

ORIGINAL BREVE

## Diagnóstico clínico de síndrome de Levy-Hollister familiar

D. Vila Pérez<sup>a,\*</sup>, D. Palanca Arias<sup>a</sup>, E. Gean Molins<sup>b</sup> y A. Palomeque Rico<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Genética, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Recibido el 1 de noviembre de 2012; aceptado el 24 de febrero de 2013  
Disponibile en Internet el 2 de abril de 2013

### PALABRAS CLAVE

Síndrome  
lácrimo-aurículo-  
dento-digital;  
Síndrome de  
Levy-Hollister

### KEYWORDS

Lacrimo-auriculo-  
dento-digital  
syndrome;  
Levy-Hollister  
syndrome

**Resumen** El síndrome lácrimo-aurículo-dento-digital (síndrome LADD o también conocido como síndrome de Levy-Hollister) es un defecto autosómico dominante con expresividad variable. Este síndrome se caracteriza por la asociación de displasias en diversos órganos y sistemas que afectan a las estructuras craneofaciales, incluyendo glándulas lagrimales y salivales, dientes, oído interno y externo y el esqueleto óseo.

Presentamos este síndrome inusual y desconocido (es el primer caso en nuestro estado del que existen solamente cerca de 100 casos descritos, distribuidos en pocas familias) en referencia a un adolescente de 17 años ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por otro motivo y que tras la exploración física se llega a un diagnóstico clínico en toda la rama familiar. © 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Clinical diagnosis of familial Levy-Hollister syndrome

**Abstract** Lacrime-auriculo-dento-digital syndrome (LADD syndrome), also known as Levy-Hollister syndrome, is an autosomal dominant defect with variability on phenotypical expression. This syndrome is characterised by the association of dysplasia in various organs and systems that affect craniofacial structures, including lachrymal and salivary glands, teeth, internal and external ear, and the bone skeleton.

We present this unusual and almost unknown syndrome (the first case in our state, with only about 100 cases described in the world, distributed in a few families) in a teenager of 17 years admitted to PICU for another reason. After the physical examination, a clinical diagnosis was made in the entire family branch.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dvila@hsjdbcn.org](mailto:dvila@hsjdbcn.org) (D. Vila Pérez).

## Introducción

El síndrome lácrimo-aurículo-dento-digital (síndrome LADD), también conocido como síndrome de Levy-Hollister (OMIM 149730), se caracteriza por asociar alteraciones lacrimales (agenesia de conductos lacrimales), auriculares (pabellones de implantación baja y en forma de copa, sordera neurosensorial o de transmisión), dentales (displasias del esmalte, microdontia, hipodoncia) y esqueléticas distales (clinodactilia, sindactilia, ectrodactilia en manos o pies<sup>1-4</sup>).

Se trata de una anomalía genética autosómica dominante con una expresividad variable y en ocasiones casos de novo. Es una entidad poco conocida, pues hasta ahora solo se han descrito pocos casos en la literatura<sup>1-5</sup>.

Dado que este síndrome presenta diferentes niveles de expresión (incluso dentro de una misma rama familiar), con unas alteraciones dismorfológicas características, destacamos la importancia de su diagnóstico clínico.

## Caso clínico

Adolescente de 17 años, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por embolismo grasa secundario a fractura diafisaria de fémur intervenida tras accidente de tráfico. A las 24 h del accidente presentó una disminución del nivel de consciencia, por lo que tuvo que ser intubado y conectado a ventilación mecánica. A la exploración física durante el ingreso destaca también ectrodactilia en extremidades, alteraciones dentarias y auriculares. A los 3 días aparecieron en el tórax y las conjuntivas lesiones petequiales. Se practicaron una tomografía computarizada y una resonancia magnética craneales, que mostraron lesiones frontales hipóxico isquémicas, compatibles con síndrome de embolismo grasa. La evolución fue favorable.

La presencia de varias alteraciones a nivel de extremidades, dientes y pabellones auriculares nos orientó a la presencia de un síndrome con entidad propia por lo que se realizó un estudio clínico dismorfológico.

En ambas manos y pies presentaba ectrodactilia (fig. 1), con uñas estriadas. Mostraba alguna cicatriz de anteriores intervenciones de cirugía ortopédica, aunque con mínimas limitaciones funcionales. Se realizó una serie ósea que no mostró otras alteraciones excepto las derivadas del traumatismo.

