

Síndromes polimalformativos con expresión en el sistema nervioso central

G. Arriola Pereda, A. Verdú Pérez¹, B. Blázquez Arrabal, A. García Oguiza, A. Ortigado Matamala, J.M. Jiménez Bustos
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá. ¹Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital «Virgen de la Salud». Toledo

Resumen

Objetivos: Determinar las características de los síndromes polimalformativos con expresión en el sistema nervioso central (SNC) detectados en el periodo neonatal, e investigar los factores de riesgo maternos asociados.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, durante el periodo comprendido entre enero de 1976 y diciembre de 2005, realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Guadalajara. Se incluyeron en el estudio todos los recién nacidos en nuestro hospital con síndromes polimalformativos con expresión en el SNC.

Resultados: Durante el periodo de estudio, se recogieron siete casos de niños con malformaciones congénitas del SNC y síndrome polimalformativo. Las anomalías más frecuentes fueron la hidrocefalia congénita y los defectos del tubo neural. Los factores de riesgo encontrados fueron las infecciones durante la gestación, la radiación ionizante, la toma de algunos fármacos y la consanguinidad.

Conclusiones: Los síndromes polimalformativos con expresión en el SNC tienen una etiología multifactorial, que comprende tanto factores ambientales como genéticos.

Palabras clave

Síndrome polimalformativo, sistema nervioso central, defectos congénitos

Abstract

Title: Polymalformative syndromes with expression in the central nervous system

Objectives: To determine the clinical aspects of polymalformative syndromes with expression in the central nervous system detected in the neonatal period, and to investigate the associated maternal risk factors.

Material and methods: Retrospective study, during the period of January 1976 to December 2005, carried out in the Pediatrics Department of the University Hospital of Guadalajara, Spain. All the newborns in our hospital with polymalformative syndromes with expression in the central nervous system were included in the study.

Results: During the study period 7 children were recorded with congenital defects of the central nervous system and a polymalformative syndrome. The most frequent anomalies were congenital hydrocephalus and neural tube defects. The risk factors found in the study were maternal infections during pregnancy, ionizing radiation, medications and consanguinity.

Conclusions: The polymalformative syndromes with expression in the central nervous system seem to have a multifactorial etiology, comprising both environmental and genetic components.

Keywords

Polymalformative syndrome, central nervous system, congenital defects

Introducción

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC) son el resultado de una compleja interacción entre los factores ambientales y los genes que controlan la formación del cerebro y la médula espinal¹.

Se han propuesto los siguientes grupos de presentación clínica de las malformaciones congénitas, establecidos según el sistema de clasificación clínica del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)²:

- Defectos aislados. El defecto estudiado es el único detectado en el recién nacido, se asocia a un defecto menor o leve, o si el resto de los defectos que presenta el niño son secundarios, es decir, secuenciales al defecto analizado.
- Defectos secundarios. El defecto ha aparecido como consecuencia de la existencia de otro defecto primario.
- Polimalformados. El defecto forma parte de un cuadro de múltiples defectos congénitos, en el que no ha sido posible identificar ningún síndrome.
- Síndromes. Conjunto de defectos que afectan generalmente a sistemas distintos, que constituyen cuadros clínicos simi-

lares y que se supone que están patogénica y etiológicamente relacionados entre sí.

Según los datos del ECEMC² sobre malformaciones congénitas desde 1980 hasta 2005, se puede apreciar que, del total de malformaciones congénitas registradas en el periodo analizado, el 71,58% correspondía a un defecto aislado, el 15,82% a niños polimalformados en los que no se pudo reconocer ningún síndrome y, finalmente, un 12,60% de los casos se reconocían como síndrome. Tanto si se considera el diagnóstico prenatal como el neonatal, el hecho de disponer de estos datos es de suma importancia, ya que al detectar una determinada malformación congénita podremos estimar su frecuencia de asociación con otro defecto y, por tanto, buscar otro tipo de malformaciones congénitas asociadas. La mayoría de las malformaciones estudiadas presenta una gran heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica, puesto que se pueden observar tanto en su forma aislada como asociadas a otros defectos. Sin embargo, algunas de ellas tienen una mayor tendencia a presentarse aisladas, como es el caso de la anencefalia. En relación con los defectos producidos secundariamente a otras alteraciones primarias del desarrollo prenatal, el más frecuente es la hidrocefalia (secundaria, en el 22,2% de los casos, a espina bífida).

