

Espectro oculoauriculovertebral y malformaciones cerebrales en un neonato de madre diabética. Comunicación de un caso

Hugo Kerckoff Villanueva,* Beatriz Retamoza,** Armando Bautista***

RESUMEN

El síndrome de Goldenhar, también conocido como *espectro oculoauriculovertebral*, es un padecimiento muy raro, cuya causa es aún desconocida. Ocurre en 1 de cada 50,000 nacimientos y se distingue por alteraciones del primer y segundo arcos branquiales, con grados variables de hipoplasia hemifacial. Se comunica el caso clínico de una mujer de 39 años de edad con IMC de 33, antecedentes patológicos de familiares fallecidos debido a complicaciones de la diabetes mellitus y dos pérdidas fetales de causa desconocida. El primer contacto con la paciente fue a las 24 semanas de embarazo. Los hallazgos ultrasonográficos de segundo nivel fueron: feto con hidrocefalia obstructiva triventricular, simétrica con macrocráneo y encefalocele occipital. La paciente se diagnosticó con diabetes gestacional, pues su concentración de glucemia capilar era de 197 a 338 mg/dL. Se programó para cesárea y se obtuvo un recién nacido de 2,050 g, talla de 45 cm; perímetro cefálico de 38 cm; Apgar de 6/7 y Capurro de 33 semanas de gestación. La obesidad y diabetes tipo 2 son causas conocidas de malformaciones fetales provocadas por resistencia a la insulina. La hiperglucemia de la madre origina estrés oxidativo en las células del embrión, se altera la vía del gen Pax3 y ocasiona diversas cromosomopatías y malformaciones, de las cuales las alteraciones del tubo neural son las causantes de mayor mortalidad perinatal. El conjunto de alteraciones, en el feto de este estudio, llevaron a establecer el diagnóstico de síndrome de Goldenhar: coloboma palpebral, asimetría facial, alteración del pabellón auricular, hemivértebras altas, microftalmia.

Palabras clave: embriopatía diabética, síndrome de Goldenhar, obesidad, diabetes pregestacional.

ABSTRACT

Goldenhar syndrome, also known as oculo-auriculo-vertebral syndrome, is a rare illness with unknown etiology. It happens in 1 of 50,000 newborns and is characterized by first and second brachial arch changes, with variable grades of hemifacial hypoplasia. We report a clinical case of a 39 years-old woman with a BMI of 33, family history of diabetes mellitus decease, and two fetal losses with unknown etiology. We first met patient at 24 gestational weeks. Second level ultrasound findings were: fetus with tri-ventricular obstructive hydrocephalia, symmetrical macrocranium, and occipital encephalocele. As her capilar glycaemia level was 197 to 338 mg/dL, diagnosis was gestational diabetes. Patient was scheduled to cesarian section and we obtain a newborn with: 2,050 g of weight, 45 cm of height, 38 cm of cephalic diameter, 6/7 Apgar score, and 33 gestational weeks (Capurro). Obesity and 2-type diabetes are well-known fetal malformation etiologies, due to insulin resistance. Maternal hyperglycemia causes oxidative stress in embryo cells, it changes Pax3 gene path, and causes several chromosomopaties and malformations; main perinatal mortality etiology, among them, are neural tube alterations. All together enable to establish this Goldenhar diagnosis: palpebral coloboma, facial asymmetry, external ear, upper hemivertebra, and microphthalmia.

Key words: diabetic embryopathy, Goldenhar syndrome, obesity, pre-gestational diabetes.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Goldenhar, connu aussi comme spectre oculo-auriculo-vertébral, est une souffrance très rare, dont la cause est encore inconnue. Il apparaît dans 1 sur 50.000 naissances et il se distingue par des altérations des premier et deuxième arcs branchiaux, avec degrés variables d'hypoplasie hémifaciale. On rapport le cas clinique d'une femme de 39 ans avec IMC de 33, antécédents pathologiques de familiers morts, diabète mellite et deux pertes fœtales à cause inconnue. Le premier contact avec la patiente a été dans la semaine 24 de la grossesse. Les découvertes de l'ultrason de deuxième niveau ont été: fœtus avec hydrocéphalie obstructive triventriculaire, symétrique avec macro crâne et encéphalocèle occipitale. La patiente a été diagnostiquée avec diabète gestationnel, car sa concentration de glycémie capillaire était de 197 à 338 mg/dl. On a programmé césarienne et on a obtenu un nouveau-né de 2,050 g, taille de 45 cm; périmètre du céphalique de 38 cm ; Apgar de 6/7 et Capurro de 33 semaines de gestation. L'obésité et le diabète de type 2 sont des causes connues de malformations fœtales provoquées par résistance à l'insuline. L'hyperglycémie de la mère est à l'origine du stress oxydatif dans les cellules de l'embryon, altère la voie du gène Pax3 et provoque diverses chromosomopathies et malformations, parmi lesquelles les altérations du tube neural sont les causes d'une mortalité périnatale majeure. L'ensemble des altérations, dans le fœtus

de cette étude, a conduit à établir le diagnostic du syndrome de Goldenhar: colobome palpébral, asymétrie faciale, altération du pavillon auriculaire, hémivertèbres hautes, microphthalmie.

