



## Diagnóstico prenatal de síndrome de Meckel-Gruber. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Audifred-Salomón J<sup>1</sup>, Barrita-Domínguez IJ<sup>2</sup>, Ortiz de Zárate-Alarcón G<sup>3</sup>, Sánchez-Hernández H<sup>4</sup>, Camacho-Cervantes A<sup>4</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** el síndrome de Meckel-Gruber es una ciliopatía, una enfermedad autosómica recesiva mortal que puede afectar a pacientes de cualquier raza y etnia. Se caracteriza por anomalías en el sistema nervioso central que resultan en retraso mental, displasia quística renal bilateral y malformaciones en las manos y pies. Hasta la fecha sólo se han reportado en la bibliografía mundial alrededor de 200 casos. Su índice de recurrencia es de 25% y el método más confiable para el diagnóstico es la ultrasonografía prenatal. La mortalidad es de 100% y, en vista de los altos índices de recurrencia, los embarazos subsecuentes deben investigarse minuciosamente junto con la consejería genética correspondiente.

**CASO CLÍNICO:** paciente de 15 años de edad, con embarazo de 30.2 semanas, con antecedentes perinatales: madre adolescente, embarazada por violación por consanguíneo (abuelo), sin control prenatal previo. A su ingreso se le realizó ultrasonido de alta definición en el que se encontró un feto de 26.2 semanas por fotometría promedio (por fotometría discordante: circunferencia cefálica de 187.5 mm para 21.0 semanas de gestación -3 desviaciones estándar). El cráneo carecía de la forma de la calota. La línea media se observó sinuosa. No se evidenciaron los tálamos, *cavum* del septo *pellucidum* ni el cerebelo. El saco estaba herniado en la región occipital (encefalocele). La maduración cervical se inició con prostaglandinas durante 24 horas. Para la conducción del trabajo de parto se administraron oxitócicos; nació un mortinato femenino de 1,516 g. Si bien los familiares autorizaron la autopsia ésta no se efectuó por tratarse de un caso médico-legal y solo se obtuvo la valoración por el médico genetista.

**CONCLUSIÓN:** el síndrome de Meckel-Gruber es una alteración excepcional, casi siempre en casos de consanguinidad. La mortalidad es de 100% y se requiere la interrupción del embarazo en etapas tempranas y consejo genético posterior a los padres.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de Meckel-Gruber, encefalocele, enfermedades poliquísticas del riñón.

<sup>1</sup> Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica de Diagnóstico Prenatal.

<sup>3</sup> Jefa del servicio de Genética.

<sup>4</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, México DF

Recibido: abril 2015

Aceptado: octubre 2015

### Correspondencia

Dra. Juliana Barrita Domínguez

Congreso 113- 403 B

14090 México DF

juliana.badi@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Audifred-Salomón J, Barrita-Domínguez IJ, Ortiz de Zárate-Alarcón G, Sánchez-Hernández H, Camacho-Cervantes A. Diagnóstico prenatal de síndrome de Meckel-Gruber. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex. 2016 feb;84(2):105-111.

Ginecol Obstet Mex. 2016 feb;84(2):105-111.

## Prenatal diagnosis of Meckel-Gruber syndrome. Case report and literature review.

Audifred-Salomón J<sup>1</sup>, Barrita-Domínguez IJ<sup>2</sup>, Ortiz de Zarate-Alarcón G<sup>3</sup>, Sánchez-Hernández H<sup>4</sup>, Camacho-Cervantes A<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Meckel-Gruber syndrome is a ciliopathy, a lethal autosomal recessive disorder that occurs in all races and ethnicities; it is characterized by central nervous system abnormalities, resulting in mental retardation, bilateral renal cystic dysplasia and malformations of hands and feet. To date there have been only about 200 cases reported worldwide. It is a disease with a recurrence rate of 25% whose most reliable method for diagnosis is prenatal ultrasound. The mortality rate is 100% and in view of the high index of recurrence, subsequent pregnancies should be investigated appropriately with genetic counseling.

