

Síndrome de Meckel-Gruber

Villa-Quigüirí Alex Fabián y Crespo Deysi

Autor para correspondencia

Alex Fabián Villa Quigüirí, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital José María Velasco Ibarra, Tena, Napo, Ecuador.

Contacto al correo electrónico: alex_babiloso@hotmail.com

Palabras clave: consanguinidad, encefalocele occipital, Síndrome de Meckel-Gruber.

Keywords: consanguinity, Meckel-Gruber syndrome, occipital encephalocele.



Síndrome de Meckel-Gruber

Villa-Quigüiri Alex Fabián^a y Crespo Deysi^b

Resumen

En el Hospital José María Velasco Ibarra de la ciudad del Tena en la provincia de Napo, República del Ecuador, se presenta un caso clínico infrecuente, se trata del síndrome de Meckel-Gruber, en un neonato de sexo femenino, producto de sexta gesta, hijo de padres indígenas, procedentes de la comunidad Tamiahurco, Misahuallí, Napo. Obtenido mediante parto por cesárea, a las 43,2 semanas de gestación, presentando el fenotipo característico al nacimiento. El síndrome de Meckel-Gruber se caracteriza principalmente por la presencia de la triada: encefalocele occipital, riñones poliquísticos y polidactilia postaxial. Es una enfermedad autosómica recesiva mortal, presentándose casi siempre en casos de consanguinidad, afectando cualquier raza y etnia. Su índice de recurrencia es del 25% y su mortalidad es del 100%. Actualmente la ecografía es el mejor medio de diagnóstico prenatal de esta malformación letal.

Palabras clave: *consanguinidad, encefalocele occipital, Síndrome de Meckel-Gruber.*

Meckel- Gruber Syndrome

Abstract

In the Hospital Jose Maria Velasco Ibarra of the city of Tena in the province of Napo, republic of Ecuador, there is an infrequent clinical case, the Meckel-Gruber syndrome, in a female neonate, product of sixth gestation, son of indigenous parents, coming from the community Tamiahurco, Misahuallí, Napo; Obtained by cesarean delivery at 43.2 weeks of gestation, presenting the characteristic phenotype at birth. The Meckel-Gruber syndrome is characterized mainly by the presence of the triad: occipital encephalocele, polycystic kidneys and postaxial polydactyly. It is a pathology autosomal recessive disease, occurring almost always in cases of consanguinity, affecting any race and ethnicity. Its recurrence rate is 25% and its mortality rate is 100%. Currently ultrasound is the best means of prenatal diagnosis of this lethal malformation.

Key words: *consanguinity, Meckel-Gruber syndrome, occipital encephalocele.*

a. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital José María Velasco Ibarra, Tena, Napo, Ecuador.

b. Servicio de Neonatología, Hospital José María Velasco Ibarra, Tena, Napo, Ecuador. Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

Autor para correspondencia

Alex Fabián Villa Quigüiri, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital José María Velasco Ibarra, Tena, Napo, Ecuador.

Contacto al correo electrónico: alex_babiloso@hotmail.com.

Introducción

El síndrome de Meckel-Gruber es una ciliopatía, un desorden autosómico recesivo mortal, infrecuente y raro, su prevalencia varía de 1:13,250 a 1:140,000 de los nacidos vivos, afectando individuos de toda raza y etnia, ambos sexos se ven igualmente afectados y se caracteriza por la presencia de riñones hiperplásicos poliquísticos, encefalocele occipital y polidactilia postaxial bilateral, aunque pueden existir otras numerosas alteraciones.

El síndrome fue descrito en 1822 por el anatomista alemán 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 informó varios casos similares a los que nombró con el término dicencefalia esplanocística y sugirió el origen genético de esta afección. En 1969 Opitz y Howe propusieron el nombre de síndrome de Meckel-Gruber.

