

Síndrome de Meckel - Gruber recurrente

Recurrent Meckel - Gruber syndrome

Dra. Valia Hernández Viel, Dr. Humberto Gómez Pérez y Dra. Dulce Echavarría Estenoz

Centro Provincial de Genética Médica, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se describe el caso clínico de una adolescente de 18 años de edad, con 20,1 semanas de gestación, quien fue remitida por primera vez en 2009 al Centro Provincial de Genética, fecha en la que ya estaba casada con su pareja actual. A partir de ahí se sucedieron una serie de eventos obstétricos desfavorables y, finalmente, teniendo en cuenta los hallazgos ecográficos y la recurrencia de estos en la misma paciente se comprobó que ella y su esposo eran portadores de la mutación que produce el síndrome de Meckel – Gruber.

Palabras clave: adolescente, embarazo, síndrome de Meckel - Gruber, enfermedad monogénica, enfermedad letal.

ABSTRACT

The case report of an 18 years adolescent with 20.1 weeks of gravidity is described who was referred for the first time in 2009 to the Genetics Provincial Center, when she was already married with her current couple. Since that time on, a series of unfavorable obstetric events appeared and, finally, taking into account the echographic findings and its recurrence in the same patient, it was proven that she and her husband were carriers of the mutation that produces the Meckel - Gruber syndrome.

Key words: adolescent, pregnancy, Meckel - Gruber syndrome, monogenic disease, lethal disease.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Meckel-Gruber fue descrito por primera vez en 1822 por el anatomista alemán Johann Friedrich Meckel, pero más tarde (1934), George B. Gruber informó varios casos similares a los que nombró diencefalia esplacnoquística y sugirió el origen genético de esta afección, de manera que en 1969 Opitz y Howe propusieron el nombre de síndrome de Meckel.¹⁻⁴

Se trata de una enfermedad monogénica de herencia autosómica recesiva, letal y multisistémica, caracterizada por la tríada riñones hiperplásicos poliquísticos (100 % de los casos), encefalocele occipital (90 %) y polidactilia postaxial (menos de 80 %), que se diagnostica usualmente mediante ecografía en el segundo o tercer trimestres del embarazo.

Las características anatomopatológicas de este síndrome incluyen: fibrosis hepática portal, con dilatación de los conductos biliares, hidrocefalia, ausencia de lóbulos olfatorios, malformaciones de Dandy-Walker y Arnold-Chiari, agenesia de cuerpo

calloso o del cerebelo, dismorfismo facial, microftalmía o anoftalmía, hipoplasia del nervio óptico, coloboma del iris, hipertelorismo, labio hendido, fisura palatina, macrostomía, lengua lobulada, micrognatia, implantación baja de orejas, cuello corto, epiglotis hendida, hipoplasia pulmonar, coartación de la aorta, esplenomegalia, ano imperforado, genitales pequeños o ambiguos, vejiga hipoplásica, entre otros, razón por la cual es considerado un síndrome polimalformativo.⁵⁻⁷

Por otra parte, la frecuencia general estimada de esta enfermedad varía entre 1 en 3 000 - 1 en 50 000 nacimientos,³ aunque otros autores estiman cifras superiores.⁸

Teniendo en cuenta la rareza de este síndrome y la poca probabilidad de recurrencia en la misma paciente, los autores decidieron compartir sus hallazgos con la comunidad médica en general.

CASO CLÍNICO

Se describe el caso clínico de una adolescente de 18 años de edad, con 20,1 semanas de gestación, quien en 2009 fue remitida por primera vez al Centro Provincial de Genética, fecha en la que ya estaba casada con su pareja actual (no consanguíneos).

A partir de ese momento se sucedieron una serie de eventos obstétricos desfavorables que se detallan a continuación (por años).

• 2009

- Antecedente obstétrico: 2 gestaciones, ningún parto y un aborto provocado.
- Prueba de alfafetoproteína: 4,36 mom (elevada).
- Hallazgos ecográficos: las imágenes sugirieron oligoamnios severo, con aumento de la ecogenicidad y del tamaño de ambas sombras renales, lo cual se interpretó como riñones poliquísticos bilaterales. Dada la disminución del líquido amniótico, no se pudo evaluar la pared anterior del abdomen, el raquis, el estómago, la vejiga y los miembros.

Teniendo en cuenta los hallazgos anteriores y el pronóstico desfavorable para el futuro bebé, se le ofreció a la pareja la posibilidad de interrumpir el embarazo y lo aceptaron.

- Resultados de la necropsia: se observó presencia de riñones poliquísticos de tipo 3, pie varo equino bilateral, así como hidropesía fetal generalizada, lo cual se correspondía con lo descrito en la ecografía.

• 2010

- Asistió a la consulta de genética a las 19 semanas de embarazo.
- Antecedentes obstétricos: 3 gestaciones, ningún parto y 2 abortos (1 provocado y 1 indicado por genética).
- Prueba de alfafetoproteína: 2,01 mom (elevada).
- Hallazgos ecográficos: meningocele occipital, con riñones poliquísticos, hidrocefalia y oligoamnios severo.

Los resultados descritos en la ecografía sugirieron una mala calidad de vida, de modo que se le sugirió nuevamente a la pareja la opción de interrumpir el embarazo, lo cual aceptaron.

- Resultados de necropsia: polidactilia, meningocele occipital, riñones poliquísticos y una secuencia de espina bífida.