Mots-clés: embryopathie diabétique, syndrome de Goldenhar, obésité, diabète pré-gestationnel.

RESUMO

A síndrome de Goldenhar, também conhecida como espectro oculoauriculovertebral, é um padecimento raro, cuja causa é ainda desconhecida. Ocorre em 1 de cada 50.000 nascimentos e se distingue por alterações de primeiro e segundo arcos branquiais, com graus variáveis de hipoplasia hemifacial. Comunica-se o caso clínico de uma mulher de 39 anos de idade com IMC de 33, antecedentes patológicos de familiares falecidos de diabetes mellitus e duas perdas fetais de causa desconhecida. O primeiro contato com a paciente foi na 24ª semana de gestação. Os exames ultra-sonográficos de segundo nível foram: feto com hidrocefalia obstrutiva triventricular, simétrica com macrocêfalo e encefalocele occipital. A paciente foi diagnosticada com diabetes gestacional, pois sua concentração de glicemia capilar era de 197 a 338 mg/dL. Foi programada uma cesárea e nasceu uma criança de 2,050 g, e 45 cm; perímetro cefálico de 38 cm; Apgar de 6/7 e Capurro de 33 semanas de gestação. A obesidade e a diabetes tipo 2 são causas conhecidas de malformações fetais provocadas por resistência a insulina. A hiperglicemia da mãe origina estresse oxidativo nas células do embrião, e é alterada a via do gen Pax3 e ocasiona diversas cromossomopatias e malformações, das quais as alterações do tubo neural são os causadores de maior mortalidade perinatal. O conjunto de alterações no feto deste estudo levaram a estabelecer o diagnóstico da síndrome de Goldenhar: coloboma palpebral, assimetria facial, alteração do pavilhão auricular, hemivértebras altas, microftalmia.

Palavras-chave: Embriopatia diabética, síndrome de Goldenhar, obesidade, diabetes pré-gestacional.

La diabetes pregestacional es un factor de riesgo, conocido desde hace tiempo, para malformaciones congénitas en neonatos de madres con este padecimiento, cuyo control glucémico deficiente es el factor pronóstico más importante. La embriogénesis del tubo neural es altamente susceptible al estrés oxidativo, lo que produce elevadas concentraciones de glucosa durante las primeras semanas de gestación.

Las principales anomalías en estos pacientes son: holoprosencefalia y estenosis del acueducto de Silvio, mielosquisis y diastematomelia medular.

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años de edad, con antecedentes de 12 embarazos (nueve partos y dos abortos). Como antecedentes

familiares de importancia refirió, madre con diabetes mellitus fallecida por la misma causa. La paciente no acudió a todas sus consultas programadas en el centro de salud correspondiente, debido a la localización y por no contar con los recursos económicos para trasladarse a la unidad hospitalaria con frecuencia.

En la actualidad tiene ocho hijos: cuatro varones y cuatro mujeres vivos, dos abortos, un hijo fallecido por alteraciones cardíacas y el feto del embarazo actual. Este último con diagnóstico de hidrocefalia por ultrasonido de primer nivel a las 24.5 semanas de gestación. El reporte ultrasonográfico de segundo nivel, a las 31 semanas de gestación, mostró ventriculomegalia triventricular simétrica. Se observó el *cavum* del *septum pellucidum*. No se observó adecuadamente el cuerpo calloso. Se observó pérdida de continuidad parietoccipital, perfil fetal con retrognatía, pie derecho en varo, dedos completos. Polihidramnios leve (índice de líquido amniótico de 25 cm). La valoración ultrasonográfica resultó difícil por la posición fetal, obesidad de la paciente y el polihidramnios.

Se indicó iniciar esquema de maduración pulmonar. Durante su estancia hospitalaria, la paciente tuvo cifras altas en las pruebas de dextrostix, desde 197 hasta 338 mg/dL (figuras 1 y 2).

