

Síndrome Meckel-Gruber

Meckel-Gruber Syndrome

Antonio César Núñez Copo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2427-866X>

Margarita Arguelles Arza¹ <https://orcid.org/0000-0003-3423-0077>

¹Centro Municipal de Genética Médica. Santiago de Cuba.

*Autor para la correspondencia: copo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Meckel-Gruber es considerado una ciliopatía. Es una anomalía congénita rara y letal, cuya condición autosómica recesiva favorece que su riesgo de recurrencia sea elevado en la pareja que ha tenido un hijo con este diagnóstico.

Objetivo: Describir la aparición de una triada constante de múltiples malformaciones en la progenie de una misma familia.

Presentación del caso: Se presenta el caso de una pareja no consanguínea, con terminación voluntaria de tres embarazos consecutivos por la presencia en su progenie de defectos congénitos del sistema nervioso central, displasia renal y polidactilia, diagnosticados por ultrasonografía bidimensional, junto a otras alteraciones del desarrollo embriofetal, las cuales constituyen los criterios para el diagnóstico clínico del síndrome de Meckel-Gruber.

Conclusiones: Quedó demostrada la importancia de la ultrasonografía prenatal en el segundo trimestre del embarazo, como medio diagnóstico no invasivo en la identificación de las principales anomalías congénitas que permiten sospechar el diagnóstico clínico del síndrome de Meckel-Gruber.

Palabras clave: síndrome Meckel-Gruber; ciliopatías; anomalías congénitas; ultrasonografía prenatal; asesoramiento genético.

ABSTRACT

Introduction: Meckel-Gruber's syndrome, considered a ciliopathy, is an unusual and lethal developmental anomaly, whose autosomal recessive condition favors that its risk of recurrence be raised in each gestation.

Objective: To describe the appearing of one constant triad of multiple malformations in a same family's progeny.

Case presentation: A couple's case is presented, no consanguineous, with voluntary completion of three consecutive pregnancies for the presence in its progeny of congenital defects of the central nervous system, renal dysplasia, polydactyly, diagnosed by means of a two-dimensional ultrasonography, along with other alterations of development embryo-fetal, which constitute the criteria for the clinical diagnosis of Meckel-Gruber's syndrome.

Conclusions: It is evidenced the importance of the prenatal ultrasonography in the second pregnant trimester, as not invasive diagnostic means, in the identification of the main congenital anomalies which allow us to do the clinic diagnosis of Meckel-Gruber syndrome.

Keywords: Meckel-Gruber syndrome; ciliopathy; autosomal recessive, genetic counseling.

Recibido: 15/04/2020

Aprobado: 15/02/2022

Introducción

El síndrome de Meckel-Gruber es considerado unaciliopatía. Se origina por una disfunción a nivel de los cilios primarios en la zona de transición; los cuales tienen un importante rol durante el desarrollo embrionario al operar como moduladores en la proliferación, migración y supervivencia celular.⁽¹⁾

Este síndrome se caracteriza por tener una etiopatogenia compleja, un patrón de herencia autosómico recesivo con riesgo de recurrencia de un 25 % en cada gestación, una heterogeneidad genética y una expresividad variable, suele manifestarse por la presencia de múltiples anomalías congénitas, dentro de las cuales se consideran primordiales para la realización del diagnóstico clínico, la displasia renal quística, el encefalocele occipital y la polidactilia axial, al ser estas las características más observadas.^(1,2,3) Por otro lado, el método fiable disponible para el diagnóstico de las anomalías asociadas al síndrome de Meckel-Gruber lo constituye la ultrasonografía prenatal en cualquiera de sus modalidades durante el segundo o tercer trimestre de la gestación.^(2,4)

Este síndrome presenta una mortalidad del 100 % de los casos intraútero o inmediatamente después del parto como consecuencia de hipoplasia pulmonar.⁽³⁾ Se reporta una incidencia de 1 por cada 135 000 nacidos vivos y datos que evidencian una mayor prevalencia en poblaciones con mayores índices de consanguinidad.^(1,5)

En Cuba y otros países latinos, de acuerdo a la literatura consultada,⁽²⁾ se han reportado casos diagnosticados durante el período prenatal y autopsias de óbitos, así como escasa supervivencia posnatal, lo que reafirma su letalidad.

Este trabajo describió la aparición de una triada constante de múltiples malformaciones en la progeñe de una misma familia.

Caso clínico

Previo a la realización de este trabajo se obtuvo la autorización de la pareja con el propósito de utilizar la información de la historia clínica con fines docentes o científicos, sin transmitir ningún dato de carácter personal.

