

Microcefalia, defecto de crecimiento y retraso mental. Dificultades diagnósticas para el síndrome alcohólico fetal

B. Tresaco Benedí, N. García Sánchez¹, I. Bueno Martínez², J. Ramos Fuentes Feliciano²
Pediatría de Atención Primaria. ¹Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud «Delicias Sur». ²Pediatra. Unidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza

Resumen

El síndrome alcohólico fetal (SAF) se define como un defecto congénito permanente causado por el consumo excesivo de alcohol materno durante el embarazo. Se caracteriza por un crecimiento disminuido, una alteración del sistema nervioso central y un conjunto de alteraciones faciales menores. La incidencia estimada es de 0,33-2,2/1.000 recién nacidos vivos en Estados Unidos. Hasta los años noventa no hubo una serie de criterios unificados y objetivos para llegar al diagnóstico de SAF. Se presenta el caso clínico de un niño de 5 años y 10 meses con este síndrome. El objetivo de este artículo es revisar los criterios diagnósticos del SAF y su actualización.

Palabras clave

Síndrome alcohólico fetal, microcefalia, retraso mental, defecto de crecimiento

Caso clínico

Diagnóstico de retraso de crecimiento intrauterino simétrico en la ecografía de la semana 32 de gestación. Las serologías de citomegalovirus, rubéola y toxoplasma fueron negativas. La madre no tomó ningún fármaco ni antiepilépticos. Fumaba un paquete de cigarrillos al día. Según manifestó ocasionalmente había bebido 4 o 5 cervezas al día, y sólo hasta el momento de conocer su embarazo. No tomó otras sustancias teratógenas añadidas. Cuando el niño tenía 5 años y medio, se volvió a interrogar a la madre y afirmó que había bebido 10 botellines de cerveza al día durante el primer trimestre.

Parto eutócico a las 38 semanas de gestación, sin anoxia. Antropometría de recién nacido (RN): peso de 3,3 kg (p50), talla de 47,5 cm (p10) y perímetro cefálico de 31 cm (<-2 desviaciones estándar [DE]).

En la exploración destacaba: microcefalia, facies característica con unas fisuras palpebrales estrechas, que medían 1,7 cm, muy por debajo de la media (según las gráficas de Smith's),

Abstract

Title: Microcephaly, growth deficiency and mental retardation: diagnostic problems in fetal alcohol syndrome

Fetal alcohol syndrome (FAS) is defined as a permanent birth defect syndrome caused by maternal alcohol abuse during pregnancy. It is characterized by growth deficiency, central nervous system (CNS) dysfunction and minor facial anomalies. The incidence in the USA has been estimated to be between 0.33 and 2.2 per 1000 live births. Until the 90's, there were no objective, standardized criteria for the diagnosis of FAS. We report the case of a boy aged 5 years and 10 months who has been diagnosed as having this syndrome. The aim of this article is to review and update the criteria for the diagnosis of FAS.

Keywords

Fetal alcohol syndrome, microcephaly, mental retardation, growth deficiency

y estaban desviadas hacia arriba, nariz bulbosa, *filtrum* alargado y aplanado, labio superior delgado y fino.

No presentaba antecedentes familiares de retraso mental o microcefalia. El perímetro cefálico de los padres y dos hermanas era normal.

A las 19 horas de vida ingresó en la unidad neonatal para un estudio de la microcefalia. El cariotipo fue 46XY, y aplicando técnicas de bandedo GTG no se encontraron alteraciones estructurales en ningún par cromosómico; las radiografías de cráneo, tórax y abdomen, la ecografía transfontanelar y abdominal, el fondo de ojo, los potenciales evocados auditivos y visuales, y la tomografía computarizada craneal fueron normales. Se le dio el alta hospitalaria y el seguimiento se realizó en atención primaria, con revisiones en la consulta de genética del hospital.

La velocidad de crecimiento fue lenta y la ganancia ponderal baja, manteniéndose por debajo del p3 a partir de los 8-9 meses. A la edad de 5 años y 11 meses su peso es de 23 kg (p50-75), la talla de 110,7 cm (p3-10) y el perímetro cefálico de 45 cm (<-3 DE). La evaluación se llevó a cabo según los estándares

del estudio longitudinal de crecimiento de niños españoles normales del centro «Andrea Prader»¹.

