

## Revista Mexicana de Pediatría

Volumen **72**  
Volume

Número **6**  
Number




Noviembre-Diciembre **2005**  
November-December

*Artículo:*




### Hidrocefalia ligada al cromosoma X. Reporte de un caso

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



# Hidrocefalia ligada al cromosoma X. Reporte de un caso

## (X-Linked hydrocephalus. A case report)

Lucía Cristina Rey Uribe,\* Braulio A Ríos Flores,\*\* Jorge M Ibarra Puig,\*\*\* Efraín Olivas Peña\*\*\*\*

### RESUMEN

Neonato masculino pretérmino, con el antecedente de un hermano (mortinato) con hidrocefalia. Nace por cesárea, a las 32 semanas, identificándosele macrocefalea, con diastasis de suturas y pulgares aductos. La resonancia magnética cerebral mostró dilatación severa del sistema ventricular desde la región del acueducto de Silvio y escaso manto cortical, e hipoplasia del tallo cerebral. Se le hace una derivación ventrículo peritoneal y actualmente con la hidrocefalia controlada pero sin mejoría en su desarrollo psicomotor. Se revisan los reportes hechos con este defecto congénito y se comenta acerca del consejo genético ante este problema.

**Palabras clave:** Hidrocefalia cromosoma X, gen LICAM, acueducto Silvio estenosis, síndrome LI.

### SUMMARY

*Male preterm born by cesarean at 32 weeks of gestation. The patient's history was significant for a brother with hydrocephalus which died in the neonatal period. The physical exam revealed macrocephaly, suture diastasis and adducted thumbs. The cerebral magnetic resonance showed severe dilation of the ventricular system, scarce cortical mantle, and encephaloatrophy. A peritoneal ventricle derivation was done and at the present time the hydrocephalus is under control but their psychomotor development not improve. Reports about similar cases are review made and comments about the genetic advice are done.*

**Key words.** X chromosome hydrocephalus, LI CAM gen, adducted thumbs, LI syndrome.

La hidrocefalia es una acumulación anormal del líquido cefalorraquídeo. La incidencia total es 0.5-2/1,000 nacimientos.<sup>1</sup> Como alteración congénita aislada presenta una incidencia de 0.9-1.5/1,000 nacimientos.<sup>2</sup> La hidrocefalia tiene múltiples causas, cuando es ligada al cromosoma X es la forma hereditaria más frecuente y corresponde al 2-5% de las hidrocefalias congénitas.<sup>3,4</sup> Su transmisión es recesiva ligada al cromosoma X, ocurre en un 50% en fetos masculinos<sup>3</sup> y su pronóstico neurológico es muy pobre.<sup>5</sup>

La etiología sugiere una mutación en el gen LI-CAM, que se encuentra en el cromosoma Xq28; está compuesto por 28 exones y codifica para una molécula de adhesión de células neurales (LI-CAM).<sup>5</sup> Esta molécula es una glucoproteína transmembrana que pertenece a las moléculas de adhesión celular de la familia de las inmunoglobulinas; tiene varias funciones, entre ellas crecimiento neuronal durante el desarrollo, la migración neuronal, la cubierta axonal, la sinaptogénesis, la mielinización, la sobrevivencia de células neuronales y la potenciación a largo plazo de las mismas.

Se caracteriza por ventriculomegalia, y retraso mental grave; son frecuentes los pulgares aductos e hipoplásicos, que se observan en el 25-50% de los casos, y se piensa que es secundario a un defecto del desarrollo y pérdida de la función del tendón extensor.<sup>6</sup> También se ha asociado con paraplejía espástica, agenesia del cuerpo calloso y del septo pelúcido. La estenosis del acueducto de Silvio no está presente siempre, actualmente se considera que es una consecuencia y no una causa.<sup>3</sup>

\* Alumna del Diplomado de Neurología Perinatal.

\*\* Neurólogo Pediatra. Médico adscrito.

\*\*\* Neurólogo Clínico, Jefe del Servicio.

\*\*\*\* Pediatra, Neurofisiólogo Clínico adscrito. Instituto Nacional de Perinatología.

Se presenta el caso clínico de un lactante con hidrocefalia ligada al X con historia familiar, manifestaciones clínicas y neuroimágenes compatibles.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante masculino de 5 meses de edad, hijo de una pareja joven no consanguínea, con antecedente de hermano mortinato con hidrocefalia y dos tíos maternos de sexo masculino finados en la etapa de lactancia.

