

Síndrome de Meckel con onfalocele y labio fisurado

Meckel syndrome with omphalocele and cleft lip

María Lucia Medina, MD, ^I Wilmar Saldarriaga, MD, MSc, ^{II} Carolina Isaza, MD, MSc, ^{III} Harry Pachajoa, MD, PhD^{III}

^I Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

^{II} Departamento de Morfología. Universidad del Valle, Cali, Colombia.

^{III} Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

RESUMEN

El síndrome de Meckel es un desorden autosómico recesivo, raro y letal. Se caracteriza por múltiples malformaciones, entre estas, la triada de encefalocele occipital, riñones poliquísticos y polidactilia. Se presenta un caso con múltiples malformaciones incluyendo las menos frecuentes como el onfalocele, la hipospadia y el labio fisurado.

Palabras clave: defecto congénito, polidactilia, encefalocele.

ABSTRACT

The Meckel Gruber syndrome is a lethal, rare and autosomal disorder. It is characterized by multiple malformations, among these the triad of occipital encephalocele, large polycystic kidneys and post-axial polydactyly. A case with multiple malformations, including the less frequent as omphalocele, hypospadias and cleft lip is presented.

Keywords: birth defect, polydactyly, encephalocele.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Meckel descrito por primera vez en 1822, es una enfermedad monogénica de herencia autosómica recesiva y está caracterizado por la triada: riñones hiperplásicos poliquísticos (100 % de los casos), encefalocele occipital (90 %) y polidactilia postaxial (< 80 %).¹ Este síndrome es diagnosticado usualmente mediante ultrasonido en el 2do. o 3er. trimestre del embarazo.²

Se reporta un caso detectado prenatalmente por ecografía obstétrica de síndrome de Meckel Gruber con onfalocele, labio fisurado y paladar hendido. Se hace una revisión sobre las características clínicas y énfasis en el diagnóstico diferencial en la práctica clínica.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se presenta un caso de síndrome de Meckel hijo de padres no consanguíneos, producto de embarazo de madre de 37 años, padre de 34 años, grávida 4, partos 4, a quien se le atendió el parto en un hospital de tercer nivel a las 29 sem de gestación. Se le realizó diagnóstico prenatal al 2do. y 3er. trimestre que evidenciaba encefalocele occipital, labio-paladar hendido, polidactilia postaxial, riñones poliquísticos y canal aurículo-ventricular completo (Fig. 1).



Fig. 1. Ecografía obstétrica donde se evidencia onfalocele y polidactilia.

Al examen físico se encuentra recién nacido con peso de 1 200 g, talla 39 cm, perímetro cefálico 23 cm, encefalocele occipital, labio paladar hendido bilateral, micrognatia severa, cuello corto, sinofris, polidactilia postaxial bilateral en manos, onfalocele con protrusión de hígado y asas intestinal a través del defecto con membrana íntegra, hipospadia, criptorquidia e hirsutismo en cara y dorso (Figs. 2, 3 y 4).



Fig. 2. Vista anterior del paciente donde se observan las características sugestivas del síndrome de Meckel.



Fig. 3. Vista posterior, donde se observa un encefalocele occipital e hirsutismo en el dorso.



Fig. 4. Acercamiento de vista anterior, donde se observa labio fisurado e hirsutismo facial.

Estudios complementarios: Cariotipo: 46 XY. Ecocardiograma: Canal auriculo-ventricular (AV) completo.

DISCUSIÓN

En 1822 el anatomista alemán *Johann Friedrich Meckel* describió por primera vez a dos hermanos recién nacidos que murieron por malformaciones idénticas (meningoencefalocele occipital, riñones poliquisticos, polidactilia y paladar hendido). En 1934, *George B. Gruber* reportó varios casos similares a los que nombro "diencefalia esplanocística" y sugirió que la enfermedad tenía un origen genético. En 1969, *Opitz y Howe* propusieron el nombre de "Síndrome de Meckel".³

La prevalencia del síndrome de *Meckel Gruber* varía de 1:13 250 a 1:140 000 de los nacidos vivos, pero en Finlandia hay una prevalencia de 1:9 000.³ En los Estados Unidos se reporta una incidencia de 1:13 250.¹ También se ha reportado una alta incidencia de casos entre los tártaros y los indios Gujarati.⁴

El síndrome de Meckel es una ciliopatía causada por una mutación homocigota o heterocigota compuesto en un gen que codifica un componente del proteoma del cuerpo basal aparato flagelar. Las ciliopatías incluyen además la enfermedad renal poliquistica, nefronoftisis, retinitis pigmentosa, el síndrome de Bardet-Biedl, y el síndrome de Joubert.^{5,6}

El síndrome de *Meckel Gruber* es una enfermedad autosómica recesiva y se han descrito diferentes tipos dependiendo del gen mutado. Existen diferentes tipos de síndrome de Meckel, los cuales se describen en la tabla.^{5,6}

