

Polidactilia, holoprosencefalia, labio y paladar hendido: no siempre es lo que parece

Polydactyly, holoprosencephaly, cleft lip and cleft palate are not always what they seem. Case report

Dr. Jorge Luis Alvarado Socarras^a, Dra. Diana Carolina Laverde Amaya^a, Dr. Carlos Prada^a y Dr. Johan García Carrillo^a

RESUMEN

Reportamos un neonato masculino con defectos de línea media, cardiopatía congénita y polidactilia, características sugestivas de trisomía 13. Sin embargo, el reporte de cariotipo fue normal. Por hallazgos clínicos, el diagnóstico final probable fue pseudotrisomía 13. Aunque el pronóstico de ambas condiciones es pobre, los estudios genéticos siempre son necesarios para establecer una adecuada asesoría genética. Si bien hay síndromes con presentación similar, como el de Meckel, el de Smith-Lemli-Opitz, el de Pallister-Hall y el hidroletal, se puede realizar una aproximación diagnóstica basada en los antecedentes perinatales, el peso al nacer, el tiempo de supervivencia y algunos rasgos característicos de cada síndrome. Además, pueden existir, en algunos países, limitaciones para realizar estudios genéticos, por lo que los criterios clínicos pueden ser relevantes.

Palabras clave: síndrome de pseudotrisomía 13, holoprosencefalia, polidactilia.

ABSTRACT

We report a male infant with midline defects, congenital heart disease and polydactyly, features suggestive of trisomy 13. However, the report of the karyotype was normal. By clinical findings the final diagnosis was likely to be Pseudotrisomy 13. Although the prognosis is poor in both conditions, the genetic study is always necessary to establish an adequate genetic counseling. Although there are syndromes with similar presentation as Meckel syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Pallister-Hall syndrome and hydrolethal, it is possible to make a diagnostic approach based on the perinatal history, birth weight, survival time, and some characteristics of each syndrome. However, limitations may exist to perform genetic studies in some countries, therefore the clinical criteria may be relevant.

Key words: pseudotrisomy 13 syndrome, holoprosencephaly, polydactyly.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e290>

a. Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Jorge Luis Alvarado Socarras: Jorgealvarado@fcv.org; Jorgealso2@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-2-2015

Aceptado: 20-4-2015

INTRODUCCIÓN

La asociación de alteraciones de línea media (holoprosencefalia, labio leporino, paladar hendido) y polidactilia son hallazgos sugestivos de trisomía 13; sin embargo, en algunos pacientes con estas características, no se identifica una alteración en el cariotipo, por lo cual se debe considerar la posibilidad de pseudotrisomía 13.¹

REPORTE DEL CASO

Presentamos un recién nacido de sexo masculino, producto de madre primigestante de 30 años y padres consanguíneos. Embarazo a término controlado y sin alteraciones. Parto por cesárea, por causa no establecida. Recién nacido a término con malformaciones faciales mayores, peso de 3200 g, talla de 49 cm, perímetro cefálico (PC) de 30 cm y adaptación espontánea. Presentó dificultad respiratoria precoz, asociada a un soplo cardíaco. Lo derivaron para la evaluación de las múltiples malformaciones. Al momento del ingreso a la Unidad Neonatal, se observó microcefalia, hipotelorismo, labio fisurado, paladar hendido, orejas de implantación baja, cuello corto, micropene (1 cm) y polidactilia postaxial (*Figura 1*). Los exámenes de laboratorio de ingreso, como hemograma, pruebas de función renal, hepática y ecografía abdominal, no mostraron alteraciones. La ecografía cerebral mostró fusión de los tálamos y ausencia del cuerpo calloso y, en la tomografía axial computada (TAC) cerebral, se observó paralelismo en la posición de los ventrículos laterales, en relación con una posible disgenesia del cuerpo calloso (*Figura 2*). Por los hallazgos radiológicos y clínicos, hubo sospecha de holoprosencefalia, no confirmada por negación de la familia a continuar con los estudios, dado el pronóstico del paciente. El ecocardiograma evidenció comunicación interauricular tipo ostium secundum de 11 mm, comunicación interventricular extendida desde el tracto de entrada a la región subpulmonar de 5,5 mm, doble salida del ventrículo derecho, que se comporta como un ventrículo único,