Los defectos del tubo neural (DTN) son un grupo de malformaciones del SNC que suelen presentarse de manera aislada (79,36%), aunque en un 5,67% pueden formar parte de un síndrome conocido (síndrome de Meckel, síndrome de Warburg), y en un 14,97% pueden formar parte de diferentes síndromes polimalformativos³. También se ha comunicado una alta asociación de los DTN con malformaciones faciales⁴.

El objetivo del estudio era determinar las características de los síndromes polimalformativos con expresión en el SNC detectados en el periodo neonatal en la provincia de Guadalajara, e investigar los factores de riesgo maternos asociados.

Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los recién nacidos en el Hospital Universitario de Guadalajara en los últimos 30 años que presentaban un síndrome polimalformativo con expresión en el SNC. Se excluyeron del estudio los neonatos que, por diagnóstico fetal de malformación congénita, fueron derivados desde Guadalajara y, por tanto, nacieron en hospitales de Madrid. También se excluyeron los neonatos con síndrome de Down, porque si bien todos presentan alteraciones neurológicas, la mayoría de las veces éstas se detectan fuera del periodo neonatal.

El estudio se realizó durante un periodo de 30 años, comprendido entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 2005. Durante este tiempo, en 1981, tuvo lugar la intoxicación por aceite de colza desnaturalizado, que produjo una enfermedad grave a las personas que habían tomado dicho aceite, pero ninguno de los padres de los neonatos de nuestra muestra refirió su consumo o enfermedad causada por el aceite de colza. No se produjo

ninguna otra situación epidémica o de especial riesgo sanitario que ocasionara una mayor tasa de malformaciones congénitas. Se investigaron los posibles factores de riesgo durante el embarazo, el parto y el periodo neonatal inmediato. A todos los recién nacidos se les realizó un cariotipo de alta resolución, así como otras pruebas de genética molecular cuando sus características fenotípicas hacían sospechar un síndrome determinado. Como fuente de obtención de los datos se manejaron tanto las historias clínicas hospitalarias de los neonatos como la información registrada por el ECEMC, garantizando el anonimato y la confidencialidad de los datos reunidos para este estudio. Los datos fueron recogidos por un mismo investigador e introducidos en una base de datos Microsoft Office Excel 2003.

El análisis estadístico fue realizado mediante la hoja de cálculo Excel 2003 de Microsoft y el paquete estadístico SPSS versión 11.0 para Windows. Se consideró la significación estadística (no aceptación de la hipótesis nula) ante un valor de p de $<0,05$, utilizando siempre un análisis bilateral. El intervalo de confianza estimado fue en todos los casos del 95%.

Resultados

Encontramos siete casos de neonatos con malformaciones del SNC formando parte de un síndrome polimalformativo. Las malformaciones del SNC que presentaban fueron las siguientes: hidrocefalia congénita (3 casos), microcefalia (1 caso), alteración compleja del desarrollo cortical (1 caso) y DTN (2 casos, 1 encefalocele anterior y 1 encefalocele occipital), como se refleja en la figura 1. La niña con alteración compleja del desarrollo cortical presentaba agenesia del bulbo y cintas ópticas, heterotopias neuronales y polimicrogiria. Dos de los casos de hidrocefalia congénita asociaban a su vez microcefalia. Dos de los casos de hidrocefalia congénita eran secundarios a estenosis del acueducto de Silvio. Entre las malformaciones en otras localizaciones se aprecia que todos los casos asocian rasgos dismórficos, y en 2 casos las malformaciones faciales asociadas son muy importantes, uno con ciclopía y otro con cebocefalia. Todos los neonatos polimalformados presentaban también alteraciones en las extremidades, incluido un caso de sirenomelia. En la tabla 1 se detallan las características de los neonatos polimalformados, y en la tabla 2 se resumen los antecedentes de interés de los casos. Hemos encontrado los siguientes antecedentes relevantes en los neonatos con síndromes polimalformativos:

