Opitz (cerebeloso-gonadal) y Neuhauser-Daly-Magnelli (óculo-cerebeloso-digestivo). Hasta la fecha se han reportado 38 pacientes de este síndrome, el cual tiene distribución mundial, afecta a todas las razas y no muestra predilección por algún sexo.³ La mayoría de los casos son esporádicos y se presentan en forma espontánea por razones desconocidas; también hay casos familiares de herencia autosómica recesiva.⁴

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se realiza en la infancia con base en los criterios principales de megalocórnea primaria, hipotonía congénita, retardo mental de grado variable y retraso del desarrollo psicomotor. Existen también alteraciones secundarias como las oculares: hipoplasia del iris, iridodonesis y deficiencia de agudeza visual por miopía; y las neurológicas como epilepsia, otras alteraciones convulsivas y anomalías en coordinación de movimientos (cuadro I).⁵ El dismorfismo facial del síndrome define el fenotipo de la enfermedad y comprende anomalías menores que no requieren intervención médica y que suelen describirse por áreas o regiones y se detallan en el cuadro II.⁶ La cara tiene un aspecto peculiar con rostro redondeado, una frente amplia y prominente por protusión de la región frontal; los ojos muestran una separación mayor de lo normal por hypertelorismo ocular, valorable en aumento de la distancia interpupilar (figura 1). Existe un repliegue cutáneo palpebral de epicanto sobre el canto interno ocular, las fisuras palpebrales son amplias de aspecto almen-

Keywords

Craniofacial abnormalities
Phenotype

Palabras clave

Anomalías craneofaciales
Fenotipo

Recibido: 09/06/2014

Aceptado: 01/09/2015

^aServicio de Dismorfología Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco

^bServicio de Medicina Familiar, Hospital General de Zona 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Aguascalientes, Aguascalientes

México

Comunicación con: Jorge Arturo Aviña-Fierro
Correo electrónico: avinafie@megared.net.mx

El síndrome de Neuhauser es una enfermedad genética extremadamente rara. La mayoría de los casos son esporádicos y se deben a una mutación espontánea, pero también existen casos de transmisión genética autosómica recesiva; se desconoce la causa específica y no tiene actualmente ninguna prueba diagnóstica. La enfermedad se caracteriza clínicamente por megalocórnea primaria, hipotonía congénita, retardo mental de grado variable y retraso en desarrollo psicomotor. El diagnóstico se realiza generalmente en la infancia con base en los criterios clíni-

cos óculo-neurológicos. Los pacientes tienen un rostro peculiar por anomalías craneofaciales especiales: rostro redondo, frente amplia prominente, hipertelorismo, puente nasal amplio, nariz bulbosa, filtrum nasolabial amplio, boca delgada alargada, oreja grande en "taza" y protuberante; mentón en micrognatia y retrognatia. Utilizar este dismorfismo facial delinea el fenotípico del síndrome y ayuda a lograr la puntuación requerida para el diagnóstico de certeza, lo cual permite un manejo temprano para prevenir complicaciones.

Resumen

drado, con inclinación descendente por descenso en colocación del canto externo.⁷ La parte media facial muestra mejillas llenas por incremento del tejido blando, localizado entre los arcos cigomáticos y la región del maxilar inferior, lo cual da un aspecto prominente y redondeado de ambas mejillas. El pliegue o *filtrum* nasolabial es amplio y su depresión muy superficial; la boca es alargada de labios finos; la región mandibular muestra un mentón poco desarrollado con maxilar inferior pequeño (micrognatia) y de localización posterior (retrognatia) (figura 2).⁸

Discusión

El diagnóstico requiere de un equipo multidisciplinario. El síndrome de Neuhauser debe diferenciarse de megalocórnea no progresiva por herencia ligada al cromosoma X; del megaloftalmos congénito; de megalocórnea con glaucoma asociada a otras

malformaciones sistémicas, como el síndrome de Down, de Marfán⁹ y enfermedades similares, como homocistinuria y mucopolisacaridosis. Los casos de herencia autosómica recesiva tienen riesgo recurrente de 25 % en cada nuevo embarazo; los esporádicos no presentan riesgo de recurrencia.¹⁰ El síndrome es estable y no evolutivo; mejora un poco con terapia física y estimulación psicomotora para ayudar al control de los movimientos corporales y estimular la comunicación con el medio externo. Los pacientes requieren usar lentes correctivas para miopía y astigmatismo desde edades tempranas para evitar el deterioro visual; además, suelen utilizarse colirios humectantes y lágrimas artificiales para mantener la lubricación de los ojos. La megalocórnea puede predisponer al desarrollo de glaucoma y al incremento del déficit visual, lo cual lleva a un deterioro psicomotor del paciente. Los problemas convulsivos deben controlarse con medicación anti-epiléptica.



