

Polidactilia preaxial en recién nacidos expuestos a ácido valproico durante el embarazo: presentación de dos casos

MÓNICA AGUINAGA-RÍOS,^a ISABEL LLANO-RIVAS,^a
DORA GILDA MAYÉN-MOLINA,^a RICARDO GARCÍA-CAVAZOS^a

RESUMEN

La exposición a ácido valproico durante el embarazo se ha asociado con la presencia de defectos faciales menores y varios defectos mayores como defecto en el cierre del tubo neural, alteraciones cardíacas, urogenitales, musculares y esqueléticas.

En el presente estudio se informan dos recién nacidos expuestos a valproato durante el embarazo con la presencia de polidactilia preaxial en manos.

PALABRAS GUÍA: *Epilepsia, ácido valproico, polidactilia preaxial, pulgar trifalángico.*

INTRODUCCIÓN

El ácido valproico es un tratamiento efectivo utilizado frecuentemente para tratar la epilepsia y la enfermedad bipolar. Es uno de los medicamentos más comúnmente empleados desde su introducción en el mercado hace 35 años. Los efectos farmacológicos conocidos son varios e incluyen: aumento en la transmisión del ácido gama-aminobutírico-GABA-érgico, disminución en la liberación y/o efectos de aminoácidos excitatorios, bloqueo de canales de sodio y modulación de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica.¹ La exposición *in utero* a este medicamento se ha asociado con defectos congénitos menores y

mayores, retraso en el crecimiento intrauterino, hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidad, hiperglicinemia transitoria, afibrinogenemia, sufrimiento fetal y neonatal.² La teratogenicidad de este medicamento fue postulada por primera vez en 1960 y en 1995 se definió el síndrome fetal por valproato.³ Existen dos teorías sobre la posible causa de estos efectos: la epilepsia materna por sí sola y el medicamento anticonvulsivante.⁴

En pacientes expuestos a ácido valproico,⁵ se han informado varios defectos esqueléticos como deficiencias preaxiales y alteración en huesos largos. En 1980, Dalens y cols.,⁶ documentaron un paciente recién nacido con defectos congénitos, que fue expuesto al ácido valproico durante el embarazo. El paciente presentaba retraso en el crecimiento, dismorfismo facial y defectos cardíacos y esqueléticos. Omtzigt y cols., en 1992,^{7,8} informaron un riesgo de 2 a 5% de espina bífida, posterior a la exposición durante el primer trimestre del embarazo. Un patrón específico de dismorfismo facial ha sido atribuido al ácido valproico, el cual consiste en pliegues epicánticos, narinas pequeñas y antevertidas,

^a Departamento de Genética. Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia:
Mónica Aguinaga-Ríos
Departamento de Genética, Subdirección de Investigación,
Instituto Nacional de Perinatología
Torre de Investigación, 2do. piso
Montes Urales 800, Col. Lomas de Virreyes.
México, D.F. C.P. 11000

Recibido: 11 de diciembre de 2002
Aceptado: 20 de diciembre de 2002

filtrum plano, puente nasal plano, labio superior largo y boca en carpa.⁹ Recientemente se han informado defectos congénitos mayores en aproximadamente 6-9% de los recién nacidos expuestos a valproato, que incluyen, además de espina bífida, alteración cardiaca, paladar hendido, defectos craneofaciales y esqueléticos.¹⁰ El mecanismo teratogénico no es claro. Faiella y cols,¹¹ encontraron que en ratones el ácido valproico indujo transformaciones de proteínas homeóticas y alteró el patrón de expresión de genes HOX, sugiriendo un mecanismo de teratogenicidad. Sin embargo, otros estudios han encontrado una alteración en la regulación de genes clave en la vía del morfógeno *hedgehog*.¹²

La polidactilia preaxial se define como la duplicación completa o parcial del dedo pulgar. Existen cuatro tipos de polidactilia preaxial de acuerdo con las características del dedo duplicado. El tipo I se caracteriza por la duplicación de un pulgar con dos falanges, sin embargo, Graham y cols., en 1987,¹³ informan que la polidactilia del pulgar tiene un espectro más amplio el cual puede incluir un pulgar trifalángico. Este defecto es más frecuente en el sexo masculino y el 10% de los casos son familiares con patrón de herencia autosómico dominante. En 80% de pacientes la polidactilia se observa en una sola extremidad, siendo más frecuente en las manos. La polidactilia preaxial se presenta en varios síndromes génicos junto con otro tipo de defectos.¹⁴ La duplicación (polidactilia preaxial) o deficiencia se ha observado únicamente secundaria a la exposición a talidomida, ningún otro teratógeno humano, identificado hasta el momento, ha tenido este efecto en la extremidad en desarrollo.¹⁵ Una alteración en la expresión de genes HOX, en especial el gen dHAND, ha sido implicada en la inducción de dedos ectópicos en la extremidad en desarrollo. El gen dHAND induce la expresión del morfógeno *sonic hedgehog* y su expresión alterada causa polidactilia preaxial.¹⁶