- La madre del caso 1 tuvo una toxoplasmosis y una infección por citomegalovirus durante la gestación, y un aborto previo. El neonato presentó una microcefalia con rasgos dismórficos e hipoplasia de los miembros.
- La madre del caso 2 presentó diabetes gestacional y un test de Apgar al nacimiento de 2/2. El neonato presentó una alteración del desarrollo cortical compleja asociada a hendidura palatina, rasgos dismórficos y malformaciones en los pies.
- La madre del caso 3 tuvo un síndrome gripal durante el primer trimestre y tomó antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante el embarazo. El neonato presentó un síndrome poli-

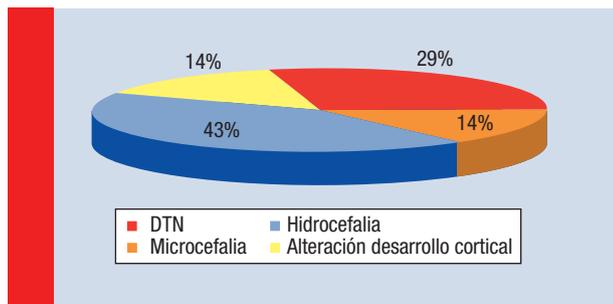


Figura 1. Malformaciones del sistema nervioso central en los síndromes polimalformativos

malformativo grave con imperforación del ano, ausencia de genitales externos, agenesia del radio, sirenomelia, ciclopía y, en el SNC, hidrocefalia y microcefalia.

- La madre del caso 4 también presentó un síndrome febril en el primer mes de gestación, con la consiguiente toma de AINE, y sufrió una amenaza de aborto en el tercer mes (que se resolvió con reposo). El neonato presentó un síndrome polimalformativo con rasgos dismórficos, ausencia de orificios nasales, malformaciones de extremidades, cebocefalia y, neurológicamente, un encefalocele anterior con microcefalia.
- La madre del caso 5 presentó diabetes gestacional y retraso del crecimiento intrauterino de tipo armónico; además, tenía un hermano con un retraso mental de etiología no filiada. El neonato presentó un encefalocele occipital con cardiopatía, rasgos dismórficos y malformaciones en las manos y los pies, y se confirmó una trisomía 18.
- Los dos últimos neonatos afectados eran hermanos, sus padres presentaban consanguinidad y el padre trabajaba en una central nuclear. El hermano mayor presentó hidrocefalia congénita por atresia del acueducto de Silvio, con rasgos dismórficos y malformaciones en las manos y los pies. Durante la gestación la madre no presentó ninguna infección, pero en el transcurso del embarazo de la hermana pequeña tuvo el sarampión y el recién nacido presentó una hidrocefalia congénita por estenosis del acueducto de Silvio con microcefalia, rasgos dismórficos, malformaciones en las manos y los pies, y atresia de las vías biliares. Se detectó una trisomía 9 en el hermano mayor, lo que no fue confirmado en el caso de la hermana pequeña.

Discusión

Las malformaciones congénitas son un problema de salud pública de primer orden. Uno de los factores que más ha podido influir en la epidemiología de las malformaciones congénitas en los últimos años es la posibilidad de la interrupción voluntaria del embarazo. La técnicas, cada vez más inocuas y precoces, para detectar ciertas anomalías intraútero, y en algunos casos su viabilidad, han abierto un camino, no exento de polémica, sobre la posibilidad de decidir sobre el destino del futuro neonato.

