



© Síndrome aminopterina/metrotextate en lactante mayor: el punto de vista neuroquirúrgico

Lemus-Rodríguez Yazmín*; Morán-Martínez Raúl Guillermo*; Santana-Ramírez Adrián**

Resumen

Lactante mayor de 1 año 11 meses de edad con macrocefalia secundaria a hidrocefalia severa y síndrome dismórfico, en tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo se observó holoprosencefalia, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso y ausencia de calota. La madre refiere el antecedente de haber tomado metrotextate durante el primer trimestre del embarazo, por lo que se establece diagnóstico de síndrome aminopterina/metrotextate. Se colocó válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP), y posteriormente se realizaron varias craneoplastias, logrando una reconstrucción de la parte frontal del cráneo y disminución de las protuberancias temporales con colocación de injertos óseos en región occipito-parietal, lo cual se tradujo en cambios benéficos para el desarrollo neurológico del paciente. El síndrome aminopterina/metrotextate se presenta en hijos de madres que consumen antagonistas del ácido fólico, caracterizado por defectos en el cierre del tubo neural. El periodo crítico de teratogenicidad ocurre entre la semana seis y ocho posteriores a la concepción. El metrotextate (MTX) tiene clasificación X para teratogénesis por la FDA y no debe ser prescrito en el embarazo. Dada su poca incidencia, es importante reportar el caso y la respuesta obtenida al tratamiento, así como el manejo interdisciplinario que requiere este tipo de patología.

Palabras clave. *craneoplastia, metrotextate, síndrome aminopterina, síndrome dismórfico, teratógeno.*

Aminopterin/methotrexate syndrome in an infant: a neurosurgical perspective

Abstract

Infant 1 year and 11 months old with severe macrocephaly secondary to hydrocephalus and dysmorphic syndrome by computed tomography (CT) revealed holoprosencefaly, hydrocephalus, agenesis of corpus callosum and absence of shell. The mother had history of taking methotrexate during the first trimester of pregnancy, taking this in consideration, so aminopterin/methotrexate syndrome is diagnosed. A ventricular peritoneal shunt (VP shunt) was installed and subsequently several surgical craneoplasties were performed, achieving a reconstruction of the frontal skull and a decrease of temporal bumps was made using bone grafting in occipitoparietal region, which resulted in beneficial changes in the patient's neurological development. Aminopterin/methotrexate syndrome is found in children from women who take acid folic antagonist during pregnancy. It is characterized by defects in neural tube closure. The mainly affected weeks are between six and eighth post conception. Methotrexate is classiflicated as an X drug by FDA and it must be not prescribed during pregnancy. Because the low incidence of this syndrome, it is important to report the case and the treatment response, as well the interdisciplinary work that it requires.

Key words. *aminopterin syndrome, craneoplasty, dysmorphic syndrome, methotrexate, teratogenic.*

*Médico Pasante del Servicio Social **Neurocirujano médico adscrito

Del Servicio de Neurocirugía, División de Cirugía, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca. Salvador Quevedo y Zubieta 750, esq. Sierra Nevada, Colonia Independencia; Guadalajara, Jalisco. CP. 44340. Teléfono 3618-9362 ext. 49316. <http://www.hcg.udg.mx/>. Contacto al correo electrónico: yaz_lr@hotmail.com

Lemus-Rodríguez Y, Morán-Martínez RG, Santana-Ramírez A; Lactante mayor con síndrome aminopterina/metrotextate: el punto de vista neuroquirúrgico. *Rev Med MD* 2010; 2(1):28-32.

Presentación de caso

Se trata de un paciente masculino de 1 año 2 meses, producto de la segunda gesta, ingresó al servicio de Neuropediatría derivado de Puerto Vallarta, por presentar al nacimiento síndrome dismórfico e hidrocefalia congénita severa.

Es producto de la segunda gesta de una madre soltera, residente de Nayarit, empleada, con control prenatal regular, no comento algún tratamiento durante el embarazo sino hasta el interrogatorio dirigido cuando aceptó haber sido tratada con MTX bajo sospecha de Lupus Eritematoso Sistémico durante el primer y segundo mes de embarazo, el cual se suspende al descartar patología y confirmar embarazo.