En el control del desarrollo psicomotor, llamó la atención que desde los primeros meses de vida presentaba una gran irritabilidad. A los 2 años se detectaron fallos en el área del lenguaje y la manipulación fina. El cociente de desarrollo (CD) medido varias veces estaba claramente disminuido comparado con los niños de su edad, que era de 61 a los 2 años y de 69 a los 5 años.

A los 5 años y medio se realizó una reevaluación diagnóstica. Se planteó el diagnóstico diferencial de microcefalia de causa primaria o secundaria² (tabla 1). Las de causa primaria o genética se descartaron, ya que el cariotipo era normal y tampoco presentaba el fenotipo característico de cada uno de los síndromes. En cuanto a las microcefalias de causa secundaria, se determinó la fenilalanina materna en sangre y el resultado fue de 0,722 mg/dL, descartándose la causa de una hiperfenilalaninemia materna. A los 5 años y 6-12 meses, tras reconocer la madre que había bebido alcohol durante el primer trimestre y dada la presencia en el niño de alteraciones faciales características, baja talla, problemas de desarrollo y conducta, se formuló el diagnóstico de SAF y se determinó que la microcefalia era secundaria a la exposición intrauterina al alcohol.

En este caso, siguiendo el sistema del Código de los 4 dígitos³, se obtuvo una puntuación de 2, 4, 4 y 4, con alto riesgo de SAF. Aplicando los criterios de 1996 del Instituto de Medicina⁴ para el diagnóstico de un niño con SAF, se establece un alto riesgo de SAF (tabla 2).

Según los criterios del Instituto de Medicina, con la modificación de Hoyme del grupo de la Universidad de Stanford⁶, el caso encajaría dentro del grupo I, que es SAF con confirmación materna de exposición a alcohol. Cumple todos los criterios de la A-D (tabla 3).

Discusión

Actualmente, se considera que el alcohol es el teratógeno de más amplio uso en los países occidentales. En Estados Unidos es la primera causa no genética de defectos congénitos y de diferentes grados de discapacidad mental prevenibles. Aparte del SAF, también existe el diagnóstico de espectro del síndrome alcohólico fetal (SAFDs), que es un defecto congénito

TABLA 1

Diagnóstico diferencial de microcefalia

Causas primarias (genéticas)

1. Familiar (autosómica recesiva)
2. Autosómica dominante
3. Síndromes
 - 3.1. Cromosopatías
 - Síndrome de Down (trisomía 21)
 - Síndrome de Edward (trisomía 18)
 - Síndrome del maullido de gato (5 p-)
 - 3.2. Síndromes polimalformativos
 - Síndrome de Cornelia de Lange
 - Síndrome de Rubinstein-Taybi
 - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Causas secundarias (no genéticas)

1. Radiación
2. Infecciones congénitas
 - Citomegalovirus
 - Rubéola
 - Toxoplasmosis
3. Fármacos y drogas
 - Alcohol en el feto
 - Hidantoínas en el feto
4. Meningitis/encefalitis
5. Causas metabólicas
6. Hipertermia
7. Encefalopatía hipóxico-isquémica

Modificada de Leroy y Frías².

leve que puede no presentar todos los signos y síntomas del SAF, y cursar solamente con algún síntoma aislado (hipercinesia, hiperactividad, dificultad en el sueño, leve retraso mental)⁶.