Los criterios diagnósticos del síndrome de Meckel-Gruber son la presencia de al menos dos de las tres características clásicas; otra posibilidad diagnóstica se realiza con alguna anomalía mayor y dos anormalidades relevantes asociadas con el síndrome de Meckel-Gruber. Es una entidad que puede ser diagnosticada prenatalmente mediante ecografía en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

Teniendo en cuenta la rareza de este síndrome, se decide compartir sus características a través de un caso clínico real. El objetivo de esta presentación es facilitar el reconocimiento de esta entidad de acuerdo al fenotipo más destacado, el cual está presente en el momento del nacimiento, su identificación permitirá orientar estudios diagnósticos específicos evitando así prácticas costosas y de poca utilidad; por otro lado hacemos énfasis en la importancia de identificar o determinar trastornos malformativos mediante estudios complementarios específicos durante el embarazo, lo que nos permitirá realizar un diagnóstico prenatal oportuno y precoz.

Presentación del caso

En el hospital José María Velasco Ibarra de la ciudad del Tena de la provincia de Napo en la República del Ecuador se presenta un neonato de sexo femenino, hijo de padres indígenas no consanguíneos provenientes de la comunidad Tamiahurco-Misahualí-Napo-Ecuador, producto de la sexta gestación de una mujer de 33 años cuyos antecedentes gineco-obstétricos muestran 6 embarazos, 4 partos y 1 aborto producto de la tercera gesta a las 12 semanas de gestación sin causa aparente; no exposición a tóxicos, ni medicamentos y sin controles prenatales. Padre de 28 años de edad, progenitor de cada uno de los hijos.

La exploración física prenatal previa al nacimiento mostraba un feto en situación transversa con dorso en posición anterior, movimientos fetales presentes, frecuencia cardíaca fetal de 135-140 latidos por minuto, ruidos cardíacos débiles. Junto al mismo se realiza una ecografía obstétrica con la cual se hace presumible la presencia de anencefalia y malformaciones múltiples.

Con un embarazo postérmino de 43.2 semanas de gestación según fecha de última menstruación, distocia de presentación, ausencia de actividad uterina y malformaciones



Figura 1. A. fascies vista anterior: hipertelorismo, puente nasal ancho, cartilago nasal aplanado, narinas prominentes, labio leporino y paladar hendido unilateral, micrognatia. B. cabeza vista lateral: dismorfismo craneal, aplanamiento de la bóveda craneal, encefalocele occipital con ruptura del saco herniario y salida de contenido que sugiere tejido cerebral rudimentario.

múltiples fetales se realiza cesárea de emergencia, obteniéndose recién nacido único, vivo de sexo femenino.

Al examen físico el neonato presenta peso de 2,920 gr, longitud 40 cm, perímetro cefálico 28.5 cm, APGAR: 1 al primer minuto y 1 al quinto minuto, edad gestacional por capurro: 42.6 semanas, Piel: pálida, recubierta con vernix caseoso abundante.

Cabeza con dismorfismo craneal, aplanamiento de la bóveda craneal, encefalocele occipital con ruptura del saco herniario y salida de contenido que sugiere tejido cerebral rudimentario de color pardo oscuro de aproximadamente 10 x 5 x 3 cm de diámetro con una superficie lisa y brillante, facies aplanada, en región ocular se evidencia anoftalmia, hipertelorismo, nariz con puente nasal ancho, cartilago nasal aplanado, narinas prominentes, en boca y cavidad oral presencia de labio y paladar hendidos, micrognatia, orejas con asimetría, displasia e implantación baja.

Cuello corto, ancho y flácido, tórax ancho, simétrico, pulmones con murmullo vesicular disminuido, corazón hipofonético, bradicárdico (50 lpm), abdomen suave, depresible, simétrico, ruidos hidroaéreos ausentes, cordón umbilical clampeado con dos arterias y una vena, genitales femeninos, ano permeable, extremidades superiores: manos con polidactilia postaxial o ulnar bilateral, extremidades inferiores con tibias varas bilateral, pie equinovaro y polidactilia bilateral; saturación de oxígeno al ambiente 50%.