Ingresa el 16 de septiembre de 2009 a nuestro servicio, con diagnóstico lactante menor de 2 meses, referido por hidrocefalia congénita severa. A la exploración física encontramos peso de 4,250 g, frecuencia cardíaca 150 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 ciclos por minuto, macrocefalia secundaria a hidrocefalia severa, dismorfismo craneofacial, hipertelorismo, epicanto, proptosis, implantación baja de las orejas, paladar hendido y adoncia. Llenado capilar de dos segundos, tórax con pectus excavatum, ruidos cardíacos rítmicos sin soplos o ruidos agregados, campos pulmonares con murmullo vesicular adecuado sin fenómenos agregados. Abdomen blando no doloroso con ligera resistencia muscular a palpación profunda, no visceromegalias. Extremidades superiores con braquimelia. En aparato genitourinario presenta hipospadias.

Neurológicamente encontramos dismorfismo craneofacial, con evidente incremento de volumen cefálico con calota abierta, resto sin firmeza a la palpación, transluminación positiva prácticamente de toda la porción cefálica, pupilas isocóricas normorrefléxicas, resto de pares craneales no valorables, meningismo ausente, con movilización de las cuatro extremidades. Se valoró TAC y RMN de cráneo (Figura 1) con importante dilatación ventricular superior, sin datos clínicos de hipertensión endocraneana gracias a la ausencia de calota.

Se solicitaron laboratoriales prequirúrgicos para colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP), y se complementaron estudios de gabinete (Tabla 1), se solicitaron serologías para rubéola y toxoplasma, las cuales fueron negativas. Se transfundió paquete globular y se

corrigió hipernatremia realizando intervención quirúrgica al tercer día de su ingreso; se observa líquido cefalorraquídeo (LCR) cristalino con presión aproximada de 14 cm de H₂O en columna sobre canal auditivo. Se encontraron las fascias musculares friables y laxas en la región del cráneo; colocando VDVP tipo Hakim de presión media.

En el postoperatorio se encontró un soplo precordial de intensidad II/VI, sin taquicardia, se solicitó ecocardiograma en el que se reportó *situs solitus*, levocardia, resto sin alteraciones ni cortocircuitos intracardíacos, con función sistólica conservada, fracción de eyección de 70%.

Se interconsultaron a varios servicios para el manejo de las distintas malformaciones. Cirugía maxilofacial valoró paladar hendido posterior completo así como micrognatia, dado su patrón respiratorio se sugirió alimentar por sonda, y posponer palatofaringoplastia por haber presentado rinofaringitis viral que evolucionó a bronquiolitis. De igual manera el equipo de urología encontró hipospadia coronal con rotación de pene en más de 90° a la izquierda, y proponen manejo quirúrgico.

A los 14 días del postoperatorio se encontró fontanela abombada con datos de VDVP disfuncional, por lo que se realizó punción transfontanelar, envió a tinción de Gram que reportó bacilos gramnegativos abundantes, por lo que se retira el sistema y se coloca ventriculostomía, iniciando esquema con ceftazidima 130 mg IV c/8 horas.

Tabla 1. Valores observados en estudios de hematología y químicas sanguíneas a su ingreso y en el prequirúrgico.

Hematología	Ingreso	Prequirúrgico
Hemoglobina (gramos/dL)	9.54	15.4
Hematócrito (%)	28.3	46.4
Plaquetas (miles/ μ L)	672	228,000
Leucocitos (miles/ μ L)	10	-
Linfocitos (%)	66.1	-
Monocitos (%)	14.5	-
Eosinófilos (%)	1.6	-
Basófilos (%)	1.2	-
Neutrófilos (%)	16.6	-
Examen general de orina	Normal	-
Química sanguínea		
Glucosa (mg/L)	101	94.9
Urea (mg/L)	22	12.4
Creatinina sérica (mg/dL)	0.40	26.5
Fosfatos (mg/L)	8.6	7.93
Calcio (mg/L)	10.9	10.6
Cloro (mmol/L)	119.4	101.7
Potasio (mmol/L)	5.1	5.02
Sodio (mmol/L)	152.6	132.6
Magnesio (mmol/L)	2.6	2.16
Tiempos de coagulación		
Tiempo de protrombina (seg)	11.6	10.7
TPTa (seg)	30.3	26.2
Fibrinógeno (mg/dL)	400	-
Serología[†]		
Anticuerpos anti-rubéola (IgG)	26.0	-
Anticuerpos anti-rubéola (IgM)	0.098	-
Anticuerpos anti-toxoplasma (IgG)	0.2	-
Anticuerpos anti-toxoplasma (IgM)	0.057	-

[†] Valores observados de las serologías en unidades internacionales (UI) por litro.