Figura 1 Rostro redondo, frente amplia, hipertelorismo, ojo derecho con megalocórnea, puente nasal amplio, nariz bulbosa, filtrum nasolabial amplio, boca delgada alargada



Figura 2 Frente amplia prominente, oreja grande y protuberante en "taza", puente nasal deprimido, nariz pequeña, mentón en micrognatia y retrognatia

Cuadro I Diagnóstico de certeza del síndrome de Neuhauser

| Criterios mayores | | Puntuación* | Anormalidades | |
|-------------------|--|-------------|---|---|
| Primarios | | 3 puntos | Megalocórnea primaria Hipotonía congénita Retardo mental Atraso psicomotor | |
| Secundarios | | 2 puntos | Oculares Hipoplasia de íris Iridodonesis Deficiencia visual por miopía | Neurológicas Epilepsia y alteraciones convulsivas Incoordinación de movimientos |

*Para un diagnóstico positivo debe haber una puntuación de 12 o mayor

Cuadro II Anomalías craneofaciales del síndrome de Neuhauser

| Área o zona facial | Anomalía o defecto* |
|--------------------|---|
| Craneofrontal | Macrocefalia con rostro redondeado Frente amplia y prominente |
| Periocular | Hipertelorismo ocular Fisuras papebrales grandes descendentes Epicanto interno |
| Nasal | Puente nasal amplio y deprimido Nariz grande y bulbosa Filtro naso-labial grande |
| Malar y auricular | Mejillas plenas Oreja grande sobresaliente Pabellón auricular con forma de "taza" |
| Peribucal | Boca alargada Labio superior delgado Paladar alto y ojival |
| Mandibular | Mandíbula muy pequeña (micrognatia) y en posición posterior (retrognatia) |

*Cada alteración vale un punto en el diagnóstico de este síndrome

Conclusión

Si se utiliza el sistema de valoración de puntaje clínico, los casos probables pueden lograr el diagnóstico de certeza y asegurar un diagnóstico más temprano, ya que no existe una prueba específica para la enfermedad. La intervención médica precoz en la infancia ayuda a prevenir el deterioro clínico y puede evitar complicaciones oculares de glaucoma y catarata, o deterioro neurológico secundario a crisis convulsivas descontroladas, lo que redundaría en mejorar la calidad de vida de los pacientes y su familia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Neuhauser G, Kaveggia EG, France TD, Opitz JM. Syndrome of mental retardation, seizures, hypotonic cerebral palsy and megalocorneae, recessively inherited. *Z Kinderheilkd.* 1975;120:1-18.
2. Raas-Rothschild A, Berkenstadt M, Goodman RM. Megalocornea and mental retardation syndrome. *Am J Med Genet.* 1988;29:221-36.
3. Gutiérrez ABE, Juárez VCI, Orozco CR, Arnaud L, Macías GNM, Barros NP. Neuhauser syndrome: a rare association of megalocornea and mental retardation. Review of the literature and further phenotype delineation. *Genet Couns.* 2013;24:185-91.
4. Verloes A, Journel H, Elmer C, Misson JP, Le Merrer M, Kaplan J, et al. Heterogeneity versus variability in megalocornea-mental retardation (MMR) syndromes: report of new cases and delineation of 4 probable types. *Am J Med Genet.* 1993;46:132-7.
5. Yarar C, Yakut A, Yildirim N, Yildiz B, Basmak H. Neuhauser syndrome and Peters' anomaly. *Clin Dysmorphol.* 2006;15:249-51.
6. Aviña Fierro JA, Hernández Aviña DA. Síndrome de Neuhauser: megalocórnea, retardo mental e hipotonía. *Bol Med Hosp Infan Mex.* 2008;65:135-7.
7. Hall BD, Graham JM, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of Morphology: standar terminology for periorbital region. *Am J med Genet A.* 2009;149A:29-39.
8. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Mueke M, Neri G. Elements of Morphology: standar terminology for the head and face. *Am J med Genet A.* 2009;149A:6-28.
9. Konradsen TR, Zetterström C. A descriptive study of ocular characteristics in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:751-5.
10. Barisic I, Ligutic I. Megalocornea-mental retardation syndrome: report of a new case. *Journal of Medical Genetics.* 1996;33:882-3.