Es difícil estimar las cifras de incidencia del SAF, la información sobre la ingestión de alcohol durante la gestación es retrospectiva y no siempre es reconocida por la madre⁷. En un estudio reciente se ha observado que la incidencia de SAF en Estados Unidos es de 0,33-2,2/1.000 recién nacidos vivos⁷ y la incidencia de SAFDs del 1%. La incidencia de consumo de alcohol en fines de semana entre adolescentes en Estados Unidos y en España es muy elevada. El consumo regular de alcohol

TABLA 2

Síntomas diagnósticos clave del síndrome alcohólico fetal

<i>Alteraciones faciales</i>	<i>Disminución de crecimiento</i>	<i>Anomalías del sistema nervioso central</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Filtro nasal aplanado • Labio superior aplanado y fino • Fisuras palpebrales pequeñas 	<ul style="list-style-type: none"> • Prenatal o posnatal • Peso o talla, o ambos 	a. Estructurales: <ul style="list-style-type: none"> • Perímetro cefálico por debajo del p10 • Alteraciones observadas mediante imagen b. Problemas neurológicos de causa no posnatal c. Alteraciones funcionales

Modificada de Cordero et al.⁹.

Nuevos criterios diagnósticos del síndrome alcohólico fetal según el Institute of Medicine Criteria***I. SAF con exposición materna confirmada al alcohol (debe cumplir los criterios de la A-D)***

A. Confirmación materna de consumo de alcohol

B. Presencia ≥ 2 de las anomalías faciales:

1. Fisura palpebral pequeña ($\leq p10$)
2. Labio superior delgado y fino (puntuación de 4 o 5 en el Código de los 4 dígitos)
3. *Filtrum* liso (puntuación de 4 o 5 en la Escala de Likert)

C. Defecto de crecimiento prenatal o posnatal

1. Talla o peso $\leq p10$

D. Lesión o disfunción del SNC (≥ 1 criterios)

1. Alteración morfológica cerebral
2. Perímetro craneal $\leq p10$

II. SAF sin exposición materna confirmada al alcohol

Debe cumplir los criterios IB, IC e ID anteriores

III. SAF parcial con exposición materna confirmada al alcohol (debe cumplir los criterios A-C)

A. Confirmación materna de consumo de alcohol

B. Presencia ≥ 2 de las anomalías faciales:

1. Fisura palpebral pequeña ($\leq p10$)
2. Labio superior delgado y fino (puntuación de 4 o 5 en el Código de los 4 dígitos)
3. *Filtrum* liso (puntuación de 4 o 5 en la Escala de Likert)

C. Presentar uno de los siguientes criterios:

1. Defecto de crecimiento prenatal o posnatal
 - a. Talla o peso $\leq p10$
2. Lesión o disfunción del SNC (≥ 1 criterios)
 - a. Alteración morfológica cerebral
 - b. Perímetro craneal $\leq p10$
3. Alteraciones del comportamiento o del desarrollo cognitivo que no se deben a una predisposición genética, antecedentes familiares o factores ambientales
 - a. Dificultad en la realización de tareas complejas, déficit en la recepción y expresión del lenguaje, alteración del comportamiento

IV. SAF parcial sin exposición materna confirmada al alcohol

Debe cumplir los criterios IIIB y IIIC anteriores

V. Defectos congénitos relacionados con el alcohol (debe cumplir los criterios A-C)

A. Confirmación materna de consumo de alcohol

B. Presencia ≥ 2 de las anomalías faciales:

1. Fisura palpebral pequeña ($\leq p10$)
2. Labio superior delgado y fino (puntuación de 4 o 5 en el Código de los 4 dígitos)
3. *Filtrum* liso (puntuación de 4 o 5 en la Escala de Likert)

C. Defectos congénitos estructurales en ≥ 1 de las siguientes categorías, incluidas las malformaciones o displasias: comunicación en el tabique intraventricular, defectos de segmentación vertebral, escoliosis, aplasia/hipoplasia/displasia renal, riñón en herradura, duplicación ureteral, estrabismo, ptosis, hipoplasia del nervio óptico, pérdida de la audición***VI. Defectos del desarrollo relacionados con el alcohol (debe cumplir los criterios A y B)***

A. Confirmación materna de consumo de alcohol

B. Cumplir al menos un criterio de los siguientes:

1. Lesión o disfunción del SNC (≥ 1 criterios)
 - a. Alteración morfológica cerebral
 - b. Perímetro craneal $\leq p10$
2. Alteraciones del comportamiento o del desarrollo cognitivo que no se deben a una predisposición genética, antecedentes familiares o factores ambientales
 - a. Dificultad en la realización de tareas complejas, déficit en la recepción y expresión del lenguaje, alteración del comportamiento

SAF: síndrome alcohólico fetal; SNC: sistema nervioso central. Modificada de Hoyme y Kalberg⁶.

en mujeres en edad fértil en Rusia es del 30%, y el consumo durante los fines de semana de las adolescentes es superior al 54%. El SAF puede estar incrementado en niños adoptados, especialmente en los que proceden de países con altos niveles de consumo de alcohol de las mujeres en edad fértil⁸.