Se detecta a las 28 semanas de gestación, ventriculomegalia bilateral severa, tercer ventrículo con dilatación, escaso tejido cerebral y pulgares aductos (*Figura 1*). Nace vía cesárea, peso 1,850 g, talla 42 cm, perímetro cefálico 36.5 cm, Capurro 35.4 semanas y Apgar de 1-8 (al minuto y a los 5 minutos).

Examen físico con macrocráneo, fontanelas amplias comunicadas, con diámetro longitudinal máximo de 18 cm y diámetro transversal de 8 cm, diastasis de todas las suturas de más de 1 cm, transiluminación positiva, signo del sol naciente, reflejos de succión, deglución y búsqueda presentes con Moro débil, tono y fuerza conservados, reflejos de estiramientos musculares aumentados y pulgares aductos e hipoplásicos (*Figura 2*). Resonancia magnética cerebral en fases T1 y T2 con dilatación severa, sistema ventricular desde la región del acueducto de Silvio, con dilatación del 3<sup>er</sup> ventrículo y laterales, 4<sup>o</sup> ventrículo desplazado hacia abajo de tamaño normal, escaso manto cortical con hipoplasia de estructuras del tallo cerebral (*Figura 3*). Cariotipo 46XY normal, ultrasonido renal y ecocardiograma normal.

Presenta aumento progresivo del perímetro cefálico y se realiza derivación ventrículo-peritoneal. Ambulato-

riamente con control de macrocráneo, plagiocefalia, no establece contacto visual, apraxia ocular, hiperreflexia y retraso severo del neurodesarrollo.

## DISCUSIÓN

La hidrocefalia ligada al cromosoma X es una de las formas genéticas de hidrocefalia.<sup>1</sup> Fue descrita por primera vez por Bickers y Adams en 1949 y en 1961 Edwards reportó 4 familias con 29 individuos afectados.<sup>3,6</sup> El 2-5% de las hidrocefalias se considera ligada al cromosoma X.<sup>3,4</sup> Inicialmente se atribuyó a la estenosis del acueducto de Silvio, pero estudios radiológicos y patológicos desde 1979, demostraron que se encuentra patente en 80% de los pacientes.<sup>1,3</sup> Renier y cols<sup>7</sup> en 1982 propusieron un nuevo término para esta patología, hidrocefalia congénita ligada al cromosoma X, en lugar de estenosis del acueducto ligada al X.

Clínicamente no se comporta como otros tipos de hidrocefalia. Los sobrevivientes presentan siempre retraso mental con un coeficiente intelectual entre 20-50.<sup>8</sup> La derivación ventrículo-peritoneal controla el tamaño de la hidrocefalia, pero no altera el pronóstico negativo en el neurodesarrollo.<sup>1,3,5</sup> Los métodos diagnósticos prenatales tempranos son de gran utilidad<sup>1</sup> para tomar una decisión oportuna en cuanto a recibir apoyo y consejo genético.

La hidrocefalia ligada al X se ha asociado con varios síntomas oculares, entre ellos el nistagmo, estrabismo, movimiento ocular rotatorio, signo del sol naciente y ptosis;<sup>7</sup> en este caso es evidente el signo del sol naciente y la apraxia ocular, aunque no encontramos hasta el momento otros signos oculares asociados.

Contrario a la tasa de recurrencia de 0.2-4% en la hidrocefalia congénita esporádica, en la hidrocefalia liga-



**Figuras 1A y B.** Ultrasonido obstétrico en donde se observa dilatación ventricular y el pulgar aducto.

da al X la recurrencia es del 50% en varones.<sup>3</sup> El presente caso cuenta con antecedentes de mortinatos previos así como familiares varones en primer grado finados, lo que sugiere una enfermedad ligada al cromosoma X. Los antecedentes y las manifestaciones clínicas de la hidrocefalia ligada a X en este paciente, hacen de vital importancia determinar el gen asociado para estudios posteriores.