asociado a válvula mitral hipoplásica. Además, se realizaron determinación de colesterol (122 mg/dl) y serología para *Toxoplasma* (IgM 0,21, IgG 473 UI/ml), citomegalovirus (IgG 122, IgM 0,33 u/ml) y VDRL (no reactiva). También se evaluaron alteraciones hormonales, como TSH (3,97 uUI/ml), cortisol AM (20 mcg/dl), FSH (1,1 mUI/ml), LH (1,8 mUI/ml), los cuales fueron normales. Se descartaron alteraciones de glicemia o electrolíticas durante su hospitalización.

Fue evaluado por el médico genetista, quien consideró un fenotipo sugestivo de trisomía 13. Por lo anterior, indicó cariotipo bandeado G, con reporte de 46, XY en 50 metafases analizadas. No se evidenciaron alteraciones estructurales. Además, se realizó hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), que detectó 2 señales para cromosoma 13, 18 y 21. Por el resultado obtenido, se realizó una biopsia de piel para el estudio citogenético en fibroblastos, utilizando la coloración de Giemsa para el bandeado cromosomal. Este estudio incluyó un análisis detallado de 50 células en total en 20 colonias y 2 diferentes cultivos. Se detectó una única línea celular 46, XY en 50 metafases analizadas. Ante estos resultados, se solicitó un estudio de hibridación genómica comparativa (aCGH), la cual no fue autorizada por el sistema de salud. Después del análisis de los posibles diagnósticos diferenciales, se asumió un caso probable de pseudotrisomía 13, y no se pudieron descartar del todo otras entidades clínicas con hallazgos similares. Dado el compromiso de línea media y la cardiopatía

congénita compleja, de forma interdisciplinaria, se decidió el manejo paliativo y fue dado de alta, con un plan domiciliario (medidas de confort).

DISCUSIÓN

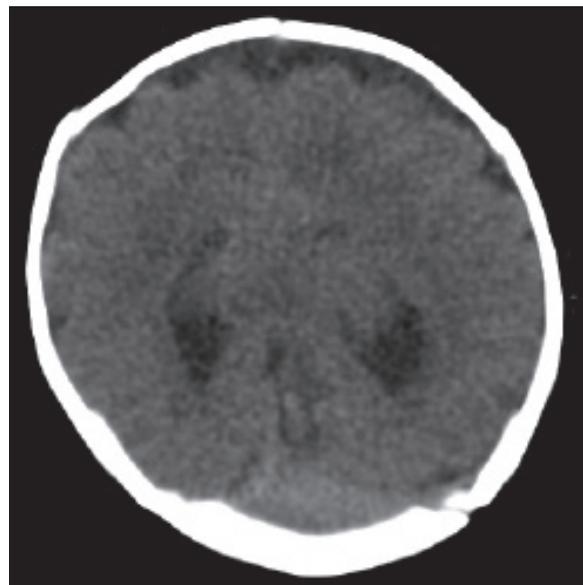
El término pseudotrisomía 13 fue acuñado por Cohen y Gorlin en 1991 para describir la asociación de pacientes con fenotipo de trisomía 13, pero con estudio de cariotipo normal.² Las características clínicas de estos pacientes son polidactilia asociada a microcefalia, malformación ocular, labio-paladar hendido, malformaciones cardíacas, renales y alteraciones del cuero cabelludo. Si bien la combinación de holoprosencefalia y polidactilia orienta la impresión clínica, la polidactilia no es una condición *sine qua non* para el diagnóstico.³ Además, a la clasificación típica de la holoprosencefalia de alobar, semilobar y lobar ha sido sumada una cuarta categoría denominada variante media interhemisférica. En esta, hay una fusión posterior frontal y lóbulos parietales, mientras los polos de la región frontal y occipital están separados.⁴ Creemos que nuestro paciente podría clasificar en esta categoría.