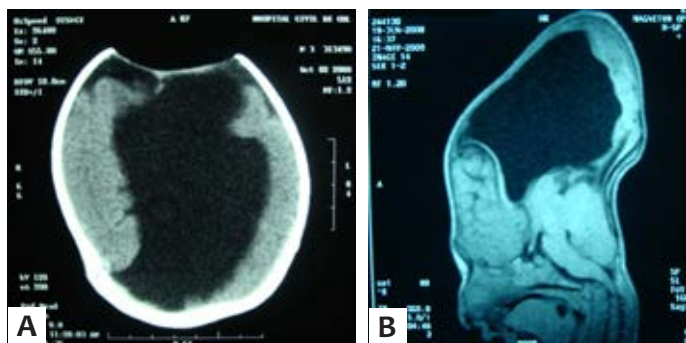


Figura 1. Tomografía axial computarizada de cráneo simple en un corte axial (A) y resonancia magnética de cráneo simple en un corte sagital (B).

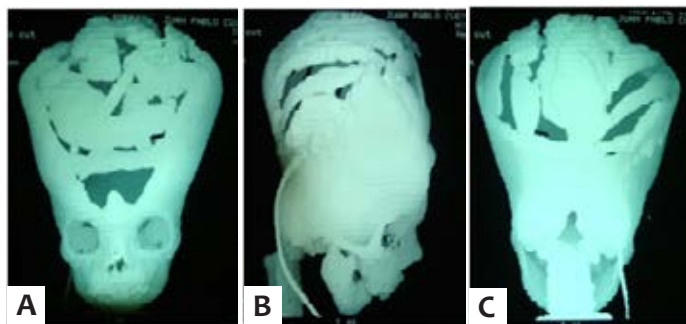


Figura 2. TAC de cráneo en reconstrucción 3-D, en un corte coronal anterior (A), sagital (B), y coronal posterior (C). Estudios de imagen postoperatorios más recientes, que muestran fusión de implantes óseos en la bóveda craneana.

En cultivo de LCR de punción transfontanelar y transquirúrgico de colocación de ventriculostomía se reportó *Acinetobacter baumannii* betalactámico resistente a ampicilina, aztreonam y ceftriaxona, por lo que infectología pediátrica cambió esquema a meropenem. En espera de resolución de neuroinfección, inicia con períodos de apnea y pausas respiratorias repetidas, se solicitó biometría hemática que reporta Hb 9.61, Htc 29.5 por lo que se transfunde un paquete globular y se agrega O₂ en puntas nasales. Al sexto día de esquema presenta pico febril de 38.5 °C, movimientos clónicos de extremidad superior derecha, periodos de cianosis, taquicardia con posterior bradicardia durante las crisis, se impregnó con fenitoína, iniciando terapia anticonvulsiva. Infectología considera colonización del sistema o resistencia a meropenem *in vivo*, por lo que agregan piperacilina-tazobactam. Neurocirugía encuentra sistema disfuncional al noveno día por lo que realiza su cambio. Se realizaron punciones transfontanelares evacuadoras y se reportan tres cultivos seriados negativos, por lo que se establece resuelta la neuroinfección.

Se decide intervenir endoscópicamente por persistencia de proteinorraquia encontrando líquido pajizo de características proteinasias, con cavidad cefálica recubierta por epéndimo con tejido neural degenerado, el cual llega a altura de huesos parietales; ausencia de cuerpo calloso así como septum, no se visualizaron agujeros de Monroe y no se alcanzó a apreciar tercer ventrículo. Se realizó exploración neuroendoscópica en cavidad cefálica con infusión de 2000 ml de solución salina al 0.9% y se colocó VDVP quedando catéter endocraneal a 10

cm de profundidad, visualizando punta libre vía endoscópica, se tomó muestra de 10 cc para citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo.

En consulta externa se continua seguimiento por genética, a los 11 meses de edad se encuentra ya con mejor tono muscular, toma objetos, e inicia su dentición con colmillo inferior, con adecuado control de crisis convulsivas en tratamiento con fenobarbital, difenilhidantoína, tramadol, amoxicilina y cloranfenicol. Se solicita RMN de cráneo para descartar esquizencefalia la cual no ha sido reportada previamente en la embriopatía por MTX; así como un nuevo ecocardiograma que reporta insuficiencia tricuspídea mínima fisiológica con presión sistólica de la arteria pulmonar calculada por gradiente de IT de 22 mmHg.

