

Óbito polimalformado ocasionado por padre portador de aberración cromosómica equilibrada

- Dr. Víctor Hugo Espín Villacrés, Médico Genetista. Unidad de Genética y Biología Molecular del Hospital Carlos Andrade Marín. Quito- Ecuador
- Dra. Gabriela Palacios Verdú, Médico Genetista. Unidad de Medicina Genómica, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción. Salud de la Mujer Dexeus, Barcelona - España.

Resumen

Introducción: Se define como óbito fetal a la pérdida fetal en el embarazo luego de las 20 semanas de gestación o con un peso al nacimiento mayor de 500 g. Las anomalías congénitas constituyen el 16,5% de los casos, de estas: 9,8% por múltiples malformaciones y el 6,7% por malformaciones de un órgano o sistema.

Caso: Óbito fetal polimalformado de 26 semanas. Pareja de padres no consanguíneos sin antecedentes de importancia, producto del primer embarazo. Se encuentran alteraciones: Pie bott bilateral y disrupción facial parcial, hipertelorismo ocular, micrognatia ligera, orejas de implantación baja, escoliosis. El estudio citogenético reveló cariotipo femenino numéricamente normal pero con una aberración cromosómica estructural desequilibrada consistente en la delección de un fragmento del brazo corto del cromosoma 5 (46, XX del 5pter→p15). Una vez detectada esta anormalidad, se realizó análisis citogenético a ambos padres. El padre era portador de una aberración cromosómica estructural equilibrada: [46, XY, ins (5; 12) (p15.1; pter)].

Discusión: Los resultados concuerdan que el cromosoma 5p- es de herencia paterna en el 80% de los casos. Se recalca la importancia de realizar un estudio citogenético en óbitos malformados. En caso de anomalías cromosómicas se vuelve imperativo el estudio citogenético de los padres. En el presente caso, el riesgo de recurrencia es aproximadamente del 5 %.

Palabras clave: Muerte fetal, Trastornos de los Cromosomas, Anomalías congénitas.

Abstract

Introduction: Stillbirth is either a fetus loss after 20 weeks of gestation or with a birth weight greater than 500 g. Congenital malformations accounts for 16.5% of all cases, of which 9.8% have multiple malformations and 6.7% have only a single organ or system affected.

Case report: A 26 weeks-old stillbirth affected by multiple malformations. Parents were young, without consanguinity between them. Nothing was remarkable in their past history. Malformations found were: rocker-bottom feet; facial dysruption; hypertelorism; micrognathia; scoliosis; down slanting ears. Femenin karyotype showing a structural chromosomal imbalance: a deletion on the short arm of chromosome 5 (46, XX del 5pter→p15). Since this chromosomal abnormality was found, both parents underwent cytogenetic analysis. The father was found to have an insertion: 46, XY, ins (5; 12) (p15.1 →pter)

Discussion: The results agreed that chromosome 5p- is of paternal inheritance in 80% of cases. This report highlights the importance of the cytogenetic analysis in fetal dymorphic deaths. It also showed the value of the parental chromosomic studies when a structural aberration is found. In this case, according to the reported chromosomal findings, the risk of recurrence might be 5%.

Key words: Fetal death, Chromosome Disorders, Congenital abnormalities.

Introducción

Muerte u óbito fetal, según la OMS, se define como la pérdida fetal en el embarazo luego de las 20 semanas de gestación o un peso al nacimiento mayor de 500 g.^{1,2} Las causas de muerte fetal se dividen en hipoxia fetal extrínseca que incluye patologías placentarias, patologías de cordón umbilical y enfermedades maternas; anomalías congénitas, infecciones ascendentes, traumatismos del parto e hidrops fetal.^{3,5} Las anomalías congénitas constituyen el 16.5% de los casos, de estas: 9,8% tienen múltiples malformaciones y 6,9% presentan malformaciones de un solo órgano o sistema.^{6,8}

Aproximadamente 7,6 millones de niños nacen cada año con malformaciones congénitas graves. En nuestro país, según las estadísticas del INEC de 1998 (Instituto Nacional de Estadística y Censos),⁹ las malformaciones ocupan el tercer lugar en la morbilidad infantil.¹⁰

Las malformaciones se dividen en mayores y menores. Una malformación mayor es aquella que tiene una repercusión médica, quirúrgica y/o cosmética importante en el paciente. Su incidencia es de 3-4% en recién nacidos vivos.⁸ Malformaciones menores son aquellas que no tienen importancia médica, quirúrgica o estética y una incidencia del 10% en recién nacidos vivos.^{8,9}

Es importante destacar que 13,4% de los recién nacidos presentan una malformación menor y el riesgo de tener una mayor es del 3%; el 1% presentan dos malformaciones menores y el riesgo de presentar una mayor es de 11%, el 0,6% presenta tres malformaciones menores y el riesgo de presentar una mayor es del 90%.¹⁰