Se sabe que las malformaciones del SNC tienen una herencia multifactorial^{3,5}, en la que influyen las mutaciones génicas,

TABLA 1

Características de los síndromes polimalformativos con expresión en el sistema nervioso central

- Microcefalia
 - Rasgos dismórficos
 - Hipoplasia de los miembros
-
- Hidrocefalia congénita por estenosis del acueducto de Silvio
 - Rasgos dismórficos
 - Malformaciones en las manos y los pies
-
- Hidrocefalia congénita por atresia del acueducto de Silvio
 - Microcefalia
 - Rasgos dismórficos
 - Malformaciones en las manos y los pies
 - Atresia de las vías biliares
-
- Alteración del desarrollo cortical
 - Hendidura palatina
 - Rasgos dismórficos
 - Malformaciones en los pies
-
- Hidrocefalia
 - Microcefalia
 - Ciclopía
 - Imperforación del ano
 - Ausencia de genitales externos
 - Agenesia del radio
 - Sirenomelia
-
- Encefalocele occipital
 - Cardiopatía
 - Rasgos dismórficos
 - Malformaciones en las manos y los pies
-
- Encefalocele anterior
 - Cebocefalia
 - Microcefalia
 - Rasgos dismórficos
 - Ausencia de orificios nasales
 - Malformaciones en las manos y los pies

las anomalías cromosómicas, los agentes teratógenos, los factores ambientales y causas desconocidas⁶⁻⁹. Todos los neonatos polimalformados habían tenido madres con una enfermedad aguda durante la gestación, excepto en el caso de una niña con hidrocefalia congénita. Entre todos los polimalformados, en tan sólo un 28% se confirmó una cromosomopatía, en uno de ellos una trisomía 9 y en el otro una trisomía 18. Este resultado es similar al del estudio del ECEMC³ realizado sobre diferentes malformaciones congénitas, en el que se halló un 25% de casos de causa génica o cromosómica.

Hay numerosos estudios que señalan la consanguinidad como factor de riesgo de malformaciones congénitas¹⁰⁻¹³. En nuestra serie existía consanguinidad en 2 neonatos, que eran hermanos y ambos con síndromes polimalformativos graves. La mayoría de los trabajos sobre malformaciones congénitas del SNC recogen como factor de riesgo la presencia de teratógenos. La radiación ionizante constituye un factor de riesgo ambiental bien documentado⁹ capaz de aumentar el riesgo de aparición de malformaciones congénitas. En nuestra serie, el

TABLA 2

Antecedentes relevantes durante la gestación

- Toxoplasmosis y citomegalovirus durante la gestación
 - Tratamiento antibiótico durante la gestación
 - Un aborto previo
-
- Consanguinidad
 - El padre trabaja en una central nuclear
 - Hermano con trisomía 9
-
- Consanguinidad
 - El padre trabaja en una central nuclear
 - Hermana con síndrome polimalformativo
 - Sarampión durante la gestación
 - Trisomía 9
-
- Diabetes gestacional
 - Test de Apgar 2/2
-
- Gripe durante el primer trimestre
 - Toma de antiinflamatorios no esteroideos y anticarrarales
-
- Diabetes gestacional
 - Retraso del crecimiento intrauterino
 - Trisomía 18
 - Tío materno con retraso mental
-
- Amenaza de aborto en el tercer mes
 - Síndrome febril en el primer mes

padre de dos hermanos con sendos síndromes polimalformativos graves trabajaba en una central nuclear, y además la familia residía en un pueblo muy cercano a dicha central. Asimismo, existía consanguinidad entre los padres, por lo que sumaban factores de susceptibilidad genética a posibles factores ambientales.