Los defectos esqueléticos informados en pacientes expuestos a ácido valproico incluyen: aplasia de radio, pulgar hipoplásico, clinodactilia, dedos anormales, hipoplasia de

falanges distales, aracnodactilia, dedos de manos y pies largos e hiperconvexos y uñas hiperconvexas.¹⁷

En el presente trabajo, se presentan los casos de dos recién nacidos con exposición a ácido valproico durante el embarazo con un pulgar trifalángico extra en una de las extremidades superiores.

INFORME DE CASOS

Caso 1

Recién nacida femenina, producto de la tercera gestación de madre de 25 años de edad con epilepsia idiopática, tratada con ácido valproico 400 mg, dos veces al día, durante el embarazo. La hermana de la paciente tiene un defecto septal ventricular. El otro hermano era sano. No existían antecedentes familiares de polidactilia. El papá de 25 años, sin antecedentes personales patológicos de importancia. Los padres negaron datos de consanguinidad. Durante el embarazo la mamá presentó crisis convulsivas en repetidas ocasiones y una infección de vías urinarias durante el tercer trimestre, la cual fue manejada en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) posterior a la embriogénesis (FUM incierta).

La paciente nació a las 42 semanas de gestación por vía abdominal. El peso fue de 2,960 g (percentila 10), longitud 51 cm (percentila 25) y perímetro cefálico de 34 cm (percentila 50). A la exploración física se observó: cara con puente nasal ancho y plano, labio superior largo y comisuras bucales dirigidas hacia abajo (Figura 1), el tórax y el abdomen eran normales y la columna vertebral íntegra y sin alteraciones. Tenía dedos largos, delgados y en el pulgar derecho se observó un dedo extra trifalángico (Figura 2). Extremidades inferiores normales. El estudio radiológico confirmó la polidactilia preaxial de la mano derecha (Figura 3).

Caso 2

Recién nacida de pretérmino, femenina, hija de madre primigesta de 27 años, la cual presenta crisis convulsivas desde los nueve





Figura 1

Caso 1. Se observa puente nasal ancho y plano, labio superior largo y comisuras bucales dirigidas hacia abajo.



Figura 2

Caso 1. Se observan dedos largos, delgados y en el pulgar derecho un dedo extrafalángico.

años postencefalitis, en control con ácido valproico (1,600 mg/24 h) y primidona (250 mg/24 h) motivo por el cual acude al INPer, en donde se llevó su control prenatal desde la semana 25 de la gestación. Cursó con un embarazo normoevolutivo y parto eutócico en la semana 31.7, por fecha de última menstruación. Al nacimiento peso de 2,450 g (percentila 3), longitud 49 cm (percentila 10),

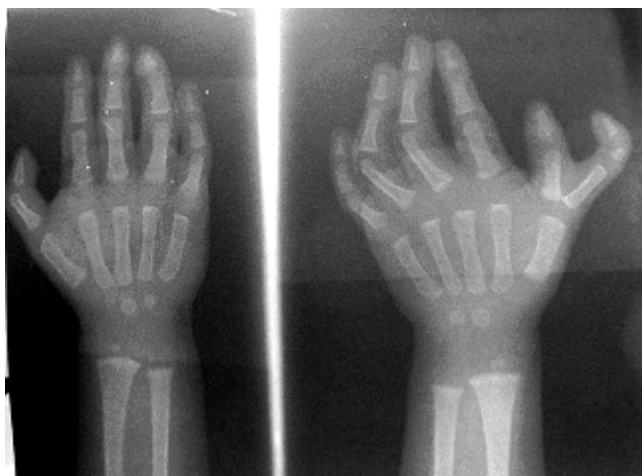


Figura 3

Caso 1. Estudio radiológico confirma polidactilia de la mano derecha.



Figura 4

Caso 2. Se observa sutura metópica prominente y dismorfias faciales.

circunferencia cefálica de 31.7 cm (percentila 3). A la exploración física presentó cráneo trigonocéfalo, sutura metópica prominente, puente nasal prominente, epicanto bilateral,



Figura 5

Caso 2. En la radiografía se puede apreciar la presencia de un dedo extra en el eje radial izquierdo.

narinas antevertidas y soplo sistólico (Figura 4), en extremidades superiores con polidactilia preaxial articulada izquierda, derecha con dedos largos y delgados sin alteraciones. Extremidades inferiores con ortijos sin alteraciones. Resto de exploración sin defectos. En los estudios de gabinete, la radiografía confirma la presencia de un dedo extra en el eje radial izquierdo (Figura 5). Estudio citogenético en sangre periférica con 46, XX, inv(9)(p12q13.1)pat, inv(9)(p13q21)9qh+mat. La paciente actualmente con tres años de edad con evolución favorable, presenta retraso psicomotor moderado y se encuentra en seguimiento en el Departamento de Genética de una institución pediátrica.