**CLINIC CASE:** We present the case of a 15 years-old mother with 30.2 weeks pregnancy resulting from rape by consanguinity (grandfather), without prenatal care. On admission HD ultrasound study is performed finding fetus fetometria average 26.2 weeks (for discordant fetometria head circumference 187.5 mm to 21.0 weeks gestation -3DE-) lost in the skull shape of the shell line is observed winding mean; not cut down, cavum septum pellucidum or herniated sac cerebellum and occipital level (encephalocele) are evident. It starts cervical ripening with prostaglandins for 24 hours to conduct further labor with oxytocic and delivery care where a fetus death, female, 1516 g is obtained. Fetal autopsy family is authorized; however, it not has done because it is legal and only medical geneticist obtains medical case assessment.

**CONCLUSIONS:** The Meckel-Gruber syndrome is a very rare condition that occurs in cases of consanguinity occasions. Mortality occurs in 100% of cases, so you should talk to parents and explain the best maternal prognosis, with abortion in the early stages and subsequent genetic counseling.

**KEYWORDS:** Meckel-Gruber syndrome; Encephalocele; Polycystic kidney diseases

<sup>1</sup> Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica de Diagnóstico Prenatal.

<sup>3</sup> Jefa del servicio de Genética.

<sup>4</sup> Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.  
Hospital General Dr. Manuel Gea González, México DF

### Correspondence

Dra. Juliana Barrita Domínguez  
Congreso 113- 403 B  
14090 México DF  
juliana.badi@gmail.com

### ANTECEDENTES

El síndrome de Meckel-Gruber, también conocido como disencefalia esplacnoquística,<sup>1</sup> es una ciliopatía, un desorden autosómico recesivo

mortal, que puede afectar a individuos de todas las razas y etnias.<sup>1-3</sup> Se caracteriza por anomalías en el sistema nervioso central que provocan retraso mental, displasia quística renal bilateral y malformaciones en manos y pies.<sup>4-6</sup>



El síndrome fue descrito en 1822 por Johan Friedrich Meckel, quien reportó un par de hermanos con meningocele occipital, riñones poliquísticos, polidactilia, microcefalia y paladar hendido. Posteriormente, en 1934 George B. Gruber<sup>2,3,5,7,8</sup> acuñó el término dicencefalia esplacnoquística. En 1969 Opitz y Howe propusieron el nombre de síndrome de Meckel-Gruber.<sup>3,5,7,8</sup> Hasta la fecha se han reportado 200 casos, cuya incidencia mundial es de 1 en 9,000,<sup>1-3</sup> la más alta registrada en la población Guajarati, en la India.<sup>3,7</sup> Es una enfermedad con índice de recurrencia de 25%.<sup>1</sup> Afecta a individuos de uno y otro género, y la consanguinidad es un factor importante relacionado con la base genética de la enfermedad, quizá causada por alguna falla en la inducción mesodérmica.<sup>1-3</sup>

El diagnóstico definitivo se establece con la detección de dos o tres anomalías mayores:<sup>1-3,7,8</sup>

- Riñón poliquístico o displasia quística renal (es el rasgo más frecuente del síndrome, los riñones pueden aumentar 10 a 20 veces su tamaño normal).
- Encefalocele occipital y otras alteraciones del sistema nervioso central (malformación de Dandy-Walker, agenesia del cuerpo caloso, microcefalia y disgenesia prosencefálica).<sup>8</sup>
- Polidactilia postaxial (esta característica es la más variable de las tres manifestaciones mayores del síndrome; cuando aparece afecta las cuatro extremidades).

La mortalidad es de 100% y la mayoría de los recién nacidos son óbitos o fallecen después de algunas horas, incluso días.<sup>1-3,5</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de 15 años de edad, con embarazo de 30.2 semanas de gestación por ecografía del tercer trimestre (30 semanas de gestación), derivado

de probable violación por un familiar directo (abuelo), a decir de la paciente. Fue enviada a la clínica de diagnóstico prenatal del Hospital General Dr. Manuel Gea González, por hallazgos ultrasonográficos fetales de microcefalia y alteraciones en la arquitectura endocraneal asociada con quiste en la fosa posterior y disminución de líquido amniótico.