Desde hace 30 años se conocen los efectos adversos de la hipertermia materna en el desarrollo del embrión, y diversos estudios¹³⁻¹⁶ sugieren que la elevación de 1,5 a 2,5 °C en la temperatura materna es suficiente para alterar la morfogénesis normal. Erickson¹⁵ realizó un estudio en 4.900 neonatos con malformaciones congénitas mayores y 300 padres de neonatos sanos, y observó una asociación significativa entre la enfermedad materna febril durante la gestación y las malformaciones del SNC. En nuestra pequeña serie, el 58% de las madres presentó infecciones acompañadas de fiebre durante el embarazo, lo cual, a la luz de los datos anteriormente expuestos, refuerza la presencia de fiebre materna como un factor relacionado con una mayor probabilidad de presentar un síndrome polimalformativo con expresión en el SNC. También hallamos una alta frecuencia de enfermedades durante la gestación, ya que además del 58% que presentaron infecciones, el 29% de las madres tenían diabetes gestacional.

La principal limitación del presente estudio fue la pérdida de casos en los últimos años. Debido a la mejora en las técnicas de diagnóstico prenatal, tanto la ecografía como el cribado bioquímico de DTN y cromosomopatías, ha aumentado el número de malformaciones congénitas del SNC diagnosticadas intraútero. Esto conlleva un importante aumento de las interrupciones voluntarias del embarazo y, en los casos en que se

decide llevar a término la gestación, el traslado de la madre a un centro de tercer nivel.

Como conclusión, cabe destacar la alta asociación de los síndromes polimalformativos con expresión en el SNC con la presencia de antecedentes relevantes ambientales en la gestación, y que tan sólo se encuentra una causa cromosómica en el 28% de los casos. ■

Bibliografía

1. McLone DG. The biological resolution of malformations of the central nervous system. *Neurosurgery*. 1988; 43: 1.375-1.381.
2. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológicos de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC. *Boletín ECEMC*. 2006; 5(5): 28-43.
3. Martínez Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F, Martín Bermejo M, López Soler JA, Ayala Garcés A, et al. Síndromes con defectos del tubo neural: análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr*. 1996; 45: 276-280.
4. Stoll C, Alembik Y, Dott B. Associated malformations in cases with neural tube defects. *Genet Couns*. 2007; 18: 209-215.
5. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo Sánchez E, Urioste Azcorra M, Villa Milla A, Lorda Sánchez I, et al. Distribución etiológica de los niños con defectos congénitos. *An Esp Pediatr*. 1996; 45: 635-638.
6. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1.608-1.614.
7. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology*. 1992; 42: 32-42.
8. Seller MJ. Neural tube defects, chromosome abnormalities and multiple closure sites for the human neural tube. *Clin Dysmorphol*. 1995; 4: 202-207.
9. Finnell RH, Gelineau-Van Waes J, Bennett GD, et al. Genetic basis of susceptibility to environmentally induced neural tube defects. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 919: 261-277.
10. Nazer J, Cifuentes L, Rodríguez M, Rojas M. Malformaciones del sistema nervioso central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas que participan en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). *Rev Med Chil*. 2001; 129: 1.163-1.170.
11. Islas Domínguez LP, Solís Herrera H, Galicia Flores L, Monzoy Ventre MA. Frecuencia de malformaciones congénitas del sistema nervioso central en el recién nacido. Experiencia de 5 años en el Hospital General de México. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2005; 68: 71-75.
12. Perveen F, Tyab S. Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007; 17: 340-343.
13. Miller P, Smith DW, Shepard TH. Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet*. 1978; 1: 519-521.
14. Layde PM, Edmonds LD, Erickson JD. Maternal fever and neural tube defects. *Teratology*. 1980; 21: 105-108.
15. Erickson JD. Risk factors for birth defects: data from the Atlanta birth defects case control study. *Teratology*. 1991; 43: 41-51.
16. Finnell RH, Van Waes M, Bennett JD, Eberwine JH. Lack of concordance between heat shock proteins and the development of tolerance to teratogen induced neural tube defects. *Dev Genet*. 1993; 14: 137-147.