Neurocirugía realiza la primera craneoplastia en 2008, se contempló la reconstrucción de la parte frontal del cráneo a partir de partes de hueso tomadas de las prominencias temporales bilaterales, lo que tenía como fin disminuir la altura del cráneo así como dar protección y soporte a la parte frontal del mismo. La operación se llevó a cabo teniendo como complicación el rechazo parcial a los materiales de sutura, lo que posteriormente se resolvió sin complicaciones subsiguientes.

En una segunda intervención se realizó incisión bicoronal, disecando colgajo cutáneo de duramadre, se levantó el colgajo y se disecó duramadre de la tabla interna, realizando craneotomía en bandas de aproximadamente 4 cm de la porción superior hacia la base, posteriormente remodelando el colgajo, se realizó craneoplastia colocando los mismos fragmentos del hueso y dren.

En el postoperatorio desarrolló fistula de líquido cefalorraquídeo en ambas ocasiones, las cuales fueron tratadas conservadoramente resolviéndose con colocación de pegamento de fibrina en la herida. La última TAC de cráneo con reconstrucción ósea en 3-D (Figura 2) de control se observan cambios posquirúrgicos con fusión de los injertos óseos y crecimiento de los mismos, lo que es indicador de que la reconstrucción evoluciona según lo planeado.

Discusión

La ingesta de antagonistas del ácido fólico durante el embarazo ocasiona el llamado síndrome aminopterina/metrotxate, en el que se observan malformaciones congénitas caracterizadas por meningocele,

Tabla 2 Hallazgos clínicos del síndrome de aminopterina/metrotxate.

Retardo del crecimiento prenatal	Caderas dislocadas
Retraso del crecimiento postnatal	Movimientos del hombro limitados
Microcefalia	Movimientos del codo limitados
Estatura corta	Movimientos metacarpofalángicos limitados
Defectos de cráneo (fontanela anterior amplia)	Movimientos de las rodillas limitados
Hipertelorismo	Clinobraquidactilia
Ojos prominentes	Sindactilias / dedos hipoplásicos / ausentes
Cejas arqueadas	Anormalidades del cuero cabelludo
Ptosis	Hipoplasia de pezones
Nariz prominente/larga	Hipodontia / dentadura primaria retenida
Orejas de implantación baja/posteriores/anguladas	Anhidrosis / hipofidrosis
Paladar arqueado/hendido	Cognición normal
Micrognatia / amontonamiento dental	

Tabla 3. Hallazgos clínicos en el diagnóstico diferencial del síndrome de aminopterina/metrotexitate.⁷

Parámetro a evaluar	Síndrome de aminopterina sin aminopterina	Síndrome de Crain-Heise	Síndrome de Jüberg-Hayward	Síndrome de embriopatía por aminopterina
Retraso en el crecimiento	+	+	+/-	[+]
Retraso en el desarrollo	+	?	+/-	+/-
Defectos en huesos craneales	+	[+]	-	+
Microcefalia	+/-	-	[+]	+
Implantación alta del cabello	+	?	+	[+]
Cejas arqueadas	+	?	+/-	[+]
Labio/paladar hendido	+/-	+	[+]	+/-
Ausencia de clavículas o de vértebras cervicales	-	[+]	-	-
Pulgares hipoplásicos	+/-	-	[+]	+/-
Sindactilia	+/-	[+]	+/-	-
Extensión limitada del codo	+/-	?	[+]	+
Criptorquidia	[+]	+	-	+/-

Tomado y modificado de García-Minaur *et al* 2000. Abreviaturas: +, presente; -, ausente; ?, desconocido; [+], anomalía más característica y/o específica.

encefalocele, hidrocefalia, labio hendido, paladar hendido, osificación incompleta de cráneo, retraso mental, braquicefalia, micro/retrognatia, micromelia, exoftalmia, pulgar hipoplásico, corazón en posición anormal, entre otras.¹

