

## Secuencia disrrafia-exencefalia-anencefalia asociado a brida amniótica, Síndrome de Klinefelter y polihidramnios

Dysraphia-exencephaly-anencephaly sequence associated with amniotic band, Klinefelter syndrome and polyhydramnios

Mardorys Díaz<sup>1</sup>, Adriana Mora<sup>2</sup>, Jennifer Peña<sup>1</sup>, Marianna Meléndez<sup>1</sup>, Milagros Vilorio<sup>1</sup>, Adrian Herrera<sup>1</sup>, Fedor Simón Gómez<sup>1</sup>

### RESUMEN

Los defectos del tubo neural son un grupo heterogéneo y complejo de anomalías del sistema nervioso central que se encuentran entre las anomalías congénitas humanas más frecuentes, sólo superados por los defectos cardiovasculares, excluyendo las alteraciones cromosómicas. Se caracteriza por ser el resultado final de una anomalía progresiva que se inicia con un disrrafismo del neuroporo rostral por un defecto mesenquimal, seguido de una segunda fase de exposición de hemisferios cerebrales bien diferenciados desarrollado fuera del cráneo embrionario concluyendo con una fase de desintegración. Puede presentarse como evento único o asociado a otras malformaciones. Reportamos tres casos de secuencia disrrafia-exencefalia-anencefalia, uno de ellos en presencia de polihidramnios, otro asociado a síndrome de brida amniótica y otro cuyo estudio cromosómico reporta síndrome de Klinefelter, todos con un resultado común, mal pronóstico perinatal.

**Palabras clave:** anencefalia, exencefalia, brida amniótica, síndrome de Klinefelter, polihidramnios, disrrafismo.

### ABSTRACT

Neural tube defects are a complex of central nervous system abnormalities that are among the most common human congenital abnormalities, second only to cardiovascular defects, excluding chromosomal abnormalities and heterogeneous group. It is characterized as the end result of a progressive anomaly that starts with a dysraphism the rostral neuropore by a mesenchymal defect, followed by a second phase exhibit distinct cerebral hemispheres developed beyond the embryonic skull concluding with a phase of disintegration. It can occur as a single event or associated with other malformations. We report three cases of anencephaly-exencephaly-dysraphism sequence, one of them in the presence of polyhydramnios, other associated amniotic band syndrome and other chromosomal study reports Klinefelter syndrome, all with a common result, poor perinatal outcome.

**Key words:** anencephaly, exencephaly, amniotic band, Klinefelter syndrome, polyhydramnios, dysrrafismo.

### INTRODUCCIÓN

En cuanto a los defectos del tubo neural son anomalías del sistema nervioso central complejo que se encuentran entre las anomalías congénitas más frecuentes (1), excluyendo las alteraciones cromosómicas (2-4). Su incidencia se estima entre 1 a 5 por 1000 nacidos vivos, asimismo, esta frecuencia presenta marcadas variaciones geográficas, étnicas y temporales (2,5-6). En Venezuela, la incidencia de los defectos del tubo neural es de 0,5 a 2 por 1000 nacidos vivos (3, 4,5). La anencefalia es la anomalía del sistema nervioso central diagnosticada con más frecuencia en la vida intrauterina. Fue la primera identificada antenatalmente por ultrasonido por Campbell y col (8). Se produce aproximadamente en 1 de cada 1000 nacimientos (9). Estudios epidemiológicos indican etiología multifactorial donde los factores tanto ambientales como genéticos juegan un papel muy importante (10). Entre los ambientales asociados al aumento del riesgo de esta patología están geografía, epidemia, clase socioeconómica, dieta materna, diabetes, obesidad, exposición a drogas (5,7-11)

La anencefalia se caracteriza por ser el resultado final de una anomalía progresiva que se inicia con un disrrafismo del neuroporo rostral por un defecto mesenquimal (Exencefalia) seguido de una segunda fase de exposición de hemisferios cerebrales bien diferenciados desarrollado fuera del cráneo embrionario concluyendo con una fase de desintegración durante el período fetal (8,12), puede asociarse a alteraciones del líquido amniótico como polihidramnios y otras anomalías como aneuploidías y síndrome de brida amniótica.

<sup>1</sup> Unidad de Perinatología. Universidad de Carabobo. Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas". Valencia. Venezuela.