Es un matrimonio constituido por paciente del sexo femenino, color de la piel blanca, nivel escolar medio superior, ama de casa, con menarquía a los 14 años, fórmula menstrual 28/4 y estado civil acompañada. Con historia obstétrica: 7 gestaciones, 2 partos (años 2013 y 2015, ambos eutócicos a término, sin complicaciones peri o posnatales inmediatas, ultrasonido posnatal abdominal y/o transfontanelar realizados sin alteraciones en ambos neonatos) y 5 abortos: 1 provocado (2008), 1 espontáneo (9,3 semanas de gestación en el año 2011) y 3 terminaciones voluntarias de embarazo por fetos con múltiples defectos congénitos diagnosticados por ultrasonografía bidimensional obstétrica (años 2009/2010/2012); representado en el árbol genealógico (fig. 1). El cónyuge, color de la piel blanca, nivel educacional medio superior, de profesión chofer y progenitor de las siete gestaciones reportadas en este caso.

En cada gestación se les ofreció asesoramiento genético tras el diagnóstico por ultrasonografía bidimensional prenatal, de múltiples defectos congénitos. Ambos miembros de la pareja decidieron la terminación voluntaria de embarazo (TVE).

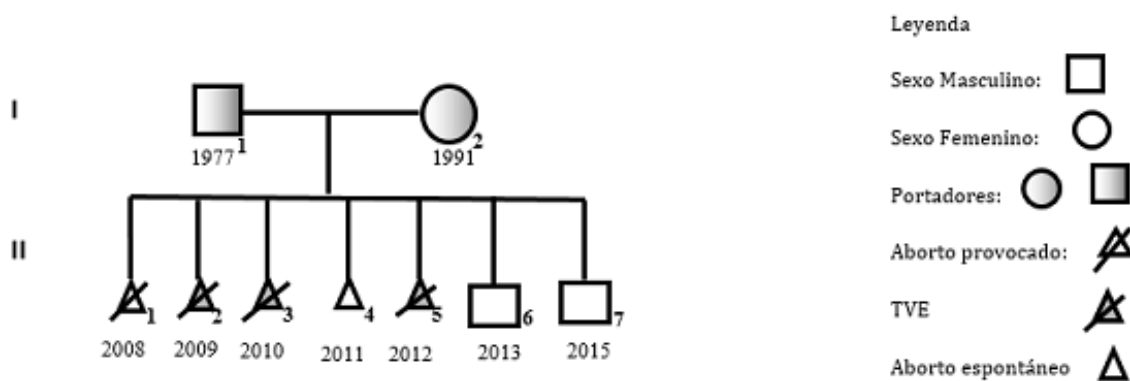


Fig. 1 – Representación del árbol Genealógico de una familia con diagnóstico prenatal de múltiples defectos congénitos. TVE: terminación voluntaria de embarazo. II-2, II-3 y II-5: diagnóstico prenatal de múltiples defectos congénitos, por posible síndrome Meckel-Gruber.

Inexistencia de antecedentes patológicos personales (APP) o de familiar de primer grado (APF) de interés clínico genético en ambos cónyuges. No consanguinidad parental referida ni constatada al interrogatorio. Electroforesis de hemoglobina: A/A (año 2009).

No existe antecedentes de exposición a los agentes considerados como teratógenos exógenos durante el período embrionario en cada gestación (físicos, químicos o biológicos) o endógenos maternos (diabetes *mellitus*, alteraciones de la función tiroidea, epilepsia, colagenosis o hipertensión arterial). No hábitos tóxicos o adicciones referidas por ninguno de los progenitores.

Cariotipo de la pareja: informado como numéricamente normal, 46, XX y 46, XY respectivamente.

La ultrasonografía renal de ambos cónyuges informó: ambos riñones de tamaño, posición y configuración normal, no dilatación de cavidades y relación seno-parénquima normal.

En el año 2009 la paciente contaba con 18 años de edad, cuando fue remitida al Centro Provincial de Genética Médica (CPGM) de Santiago de Cuba con 21 semanas por fecha de última menstruación con impresión diagnóstica en feto del sexo

femenino, riñones poliquísticos y alfafetoproteína elevada (4,36 MoM). Con captación precoz de la gestación y primer ultrasonido (US) sin alteraciones. Se le realizó el US prenatal y se constató riñones poliquísticos bilateral y oligoamnios graves. Se le brindó asesoramiento genético (AG). La pareja optó por la terminación voluntaria del embarazo. Se constató por anatomía patológica presencia de riñones poliquísticos bilaterales tipo III, pie equinovaro, higroma generalizado, hidrotórax y ascitis.