El estudio ultrasonográfico de alta definición se encontró un feto de 26.2 semanas por fetometría promedio (fetometría discordante: circunferencia cefálica de 187.5 mm para 21.0 semanas de gestación -3 desviaciones estándar). El cráneo carecía de la forma de la calota; la línea media se observó sinuosa; no se evidenciaron los tálamos, *cavum* del *septum pellucidum*, ni el cerebelo; el saco estaba herniado en la región occipital. (Figura 1) El tórax se observó con adecuada ecogenicidad, el corazón con cuatro cámaras cardíacas, tabique interventricular íntegro, concordancia auriculoventricular (Figura 2); no se detectaron conductos de salida por anhidramnios. El abdomen con hígado de ecogenicidad normal, sin evidencia de cámara gástrica. Los riñones estaban aumentados de tamaño (riñón derecho de 58 mm), ambos hiperecogénicos, sin diferenciación corticomedular y con múltiples



Figura 1. Encefalocele occipital.



**Figura 2.** Cuatro cámaras cardíacas.

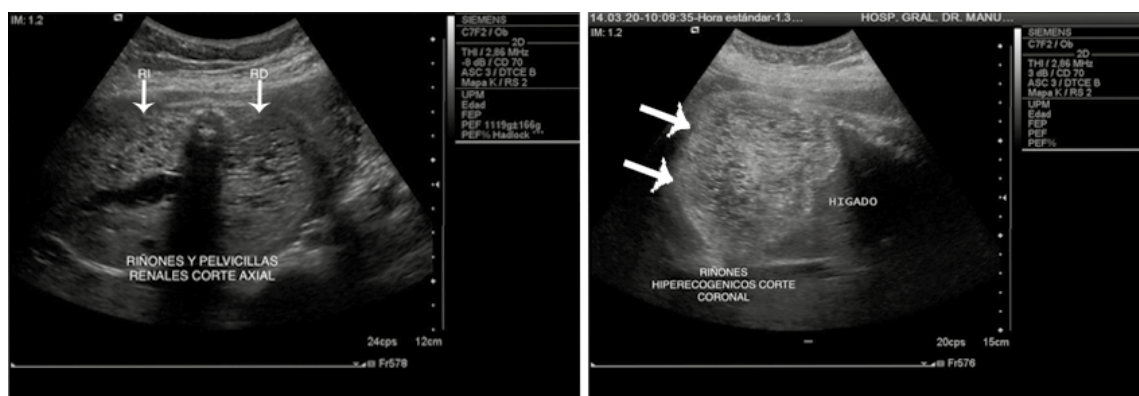
microquistes (Figura 3). Tampoco se observó la vejiga, ni fue posible el conteo de los dedos de las manos y pies, debido a la nula cantidad de líquido amniótico.

La fetometría promedio fue discordante con todos los segmentos medidos. Debido a las alteraciones craneales, microcefalia y encefalocele fue imposible determinar el promedio de edad gestacional; sin embargo, por medición de la longitud femoral se consideró de 28.1 semanas.

Los hallazgos ultrasonográficos reportaron: feto vivo, con frecuencia cardíaca de 141 latidos, cefálico, en anhidramnios, placenta fúndica posterior grado 2. La primera posibilidad diagnóstica fue síndrome de Meckel-Gruber, por detección de encefalocele y displasia renal poliquística.

Debido a los hallazgos ultrasonográficos se explicó a los tutores de la paciente que no existe tratamiento médico o *in utero* para el anhidramnios del feto, pues esta alteración es secundaria a un trastorno renal fetal. Lo anterior, asociado con alteraciones en el cráneo, constituye un síndrome con mal pronóstico para la vida y función del paciente, por lo que solicitaron la interrupción del embarazo mediante consentimiento informado.

La maduración cervical se inició con prostaglandinas durante 24 horas. Para la conducción del trabajo de parto se administraron oxitócicos; nació un feto óbito, género femenino, de 1,516 g (Figura 4). Si bien los familiares autorizaron la autopsia ésta no se efectuó por tratarse de un caso médico legal y solo se obtuvo la valoración por el médico genetista, quien reportó la siguiente descripción morfológica y evaluación clínica:



**Figura 3.** Riñones poliquísticos.



**Figura 4.** Feto femenino, óbito.

- Alteraciones craneofaciales: microcefalia, desproporción cara-cráneo, facies tosca con proptosis ocular asimétrica, puente nasal ancho, cartílago nasal aplanado, narinas prominentes, columnela corta, *filtrum* ausente, labio superior delgado e inferior evertido, y retromicrognatia (encefalocele occipital, Figura 5).
- Cuello corto y ancho.
- Tórax: pterigium braquial y apófisis xifoides prominente.
- Abdomen en batracio.
- Extremidades: hexadactilia postaxial (Figura 6), braquisindactilia en las cuatro extremidades, acortamiento rizomélico del miembro pélvico derecho y pie valgo con talón prominente.