<sup>2</sup> Centro Médico Dumolis. Guacara. Estado Carabobo. Venezuela.

**Autor de Correspondencia:** Mardorys Díaz

**E-mail:** mardorysdiaz@hotmail.com

**Recibido:** 27/05/2016

**Aprobado:** 29/07/2016

El síndrome de brida amniótica (SBA), inicialmente descrito en 1832, es uno de los términos utilizados para describir una amplia variedad de anomalías congénitas asociadas, incluyendo constricción anular de las extremidades, oligodactilia, acrosindactilia, labio leporino, paladar hendido y hemangiomas (13). En forma adicional, también se asocia a formas clínicas más raras, que incluyen la ausencia de miembros, cordón umbilical corto, alteraciones craneofaciales, defectos del tubo neural, defectos craneales, escoliosis y defectos de las paredes corporales como gastroquisis y corazón extra-torácico. Algunas de estas manifestaciones son rara vez vistas al nacer, ya que la mayoría produce abortos espontáneos (14,15)

El síndrome de Klinefelter es una anomalía cromosómica que consiste en la existencia de dos cromosomas X y un cromosoma Y (16). El estudio cromosómico es necesario para el diagnóstico. El cromosoma adicional se origina de la no disyunción durante las divisiones meióticas que ocurren en el desarrollo de las células germinales paterna o materna, o en las divisiones mitóticas durante la vida embrionaria temprana. Las alteraciones a nivel de la meiosis son predominantes, siendo 53% de origen paterno por errores en la meiosis I, 43% de origen materno por errores en la meiosis I o menos frecuentemente en la meiosis II y el restante 3% de origen materno por errores mitóticos psicogénicos tempranos (17,18)

### PRESENTACIÓN DE CASOS

**Caso número 1.** Paciente de 28 años de edad, procedente de Central Tacarigua en el estado Carabobo, de ocupación del hogar, VI gestas, I Aborto IV Para con periodo intergenésico de dos años. Con embarazo de 26 semanas y 3 días por biometría fetal del II trimestre, quien acude a la unidad de perinatología del Hospital materno-infantil "Dr. José María Vargas" para evaluación. Paciente sin antecedentes de malformaciones en familiares, un solo control prenatal para el momento de la evaluación. Se realizan estudios de laboratorio de rutina sin alteraciones. El estudio ecográfico perinatal muestra feto único, cefálico, posición derecha anterior con ausencia de bóveda craneana (fig. 1 y 2) y polihidramnios con un índice de líquido amniótico (ILA) en un percentil superior al 90 ( $P > 95$ ). Y posterior a solicitud de la paciente en vista del mal pronóstico perinatal en consenso medico se decide interrupción del embarazo.



Fig.1. Ausencia de bóveda craneana.



Fig. 2. Recién nacido con ausencia de cráneo.

**Caso número 2.** Se trata de paciente de 21 años, primigesta, procedente de Tocuyito, Municipio Libertador. Entre sus antecedentes familiares de importancia refiere padre con Ca Renal y antecedentes personales de intolerancia a lactosa, virus de papiloma humano serotipo 11 tratado y quiste bilocular de ovario derecho con hallazgos al Doppler con una onda de velocidad de flujo (OVF) de alta resistencia dos meses previos a la gestación.

Se realiza evaluación ecográfica transvaginal evidenciando embarazo intrauterino único de 7 semanas, se solicitan paraclínicos para inicio de control prenatal con resultados dentro los parámetros normales. Se realiza ecografía seis semanas después, reportando embarazo de 13 semanas con acraea y raquisquisis dorsolumbar. Paciente presenta clínica de aborto espontaneo y expulsa dos semanas después, obteniendo producto (fig. 3), estudio citogenético reporto 47 XXY (Síndrome Klinefelter).