- 2011

En enero de este año, aparejado a todo el proceso relacionado con la segunda interrupción del embarazo por causa genética, se pensó en la posibilidad de que estos trastornos fueran de causa cromosómica, por lo que se indicó cariotipo a la pareja y los resultados fueron normales.

En noviembre del propio año, con 9 semanas de embarazo, la paciente acudió por tercera vez a la consulta y presentaba los antecedentes obstétricos siguientes: 4 gestaciones, ningún parto y 3 abortos (1 provocado y 2 indicados por genética). Este embarazo finalmente resultó ser un aborto espontáneo.

- 2012

La paciente asistió nuevamente a consulta, esta vez con 18,6 semanas de gestación y con los antecedentes obstétricos que se señalan: 5 gestaciones, ningún parto y 4 abortos (1 provocado, 1 espontáneo y 2 interrupciones indicadas por genética).

- Prueba de alfafetoproteína: valor superior a 192 mom.

- Amniocentesis: el resultado no fue concluyente, pues solo informó 46 XX en 6 metafases.

- Hallazgos ecográficos: se observó meningocele occipital, displasia renal bilateral, labio leporino y paladar hendido, con hipertelorismo y oligoamnios severo.

- Resultados de necropsia: informaron polidactilia, meningocele, microftalmia, labio leporino derecho, paladar hendido y riñones displásicos.

Teniendo en cuenta los hallazgos ecográficos obtenidos y la recurrencia de estos en la misma paciente se confirmó que ambos miembros de la pareja eran portadores de la mutación que produce el síndrome de Meckel-Gruber.

- 2013: embarazo normal con bebé nacido vivo y aparentemente sano.

- 2015: embarazo actual sin defecto congénito demostrado (hasta la fecha de elaborado este artículo).

COMENTARIOS

En el caso presentado llama atención la recurrencia de estos hallazgos, pues el síndrome de Meckel-Gruber es una enfermedad rara que se hereda de forma autosómica recesiva, debido a una anomalía que se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, por lo cual se ha asociado más frecuentemente a los hijos de parejas

consanguíneas.³⁻⁵ En dependencia del gen mutado, existen diferentes tipos de dicho síndrome.

Esta es una ciliopatía causada por una mutación homocigota o heterocigota, compuesta por un gen que codifica un componente del proteoma del cuerpo basal aparato flagelar. Las ciliopatías incluyen, además, enfermedad renal poliquística, nefronoptosis, retinitis pigmentosa, así como los síndromes de Bardet-Biedl y de Joubert.^{5,6}

Es posible hacer el diagnóstico desde la semana 18 de la gestación mediante ecografía; asimismo, en 70 % de los casos los valores de la concentración de la alfa-fetoproteína en sangre serán elevados cuando el encefalocele está presente, así como también los niveles de acetilcolinesterasa, gonadotropina coriónica y fosfatasa alcalina.^{3, 7,9}

En familias consideradas de alto riesgo, es posible hacer el diagnóstico desde la semana 13, según los hallazgos sonográficos. En muchos casos también se diagnostican mediante estudio del ADN fetal. Los diagnósticos diferenciales incluyen: la trisomía 13, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome C, síndrome *hidroletalus*, secuencia de Potter, síndrome Joubert, entre otros.^{8,9}

El pronóstico de estos pacientes es grave, un tercio de los niños afectados muere antes de nacer; los restantes sobreviven como promedio no más de 3 horas, aunque se describió un caso que sobrevivió hasta los 4 meses de edad.⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrieta Curbelo B, Pérez Trujillo J, López Baños L. Diagnóstico prenatal del síndrome Meckel-Gruber. Presentación de un caso. *Genética Comunitaria*, 2014 [citado 5 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/419>
2. Chen CP. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007; 46(1):9-14.
3. García Morales AM, Juárez Azpilcueta A, Durán Padilla MA, Islas Domínguez LP, Valdés Miranda JM. Síndrome de Meckel-Gruber. *Rev Mex Pediatr*. 2005; 72(5): 240-2.
4. Myageri A, Grampurohit V, Rao R. Meckel gruber syndrome: report of two cases with review of literature. *J Family Med Prim Care*. 2013; 2(1):106-8.
5. Dawe HR, Smith UM, Cullinane AR, Gerrelli D, Cox P, Badano JL, *et al*. The Meckel Gruber Syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Genet*. 2007; 16(2): 173-86.
6. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011; 364(16):1533-43.
7. Alam A, Adhi M, Bano R, Zubair A, Mushtaq A. Meckel Gruber syndrome: second trimester diagnosis of a case in a non-consanguineous marriage. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(1):234-6.

8. Martínez Medel J, Sanz Asín O, Amat Villegas I, Azcona Ruiz B, Cabistany Esqué AC, Martín de Marcos E. Síndrome de Meckel. Diagnóstico prenatal y diagnóstico diferencial. Prog Obstetr Ginecol. 2012;55(6):269-73.
9. Medina ML, Saldarriaga W, Isaza C, Pachajoa H. Síndrome de Meckel con onfalocele y labio fisurado. Rev Cubana Obstetr Ginecol. 2014 [citado 5 Abr 2015]; 40(2): 272-8. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200014&lng=es

Recibido: 11 de mayo de 2015.
Aprobado: 3 de febrero de 2016.

Valia Hernández Viel. Centro Provincial de Genética Médica, avenida "24 de Febrero", nr 402, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: valia.hernandez@infomed.sld.cu