Después de ocho días de hospitalización se realizó la operación cesárea debido al macrocêfalo. Los hallazgos fueron: recién nacido masculino de 2,050 g, talla de 45 cm; perímetro cefálico de 38, torácico de 28 y abdominal de 25 cm. Se otorgó 6/7 de Apgar y edad gestacional por Capurro de 33 semanas (figura 3 A a D).

* Jefe de Medicina Maternofetal.

** Estudiante preinterna, Universidad de Guanajuato.

*** Jefe de Neonatología.

Hospital Materno-Infantil de León, Guanajuato.

Correspondencia: Dr. Hugo Kerckoff Villanueva. Avenida de la Juventud, núm. 116, colonia Jol-gua-ber. CP 37353, León, Guanajuato, México.

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Kerchoff VH, Retamoza B, Bautista A. Espectro oculoauriculovertebral y malformaciones cerebrales en un neonato de madre diabética. Comunicación de un caso. Ginecol Obstet Mex 2008;76(11):691-4.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

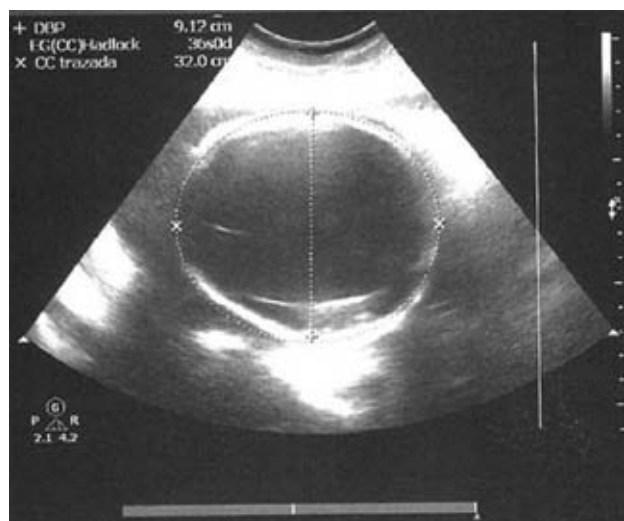


Figura 1. Corte alto del cráneo fetal (9.12 cm de diámetro biparietal). Se observa la compresión del parénquima cerebral. Apenas puede verse la línea media hacia el polo frontal.



Figura 2. Tercer ventrículo (3). Dilatación importante de los ventrículos laterales y la cisterna magna.

En la exploración posterior se observó ausencia de la unión parietoccipital derecha y protrusión de posible contenido encefálico por la misma vía. Se solicitaron estudios de tomografía simple de cráneo, y rayos X de cráneo y columna cervical. En las radiografías fue difícil valorar el probable encefalocele; sin embargo, se observaron hemivértebras torácicas altas e hipoplasia asimétrica de ambos maxilares. La tomografía mostró hidrocefalia importante, que desplazaba el parénquima cerebral a la periferia, con datos de licuefacción. El tallo cerebral estaba íntegro, lo que explicó la supervivencia del neonato, ya que conserva-



Figura 3. Asimetría facial con retrognatía (A), hidrocefalia con probable encefalocele (B), hendiduras palpebrales (C) y alteración en los pabellones auriculares (D).

ba sus funciones básicas. Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales evolucionó satisfactoriamente: hemodinámicamente estable, sin desequilibrio hidroelectrolítico ni ácido-base. Decidió enviarse a terapia intermedia. Después de varias semanas perdió ambas córneas a consecuencia de alteraciones palpebrales; la hidrocefalia fue irremisible y las punciones lumbares dejaron de realizarse. El paciente fue dado de alta con su familia sin mayor tratamiento (figura 4 A y B).



Figura 4. Radiografía simple con hemivértebras cervicales (A). Tomografía simple de cráneo: se observa la línea media desplazada por la hidrocefalia grave y pérdida de la continuidad en la zona parietoccipital derecha (B).

DISCUSIÓN

Las alteraciones del sistema nervioso central se han relacionado con algunas enfermedades maternas, como

diabetes mellitus y obesidad, ya que su vía común es la resistencia a la insulina e hiperglucemia. Se ha observado que las madres con IMC mayor de 30 tienen riesgo elevado 13 veces más alto para tener un neonato con hidrocefalia vs 1.3 a 3.3 veces más que en la población sana para holoprocencefalia, 2.0 a 5.2 para anencefalia y ambos riesgos se duplican cuando el IMC llega a ser igual o mayor de 40. La hidrocefalia congénita ocurre en 1 de cada 1,000 neonatos, de los cuales la estenosis del acueducto de Silvio es la causante en 20% de los casos; entre estos, cerca de 24 a 86% superviven con desarrollo intelectual normal. Los defectos en la embriogénesis ocurren por defectos en el factor de transcripción Pax3, cuya activación coincide con la formación del tubo neural. El aumento del transporte glucémico eleva el estrés oxidativo y reduce la depuración de radicales libres. Los mecanismos implicados se relacionan con elevación intermitente de glucosa y sustratos circulantes, como cuerpos cetónicos (beta hidroxibutirato 2.5 más alto), aminoácidos de cadena ramificada e inhibidores de somatostatina.