Los efectos teratogénicos del alcohol dependen de la dosis ingerida, del tiempo que se ha tomado y de la susceptibilidad genética individual para metabolizar el alcohol⁷.

Para la aproximación diagnóstica al SAF se han propuesto varios criterios por parte de distintos grupos. Los síntomas clave⁹ se incluyen en la tabla 3.

El primer conjunto de criterios necesarios para el diagnóstico del SAF fue propuesto por el Institute of Medicine de la National Academy of Science en 1996⁴ (IOM). Para mejorar la precisión diagnóstica de los criterios de IOM, Astley y Clarren⁵ proponen los conocidos como criterios de Washington, que pretende asignar una puntuación de 1 a 4 para cada una de las condiciones requeridas para el diagnóstico (defecto de crecimiento, características faciales, daño o disfunción del sistema nervioso central y exposición intraútero al alcohol), donde 1 corresponde a la ausencia y 4 a la presencia clásica del signo. Se denomina como el diagnóstico del Código de los 4 dígitos. En esta descripción se detalla el fenotipo facial de SAF con un rango de 5 categorías, donde 1 corresponde a la normalidad y 5 es la más indicativa de SAF. Es aconsejable conocer las características faciales del SAF, pues es la categoría diagnóstica más sensible y específica (un 99% para ambas). Estas características y la escala de Likert se encuentran disponibles en la siguiente dirección electrónica: University of Washington Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic and Prevention Network web site <http://www.fasdpn.org>.

El grupo de la Universidad de Stanford⁶ propone una modificación para el diagnóstico basada en los criterios del IOM que determina 6 categorías diagnósticas; cabe destacar que aunque no se tenga confirmación de la exposición prenatal a alcohol, se podría realizar el diagnóstico de SAF por las características clínicas del paciente. Esta propuesta supone un gran avance, ya que en algunos casos se desconoce este antecedente (p. ej., adopciones internacionales), o bien la ma-

dre no reconoce el consumo de alcohol durante el embarazo (tabla 4).

Consideramos que se debe proporcionar más información a la población acerca de los efectos negativos del consumo de alcohol durante la gestación sobre el desarrollo neurológico del feto⁹.

Cabe destacar que el riesgo tras la ingestión de alcohol existe en cualquier momento del embarazo, ya que se puede producir tanto durante la organogénesis como en la fase madurativa fetal. No existe una dosis mínima de alcohol que pueda considerarse segura durante el embarazo⁷.

Bibliografía

1. Ferrández Longás A, Bager L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Zaragoza: Fundación Andrea Prader, 2005; 84-89.
2. Leroy JG, Frías JL. Nonsyndromic microcephaly: an overview. *Adv Pediatrics*. 2005; 52: 261-293.
3. Astley SJ. Diagnosis of individuals with fetal alcoholic spectrum disorders (FASDs): the 4-digit diagnostic code, 3.^a ed. Seattle: University of Washington Publications Services, 2004.
4. Stratton K, Howe CJ, Battaglia FC, eds. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington, DC: National Academy Press, 1996.
5. Astley SJ, Clarren SK. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure correlations with brain dysfunction. *Alcohol & Alcoholism*. 2001; 36(2): 147-159.
6. Hoyme HE, Kalberg WO. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: classification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics*. 2005; 115(1):39-47.
7. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez E. Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (CIAC). *Med Clin (Barc)*. 2003; 120(14): 535-541.
8. Davies JK, Bledsoe JM. Prenatal alcohol and drug exposures in adoption. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 1.369-1.393.
9. Cordero J, Gerberding JL, Floyd RL. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis, julio de 2004.