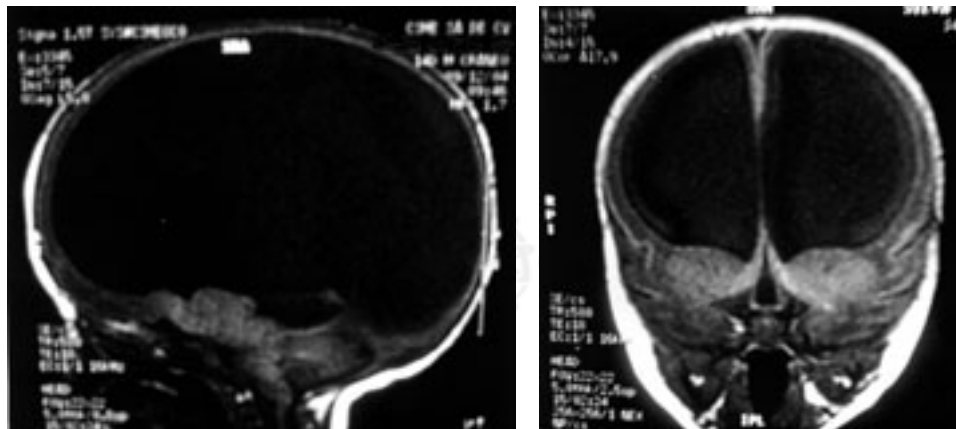
Willems y cols en 1990 localizaron un gen responsable de la hidrocefalia ligada al cromosoma X, localizado en el locus del brazo largo del cromosoma X en la región 28.<sup>5,8,9</sup> Rosenthal y cols en 1992 encontraron una mutación en este gen que codifica para moléculas de adhesión de células neurales (LI-CAM).<sup>1,3</sup> La etiopatogenia de la hidrocefalia ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en este gen que codifica para LI, una glicoproteína de la familia de las inmunoglobulinas, la cual se expresa en los axones en crecimiento de las células del sistema nervioso central y periférico. Dentro de sus funciones durante el desarrollo

del sistema nervioso, se encuentran la interacción celular, la elongación neurítica, la migración celular y la mielinización. Una mutación en el gen LI-CAM, impide la codificación de la molécula de adhesión de células neurales a nivel transmembrana, y altera el desarrollo estructural del sistema nervioso.<sup>4,5,8</sup> El diagnóstico específico de esta mutación permitirá la detección de portadoras, a pesar de su condición asintomática.

Esta patología y otras alteraciones neurológicas ocurren como un grupo de alteraciones con expresión clínica variable con mutaciones diferentes del gen LI-CAM, en el mismo locus del cromosoma Xq28, y han sido descritas como hidrocefalia ligada al cromosoma X (varía desde una afectación mínima hasta hidrocefalia masiva<sup>3</sup>), síndrome de MASA (retardo mental, afasia, marcha anormal y pulgares aductos), paraplejía espástica y agenesia del cuerpo calloso ligada al X.<sup>4,5</sup> El acrónimo CRASH (hipoplasia del cuerpo calloso, retardo mental, pulgares aductos, paraplejía espástica e hidrocefalia) se propuso en 1995 como una descripción de las manifestaciones neurológicas asociadas al cromosoma X, pero recientemente se sugiere el término de enfermedades o síndrome LI.<sup>5,6</sup> El diagnóstico debería realizarse por medio de las pruebas de biología molecular y análisis de unión para marcadores en el cromosoma Xq28 o para el gen LI-CAM, lo cual es posible antes de las 20 semanas de gestación,<sup>6</sup> cuando se sospeche por datos clínicos o ultrasonográficos. Mientras se hacen más accesibles y rápidos estos estudios moleculares, los datos de la historia clínica y los hallazgos de ultrasonido continúan siendo la herramienta más poderosa para el diagnóstico prenatal. Esto es particularmente cierto en casos como el que presentamos, en el cual se sospecha una enfermedad genética en base a los antecedentes familiares y esto se asocia con alteraciones morfológicas ecográficas como la hidrocefalia y los pulgares aductos que se detectaron durante la gestación.



**Figura 2.** Fotografía del paciente. Se observa desproporción cráneo-cara y pulgar aducto.



**Figura 3.** Imágenes de resonancia magnética cerebral en cortes coronal y sagital y en fases T1 y T2, en donde observamos dilatación ventricular e hipoplasia del tallo cerebral.