La paciente de este estudio tuvo control prenatal y glucémico deficiente. Acudió a servicio médico hasta las 31 semanas de embarazo, por lo que fue difícil establecer su tratamiento. La interrupción del embarazo se realizó por indicación fetal (macrocráneo). En las pacientes con sospecha de diabetes deben solicitarse estudios de hemoglobina glucosilada desde el primer trimestre del embarazo, ya que las concentraciones de HbA1c mayores de 7% se relacionan con malformaciones fetales en 22% de los casos después de la séptima semana de gestación. Esta enfermedad pudo ser la causa por la que el feto estuvo expuesto a factores teratogénicos que condicionaron malformaciones múltiples.

En 1881 Carl Ferdinand Von Arlt fue el primero en describir estas malformaciones; sin embargo, en 1951, Goldenhar describió la asociación completa del síndrome que lleva su nombre y en 1963 Gorlin acuñó el término *displasia oculoauriculovertebral*. Como parte del diagnóstico diferencial de estenosis del acueducto, el síndrome de Goldenhar-Gorlin es una de las variantes más raras; se distingue por alteraciones faciales, oculares, auriculares y vertebrales, además de elevada incidencia de hidrocefalia, secundaria a estenosis del acueducto, distinguida por hemorragias intraventriculares de origen desconocido. La expresión del espectro oculoauriculovertebral se considera, entonces, la variante más grave y rara. Los pacientes

con esta anomalía tienen microsomía hemifacial con micrognatia, alteraciones en la migración del helix y antihelix auricular, hipoplasia mandibular, hemivértebras cervicales, torácicas o lumbares, colobomas palpebrales, entre otras malformaciones, asociadas con defectos cerebrales, entre los cuales la estenosis del acueducto de Silvio es una variante rara de los casos descritos en la bibliografía.

Es importante resaltar y crear conciencia en el control oportuno de las alteraciones glucémicas desde el primer trimestre del embarazo. Actualmente, el tamiz se realiza después del segundo trimestre y, a pesar que está indicado desde la primera consulta en pacientes con alto riesgo, muchas veces se olvida que la población mexicana es, *per se*, parte de este grupo. Un buen control prenatal debe incluir tamizaje ultrasonográfico desde el primer trimestre y ultrasonido morfológico, con la finalidad de integrar la valoración fetal completa y establecer el pronóstico y tratamiento adecuados, sobre todo cuando se enfrente a un padecimiento fetal en que deba realizarse la intervención adecuada, dar consejo genético y de riesgos de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson J, Waller K, Canfield M, Shaw GM, et al. Maternal obesity, gestational diabetes and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005;16(1):87-92.
2. Insker M, Fahey T, Donnan P, Leese G, et al. Poor glycosylated haemoglobin control and adverse pregnancy outcome in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006;6:30.
3. Levitsky D, Mack L, Nyberg D, Shurtleff DB, et al. Fetal acueductal stenosis. Diagnosed sonographically: how grave is the prognosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:725-30.
4. Stewart ER. Malformaciones cráneo-faciales: consideraciones clínicas y genéricas. *Clin Pediatr Norteamérica* 1978;3:487-505.
5. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins J. Prenatal fetal diagnosis of congenital anomalies. 2nd ed. East Norwalk CT: Appleton and Lange, 2002;pp:24-27.
6. Nyberg DA, McGahan PJ, Proterius HD, Pilu G. Diagnostic imaging of fetal anomalies. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003;pp:152-4.
7. Gratacós E, Gómez R, Nicolaides K, Romero R, Cabero L. Medicina Fetal. 1^a ed. Madrid: Panamericana, 2007;pp:503-23.
8. Schrandt-Stumpel CT, de Die-Smulders CE, Hennekam RC, Fryns JP, et al. Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies. *J Med Genet* 1992;29:326-31.
9. Mellor DH, Richardson JE, Douglas DM. Goldenhar's syndrome. *Arch Dis Child* 1973;48:537-41.