Al año siguiente (2010) se valoró en el CPGM por antecedentes de terminación voluntaria del embarazo por defecto congénito y período intergenésico corto (PIC). Se le realizó US a las 19, 1 semanas de gestación, en el que se constató: feto único, líquido amniótico disminuido, circunferencia abdominal aumentada para edad gestacional, no se observó vejiga ni estómago, encefalocele occipital (fig. 2A) y mielomeningocele cervical (fig. 2B) que midió 65 por 24 mm, riñón derecho multiquístico (fig. 2C) y riñón izquierdo sin elementos positivos a señalar. Alfafetoproteína en suero materno en valores normales (1,04 MoM) en dos muestras consecutivas.

Se informó a la pareja sobre la impresión diagnóstica de feto con múltiples defectos congénitos según los hallazgos sonográficos. Se realizó cariotipo a ambos cónyuges el cual resultó numéricamente normal. Se brindó asesoramiento genético y la pareja decidió la terminación voluntaria del embarazo.

El resultado de la necropsia informó feto del sexo masculino, 500 gr., con polidactilia postaxial, meningoencefalocele occipital y espina bífida sacro coccígea.

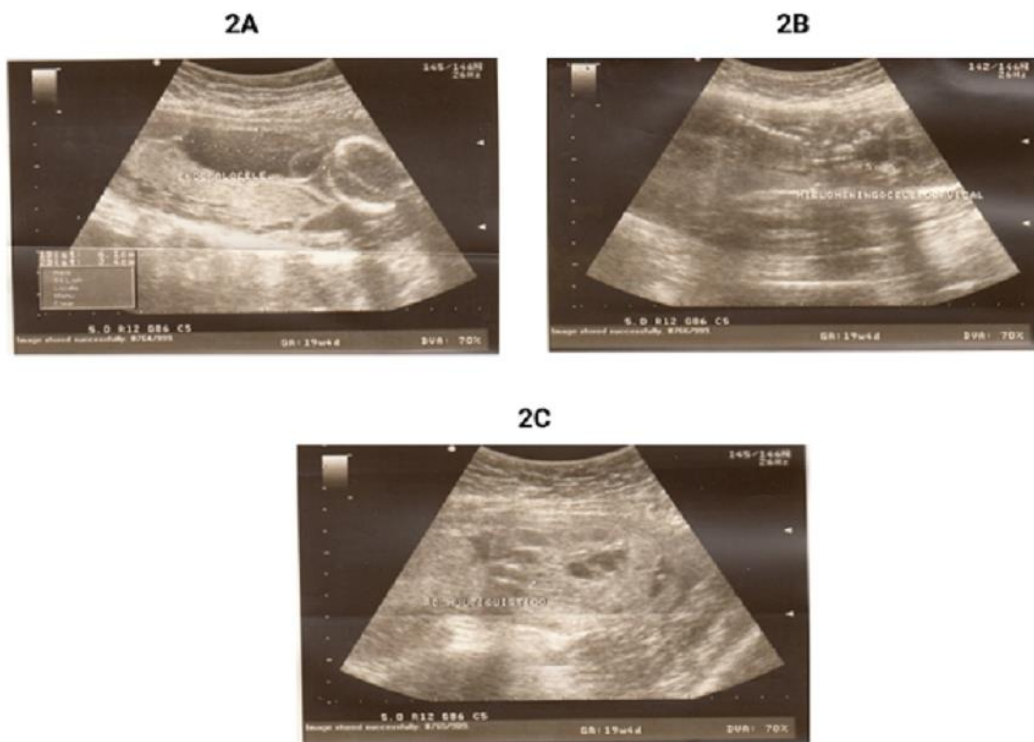


Fig. 2– Alteraciones a nivel renal, del tubo neural en ultrasonografía prenatal en feto de 19,1 semanas de gestación. A) Encefalocele; B) Mielomeningocele cervical, C) Riñón derecho multiquistico.

En el año 2011, la paciente se volvió a valorar en consulta de riesgo genético por nueva gestación y antecedentes de dos terminaciones voluntarias de embarazo por defectos congénitos múltiples. Se realizó ultrasonografía prenatal y se constató gestación de 9,2 semanas por longitud céfalo caudal (CRL) (25 mm) con latidos cardíacos presentes. Se decidió reevaluar en tres semanas, pero no pudo ser posible pues la paciente abortó de forma espontánea sin poder obtener resultado anatomopatológico del producto de la gestación.