La dilatación de los ventrículos laterales es el dato más importante y se puede manifestar de forma variable a diferente edad gestacional; el ultrasonido obstétrico a partir de las semanas 16- 20 puede diagnosticar la hidrocefalia fetal,<sup>1,4</sup> pero no es totalmente seguro porque la ventriculomegalia puede presentarse en etapas tardías del embarazo y en ocasiones después del nacimiento.<sup>3,4,8</sup> En este caso el diagnóstico prenatal se realizó a las 28 semanas de gestación y se programó el nacimiento. En neuroimágenes se demuestra la dilatación simétrica de los ventrículos laterales, el tamaño del tercer ventrículo varía, el cuarto ventrículo se encuentra de tamaño normal y el tallo cerebral es hipoplásico,<sup>1</sup> lo cual se manifiesta en este caso con ventriculomegalia del tercer ventrículo y laterales y cuarto ventrículo de tamaño normal, aunque desplazado hacia abajo, e hipoplasia de las estructuras del tallo cerebral.

Los pulgares aductos pueden ser el primer signo de esta condición, debido a que su detección es posible desde la semana 12-16 de gestación por medio de ultrasonido transvaginal,<sup>6</sup> antes que se desarrollen alteraciones cerebrales como la hidrocefalia.<sup>4</sup> Se ha reportado en 25-50% de los pacientes con hidrocefalia ligada al cromosoma X,<sup>1</sup> y en este caso se detectó desde el periodo prenatal, pero simultáneamente con la ventriculomegalia.

Cuando en una familia exista más de un varón con historia de hidrocefalia, se debe considerar esta patología. Una adecuada historia clínica (historia familiar, manifestaciones clínicas y neuroimágenes) hace sospechar esta patología y realizar un diagnóstico adecuado. La identificación de la mutación LICAM haría posible identificar el estado de portadoras, ofrecer consejo genético y realizar el diagnóstico prenatal en el primer trimestre de futuras generaciones.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos en la presentación de este artículo al Servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología, por su colaboración al proporcionar las imágenes del diagnóstico prenatal y a la Dra. Mónica

Aguinaga Ríos, del Servicio de Genética Médica, por su generoso aporte para la detección del diagnóstico genético en esta patología.

## Referencias

1. Yamasaki M, Arita N, Hiraga S, Izumoto S, Morimoto K, Nakatani S, Fujitani K, Sato N, Hayakawa T. A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan. *J Neurosurgery* 1995; 83(1): 50-5.
2. Whitelaw A. Neonatal hydrocephalus-clinical assessment and non-surgical treatment. In: Levene MI, Lilford RJ, eds. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. London: Churchill Livingstone; 1995: 645-59.
3. Ko TM, Hwa HL, Tseng LH, Hsieh FJ, Huang SF, Lee TY. Prenatal diagnosis of X-linked hydrocephalus in a Chinese family with four successive affected pregnancies. *Prenat Diagn* 1994; 14(1): 57-60.
4. Senat MV, Bernard JP, Delezoide A, Saugier-Verber P, Hillion Y, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of hydrocephalus-stenosis of the aqueduct of Sylvius by ultrasound in the first trimester of pregnancy. Report of two cases. *Prenat Diagn* 2001; 21(13): 1129-32.
5. Sztriha L, Vos YJ, Verlind E, Johansen J, Berg B. X-linked hydrocephalus: a novel missense mutation in the LICAM gene. *Pediatr Neurol* 2002; 27(4): 293-6.
6. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Haratz-Rubinstein N, Levine RU. Transvaginal sonographic detection of adducted thumbs, hydrocephalus, and agenesis of the corpus callosum at 22 postmenstrual weeks: the MASA spectrum or LI spectrum. A case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 1996; 16(6): 543-8.
7. Renier WO, Ter Haar BG, Slooff JL, Hustinx TW, Gabreels FJ. X-linked congenital hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 1982; 84(2): 113-23.
8. Takahashi S, Makita Y, Okamoto N, Miyamoto A, Oki J. LICAM mutation in a Japanese family with X-linked hydrocephalus: a study for genetic counseling. *Brain Dev* 1997; 19(8): 559-62.
9. Willems PJ, Vits L, Raeymaekers P. Further localization of X-linked hydrocephalus in the chromosomal region Xq28. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 307-15.

## Correspondencia:

Dra. Lucía Cristina Rey Uribe  
Montes Urales 800, Lomas Virreyes  
Delegación Miguel Hidalgo, 11000  
México, D.F., México.  
Tel. 5520 9900, extensión 288-272  
E-mail: LCRUR@yahoo.com