No se realiza reanimación neonatal ya que el síndrome malformativo es incompatible con la vida y efectivamente al cabo de 40 minutos se evidencia ausencia total de signos



Figura 2. cabeza, vista posterior: encefalocele occipital con ruptura del saco herniario y salida de contenido que sugiere tejido cerebral rudimentario de color pardo oscuro de aproximadamente 10 x 5 x 3 cm de diámetro con una superficie lisa y brillante, cuello corto y ancho



Figura 3. A. vista general de neonato afecto con síndrome de Meckel-Gruber. B. arriba: manos: derecha e izquierda con polidactilia postaxial o ulnar. Abajo: pies: derecho e izquierdo con polidactilia postaxial.

vitales, determinando así el fallecimiento del neonato.

Estudio de imagen complementario: tomografía computarizada general, en la misma se evidencia: hipoplasia pulmonar, riñones poliquísticos displásicos, hígado presenta imágenes de quistes, incurvación de los huesos largos de los miembros inferiores y vejiga hipoplásica. Además se realiza una tomografía computada de cráneo con reconstrucción tridimensional observándose la imagen clásica del defecto óseo, agujero en la escama occipital, afección de los huesos largos de miembros inferiores (tibia varas) y polidactilia postaxial en ambos miembros tanto superiores como inferiores. No se realiza autopsia de neonato, respetando la decisión negativa a este procedimiento de los familiares.

Discusión

La presencia de un neonato con malformaciones múltiples o un fenotipo particular representa un verdadero desafío diagnóstico. Jerarquizar cada uno de los signos y síntomas permitirá tener una impresión diagnóstica y una orientación de estudios complementarios adecuados.

El síndrome de Meckel-Gruber se hereda como una condición genética autosómica recesiva. Si un individuo recibe un gen normal y un gen alterado para la enfermedad, la persona será portadora de la enfermedad, pero no mostrará síntomas. El riesgo de que dos padres portadores pasen el gen alterado y por lo tanto tengan un hijo afectado es del 25% con cada embarazo. El riesgo de tener un hijo portador como los padres es del 50% con cada embarazo. La probabilidad de que un niño reciba genes normales de ambos padres es del 25% por lo tanto el síndrome de Meckel-Gruber en los embarazos posteriores es de 1 en 4, es decir un 25%.^{1,2,6,7}

La *National Organization for Rare Disorders* indica que el síndrome de Meckel-Gruber puede ser causado por mutaciones en trece genes; las mutaciones en estos, representan el 75% de todos los casos; el 25% restante tiene causas genéticas desconocidas.⁸ Por otro lado, Shen-Schwartz y Dave consideran que es la consecuencia de la mutación de un gen responsable de la simetría o asimetría del desarrollo corporal.³

La consanguinidad es un factor importante relacionado con

la base genética de la enfermedad, quizá causada por alguna falla en la inducción mesodérmica.^{1,2,8} En este caso, los padres de etnia indígena, provenientes de la comunidad Tamiahurco, Misahualli, Napo; cuya población con frecuencia se une por consanguinidad, probablemente podría ser el origen del síndrome, sin embargo al indagar la posible mención, los padres lo niegan.

Son hipótesis fisiopatológicas las que se manejan alrededor de las alteraciones que caracterizan al síndrome de Meckel-Gruber.³ La displasia renal poliquística parece ser el resultado de un defecto de interacción entre el blastema y los canales de metanefros que acaba en severa deficiencia de las nefronas.⁹ Por otra parte, los canales de metanefros se dividen de manera anárquica para dar lugar a la aparición de multitud de quistes.¹⁰ La consecuencia de la hipertrofia renal es una desorganización arquitectónica, con un desarrollo rudimentario de los riñones o una desorganización total de los lóbulos, resultando en conjunción con la proliferación quística una hipertrofia del órgano afectado, que aumenta incluso hasta 15-20 veces.¹¹ El cierre del tubo neural ha sido descrito como un proceso continuo a partir de un solo lugar de iniciación. Sin embargo Van Allen *et al*, plantean la hipótesis en el hombre de un cierre del tubo neural desde numerosos puntos o regiones de iniciación del 1 al 5. Siendo, el encefalocele un defecto del cierre de la región 4. Este defecto de cierre conduce a la ausencia total o parcial de hueso occipital.^{3,12} La existencia de zonas adicionales de muerte celular interdigital podrían ser responsables de los dedos adicionales. Los rasgos asociados a esta entidad son múltiples, afectando a todo el organismo, por lo que se considera una afección multisistémica.^{3,5,8,13}