La etiología de las malformaciones se divide en genéticas, factores ambientales, multifactoriales y desconocidas. Dentro de las causas genéticas se encuentran las monogénicas, cromosómicas, impresión génica, disomía uniparental, mutaciones dinámicas y enfermedades del DNA mitocondrial. Los factores ambientales son: drogas, químicos, infecciones, enfermedades maternas y agentes físicos.⁸

El manejo en los casos de malformaciones ante fetos muertos o recién nacidos vivos requiere, en primera instancia, una anamnesis completa. Esta debe incluir los antecedentes prenatales (edad de los padres, enfermedades crónicas de la madre, infecciones

durante el embarazo exposición a teratógenos), historia perinatal (duración de la gestación, pre-sentación y modo de parto, complicaciones) y antecedentes familiares de defectos congénitos, consanguinidad y enfermedades.¹¹

Posteriormente, se debe realizar un examen físico completo, detallado y exhaustivo. Los datos cuantitativos deben cotejarse con curvas de normalidad, en caso de que existan. Dentro del examen físico se deben tomar fotografías para poder realizar consultas con otros especialistas de mayor experiencia, si el caso amerita; para evaluar la evolución del paciente durante su seguimiento y para documentación.^{8,12}

En el caso de que se trate de un feto muerto con malformaciones debe realizarse la necropsia. Esta debe incluir las medidas de peso y talla del feto, análisis fenotípico para anomalías externas, evaluación de los órganos internos, valoración del grado de maceración, examen macroscópico e histológico de la placenta. La autopsia determina la causa de la muerte fetal o perinatal en el 94% de los casos.^{11,13}

Tras completar la historia clínica hay que realizar pruebas complementarias que incluyan cariotipo, estudios de genética molecular, pruebas metabólicas, tamizaje de infección y pruebas de imagen.^{14,15} El cariotipo de alta resolución (500-850 bandas) y las indicaciones para realizarlo incluyen: recién nacido con más de dos malformaciones mayores, recién nacido con más de tres malformaciones menores, recién nacido con una malformación y/o bajo peso o pequeño para la edad, recién nacido con rasgos dismórficos y bajo peso o pequeño para la edad gestacional, recién nacido con genitales ambiguos o feto muerto que presente cualquier anomalía en el examen físico o en la historia obstétrica. Este estudio proporcionará, aproximadamente, el 5% del diagnóstico específico en niños dismórficos que sobreviven y hasta 10-15% de los que mueren durante el periodo neonatal.^{11,12,14,15}

Las pruebas de genética molecular deben solicitarse solo cuando hay una sospecha clínica importante debido al alto costo y complejidad.¹⁶⁻¹⁸

Los estudios de imagen se realizarán cuando sea pertinente e incluirán radiografías del recién nacido vivo. (En el caso de feto muerto se debe realizar cuando exista desproporción), eco de abdomen, ecocardiografías, ecografía cerebral, TAC o RNM.^{14,15}

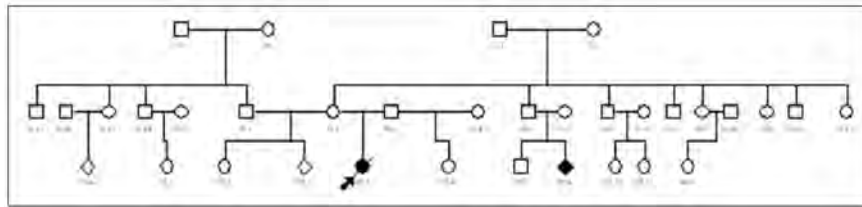


Figura 1. Análisis genealógico de los padres.

Presentación del caso

Pareja de padres no consanguíneos de 29 y 24 años de edad. Producto del primer embarazo entre los dos, aunque ambos tienen hijos sanos con parejas anteriores. No existen antecedentes personales de importancia. La genealogía no revela problemas de tipo heredo-familiares **Figura 1**

Durante el embarazo hubo tres incidentes de sangrado en el primer trimestre que se los manejó con reposo y progesterona. A las 26 semanas se detectó ausencia de movimientos fetales y se confirmó el fallecimiento intraútero del feto mediante ultrasonido. En el examen físico del óbito se aprecia dismorfología que incluye alteraciones en fascias y miembros, con pie bott bilateral y disrupción facial parcial, hipertelorismo ocular, micrognatia ligera con orejas de implantación baja y escoliosis. **Figuras 2 y 3.**



Figura 2. Dismorfias faciales



Figura 3. Alteraciones de los miembros.

Se realizó toma de sangre del cordón umbilical, con anticoagulante (heparina), para estudio cito-genético según la técnica convencional de cultivo de linfocitos y se envió el producto para estudio anatomopatológico.