Había sido diagnosticado de obstrucción lacrimal congénita y presentaba epifora habitual, sin haber requerido tratamiento. Los pabellones auriculares eran dismórficos con forma de copa y de implantación baja (fig. 2). Intervenido



Figura 1 Ectrodactilia en ambas manos y pies.



Figura 2 Pabellones auriculares, en forma de copa y de implanta.



Figura 3 Alteraciones dentales.

de mastoiditis en una ocasión. Se realizaron potenciales auditivos de tronco cerebral, con resultado normal.

Presentaba alteraciones dentales (fig. 3), cambios de coloración, caries frecuentes, ausencia de algunas piezas dentarias. No presentaba fisura palatina.

Su rendimiento cognitivo global era dentro de la normalidad, sin relatar convulsiones en la infancia. Se descartaron también anomalías cardíacas y renales.

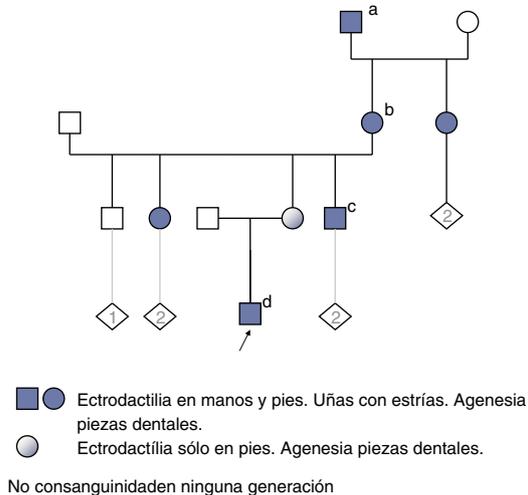
Se realizó estudio en los familiares, entre los que no había consanguinidad. En algunos miembros de la rama familiar materna (fig. 4) había distintos familiares afectados de ectrodactilia, con diversos grados de expresión clínica; además de varios afectados de fisura palatina y labial, agenesia de piezas dentales y alteraciones obstructivas en la vía lacrimal.

El estudio dismorfológico del paciente conjuntamente con la presencia de familiares afectos indicó el síndrome de Levy-Hollister como la entidad clínica más compatible.

## Discusión

El paciente descrito representa un caso de síndrome de Levy-Hollister familiar, con expresividad variable y herencia autosómica dominante dentro de la misma familia. El diagnóstico es clínico y se basa en las alteraciones clínicas compatibles, conjuntamente con la agregación familiar correspondiente.

La frecuencia de este síndrome es desconocida y probablemente infravalorada, pues en muchos casos puede presentar una expresión casi silente. En 1967, Levy comunicó un caso de aplasia del conducto nasolacrimal en un paciente con dientes displásicos y alteraciones en las extremidades inferiores. En 1973, Hollister et al. describieron independientemente una familia con rasgos similares y propusieron



El individuo 'a' presenta ectrodactilia solamente en una mano.  
Los individuos 'b' y 'd' (paciente caso) presentan afectación lacrimal asociada.  
El individuo 'c' presenta además fisura labio-palatina.

**Figura 4** Esquema familiar que muestra familiares afectados.

una herencia autosómica dominante<sup>2,3</sup>. Desde entonces, se han descrito un centenar de casos, tanto esporádicos<sup>6,7</sup> como familiares, todos ellos dando lugar a una herencia autosómica dominante con una expresividad variable.

El síndrome LADD se caracteriza por malformaciones lacrimales, pabellones auriculares de implantación baja y en forma de copa, diversos grados de sordera, agenesia/displasia dental y malformaciones en regiones distales de las extremidades<sup>1-8</sup>.

Las malformaciones lacrimales representan agenesia de los conductos lacrimales que normalmente se manifiestan con epifora<sup>1,6,8</sup>. La ausencia de esta puede orientar a una ausencia de glándula lacrimal unilateral, tal y como se ha descrito en la literatura<sup>8</sup>. La sordera puede ser de transmisión o neurosensorial, debido a malformaciones en el oído medio o interno, y se han descrito casos en los que esta es progresiva, por lo que muchos autores recomiendan exámenes audiométricos sucesivos<sup>6,9,10</sup>.