Este síndrome se distingue por la triada: riñones poliquísticos displásicos de gran tamaño (100 % de los casos), encefalocele occipital (90 %), y polidactilia postaxial, bilateral (menos de 80 %) siendo la característica más variable de las tres manifestaciones que, cuando aparece, afecta las cuatro extremidades; éstas son consideradas anomalías mayores.^{1-3,6,7,14} El diagnóstico definitivo se establece con la detección de dos o tres de estas anomalías mayores; en este caso, las tres anomalías existen. Otra posibilidad diagnóstica se realiza con alguna anomalía mayor y dos anomalías relevantes asociadas con el síndrome de Meckel-Gruber;^{1,2,3,7} este caso también las presenta pudiendo evidenciar aún más el diagnóstico.

La ecografía es actualmente el mejor medio de cribado prenatal de esta malformación letal, entre la semana 18-19 de gestación o en familias consideradas de alto riesgo desde la semana 13.^{12,15-20} En mujeres embarazadas con fetos con síndrome de Meckel-Gruber puede encontrarse un nivel elevado de alfa-fetoproteína en sangre en el 70 % de los casos cuando el encefalocele está presente, así también los niveles de acetilcolinesterasa, gonadotropina coriónica y fosfatasa alcalina están elevados;^{3,4,5,7,10} sobre todo entre las semanas 11 y 16 de la gestación, proporcionando datos para la sospecha diagnóstica del síndrome o mínimo determinar defectos del tubo neural, como en este caso el encefalocele.

El síndrome de Meckel-Gruber es una alteración genética y es por eso que al realizar un cariotipo el resultado es normal ya que, el cariotipo determina trastornos cromosómicos; un

trastorno genético no se expresa en un cariotipo. Sin embargo al realizarlo, nos ayuda a descartar otros trastornos como, la trisomía 13 (síndrome de Patau) y la trisomía 18 (síndrome de Edwards), sus principales diagnósticos diferenciales, cuyos resultados cariotípicos determinarían su alteración al tratarse de síndromes cromosómicos.^{2,3,5,10}

El pronóstico de estos pacientes es grave, siendo un síndrome incompatible con la vida, un tercio de los niños afectados muere antes de nacer; los restantes sobreviven como promedio no más de 3 horas; en este caso, el neonato fallece a los 40 minutos de haber nacido. La mortalidad es del 100%.^{1-3,7} Actualmente no se dispone de tratamiento curativo.⁸

Potencialmente, es el primer caso que se presenta en el hospital José María Velasco Ibarra, la investigación en estadística y cuestionamiento al personal de salud cercano a los servicios de Ginecología y Obstetricia y Neonatología de esta casa de salud, no indica antecedentes del mismo o, tal vez se presentó pero, por el desconocimiento del mismo, no fueron registrados.

Conclusión

El síndrome de Meckel-Gruber es una ciliopatía autosómica recesiva letal, que se presenta casi siempre en casos de consanguinidad. La mortalidad de la disencefalia esplacnoquística es del 100%, por tal razón se requiere un diagnóstico prenatal oportuno, mediante el ultrasonido, el mismo que continúa siendo el método de elección para detectar anomalías prenatales del cierre del tubo neural y

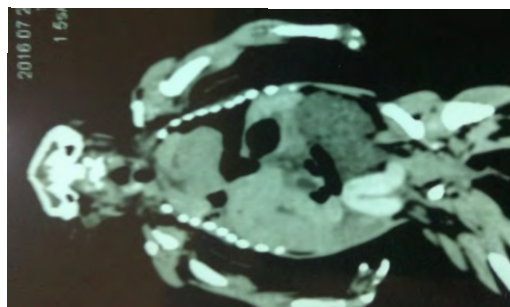


Figura 4. TAC general: hipoplasia pulmonar, riñón izquierdo poliquistico hiperplásico, hígado presenta imágenes de quistes, aparente agenesia de riñón derecho.