DISCUSIÓN

Las mujeres que presentan crisis convulsivas se consideran pacientes con embarazos de alto riesgo, ya que tienen la posibilidad de sufrir crisis convulsivas durante la gestación. Asimismo, la ingestión de medicamentos anticonvulsivantes para el control de las crisis convulsivas aumenta también el riesgo de que el hijo presente defectos congénitos mayores, y/o menores, debido a la exposición a estos medicamentos, considerados como teratóge-

nos.¹⁸ La exposición a anticonvulsivantes durante la gestación es una de las exposiciones más comunes a teratógenos, ocurre en uno de cada 250 embarazos (0.4%) en Boston.¹⁹ Los mecanismos teratogénicos de estos medicamentos involucran epóxidos,²⁰ producción de radicales libres,²¹ deficiencia de folatos,²² alteración en el patrón de expresión de genes homeóticos²³ y la interferencia con la actividad del factor de transcripción AP1,¹² fosforilación GSK3-beta de c-fos y c-jun y translocación beta-catenina al núcleo.²²

Existen múltiples estudios en la literatura sobre recién nacidos expuestos a ácido valproico durante la gestación en los que se describe el "síndrome de valproato fetal" que se caracteriza por defectos faciales, dedos largos, delgados sobrelapados y uñas hiperconvexas.^{9,23,24} El uso de este fármaco durante la gestación también se informa asociado con defectos de tubo neural en 1 a 5%, sobre todo con espina bífida abierta. Otros defectos han sido también asociados con el uso de ácido valproico, como hendiduras orofaciales, defectos cardíacos y defectos en sistema genito-urinario.^{2,7} En las extremidades se han documentado falanges distales malformadas o hipoplásicas, metacarpos acortados, epífisis cónicas o pseudoepífisis,¹⁵ pulgares trifalángicos en tres casos y uno con polidactilia preaxial.²⁴⁻²⁶

En el presente informe se presentan dos pacientes no relacionadas entre sí, con exposición a valproato durante la gestación, que presentan, en ambos casos, polidactilia preaxial con pulgar trifalángico en una extremidad. En el primer caso, la exposición fue únicamente a valproato; en el segundo caso, el contacto fue con valproato y primidona. Esta paciente presentó en el estudio citogenético, lo que se considera un polimorfismo en el cromosoma 9 (inversión pericéntrica): alteración que provenía de la madre (la cual fue comprobada por el estudio citogenético en ella); y la otra posiblemente del padre (dado que éste no fue localizado para el estudio). Desde el punto de vista citogenético, se consideró que no existió pérdida de material genético en ninguno de sus dos cromosomas 9.



Ambas recién nacidas presentaron ciertas dismorfias faciales, secundarias a la exposición a valproato y ambas presentaban las mismas alteraciones en el eje radial de una de las extremidades superiores. No existió en ninguno de los dos casos historia familiar de polidactilia preaxial, ni de pulgar trifalángico. No se puede excluir la posibilidad de una mutación de *novo* en ninguno de los dos casos presentados, sin embargo, llama la atención que ambas pacientes estuvieron expuestas al mismo agente anticonvulsivante durante la gestación y las manifestaciones clínicas fueron iguales.

En los casos de pacientes con exposición a teratógenos, es muy difícil concluir que los defectos que un recién nacido presenta son el resultado del consumo de medicamentos que la madre estuvo tomando durante la gestación. Teóricamente, esto puede pensarse si el paciente presenta otras características de la embriopatía por anticonvulsivantes (como holoprosencefalia, hendiduras orofaciales, espina bífida abierta, etcétera). En varios análisis de casos, los pacientes que presentaban una característica específica relacionada con el anticonvulsivante al que habían estado en contacto, era más frecuente encontrar otros defectos que también se asocian al efecto teratogénico del medicamento, que en otros pacientes control.¹⁵ Presentamos aquí dos casos con exposición a ácido valproico con las mismas manifestaciones clínicas en extremidades como polidactilia preaxial. Las nuevas bases moleculares de los teratógenos indican una alteración en la regulación de genes del desarrollo, como sería

HOX. Estos genes se encuentran implicados, tanto en la teratogénesis del ácido valproico¹¹ como en la génesis de la polidactilia preaxial,¹⁶ por lo que sería interesante realizar el estudio molecular en nuestras pacientes.