El estudio anatomopatológico reveló un producto pretérmino severo de 26 semanas de gestación con antropometría adecuada para la edad gestacional, bridas amnióticas con disrupción de la morfogénesis craneofacial, pared abdominal y miembro superior derecho; holoprosencefalia, hepatoesplenomegalia, escoliosis dorso lumbar, deformaciones postulares de miembros inferiores (pie equino varo) y genitales ambiguos.

Cariotipo femenino, numéricamente normal pero con una aberración cromosómica estructural desequilibrada consistente en la deleción de un segmento del brazo corto del cromosoma 5 (46, XX del 5pter→p15). Los hallazgos clínicos y cromosómicos coinciden con una serie de alteraciones morfológicas descritas en el Síndrome de Maullido de gato (Cri-du-chat) **Figura 4.**



Figura 4. Cariotipo

Al detectar una aberración cromosómica estructural, se vuelve mandatorio el estudio citogenético de los progenitores. Los estudios revelaron que el padre era portador de una aberración cromosómica estructural equilibrada: Inserción de un segmento del cromosoma 5 en el cromosoma 12 [46, XY, ins (5; 12) (p15.1; éter)] **Figura 5.**



Figura 5. Cariotipo del padre.

Discusión

La literatura reporta que muchas malformaciones mayores conllevan a la muerte fetal, como ocurrió en este caso. Debido a que era un feto polimalformado se realizó un estudio cromosómico bajo consentimiento de los padres, ya que cumplía con las indicaciones anteriormente mencionadas: feto muerto con anomalías. El cariotipo encontrado fue (46, XX del 5pter → p15), lo que concuerda con el síndrome de Cri-du-chat.¹⁹

En 1963, el doctor Jerome Lejeune describió por primera vez un síndrome caracterizado por la delección de un cromosoma del grupo B (ahora identificado como el cromosoma 5-5p), múltiples anomalías congénitas, retardo mental y un lloro característico como maullido de gato, a lo que debe su nombre.²⁰

Su incidencia es variable según los artículos revisados 1:15 000 - 1:50 000 nacidos vivos. Sin embargo, la mayoría de los genetistas aceptan la cifra de 1:35 000. Este representa uno de los síndromes más comunes por delección.^{19,21}

La tasa de mortalidad es del 6–8%. Las causas más frecuentes de muerte son neumonía, neumonía por aspiración, defectos cardíacos congénitos y síndrome de distrés respiratorio. Este síndrome es más frecuente en el sexo femenino, con una relación de 0,72:1.^{20,21}

Las características clínicas al momento del nacimiento, en el 100 % de los casos, son: microcefalia, epicanto inverso, llanto como maullido de gato (llanto agudo monotonal) y retardo mental. El 50 % de los casos presentan hipertelorismo, orejas de implantación baja, retrognatia y fisuras palpebrales antimongoloides. De presentación variable son: bajo peso al nacer, retardo de crecimiento, puente nasal prominente, paladar alto, cara redondeada, boca en

carpa, dermatoglifos anormales e hipotonía. También se ha descrito afectación de otros órganos como defecto septo-ventricular, defecto septo-auricular, conducto arterioso persistente, tetralogía de Fallot, megacolon, malrotación intestinal, hernia inguinal, dislocación de cadera, criptorquidia, hipospadias, malformaciones renales, clindactilia del quinto dedo, pie equino varo, pie plano, escoliosis, entre otras.^{19,21}

La causa más común, en 85–90% de los casos, es una delección de novo del brazo corto del cromosoma 5-5p (15.3 → 15.2). Aproximadamente 10–15% de los casos son individuos que heredan una translocación no balanceada de uno de los padres.²²

De éstos, en 80% de los casos el cromosoma -5p es de origen paterno. La mayoría son delecciones terminales del brazo corto del cromosoma 5.¹⁹

Se han encontrado dos regiones relacionadas a este síndrome; la banda 5p15.2, llamada la región crítica Cri du chat, que se correlaciona con todas las características clínicas con la excepción del llanto característico; y la banda 5p15.3, llamada región crítica del llanto de maullido de gato.²⁰

Aparte del cariotipo, el feto muerto también presenta características físicas de este síndrome como microcefalia, micrognatia, pie equino varo y escoliosis.²⁰

A pesar de que en el 80% de los casos ocurre una mutación de novo, un 10–15% es causado por una translocación no balanceada heredada de uno de los padres, quienes tienen una translocación balanceada sintomática.²² Por estas razones y debido a las implicaciones que tiene este resultado en el riesgo de recurrencia en los próximos embarazos se recomendó realizar el cariotipo a los padres.