La aminopterina es un antagonista del ácido fólico, que inicialmente fue utilizado en patologías hematológicas malignas. En 1951 la aminopterina fue usada por primera vez en pacientes con artritis reumatoide. Posteriormente se describió un metil-derivado de la aminopterina: la ametopterina (metrotxate). Ambos inhiben reversiblemente la enzima dihidrofolato reductasa, la cual tiene como función reducir el ácido fólico a ácido tetrahidrofólico. El metrotxate (MTX) limita la disponibilidad de unidades carbono-uno necesarias para la síntesis de purinas e interfiere con la conversión de deoxiuridilato en timidilato en la síntesis de ADN y reproducción celular. Además el MTX es metabolizado en poliglutamatos que inhiben otras enzimas dependientes de folatos.²

El primer indicio de los antagonistas del ácido fólico como teratogénicos está basado en los reportes de falla en la interrupción del embarazo en madres a las que se les administro aminopterina en el primer trimestre y que datan de la década de 1950.²

En 1975 Siebre y Adamson resumieron la experiencia en humanos hasta ese momento, reportando que después de los 60 días no se habían encontrado defectos en los recién nacidos.³

El patrón de anormalidades de esos reportes se describe como síndrome aminopterina. La única descripción completa del síndrome fue dada por Buckley y cols. en 1997. Los efectos son impredecibles, aunque existen variaciones dependiendo de la condición tratada y la edad de la madre.²

El periodo crítico de teratogenicidad está establecido según los casos reportados entre las semanas 6 y 8 posteriores a la concepción. Existen reportes de que la exposición entre la semana 10 y 32 no tiene efectos teratogénicos visibles, sin embargo se sospecha de alteraciones en el desarrollo cognitivo y el crecimiento basados en el reporte de algunos casos. Se especula que para provocar este síndrome, se requiere dosis mayores de 10 mg/s entre las semanas 6 y 8 después de la concepción. En el caso presentado la madre

refiere que consumió aproximadamente durante 6 días, unas 60 tabletas de 5 mg (300 mg) en las semanas de riesgo.^{1,4}

El síndrome aminopterina/metrotxate está constituido por un conjunto de alteraciones principalmente en sistema nervioso y esqueleto, que además incluye disestesias craneales, hipertelorismo, anomalías en oídos externos, micrognatia y paladar hendido. La descripción del síndrome incluye malformaciones características, sin embargo se reportan casos en los que se agregan al fenotipo ya descrito otras características que no habían sido mencionadas antes, por ejemplo la holoprosencefalia y las mencionadas en la tabla 2.^{4,5}

En el caso que presentamos destacan las numerosas malformaciones afectando sistema nervioso central, como se mencionó, en la primera exploración física encontramos dimorfismo cráneo-facial, con evidente incremento de volumen cefálico con calota abierta, transiluminación positiva prácticamente de toda la porción cefálica, pupilas isocóricas normorrefléxicas, resto de pares craneales no valorables, meningismo ausente, con movilización de las cuatro extremidades. Se valoró TAC y RMN de cráneo con evidencia de holoprosencefalia semilobar, agenesia del cuerpo caloso, con defecto consecuente del techo de ventrículos laterales lo cual condiciona importante dilatación ventricular superior, sin embargo el no contar con calota no desarrolló cráneo-hipertensivo como tal por compensación. En los reportes revisados no se tienen datos de un caso con estas malformaciones, o por lo menos no se detallan.

Cabe señalar que el desarrollo a largo plazo en adultos hasta 1998 solo se había reportado en 5 adultos para 2009 el número no excede los 20.¹ Sin embargo como puede observarse el resultado a largo plazo depende en cada caso específico del tipo de malformaciones presentes y del manejo dado.

Es importante resaltar que como parte del consejo médico en las mujeres expuestas a MTX que deseen continuar con el embarazo deben suspender el tratamiento e iniciar manejo con ácido fólico por al menos 5 meses para minimizar los efectos del tratamiento. Debe tomarse en cuenta que las pacientes en tratamiento con MTX deben esperar por lo menos 6 meses después de suspender la ingesta para embarazarse.²

Finalmente es necesario mencionar que existen otras patologías con cuadros clínicos similares, con los que debe hacerse diagnóstico diferencial, como Síndrome de Crain-Heise, Síndrome aminopterina sin aminopterina y Síndrome de Jüberg-Hayward las características que se comparten se muestran en la tabla 3.