La presencia de mujeres con crisis convulsivas en tratamiento y embarazo es muy frecuente, por lo que es importante que el médico que está en contacto con mujeres con embarazos de alto riesgo, conozca los potenciales efectos de los medicamentos y los posibles tratamientos o medidas preventivas, como prescribir la dosis mínima efectiva (ya que a menor dosis, existe menor riesgo de que se presenten defectos al nacimiento). Además, se debe considerar la posibilidad de prescribir monoterapia y la toma de suplemento de ácido fólico diario durante el periodo periconcepcional, aunado a considerar la susceptibilidad individual. Así mismo, es importante conocer los métodos de diagnóstico prenatal para el seguimiento de la paciente embarazada con exposición a este tipo de medicamentos, como el estudio ultrasonográfico de alta definición, el cual realizado entre las 16 y 20 semanas de gestación, tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección de defectos mayores, y entre la semana 33 y 34 identifica retraso en el crecimiento intrauterino.

Por último, es importante insistir en la necesidad de informar a las mujeres usuarias de anticonvulsivantes de los riesgos asociados al consumo de estos medicamentos, a fin de que tomen sus decisiones reproductivas de manera consciente e informada.

ABSTRACT

The exposure to valproic acid during pregnancy has been associated with the presence of minor facial abnormalities and various congenital defects. We report two cases exposed to valproic acid during pregnancy with an extra triphalangeal thumb without a family history of this anomaly.

KEY WORDS: *Epilepsy, valproic acid, preaxial polydactyly, triphalangeal thumb.*

REFERENCIAS

1. Perucca E. Pharmacologic and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695-714.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999.
3. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995; 32: 724-7.
4. Hanson JW, Myriantopoulos NC, Harvey MA, Smith DW. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976; 89: 662-8.
5. Sharony R, Garber A, Viskochil D. Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryopathy. *Pren Diagn* 1993; 13: 909-18.
6. Dalens B, Raynaud E-J, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980; 97: 332-3.
7. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MGJ, Brahoenburg H. The risk of spina bifida aperta after first trimester valproate exposure in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42(Suppl. 5): 119-25.
8. Gaily E, Granstrom M-L, Hiilesmaa V. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 112: 520-9.
9. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 19: 473-81.
10. Shorvon S. Antiepileptic drug therapy during pregnancy: the neurologist's perspective. *J Med Genet* 2002; 39: 248-50.
11. Faiella A, Wernig M, Giacomo G, Hostick U, Hofmann C, Hustert E, Boncinelli E, Balling R, Nadeau J. A mouse model for valproate teratogenicity: parental effects, homeotic transformations, and altered HOX expression. *Hum Mol Genet* 2000; 19: 227-36.
12. Chen G, Yuan PX, Jiang YM, Huang LD, Manji HK. Valproate robustly enhances AP-1 mediated gene expression. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 64: 52-8.
13. Graham J Jr, Brown FE, Hall BD. Thumb polydactyly as a part of the range of genetic expression for thenar hypoplasia. *Clin Pediatr* 1987; 26: 142.
14. Stevenson R, Hall J, Goodman R. *Human malformations and related anomalies*. Vol. II. New York: Oxford University Press; 1983.
15. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: A progress study. *J Med Genet* 2002; 39: 245-7.
16. McFadden DG, Mc Anally J, Richardson JA, Charite J, Olson E. *Development* 2002; 129: 3077-88.
17. Koch S, et al. Possible teratogenic effect of valproate during pregnancy. *J Pediatr* 1983; 103: 1007-8.
18. Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; 26: 631-5.
19. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-8.
20. Yerby MS. Pregnancy, teratogenesis and epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12: 749-71.
21. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, et al. Serum folate concentrations during pregnancy in women with epilepsy: Relation to antiepileptic drug concentrations, number of seizures, and fetal outcome. *Br Med J* 1983; 287: 577-9.
22. Chen B, Wang JF, Hill BC, Young LT. Lithium and valproate differentially regulate brain regional expression of phosphorylated CREB and c-fos. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 70: 45-53.
23. Clay SA, McVie R, Chen HC. Possible teratogenic effect of valproic acid. *J Pediatr* 1981; 99: 828.
24. Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S. Fetal growth major malformations and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986; 108: 887-1004.
25. Bailey J, Pool RW. Valproic acid and fetal abnormality. *Br Med J* 1982; 286: 190.
26. Colls P, Blanco J, Martínez-Pasarell O, Vidal



F, Egozcue J, Márquez C, Guitart M, Templado C. Chromosome segregation in a man heterozygous for a pericentric inversion, inv(9)(p11q13), analyzed by using sperm karyotyping and two-color fluores-

cence *in situ* hybridization on sperm nuclei. Hum Genet 1997; 99: 761-5.

27. Gardner RJM and Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford: University Press; 1989.