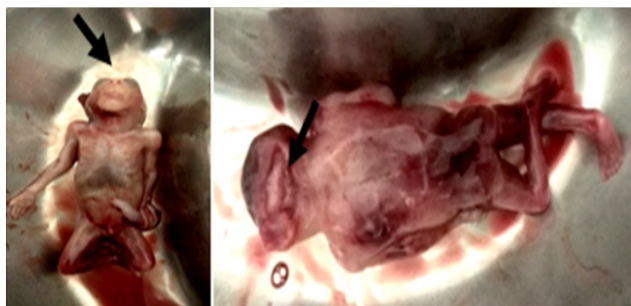


Fig.3. Feto de 15 semanas con exencefalia-anencefalia (flechas negras)

**Caso número 3.** Se trata de paciente de 23 años de edad, primigesta con embarazo simple intrauterino de 20 semanas + 1 día por biometría de huesos largos; a la evaluación ecográfica se evidencia feto vivo, masculino, presentación cefálica dorso izquierdo con actividad cardiaca, peso fetal estimado y talla fetal no se pudieron medir debido a las alteraciones estructurales presentes, además se observa actividad motora presente. En cuanto a la evaluación de las estructuras anatómicas, se observa a nivel de SNC ausencia de calota fetal con tejido encefálico sin protección de bóveda craneal (Fig.4), espina bífida lumbar (Fig.7); siendo el rostro fetal difícil de visualizar logrando evidenciar protrusión de órbitas sin impresión de defecto de línea media (Fig.5). Al examen del tórax se observó corazón

tetracameral desplazado hacia la derecha apreciándose imagen anecoica izquierda que puede corresponder con la presencia del estómago diagnosticando hernia diafragmática de Bochdalek (Fig.8); mientras que a nivel del abdomen hay ausencia de estómago con indemnidad de la pared abdominal anterior; extremidades completas con líquido amniótico normal y perfil hemodinámico Doppler materno fetal dentro de límites normales. Se concluye con embarazo simple de 20 semanas por biometría de huesos largos complicado con secuencia de banda amniótica (Fig.6).



Fig. 4. Ausencia de bóveda craneal, masa encefálica e imagen quística en el tórax.



Fig. 5. Prominencia de las orbitas oculares "cara de girino" (flechas blancas).

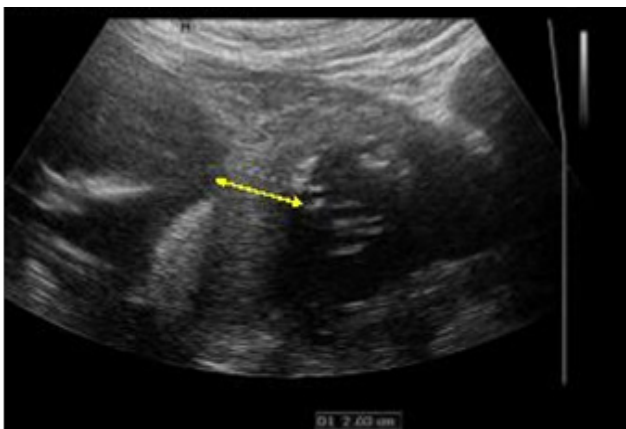


Fig. 6. Brida amniótica Grosor 20mm.

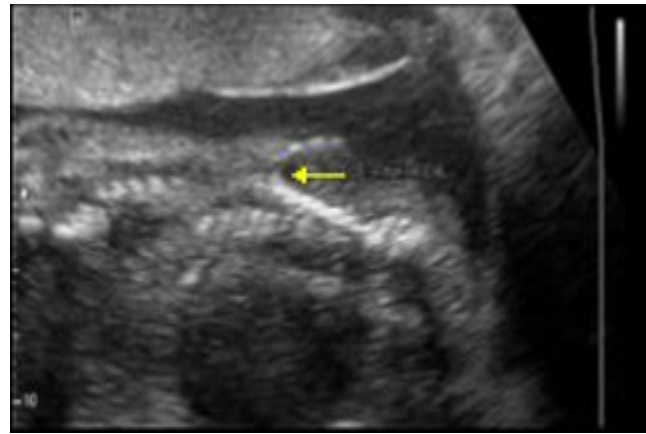


Fig. 7. Disrafia región lumbosacra.



Fig. 8. Corazón tetracameral desplazado hacia la derecha, imagen anecoica izquierda que corresponde con estómago y hernia diafragmática de Bochdalek.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de la secuencia disrafia-exencefalia-anencefalia por su frecuencia y gravedad es un acto de importancia capital en toda unidad de perinatología su diagnóstico precoz ya que permite la canalización del embarazo de forma adecuada, permitiendo el abordaje familiar de forma oportuna con un equipo multidisciplinario (8). Es una entidad que plantea una etiología multifactorial, resultando de la combinación de factores genéticos, nutricionales y ambientales. Por ello se recomienda aporte de ácido fólico de 0.4mg/día antes y después de la concepción en paciente sin antecedentes y en aquellas con antecedentes de estas patologías es de 4mg/día (19). Esta secuencia, constituye una de las asociaciones más graves de las bridas amnióticas, tal como se reporta en uno de los casos presentados, que se relaciona con el publicado por Miranda en 2009(20).

