

## Casos Clínicos

# Síndrome de pterigium múltiple letal: reporte de caso

Felipe Ruiz-Botero<sup>1</sup>, Julián Ramírez-Cheyne<sup>2</sup>, Wilmar Saldarriaga-Gil MSc<sup>3</sup>, Carolina Isaza De Lourido MSc.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Icesi, grupo CIACER; <sup>2</sup> Programa de Maestría en Ciencias Básicas Médicas; <sup>3</sup> Facultad de Salud, Hospital Universitario del Valle, Departamentos de Morfología, Ginecología y Obstetricia, Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología (MACOS); <sup>4</sup> Departamento de Morfología, Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología (MACOS). Universidad del Valle, Cali, Colombia.

### RESUMEN

El Pterigium múltiple letal es una condición heredada, la cual se caracteriza por la presencia de pterigium articulares, contracturas en flexión, asociadas a otros defectos como retraso del crecimiento intrauterino, hydrops fetal, higroma quístico, artrogriposis y pulmones hipoplásicos. La etiología de esta condición son mutaciones homocigotas o compuestas heterocigotas en el gen CHRNG, locust 2q37.1, el cual codifica la subunidad gamma del receptor de acetilcolina (AChR). Se reporta un caso de pterigium múltiple letal, con las características clásicas, que tuvo diagnóstico prenatal de rigidez e imposibilidad de movimiento pasivo de las extremidades. Este es el primer caso reportado en Colombia en una institución nivel III de la ciudad de Cali.

**PALABRAS CLAVES:** *Pterigium múltiple letal, anomalías congénitas*

### SUMMARY

The lethal multiple pterygium is an inherited condition, which is characterized by the presence of joint pterygia, flexion contractures, associated with other defects such as intrauterine growth retardation, fetal hydrops, cystic hygroma, arthrogryposis and hypoplastic lungs. The etiology of this condition is caused by homozygous or compound heterozygous mutations in the CHRNG gene, which encodes the gamma subunit of the acetylcholine receptor (AChR), locust 2q37.1. We describe a case report of lethal multiple pterygium, characterized by flexion deformities of all major joints, skin folds associated with, stiffness and inability to passive movement of the same. This is the first reported case in an institution level III in the city of Cali, Colombia.

**KEY WORDS:** *Lethal multiple pterygium, congenital abnormalities*

### INTRODUCCIÓN

El Pterigium múltiple letal es una condición heredada, la cual se caracteriza por la presencia de pterigium articulares, contracturas en flexión, asociadas a otros defectos como retraso del crecimiento intrauterino, hydrops fetal, higroma cístico,

artrogriposis y pulmones hipoplásicos; el pterigium múltiple letal es incompatible con la vida extrauterina (1). Es un defecto congénito de muy baja ocurrencia. La prevalencia es desconocida, en la literatura solo se encuentran reportes de caso (2,3).

El síndrome de pterigium múltiple fue inicialmente descrito por Bussiere en 1902 (4). Frawley

en 1925 (5), describió las características de este síndrome, y Gorlin y cols en 1976 (6), utilizaron la designación de este para describir una entidad autosómica recesiva. Posteriormente Escobar y cols en 1978 (7), realizan una revisión y descripción detallada del síndrome por lo cual actualmente también se le conoce a una variante menos severa de este como variante Escobar o síndrome Escobar.

La etiología de esta condición es causada por mutaciones homocigotas o compuestas heterocigotas en el gen *CHRNA3*, locust 2q37.1, el cual codifica la subunidad gamma del receptor de acetilcolina (AChR). Mutaciones en este gen también han sido asociadas con las variantes no letales de este síndrome (8,9).

El objetivo de esta comunicación es reportar el primer caso en Colombia de Pterigium múltiple letal, un raro defecto congénito, sobre el cual hay poca información, y contribuir a mejorar los conocimientos en los ginecólogos-obstetras y en la comunidad médica en general, sobre los criterios diagnósticos del síndrome, el pronóstico perinatal y la consejería genética y reproductiva.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de la literatura en Internet, en las bases de datos de PubMed/Medline y OMIM con las palabras clave: Pterigium Multiple Letal, Lethal Multiple Pterygium Syndrome, Escobar Syndrome. Revisión de historia clínica, y morfológica del caso. Para la publicación del caso se contó con el consentimiento informado de los padres. Este caso fue identificado a través de la vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas, con la metodología del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), en el Hospital Universitario del Valle, Evaristo García, que es una institución de nivel III, que atiende la población pobre no asegurada o asegurada a través del régimen estatal del sur occidente Colombiano.