Al año siguiente (2012) fue remitida al Centro Provincial de Genética Médica por los antecedentes antes mencionados, período intergenésico corto y sospecha por ultrasonografía obstétrica de displasia renal y meningocele occipital en el feto. La ecografía fetal del primer trimestre se realizó a las 12,2 semanas de gestación sin alteraciones en marcadores sonográficos indirectos. Se realizó ultrasonido prenatal

bidimensional a las 20 semanas de gestación y se constató latidos cardíacos presentes, poca movilidad fetal, ambos riñones con aumento de tamaño y de su ecogenicidad (fig. 3A). En polo cefálico se observó meningocele occipital (fig. 3B), encefalocele (fig. 4) y no se visualizó el macizo facial por oligoamnios graves. Se le informó los resultados a la pareja a través del asesoramiento genético y optaron por la terminación voluntaria del embarazo por tercera ocasión.

Durante esta gestación se consideró sus antecedentes obstétricos desfavorables y se decidió realizar cariotipo fetal mediante la amniocentesis el cual informó 46, XX, no concluyente por el bajo número de metafases (6) y alfafetoproteína en líquido amniótico por encima de 192 MoM. La necropsia informó feto del sexo femenino, 230 gr, presencia de polidactilia, meningocele, macroftalmia, anoftalmia, labio leporino y paladar hendido, riñones pequeños con quistes al corte.



Fig. 3– Ultrasonografía prenatal en feto de 20 semanas de gestación. A) Displasia renal bilateral y B) meningocele occipital.



Fig. 4– Encefalocele en ultrasonografía prenatal en feto de 20 semanas de gestación.

Los resultados de las diferentes necropsias realizadas a los tres fetos describen alteraciones fenotípicas que se corresponden con los hallazgos encontrados en la ultrasonografía bidimensional descritos en cada uno de los casos y que hacen sospechar el diagnóstico de síndrome Meckel-Gruber.

En las dos gestaciones subsiguientes (2013 y 2015) no se constataron alteraciones estructurales por ultrasonido diagnóstico en ambos fetos, los cuales llegaron al término del embarazo. Se efectuó la consulta de evaluación posnatal, de ambos recién nacidos, por especialistas en genética clínica, que incluyó la realización de estudios sonográficos abdominal y transfontanelar, descartándose la presencia de anomalías estructurales internas.

Discusión

Las ciliopatías obedecen a una alteración en los genes implicados en la formación y señalización ciliar, con lo cual se generan alteraciones en la inducción del mesodermo embrionario, de ahí la presencia de malformaciones neurológicas y los diversos defectos congénitos presentes.^(1,6)

Dentro de este grupo se encuentra el síndrome de Meckel-Gruber como alteración prenatal rara, grave y letal. Se caracteriza por el desarrollo de múltiples defectos congénitos, en el que predomina una triada característica: la displasia renal quística, el encefalocele occipital y la polidactilia axial, con un patrón de herencia mendeliano autosómico recesivo, que implica un riesgo genético elevado en cada gestación, en la pareja que ha tenido un hijo en común con este diagnóstico.⁽¹⁾

En el caso que se presenta se constató la presencia en tres fetos (en tres gestaciones independientes) de los componentes de la triada particular para el diagnóstico del síndrome de Meckel-Gruber: defectos del cierre del tubo neural, enfermedad poliquística renal y defectos del sistema osteomioarticular, además de otras alteraciones como el oligoamnios graves, otras anomalías cráneo faciales como fisura labial y palatina, microftalmia, los cuales apoyan el diagnóstico realizado y que fueron identificadas en los diferentes estudios ecográficos realizados en las tres gestaciones que finalizaron en terminación voluntaria del embarazo, previo asesoramiento genético a la pareja. También quedó demostrado la correspondencia entre el diagnóstico prenatal por ultrasonografía bidimensional en cada uno de los casos y los resultados informados por anatomía patológica.

Los diagnósticos diferenciales de este síndrome incluyen otras ciliopatías como el síndrome de Joubert, el síndrome Bardet-Biedl, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, el síndrome Hydrolethalus, el síndrome oro-facio-digital y con la trisomía 13 o síndrome de Patau.