El Síndrome de brida amniótica (SBA) está asociado con tres tipos generales de anomalías: disrupción, deformaciones y malformaciones. La disrupción es la ruptura del tejido normal por cualquier causa. Los hallazgos disruptivos clásicos en las bridas amnióticas son amputaciones y acrosindactilia. Las deformaciones se producen por fuerzas anormales sobre un feto sano. En forma clásica, y en bridas complejas, las



deformaciones pueden producirse por el oligohidramnios, asociados a un fenómeno de presión directa y disminución de los movimientos fetales. Se puede producir escoliosis y alteraciones contráctiles de diferentes articulaciones (21). La alteración en el embarazo temprano produce malformaciones, o desarrollo anormal, de un órgano. Las malformaciones clásicas asociadas al SBA incluyen defectos de las paredes corporales, anomalías de órganos y anomalías craneofaciales (22,23). En una serie de casos, los anillos de constricción se asociaron con labio leporino (con o sin paladar hendido), atresia anal, y defectos de septo ventricular (24). Si estas anomalías faciales y orgánicas son malformaciones propias más que disrupciones, ese estudio demostró que las malformaciones están asociadas con SBA o que esta tiene más de una etiología.

El fenotipo clásico del SBA incluye la afección de múltiples extremidades en diferentes grados y una variedad de anomalías en cada paciente. Las tres anomalías más comunes incluyen amputación de dedos o miembros, anillos de constricción y acrosindactilia. Hallazgos adicionales pueden ser pie equino y, menos comúnmente, escoliosis. Aún más raras son las anomalías craneofaciales, como labio leporino o paladar hendido, anomalías de órganos internos y disrrafismo como en uno de los casos presentados (25,26). Han sido considerados manifestaciones severas del SBA sobre la base que los defectos representan una ruptura temprana del saco amniótico (27).

Las anomalías observadas asociadas el SBA no siguen los planos embriológicos comunes de fusión y su presentación es impredecible. Por ejemplo, las hendiduras craneofaciales en el SBA son generalmente asimétricas y bizarras, en contraste con la presentación típica de meningoencefalocelos que se producen del cierre anormal del tubo neural (28). Debido a que estos defectos no permiten los planos de fusión típica, no pueden ser representativos de malformaciones y, en cambio, pueden representar la etiología disruptiva que sería compatible con el espectro etiológico de otros hallazgos del SBA. (29)

En cuanto al síndrome Klinefelter (SK), no hay hallazgos ecográficos ni marcadores bioquímicos que lo caractericen, en consecuencia, al disminuir la indicación de pesquisa de cromosopatías mediante el estudio del cariotipo, podría disminuir con el tiempo el número de diagnósticos prenatales del SK (30). En el síndrome de Klinefelter se han descrito con mayor frecuencia anomalías craneofaciales como microcefalia discreta, hipertelorismo ocular, miopía, estrabismo, oblicuidad mongoloide discreta de las hendiduras palpebrales, epicanto y cuello corto. Alrededor de 5 % de los pacientes presentan hendidura palatina (30). Sin embargo, no se describen casos de este síndrome asociado con la secuencia disrrafismo-exencefalia-anencefalia como el presentado en el presente artículo.

Se enfatiza en la importancia de identificar las manifestaciones clínicas típicas de estas polisomías de cromosomas sexuales e indicar estudio cromosómico para su confirmación, con vistas a realizar un diagnóstico precoz, brindar el adecuado asesoramiento genético a los padres y la oportuna evaluación integral y multidisciplinaria de estos pacientes con fines preventivos (30,31).