## Caso clínico

Recién nacido de sexo masculino, producto de embarazo de madre de 14 años de etnia indígena, primigesta, con antecedente de retardo mental, y padre adulto mayor con el cual presenta relación de consanguinidad en segundo grado (tío-sobrino). En ecografía de la semana 17 reportan múltiples malformaciones. En estudio ecográfico de detalle anatómico o nivel III a las 22 semanas, encuentran biometría acorde con la edad gestacional por ecografía previa y fecha de última menstruación. Se observa hipoplasia de cuerpos vertebrales, malposición de extremidades superiores e inferiores, con posturas en flexión de codos, manos, rodillas y pies. Imagen quística septada en región sacra. En comité de medicina materno fetal se considera que

el feto tiene anomalías congénitas múltiples que lo hacen incompatible con la vida extrauterina; los padres solicitan interrupción voluntaria del embarazo.

La finalización de la gestación se realizó a las 22 semanas obteniendo producto muerto de fenotipo masculino, peso 900 g, perímetro craneano 28 cm, talla 25 cm, Ballard no valorable. En los hallazgos al examen físico y la autopsia se encontró maceración extensa, en piel se aprecia áreas de esfacelación, observándose el tejido brillante y edematoso sugiriendo hidrops fetal. Orejas de implantación baja, puente nasal amplio, boca pequeña, cuello corto alado, mielomeningocele, ascitis, riñón único, ano imperforado, fístula entero-dorsal (Figuras 1 y 2), deformidades en flexión de todas las articulaciones mayores asociadas a repliegues cutáneos, rigidez e imposibilidad de movimiento pasivo de las mismas (Figuras 2 y 3). En estudios radiográficos se observa escoliosis y costillas deformadas (Figura 4). Se obtuvo muestra de sangre de la cual no se logró cultivar para cariotipo, ni extracción de DNA.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Pterigium múltiple letal, es un desorden letal caracterizado por la presencia de múltiples pterigiums, hidrops, higroma cístico, siendo el pterigium la característica obligatoria de este. Se entiende como pterigium a los pliegues de piel a lo largo de la articulación, provocando contracturas articulares en flexión y consecuentemente artrogriposis (1,10).



Figura 1. Nótese maceración extensa, orejas de implantación baja, puente nasal amplio, cuello corto alado, ascitis, deformidades en flexión de todas las articulaciones mayores, asociadas a repliegues cutáneos.



*Figura 2.* Nótese orejas de implantación baja, cuello corto alado, ascitis, mielomeningocele (curva escoliástica), anomalías posicionales en flexión de las articulaciones mayores, asociadas a repliegues cutáneos.



*Figura 3.* Nótese pterigium en miembro superior izquierdo que produce contractura severa en flexión de la articulación.



*Figura 4.* Nótese las contracturas en flexión de las cuatro extremidades, escoliosis y malformación costal.

También se encuentra asociado a la presencia de otras alteraciones morfológicas frecuentes como son: hipoplasia pulmonar, facies anormales con hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz plana, boca pequeña, paladar hendido, micrognatia, orejas de implantación baja, retardo del crecimiento intrauterino, hipoplasia cardiaca, hernia diafragmática, defectos oculares (cataratas), anomalías renales (hidronefrosis, displasia renal), anomalías esqueléticas, cordón umbilical corto (1,2,10-12). El caso aquí reportado presenta las características clásicas, pterigium, hidrops, higroma quístico, además presentó mielomeningocele, hallazgo el cual no ha sido reportado en la literatura revisada.

La fisiopatología de esta afección es desconocida (1), pero estudios de genética molecular han demostrado que mutaciones en los genes *CHRNA1* y *CHRND* pueden causar este síndrome (8,9,13). No obstante Meyer-Cohen y cols (14), describen también la posibilidad de herencia ligada al cromosoma X recesivo y está documentado en la literatura casos de fetos abortados de padres primos en primer grado de origen marroquí con diagnóstico de Pterigium múltiple letal (15).

En el caso reportado, existe una relación de consanguinidad de segundo grado, tío-sobrina, lo cual sugiere una herencia recesiva autosómica y probable mutación en los genes *CHRNA1* y *CHRND*; sin embargo por ser de sexo masculino

no se puede descartar una herencia recesiva ligada al cromosoma X. En este caso y en los que el feto tiene un defecto congénito incompatible con la vida, lo ideal es tomar las muestras de sangre in útero cuando el feto aún está vivo, con lo cual se lograra con mayor probabilidad cultivo celular para cariotipo y extracción de DNA. En este caso se obtuvo muestra de sangre intracardiaca en el recién nacido muerto, sin lograrse los objetivos. Teniendo en cuenta las dificultades para realizar pruebas moleculares de defectos congénitos de baja prevalencia como en el Pterigium múltiple letal, el diagnóstico clínico toma trascendental importancia.