**Figura 5.** Encefalocele occipital.



**Figura 6.** Polidactilia postaxial.



- Hipertriosis leve generalizada.

De acuerdo con estas características se estableció el diagnóstico de síndrome de Meckel-Gruber.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Meckel-Gruber es una ciliopatía (disfunción en los cilios y flagelos)<sup>3,4,6,9</sup> que se manifiesta con trastornos fetales característicos, lo que hace sensible su diagnóstico por imagen prenatal.<sup>9</sup> Este tipo de ciliopatía resulta de una marcada reducción en la vía de biosíntesis del colesterol, en la 7-dehidrocolesterol- $\Delta$ -reducción.<sup>5</sup>

El síndrome de Meckel-Gruber se considera una ciliopatía debido a que la mayoría de sus proteínas se localizan en el centrosoma, la región pericentrolar y el cilio por sí mismo; la pérdida de estas proteínas se ha relacionado con ciliogénesis interrumpida o defectos del centrosoma.<sup>10</sup>

Este síndrome se distingue por la triada: meningoencefalocele, riñones poliquísticos de gran tamaño y bilaterales, y polidactilia postaxial.<sup>1,3,4</sup>

Las anomalías asociadas con el síndrome de Meckel-Gruber incluyen: disfunción hepática, paladar hendido, enfermedades cardiovasculares, oligohidramnios, deformación genital, piernas arqueadas, microcefalia e hidrocefalia.<sup>1,5</sup>

El diagnóstico suele establecerse durante el segundo trimestre de la gestación, principalmente en la semana 19.<sup>1</sup> La autopsia neonatal y los estudios genéticos son el patrón de referencia para establecer el diagnóstico.<sup>2,5</sup>

El diagnóstico definitivo se establece con la detección de dos o tres anomalías mayores:<sup>1,2,3,7,8,11</sup> riñón poliquístico o displasia quística renal, encefalocele occipital y polidactilia postaxial,<sup>1-3,5,6,8</sup> que aparecen en 100, 90 y 83.3% de

los casos, respectivamente.<sup>1,3,8</sup> En las lesiones hepáticas suelen observarse cambios por fibrosis y aparecen de manera constante en el examen posmortem.<sup>1,8</sup>

Otra posibilidad diagnóstica se realiza con alguna anomalía mayor y dos anomalías relevantes asociadas con el síndrome de Meckel Gruber, ya sea: labio y paladar hendido, defectos laterales, malformaciones cardíacas congénitas (dextrocardia, huesos tubulares largos acortados y arqueados) y desarrollo anormal de los genitales masculinos.<sup>8</sup>

El diagnóstico se confirma con diferentes métodos; sin embargo, la ultrasonografía prenatal es el más confiable. Durante el segundo trimestre de la gestación el oligohidramnios severo puede impedir la visualización de los defectos físicos,<sup>1,3,7</sup> pero entre las 11 y 14 semanas del embarazo los exámenes ultrasonográficos sistemáticos del cráneo, cerebro, riñones, vejiga, manos y pies fetales pueden revelar los primeros hallazgos patológicos.<sup>4-6</sup>

La resonancia magnética ofrece mejor visualización del feto (muestra imágenes más claras de las estructuras intracraneales), a pesar del oligohidramnios, que la ultrasonografía.<sup>7</sup>

La concentración de alfa-fetoproteína aumenta en la sangre materna, al igual que en el feto con malformaciones del tubo neural, sobre todo entre las semanas 11 y 16 de la gestación.<sup>3</sup>