## REFERENCIAS

1. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006; 46:55-67.
2. Birnbacher R, Agnes M, Messerschmidt AM, Pollak AP. Diagnosis and prevention of neural tube defects. *Curr Opin Urol*. 2002; 12:461-464.
3. Pineda L, Navarro G, Del Villar A. Defectos del tubo neural en el Hospital Pedro García Clara, Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin*. 1993;34:41-52.
4. Moreno H, Valera V, Socorro L, Bracho A, Herrera M, Rodríguez Z, et al. Programa preventivo de defectos de nacimiento: incidencia de anencefalia en Maracaibo, Venezuela: período 1993-96. *Invest Clin*. 1996;37:271-278
5. Ahrens K, Yazdy M, Mitchell A. Folic Acid Intake and Spina Bifida in the Era of Dietary folic acid fortification *Epidemiology* 2011; 22-24
6. Zhang Z, Chang H, Li Y, Zhang T, Zon J, Zheng X and Wu J, Potential regulators involved in human anencephaly. *The international Journal of Cell Biology* 2010; 42, 376-374
7. Suarez F, Ordoñez A, Zanantel E. Defectos del tubo neural y Acido fólico: Patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. Revisión literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2010;61(1),49-60.
8. Sosa A Ultrasonografía y Clínica Embrio Fetal. *Ciemopatías del Sistema Nervioso Central* 2009; 180-192.
9. Organización Mundial de la Salud .World Atlas of Birth defects. En línea URL disponible en [http// www.who.int/ home pag/ index.es](http://www.who.int/home pag/index.es) Mayo 2012
10. Barber RC, Lammer EJ, Shaw GM. The role of folate transport and metabolism in neural tube defect risk *mol genet metab* 2009; 66.
11. O' Rahilly y Muller F. *Embriología y Teratología humana España Masson* 2008.
12. Sadler,T.W. Langman, *EmbriologiaMedica* (11ª ed) España: LippincotWilliams& Wilkins 2010
13. Kim JB, Berry MG, Watson JS. Abdominal constriction band: A rare location for amniotic band syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60:1241-1243.
14. Charrow J. Missing fingers and toes. Amnion rupture sequence. *Pediatr Ann* 2007 36:269-70.
15. Purandare SM, Ernst L, Medne L, Huff D, Zackai EH. Developmental anomalies with features of disorganization (Ds) and amniotic band sequence (ABS): A report of four cases. *Am J Med Genet A* 2009; 149A:1740-1748.
16. Bojesen, A, Juul S. Gravholt C.H. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88; 622-626, 2003.

17. Thomas, N.S.; Hassold, T.J. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* , 2003; 9: 309-317.
18. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M. y col. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364: 273-283, 2004
19. Bonilla F, Machado E. Ultrasonidos 3D y 4 D en Obstetricia, Editorial Panamericana Acrania Exencefalia Anencefalia. Buenos Aires- Madrid 2010; Pag 127-129
20. Miranda C, Aguirre A, Morán M, y Ávila R. Recién nacido con bridas amnióticas en región cráneo facial". A propósito de un caso. *Rev. "Medicina"* Vol. 2009;15 (3):227-231.
21. Miller ME, Graham JM Jr, HigginbottomMC,Smith DW. Compression-related defects from early amnion rupture: evidence for mechanical teratogénesis. *J Pediatr* 1981; 98:292-297.
22. Graham JM Jr, Higginbottom MC, Smith DW. Preaxial polydactyly of the foot associated with early amnion rupture: evidence for mechanical teratogénesis. *J Pediatr* 1981 98:943-945.
23. Askins G, Ger E. Congenital constriction band syndrome.*J Pediatr Orthop* 1988; 8:461-466.
24. Kaplan CG. Fetal and maternal vascular lesions. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24:14-22.
25. Robin NH, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans. *Am J Med Genet* 2001; 101:334-338.
26. Inubashiri E, Hanaoka U, Kanenishi K, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T. 3D and 4D sonographic imaging of amniotic band syndrome in early pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2008; 36:573-5.
27. Chandran S, Lim MK, Yu VY. Fetal acalvaria with amniotic band syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000 82:F11-13.
28. Aszpis S, Gottlieb S, Knoblovits P, Pacenza N, Pasqualini Titania, Rey R, Stewart Usher J. Síndrome de Klinefelter: Viejos y nuevos conceptos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2006; 43: 2-3
29. Juan Aparicio Rodríguez. Variabilidad genética en los síndromes cráneo faciales en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo* ISSN 2007:10-11
30. Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP y col. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30: 167-172, 1991
31. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999; 80:192-195, 1999.