También pueden existir formas sutiles de presentación, en las que los estudios convencionales no muestran imágenes cerebrales típicas de holoprosencefalia, pero hay

FIGURA 1. Hallazgos fenotípicos del paciente: hipotelorismo, labio fisurado, paladar hendido, cuello corto, orejas de implantación baja y polidactilia postaxial



FIGURE 2. TAC de cráneo con paralelismo de los ventrículos laterales, en relación a disgenesia del cuerpo caloso



compromiso fenotípico compatible con lesiones de línea media. Este patrón de malformaciones está presente en otros síndromes, que deben ser considerados en el diagnóstico diferencial, como son el síndrome de Meckel, el de Smith-Lemli-Opitz, el de Pallister-Hall y el síndrome hidroletalus⁵ (Tabla 1). Al analizar los hallazgos clínicos de nuestro caso y el tiempo de supervivencia (3 meses), consideramos poco probable la posibilidad de un síndrome de Meckel o hidroletalus. Asociadas a lo anterior, no se encontraron alteraciones renales ni hidrocefalia características de estos síndromes, respectivamente. En relación con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, no encontramos sus hallazgos típicos: restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), ptosis palpebral, sindactilia entre el segundo y el tercer dedo de los pies. Además, el compromiso de línea media acentuado no es el hallazgo más común de este síndrome. Los niveles de colesterol fueron normales; sin embargo, existen reportes de casos aislados con niveles de colesterol normal, por lo que puede pasar inadvertido el síndrome. Por lo

anterior, se debieron completar los estudios con determinación de la enzima 7-dehidrocolesterol-delta reductasa, lo que puede ser una limitante en la evaluación completa de este paciente. En relación con el síndrome de Pallister-Hall, no existieron hallazgos sugestivos de panhipopituitarismo ni RCIU, condición asociada a esta entidad y lo que, al final, va a determinar la supervivencia en muchos de estos casos.

La evolución debe ser complementada con datos prenatales, como el crecimiento fetal, la determinación de alteraciones de líquido amniótico (polihidramnios u oligoamnios) y si hay presencia de consanguinidad.

Basado en los criterios diagnóstico de Lurie y Wulfsberg,⁶ nuestro diagnóstico clínico probable fue pseudotrisomía 13, a pesar de la falta de estudios complementarios, no realizados por negación de los familiares (resonancia magnética nuclear -RMN- cerebral) o autorización del sistema de salud (hibridación genómica comparada en *array*, aCGH). Los criterios clínicos son la asociación de holoprosencefalia, polidactilia pre-

TABLA 1. Características principales de los diagnósticos diferenciales con pseudotrisomía 13

Síndrome	Meckel	Smith-Lemli-Opitz	Palister-Hall	Hidroletalus	Pseudotrisomía 13
Diagnóstico prenatal	Oligoamnios	RCIU	Polihidramnios RCIU	Polihidramnios	++
Genética	AR	AR	AD	AD	AR
SNC	Encefalocele occipital	Microcefalia	Hamartoma hipotalámico	Hidrocefalia	Holoprosencefalia
Ojos	+++	Ptosis palpebral	+	++	+
Labio	+	--	+	+++	++
Cardiovascular	+	++	+	++	+++
Renal	Riñones poliquísticos	+++	+	++	+++
Genitales	++	+++	+	++	+++
Consanguinidad	+	--	--	--	+++
Mortalidad	Neonatal temprana	Sobrevida con RM	Variable (panhipopituitarismo)	Aborto o neonatal temprana	Temprana no inmediata
Extremidades	++	Sindactilia en los pies	Polidactilia postaxial	+++	+++

Adaptado por los autores basados en *Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation*.

Catálogo de síndromes malformativos congénitos con anomalías oculares (Dr. Salvador - Dra. Casas).

SNC: sistema nervioso central.

AR: autosómico recesivo.

AD: autosómico dominante.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

RM: retardo mental.