Los estudios de amniocentesis y el muestreo de las vellosidades coriónicas han detectado 17 cromosomas asociados con el síndrome de Meckel-Gruber<sup>1-3</sup> mapeados en seis distintos *loci* de diferentes cromosomas: 17q21-24 (MKS1), 11q13 (MKS2), 8q21.3-q22.1 (MKS3), 12q21.31-q21.33 (MKS4), 16q12.2 (MKS5) y 4p15.3 (MKS6). Esta asignación sugiere la heterogeneidad genética del síndrome.<sup>3-5,8</sup> Las



características clínicas de los casos ligados a MKS3 *versus* MKS1 y MKS2 sugieren que la polidactilia aparece con menor frecuencia en las familias ligadas con MKS3.<sup>5</sup>

El síndrome de Meckel-Gruber es una alteración genéticamente heterogénea, con al menos 10 diferentes genes conocidos. Los genes con mayor repercusión son: MKS1, MKS3, MKS6 y MKS4. También se han identificado mutaciones en otros genes, aunque con menor frecuencia.<sup>4</sup>

El diagnóstico diferencial se establece con: trisomía 13, enfermedad autosómica dominante del riñón poliquístico, síndrome autosómico recesivo de Smith-Lemli-Opitz y síndrome Salonen-Herva-Norio.<sup>2,4,5</sup>

El síndrome de Meckel-Gruber es una de las ciliopatías más graves, al igual que el síndrome de Joubert, de Barder-Biedl y la nefrolitiasis.<sup>10</sup>

Aunque se considera una alteración mortal, Gazioglu y sus colaboradores reportaron un caso inusual de Meckel-Gruber de un infante que vivió 7 meses.<sup>1</sup>

El índice de mortalidad es de 100% y la mayoría de los recién nacidos son óbitos o mueren horas o días después del nacimiento.<sup>1-3,5</sup> La principal causa del síndrome se asocia con riñones displásicos que resultan en oligohidramnios e hipoplasia pulmonar fetal. El sobreviviente más longevo conocido vivió 4 meses. En vista de los altos índices de recurrencia del síndrome, los embarazos subsecuentes deben investigarse de manera apropiada.<sup>2</sup>

Debe ofrecerse consejo genético a las pacientes con mayor riesgo de recurrencia de síndromes hereditarios. La detección de mutaciones responsables de enfermedades mortales es útil para la planificación de futuros embarazos.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

El síndrome de Meckel-Gruber es una alteración excepcional, que en algunos casos se origina por consanguinidad. La mortalidad es de 100%, por lo que se requiere interrupción del embarazo en etapas tempranas y consejo genético posterior a los padres.

## REFERENCIAS

1. Alam A, Adhi M, Bano R, Zubair A, Mushtaq A. Meckel-Gruber syndrome: second quarter diagnosis of a case in a non-consanguineous marriage. *Pak J Med Sci* 2013;29(1):234-236.
2. Jayeeta R, Manidip P. Meckel-Gruber syndrome. *J Clin Diagn Res* 2013;7(9):2102-2103.
3. Parelkar S, Kapadnis S, Sanghvi B, Joshi P, et al. Meckel-Gruber syndrome: a rare and lethal anomaly with review of literature. *J Pediatr Neurosci* 2013;8(2):154-157.
4. Eckmann-Scholz C, Jonat W, Zerres K, Ortiz-Brühle N. Earliest ultrasound findings and description of splicing mutations in Meckel-Gruber syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:917-921.
5. Alexiev BA, Lin X, Sun CC, Brenner DS. Meckel-Gruber syndrome, pathologic manifestations, minimal diagnostic criteria and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1236-8.
6. Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, et al. Meckel-Gruber syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *Eur J Hum Gen* 2014;23(6):746-52.
7. Chao A, Wong A, Hshueh C, Chang Y, Wang T. Integration of imaging and pathological studies in Meckel-Gruber syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25:261-268.
8. Dawe HR, Smith UM, Cullinane AR, Gerrelli DG, et al. The Meckel-Gruber syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Gen* 2007;16(2):173-86.
9. Jones D, Fiozzo F, Waters B, McKnight D, Brown S. First trimester diagnosis of Meckel-Gruber syndrome by fetal ultrasound, with molecular identification of CC2D2A mutations by Next-Generation Sequencing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:719-21.
10. Hope K, Heyer CM, Hommerding CJ, Henke SA, et al. B9D1 is revealed as a novel Meckel syndrome (MKS) gene by targeted exon-enriched next-generation sequencing and deletion analysis. *Hum Mol Gen* 2011;20(13):2524-34.