Los resultados de estos estudios revelaron que el padre presentó una inserción balanceada (46, XY, ins (5;12) (p15.1;qter); lo que concuerda con la bibliografía revisada, en la cual se menciona que el cromosoma 5p- es de herencia paterna en el 80% de los casos.²²

Conclusiones

Destacamos la importancia de realizar estudios citogenéticos en óbitos malformados. En caso de reportarse en ellos alguna anomalía cromosómica estructural se vuelve mandatorio el estudio citogenético de los padres. Debido al riesgo de recurrencia de este caso (5%),²³ la pareja recibió asesoría genética sobre los riesgos existentes y la posibilidad de emplear técnicas de diagnóstico citogenético prenatal y/o medicina reproductiva.

Referencias

1. Fretts R. Etiology and prevention of stillbirth. *American J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35
2. Smith GC Screening and prevention of stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan; 38:71-82
3. Ovalle, A, et. al. Estudio Anatómico-clínico de las Causas de Muerte Fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70 (5): 303 - 312
4. Rojas E, Salas K, Oviedo G, Plenzky, G. Incidencia y factores de riesgo asociados al óbito fetal en 2 hospitales venezolanos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71(1): 26-30
5. Smith GC Screening and prevention of stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:71-82
6. OMS Control de las enfermedades genéticas. Informe de la Secretaría. Consejo Ejecutivo 116ª reunión. 21 de abril de 2005. EB116/3 apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB116/B116_3-sp.pdf
7. González S, Albornoz A. Malformaciones congénitas en recién nacidos hijos de madres adolescentes en el GOYA. *Revista Ecuatoriana de Pediatría.* Disponible en línea: [www.pediatria.org.ec/bvs/2004/5.2.2004_5a\)3.pdf](http://www.pediatria.org.ec/bvs/2004/5.2.2004_5a)3.pdf)
8. Jones Kv, Jones M (2013) "A clinical approach to the dysmorphic child" en *Emery & Rimoin Principles and Practice of Medical genetics . Chapter 35. Academic Press USA*
9. Espín-Mayorga VH (1997): "Malformaciones congénitas en la Maternidad Isidro Ayora Quito" en Paz y Miño C, Leone P (Eds) *Genética y Biología Molecular en la investigación básica y aplicada. Fundación Científica Cultural y Educativa "Simón Bolívar .PUCE*
10. Marrugán, I; Ochoa, S. Manejo Perinatal de los Defectos Congénitos. *Protocolos de Neonatología. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.* 2006; 46(Supl.1): 151-159
11. Scherck R, Williams (2013) "Fetal Loss" en *Emery & Rimoin Principles and Practice of Medical genetics. Chapter 34. Academic Press USA*
12. Mueller, R; Young, I."Genetics and Congenital Abnormalities". *Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill Livingstone. 11ava Edición. 2001; 225-230*
13. *Guías Nacionales de Neonatología. Ministerio de Salud. Chile 2005. Disponible en línea: <http://www.prematuros.cl/guiasneo/malformacionescongenitas.htm>*
14. Hefler L, Hersh D, Moore P, Gregg A. Clinical value of postnatal autopsy and genetics consultation in fetal death. *Am J Med Genet* 2001; 104:165-168
15. Pérez, A. Actitud ante el Recién Nacido con Malformaciones Congénitas. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Genética. N 2. Asociación Española de Pediatría. Disponible en línea: <http://www.aeped.es/protocolos/genetica/index.htm>*
16. Wou K, Levy B, Wapner RJ. Chromosomal Microarrays for the Prenatal Detection of Microdeletions and Microduplications. *Clin Lab Med.* 2016 Jun;36(2):261-76
17. Robin NH. Dysmorphology in the era of whole exome sequencing. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Dec;23(6):579-80
18. Shehab O, Tester DJ, Ackerman NC, Cowchock FS, Ackerman MJ. Whole genome sequencing identifies etiology of recurrent male intrauterine fetal death. *Prenat Diagn.* 2017 Aug 18 doi: 10.1002/pd.5142
19. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Sep 5;1:33
20. Nguyen JM, Qualmann KJ, Okashah R, Reilly A, Alexeyev MF, Campbell DJ 5p deletions: Current knowledge and future directions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Sep;169(3):224-38
21. Cornish KM., Cross G., Green A., Willatt L., Bradshaw J M. Cri-du-chat Syndrome. A Neuropsychological –genetic profile of atypical cri du chat syndrome: implications for prognosis: *J Med Genet* 1999; 36: 567-570
22. Azman BZ., Akhir SM., Zilfalil BA., Ankathil R. Two cases of deletion 5p syndrome: one with paternal involvement and another with atypical presentation. *Singapore Med J.* 2008 Apr;49(4) 98-100
23. McKinlay- Gardner RJ. Sutherland GR (2011) "Parent with a chromosomal abnormality" en *Chromosomes abnormalities and Genetic counselling Fourth edition Oxford University Press*