Además de las alteraciones dentarias, se ha descrito la ausencia de glándulas salivares, que predispone a más lesiones e infecciones dentales, así como la propia displasia o agenesia de las piezas dentales<sup>10</sup>.

Las malformaciones de partes distales de las extremidades suelen corresponder a los miembros superiores con una expresividad variable, pues se han descrito desde la ausencia de radio o la ectrodactilia hasta la clinodactilia del quinto dedo<sup>1,6,8</sup>.

En algunos casos se ha relacionado hipocalcemia, anomalías en las válvulas cardíacas y anomalías renales; en nuestro caso, no se ha evidenciado ninguna de éstas<sup>1-6,8</sup>. Se han descrito algunos casos de convulsiones e incremento del intervalo QT en el electrocardiograma<sup>11</sup>; no obstante, posteriormente se ha evidenciado la ausencia de glándulas paratiroides, con hipoparatiroidismo primario e hipocalcemia, que una vez corregida ha supuesto la normalización de la clínica<sup>12,13</sup>.

La etiología se ha relacionado con mutaciones en los dominios tirosincinasa en los genes que codifican los

receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos 2 y 3 (FGFR2 y FGFR3). También se han descrito mutaciones en el factor de crecimiento 10 de los fibroblastos (FGF10). Existe gran heterogeneidad genética y clínica en los casos descritos<sup>8,14-16</sup>.

Queremos destacar la importancia del diagnóstico clínico-dismorfológico en un paciente ingresado en la UCIP por causas no relacionadas con la afección de base. El estudio posterior permitió llegar a un diagnóstico de síndrome de Levy-Hollister familiar y posteriormente a un asesoramiento dismorfológico familiar por el departamento de genética clínica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Kreutz JM, Hoyme HE. Levy-Hollister syndrome. *Pediatrics*. 1988;82:96-9.
- Levy MJ. Mesoectodermal dysplasia: A new combination of anomalies. *Am J Ophthalmol*. 1967;63:978.
- Hollister DW, Klein SH, De Jager HJ, Lachman RS, Rimoin DL. The lacrimoauriculo-dento-digital syndrome. *J Pediatr*. 1973;83:438-44.
- Hollister DW, Klein SH, De Jager HJ, Lachman RS, Rimoin DL. Lacrimoauriculo-dento-digital (LADD) syndrome. *Birth Defects*. 1974;10:153-66.
- Wiedemann HR, Drescher J. LADD syndrome: Report of new cases and review of clinical spectrum. *Eur J Pediatr*. 1986;144:579-82.
- Inan UU, Yılmaz MD, Demir Y, Degirmenci B, Ermis SS, Ozturk F. Characteristics of lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome: case report of a family and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1307-14.
- McKenna GJ, Burke FM, Mellan K. Case report: Presentation of lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome in a young female patient. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2009;10 Suppl 1:35-9.
- Lehotay M, Kunkel M, Wehrbein H. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. Case report, review of the literature, and clinical spectrum. *J Orofac Orthop*. 2004;65:425-32.
- Lemmerling MM, Vanzielegem BD, Dhooge IJ, Van Cauwenberge PB, Kunnen MF. The lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome: Temporal bone CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:362-4.
- Guvani Y, Rosti RO, Tuna EB, Kayserili H, Aktoren O. Orofacial findings of a family with lacrimo-auriculo-dento digital (LADD) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:e33-44.
- Onrat E, Kaya D, Onrat ST. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome with QT prolongation. *Acta Cardiol*. 2003;58:567-70.
- Ovali F. Inner ear dysplasia in Levy-hollister syndrome. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66:290.
- Ovali F, Bükülmez A, Dogru O, Köken R. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome with QT prolongation. *Acta Cardiol*. 2005;60:219-20.
- Rohmann E, Brunner HG, Kayserili H, Uyguner O, Nürnberg G, Lew ED, et al. Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome. *Nat Genet*. 2006;38:414-7.
- Horn D, Witkowski R. Phenotype and counseling in lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome. *Genet Couns*. 1993;4:305-9.
- Milunsky JM, Zhao G, Maher TA, Colby R, Everman DB. LADD syndrome is caused by FGF10 mutations. *Clin Genet*. 2006;69:349-54.