otras malformaciones. Igualmente es de suma importancia la determinación de alfafetoproteína y acetilcolinesterasa en el suero materno y líquido amniótico ya que sus niveles elevados ayudaran a asociar algún defecto del tubo neural con el diagnóstico del síndrome. Además, el consejo genético posterior a los padres es esencial para prevenir recidivas, que consistirá en informar a los padres la probabilidad del 25% de riesgo de recurrencia para los siguientes embarazos. Dicho esto, es necesario fomentar el diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas para brindar el tratamiento adecuado, disminuir su prevalencia, mortalidad, discapacidad secundaria y preparar al equipo de salud para enfrentar estos casos.

Referencias bibliográficas

- Audifred Salomón J, et al. "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.
- Hernández Viel Valia, et al. "Síndrome de Meckel - Gruber recurrente"; *MEDISAN* 2016; 20 (4):505-509.
- Sánchez Sánchez M.M, et al. "Síndrome de Meckel-Gruber"; *Clin. Invest. Gin. Obst.* vol. 28, núm. 7, 2001; Pág. 280-289.
- García Morales Amanda M, et al. "Síndrome de Meckel-Gruber: Reporte de un caso de autopsia"; *Rev Mex Pediatr* 2005; 72(5); 240-242.
- Martínez Medel Jorge, et al. "Síndrome de Meckel. Diagnóstico prenatal y diagnóstico diferencial"; *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(6):269—273.
- Prasad Uma, et al. "Meckel-Gruber Syndrome Fatal Disorder - A Rare Case Report with Review of Literature"; *International Journal of Dental and Medical Specialty* 2015; Vol2; Issue 1: 14-17.
- Medina María Lucia, et al. "Síndrome de Meckel con onfalocelo y labio fisurado"; *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014; 40(2): 272-278.
- Attie Bitach Tania; "Meckel Syndrome"; *Hôpital Necker-Enfants Malades et Institut Imagine (INSERM)*; 2016.
- Calmelet P, et al. Spectrum of anomalies in the Meckel syndrome. *Le Biol Reprod* 1997; 26: 435-441.
- Kaplan BS, et al. "Malformaciones hereditarias y congénitas de los riñones en el periodo neonatal". *Clin Perinatol* 1992; 19: 203-217
- Aslan Kiper, et al. "Meckel Gruber syndrome, A case report"; *Organogenesis*, 2015 Apr; 11(2): 87–92.
- Suárez Obando Fernando, et al. "Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 61 No. 1; 2010; 49-60.
- Lacombe Didier; "Síndrome de Meckel"; Última actualización: Abril 2006. Consultado en línea en Orphanet: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=564#formulai_re_reagir.php?lng=ES
- Uysal F et al. "Meckel-Gruber Syndrome with unilateral renal agenesis" *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Apr; 25 Suppl 1:S56-7.
- Sepúlveda W, et al. "Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks' gestation" *Am J Obstet Gynecol*. 1997 ;176(2):316-9.
- Mohamed Sarar, et al. "Meckel-Gruber syndrome: Antenatal diagnosis and ethical perspectives"; *Sudanese journal of paediatrics* 2012; 12(2):70-72.
- Gupta Madhu, et al. "Prenatal Diagnosis of Meckel-Gruber Syndrome with Dandy Walker Malformation"; *JK science*; Vol. 7 No. 3, July-September 2005; pág. 164-166.
- Sudan Mandeep Singh, et al. "Meckel-Gruber Syndrome: Sonographic Detection"; *JK science*; Vol. 1 No. I, January - March 1999; pág. 30-32.
- Bergmann Carsten, et al. "Clinical utility gene card for: Meckel syndrome – update 2016"; *European Journal of Human Genetics* Aug; 24(8)
- Kar A, et al. "Meckel-Gruber Syndrome: Autopsy Based Approach to Diagnosis"; *J Forensic Sci Med* 2016; 2: 53-6.