El síndrome de Joubert, aunque muestra tubulopatía renal, el criterio diagnóstico más relevante es el "signo del molar" detectado por resonancia magnética cerebral posnatal que muestra hipoplasia de los pedúnculos y vermis cerebeloso, por lo que se desecha.⁽⁷⁾

Otro diagnóstico descartado en este caso fue el síndrome de Bardet-Biedl, porque, aunque se observa compromiso renal hasta en un 40 % de los casos. Su diagnóstico está bien definido y caracterizado por la asociación de un conjunto de anomalías no

presentes en el caso presentado como la polidactilia y lobulaciones renales acompañando la displasia renal.⁽⁸⁾

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz se manifiesta con microcefalia, el paladar hendido, la micrognatia, y la sindactilia del segundo y el tercer dedo, datos que tampoco se presentaron en este caso.⁽⁹⁾

Otra patología a descartar es el síndrome Hydrolethalusse por presentar una variedad de malformaciones que incluyen hidrocefalia, polidactilia, malformación del cerebelo, paladar hendido, defectos cardiacos y pulmonares que no se corresponden con el caso en discusión.⁽¹⁰⁾

La trisomía 13 es el principal diagnóstico diferencial del síndrome de Meckel-Gruber, por lo que el resultado del cariotipo es indispensable para diferenciarlos y en este caso, aunque no fue concluyente este estudio en uno de los fetos por el escaso número de metafases, su resultado en 6 metafases descartó esta trisomía. El cariotipo de ambos progenitores descartó la posibilidad de una traslocación balanceada. Además, en esta aneuploidía el riesgo de recurrencia es de un 1 %, mientras que es elevado para esta ciliopatía y en la pareja descrita recurre en 3 gestaciones.

Pese a la alta mortalidad posnatal asociada al síndrome de Meckel-Gruber en casos excepcionales, la sobrevida se extiende, por lo que es necesario un tratamiento multidisciplinario para tratar las complicaciones que ponen en riesgo la vida.⁽¹¹⁾

Se puede concluir que la ultrasonografía prenatal, en el segundo trimestre del embarazo, es un medio diagnóstico no invasivo válido para la identificación de las principales anomalías congénitas presentes en el diagnóstico del síndrome de Meckel-Gruber.

Referencias bibliográficas

1. [Hartill V](#), [Szymanska K](#), [Sharif SM](#), [Wheway G](#), [Johnson CA](#). Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances. [Pediatr.](#) 2017 [acceso 26/09/2019];5:244. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701918/>
2. Houda Nasser AY, Nishta F. Meckel-Gruber syndrome associated with anencephaly-an unusual reported case. Oxford Medical Case Reports 2018 [acceso 26/09/2019];2:45-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/omcr/article-abstract/2018/2/omx092/4846368>
3. Kheir AEM, Imam A, Omer IM, Hassan IMA, Elamin SA, Awadalla EA *et al.* Meckel-Gruber Syndrome: A Rare and lethal Anomaly. Sudan J Paediatr. 2012 [acceso 26/09/2019];12(1):93-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949827/pdf/sjp-12-93.pdf>
4. Behairy NH, Talaat S, Saleem SN, El-Raouf MA. Magnetic resonance imaging in fetal anomalies: What does it add to 3D and 4D US?. Eur J Radiol. 2009 [acceso 26/09/2019];74(1):250-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X09000576>
5. Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E. Meckel-Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. Eur J Hum Genet. 2015 [acceso 26/09/2019];23(6):746-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182137>
6. Silva E D, Pinazo-Durán M D. Ciliopatías y su relación con la oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013 [Acceso 26/09/2019];88(5):165-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-articulo-ciliopatias-su-relacion-con-oftalmologia-S0365669113001573>
7. Álvarez-Sanz AM, Cabanillas-Burgos LY, Huamani-Condori XP. Síndrome de Joubert. Joubert syndrome. Artículo de revisión, Rev Neuro psiquiatr. 2016 [acceso

26/09/2019]:79(3). Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972016000300006

8. Acosta-Ochoa M I. Síndrome de Bardet-Biedl, modelo de ciliopatía e importancia del compromiso renal. *Nefrología*. 2013 [acceso 26/09/2019]:33(5) 623-868.

Disponible en:

<https://www.revistanefrologia.com/es-sindrome-bardet-biedl-modelo-ciliopatia-e-importancia-del-compromiso-renal-articulo-X021169951305305X>

9. Jiménez García R, Peñalver Valdés R, Alfonso Novo L. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz y su tratamiento nutrimental metabólico. Presentación de caso. *RevCubanaPediatr*. 2017 [acceso 26/09/2019];89(1). Disponible en:

<https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/187/90>

10. Valente EM, Rasim O, Gibbs E, Gleeson J. Primary cilia in neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2014 [acceso 26/09/2019];10(1):27-36.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24296655/>

11. Ramírez-Izcoa AE, Sánchez-Sierra LE, Alvarenga-Calidonio RH, Varela-González D. Síndrome de Meckel-Gruber en un lactante menor con sobrevida prolongada. Reporte de Caso. *Acta Pediatr Mex*. 2018 [acceso 26/09/2019];39(1):33-41.

Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912018000100033

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.