+++ : asociación frecuente.

o postaxial sola o con otras alteraciones (labio y paladar hendido, cardiopatías congénitas y orejas displásicas o de baja implantación), holoprosencefalia con otras alteraciones sin polidactilia y las asociación de polidactilia, defectos cerebrales, como microcefalia, hidrocefalia y agenesia del cuerpo caloso, y otros defectos, como hipoplasia del cerebelo, encefalocele, genitales ambiguos, malformaciones del tracto digestivo, urinario, hipoplasia adrenal y alteración de la segmentación pulmonar.⁷

Se ha considerado una condición autosómica recesiva por su recurrencia en padres sanos, usualmente consanguíneos; sin embargo, los genes responsables no han podido ser determinados. Se ha sugerido que el síndrome es secundario a microdeleciones en genes involucrados en el desarrollo de holoprosencefalia.⁸ La controversia crece debido a la identificación de alteraciones en el mismo cromosoma 13 u otras, como delección parcial del cromosoma 8, duplicación 5q35.1 en pacientes que han sido previamente reportados con pseudotrisomía 13. Por lo anterior, nuevas pruebas genéticas, como *microarray* de alta densidad y secuenciación de alto rendimiento, pueden establecer la etiología de estas alteraciones. En nuestro caso, no fue posible realizar dichas exploraciones por no ser autorizadas por el sistema de seguridad social. Lo anterior puede ser una limitante de mayores aportes desde el punto de vista etiológico en este caso. La recomendación ante este cuadro clínico es realizar la secuenciación de los genes SHH, ZIC2, TGIF, GLI3 y SIX3, que están asociados con holoprosencefalia. Además, son parte de los criterios de exclusión para realizar el diagnóstico de pseudotrisomía 13.⁹ Sin embargo, no parece tener relación alguna con la presentación sindrómica en mención y el mecanismo molecular de esta entidad es desconocido.

En conclusión, reportamos un paciente con criterios clínicos de posible pseudotrisomía 13; no se pudieron descartar del todo otras patologías. Por la cardiopatía compleja asociada a un compromiso de línea media, decidimos realizar un manejo paliativo previo consenso de la Junta Interdisciplinaria y el Comité de Bioética, además de asesoría genética para futuros embarazos por el riesgo de recurrencia (probabilidad 1 de cada 4 embarazos). En algunos países, pueden existir limitaciones en los estudios genéticos, por lo que las aplicaciones de criterios clínicos permiten, de alguna manera, establecer una sospecha clínica y brindar una asesoría a la familia. ■

REFERENCIAS

1. Bous SM, Solomon BD, Graul-Neumann L, Neitzel H, et al. Holoprosencephaly-polydactyly/pseudotrisomy 13: a presentation of two new cases and a review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2012;21(4):183-90.
2. Cohen MM Jr, Gorlin RJ. Pseudo-trisomy 13 syndrome. *Am J Med Genet* 1991;39(3):332-5; discussion 336-7.
3. Utine GE, Alanay Y, Akta D, Talim B, et al. Pseudo-trisomy 13 in a fetus: further support for autosomal recessive inheritance. *Turk J Pediatr* 2008;50(3):287-90.
4. Hahn JS, Plawner LL. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 2004;31(2):79-88.
5. Schulz S, Gerloff C, Kalinski T, Mawrin C, et al. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Haas%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16260883Pseudotrisomy 13: clinical findings and genetic implications. *Fetal Diagn Ther* 2005;20(6):501-3.
6. Lurie IW, Wulfsberg EA. "Holoprosencephaly-polydactyly" (pseudotrisomy 13) syndrome: expansion of the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet* 1993;47(3):405-9.
7. Ramos-Arroyo MA, De Miguel C, Valiente A, Moreno-Laguna S. Further delineation of pseudotrisomy 13 syndrome: a case without polydactyly. *Am J Med Genet* 1994;50(2):177-9.
8. Marquis-Nicholson R, Aftimos S, Ashton F, Love JM, et al. Pseudotrisomy 13 syndrome: use of homozygosity mapping to target candidate genes. *Gene* 2011;486(1-2):37-40.
9. Solomon BD, Mercier S, Vélez JI, Pineda-Alvarez DE, et al. Analysis of genotype-phenotype correlations in human holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(1):133-41.