Sumando los hallazgos en las ecografías prenatales, las radiografías y autopsia se logra hacer un diagnóstico. Así es que todos estos antecedentes son trascendentales para el análisis del caso por un grupo multidisciplinario integrado por obstetras, especialistas en diagnóstico prenatal o medicina materno fetal, radiólogos, patólogos y genetistas.

El diagnóstico prenatal de esta patología es difícil, dada la dificultad en la visualización de los pterigium, sin embargo la presencia de higroma cístico, hidrops y contracturas en las extremidades en flexión marcada y sin movimientos, orientan el diagnóstico. Este empieza idealmente en la ecografías de las 11 a 14 semanas y 20 a 24 semanas, donde se deben identificar los hallazgos y solicitar una ecografía de detalle anatómico o nivel III (16). Con equipos de alta resolución y personal mejor entrenado se deberá hacer una observación milimétrica de toda la anatomía para configurar el síndrome con las características clásicas y otras frecuentemente asociadas al Pterigium múltiple letal, y así diferenciarlas con las de la artrogriposis múltiple congénita, el síndrome de Pena- Shokeir, la distrofia miotica congénita, y el síndrome de Escobar o pterigium no letal.

## CONCLUSIÓN

Este es el primer caso de Pterigium múltiple letal descrito en Colombia. En la orientación diagnóstica de los hallazgos de higroma quístico, hidrops y contracturas en las extremidades, para la sospecha ecográfica de este síndrome, se debe tener un protocolo de manejo pre y post natal que incluya la ecografía de detalle anatómico, cordocentesis para cariotipo, extracción de DNA, pruebas moleculares para los genes CHRNG, CHRNA1 y CHRND, y en el recién nacido muerto la autopsia fetal, rayos X y discusión por grupo multidisciplinario, que hará el diagnóstico diferencial y propondrá la consejería reproductiva.

## REFERENCIAS

- Hertzberg BS, Kliever MA, Paulyson-Nunez K. Lethal multiple pterygium syndrome: antenatal ultrasonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 2000;19:567-60.
- Genetics home reference. Multiple pterygium syndrome. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-ptyerigium-syndrome>. Acceso: noviembre 2011.
- Larrandaburu M, Vaglio A, Lemes A, Quadrelli A, Quadrelli R. Síndrome de pterigium múltiple: recurrencia en una familia. *Arch Pediatr Urug* 2009;80:284-90.
- Bussiere JA. Developement abnormal d'un faisceau musculare acromio-mastoidien rudimentaire, malformation congenitale rare, observe'e a pondicherry (Indes Orientales). *Annales d'hygiene et de medecine coloniales* 1902;5:686-8.
- Frawley JM. Congenital webbing. *Am J Dis Child* 1925;29:799-805
- Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen M. *Syndromes of the head and neck*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1976.
- Escobar V, Bixler D, Gleiser S, Weaver DD, Gibbs T. Multiple pterygium syndrome. *Am J Dis Child* 1978;132:609-61.
- Morgan NV, Brueton LA, Co P, Greally MT, Tolmie J, Pasha S, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79:390-5.
- Hoffmann K, Muller JS, Stricker S, Megarbane A, Rajab A, Lindner T, et al. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. *Am J Hum Genet* 2006;79:303-12.
- Die-Smulders CE, Vonsée HJ, Zandvoort JA, Fryns JP. The lethal multiple pterygium syndrome: prenatal ultrasonographic and postmortem findings; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35:283-9.
- Die-Smulders CE, Schrandt-Stumpel CT, Fryns JP. The lethal multiple pterygium syndrome: a nosological approach. *Genet Couns* 1990;1:13-23.
- Sciarone A, Verdiaglione P, Botta G, Franceschini P, Todros T. Prenatal diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome in midpregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:218-9.
- Michalk A, Stricker S, Becker J, Rupps R, Pantzar T, Miertus J, et al. Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet* 2008;82:464-76.
- Meyer-Cohen J, Dillon A, Pai GS, Conradi S. Lethal multiple pterygium syndrome in four male fetuses in a family: evidence for an X-linked recessive subtype? (Letter). *Am J Med Genet* 1999;82:97-9.
- Van Regemorter N, Wilki P, Englert Y, El Khaze N, Alexander S, Rodesch F, Milaire J. Lethal multiple pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 1984;17:827-34.
- Saldarriaga W, Artuz M. Ayudas Diagnósticas en Obstetricia. En: Saldarriaga W, Artuz M. *Fundamentos de Ginecología y Obstetricia*, Colombia 2010. Ed.: Programa Editorial Universidad Del Valle. pp 265-77.