Estos síndromes deben tomarse en cuenta al hacer el diagnóstico. Inicialmente en nuestro caso dado la ausencia del antecedente de ingesta de MTX, se pensó en un síndrome aminopterina sin aminopterina. Al interrogar de nueva cuenta a la madre y obtener el dato sobre la ingesta del MTX, cambiamos el diagnóstico presuntivo, sin que existiera variación en el plan de manejo del paciente. El servicio de genética hizo las pruebas pertinentes para descartar las otras patologías mencionadas, así como otras cromosomopatías que pudieran compartir características del paciente.

Cabe señalar que en ninguno de los reportes encontrados en la literatura se refiere el manejo neuroquirúrgico ni sus repercusiones en pacientes con esta patología. Los objetivos principales del manejo neuroquirúrgico en nuestro paciente fueron: 1) la colocación de la válvula de derivación ventrículo-peritoneal para disminución la presión intracraneal que aunque no condicionaban cuadro cráneo-hipertensivo *per sé* aumentaba la inestabilidad del cráneo y con ello las posibilidades de lesión cervical y de la propia masa encefálica al no tener una protección ósea; y 2) la reconstrucción del cráneo que a su vez da soporte y protección a la masa encefálica.

La evolución de la reconstrucción del cráneo ha sido satisfactoria, a pesar de las complicaciones como la fistula de LCR o el rechazo a los puntos por parte del paciente, los cuales fueron tomados en cuenta desde la planeación del manejo. En la búsqueda realizada en diversas bases de datos no fue encontrado un reporte de caso similar en cuanto a tipos de defectos craneales y tratamiento del mismo, por lo que el manejo de nuestro paciente parece representar un avance en el manejo neuroquirúrgico de los defectos craneales de este síndrome.

Como resultado del manejo el paciente ha demostrado tener un avance bastante importante en el desarrollo neurológico en las diversas áreas comúnmente evaluadas (psicomotricidad fina y gruesa, lenguaje y habilidad social, según las pruebas de Denver II para evaluación del desarrollo), durante el seguimiento que se ha dado al caso, se ha visto que el paciente es capaz de comunicarse con los familiares mediante sonidos, y progresa en la interacción social y habilidades psicomotrices (sostén cefálico, capacidad

para realizar pinza con índice y pulgar, entre otras).

Conclusión

El síndrome de aminopterina/metrotexate es una patología con poca incidencia en nuestro medio pero que potencialmente puede aumentar en años subsecuentes por el incremento en el uso del MTX en la patología reumatológica. Los casos descritos en la literatura son pocos y las descripciones del mismo se limitan a los reportes. Son pocas las revisiones que se pueden encontrar de la patología y los manejos del mismo no están completamente detallados.

Este padecimiento envuelve diversas connotaciones dependiendo del tipo de perspectiva desde la cual se analice. En el caso de que la exposición materna a MTX sea controlada por un profesional de la salud es de vital importancia tomar en cuenta los beneficios reales que esto conlleva y hablar con la paciente de todas las posibles repercusiones para el producto.

Esta es sin duda una patología en la que el manejo del paciente exige el trabajo en conjunto de diversas especialidades, sin olvidar la importancia de tomar en cuenta las necesidades de cada caso específico. Como se ha mencionado ya, en este caso en especial, el paciente es tratado en nuestro hospital conjuntamente por los servicios de urología pediátrica, neurología pediátrica, genética y neurocirugía, siendo este último el que ha tenido más avances en la mejoría del paciente dadas las características específicas del caso.

Referencias bibliográficas

1. Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Methotrexate syndrome. *Teratology* 1998; 57:51-55.
2. Lloyd ME, Carp M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *J Med* 1999; 92:551-563.
3. Thomas H, Shepard, Ronald J., Lemire. *Catalog of teratogenic agents*, 11° ed. John Hopkins University Press, 2004.
4. Lorenz LB, Knudtson EJ. Anomalies in a fetus exposed to methotrexate in the first trimester. *Am J Pharmac Toxicol* 2007; 2(4): 146-147.
5. Seidahmed MZ, Shaheed MM, Abdulbasit OB, Al Dohami H, Babiker M, Abdullah MA, Abomelha AM. A case of methotrexate embryopathy with holoprosencephaly, expanding the phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76(2):138-42.
6. Aftimos S. Fetal methotrexate/aminopterine syndrome in an adult: a likely case with ectodermal abnormalities. *Clinical Dysmorphology* 2009; 18: 53-55.
7. Garcia-Minaur I S, Botella MP. Further case of aminopterine syndrome sine aminopterine in a spanish child. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 95:320-324.