Tabla. Genes, locus y números MIM de genes y fenotipo comprometidos en los diferentes tipos de síndrome de Meckel Gruber^{4,6}

Tipo	Locus	Fenotipo MIM	Genes	Gen MIM
1	17q22	249000	MKS1	609883
2	11q12,2	603194	TMEM216	613277
3	8q22,1	607361	TMEM67	609884
4	12q21,32	611134	CEP290	610142
5	16q12,2	611561	RPGRIP1L	610937
6	4p15,32	612284	CC2D2A	612013
7	3q22,1	267010	NPHP3	608002
8	12q24,31	613885	TCTN2	613846
9	17p11,2	614209	B9D1	614144
10	19q13,2	614175	B9D2	611951
11	16q23,1	615397	TMEM231	614949

Este síndrome se puede diagnosticar desde la semana 18 de gestación por ultrasonografía, o en familias consideradas de alto riesgo desde la semana 13.² Aparte de las malformaciones más comunes que se presentan, que son el encefalocele occipital, polidactilia y riñones poliquísticos, también se pueden presentar hidrocefalia, agenesia de cuerpo calloso o del cerebelo, dismorfismo facial, microftalmia o anoftalmia, hipoplasia del nervio óptico, coloboma del iris, hipertelorismo, ausencia de lóbulos olfatorios, labio hendido, fisura palatina, macrostomía, lengua lobulada, micrognatia, implantación baja de orejas, cuello corto, epiglotis hendida, hipoplasia pulmonar, coartación de la aorta, esplenomegalia, asplenia, bazo accesorio, onfalocele, malrotación intestinal, ano imperforado, genitales pequeños o ambiguos, vejiga hipoplásica, malformación de Dandy-Walker, malformación de Arnold-Chiari, entre otros.⁶ El caso presentado incluye malformaciones poco frecuentes como el onfalocele, la hipospadia y el labio fisurado.

En mujeres embarazadas con fetos con síndrome de *Meckel Gruber* puede encontrarse un nivel elevado de α fetoproteína en sangre en el 70 % de los casos,⁴ así también los niveles de acetilcolinesterasa, gonadotropina coriónica y fosfatasa alcalina están elevados.

El pronóstico de los pacientes con este síndrome es grave, un tercio de los niños afectados muere antes de nacer, el resto sobrevive como promedio, no más de 3 h. Se menciona un caso que sobrevivió hasta los 4 meses de edad. Los diagnósticos diferenciales incluyen para este síndrome la trisomía 13, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome C, síndrome hidroletalus, secuencia *Potter*, síndrome Joubert, entre otros.^{6,7}

CONCLUSIONES

El síndrome de Meckel es un desorden que se ha asociado más frecuentemente a los hijos de parejas consanguíneas. La asesoría genética incluye el cálculo de riesgo de recurrencia en las parejas que deseen tener un nuevo embarazo, el cual es estimado en el 25 % de posibilidades para un segundo embarazo con síndrome de Meckel Gruber.⁸

El diagnóstico prenatal de riñones poliquísticos y defectos del tubo neural alerta acerca de un posible síndrome de Meckel Gruber y debe sugerir la búsqueda de malformaciones del sistema nervioso central y polidactilia.^{8,9}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dawe Helen R, Smith Ursula M, Cullinane Andrew R, Gerrelli Dianne, Cox Phillip, Jose L, et al. The MeckelGruber Syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Human Molecular Genetics*. 2007; 16(2): 173-86.
2. 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.

3. Chih-Ping Chen. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2007;46(1):9-14.
4. Salvador J, Casas J. Catálogo de síndromes polimalformativos congénitos con anomalías oculares. Instituto Municipal de Salud Pública Ayuntamiento de Barcelona: Información Sanitaria. p. 98-99.
5. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1533-43.
6. 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.
7. García Morales AM, Juárez Azpilcueta A, Durán Padilla MA, Islas Domínguez LP, Valdés Miranda JM. Síndrome de Meckel-Gruber: Reporte de un caso de autopsia. *Rev Mex Pediatr.* 2005;72(5):240-2.
8. Hennekam Krantz I, Allanson J. Gorlin's Syndromes of the Head and Neck. Fifth Edition. New York: Oxford University Press; 2010.
9. Jha T, Bardhan J, Das B, Patra KK, Dhali B, Seth S. Meckel-Gruber syndrome: a rare clinical entity. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(9):611-2.

Recibido: 3 de enero de 2014.

Aprobado: 29 de enero de 2014.

María Lucía Medina. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Autor para la correspondencia: *Harry Pachajoa.* Universidad Icesi. Calle 18 No. 122-135, bloque L. 5to. piso. Cali, Colombia. Correo electrónico: hmpachajoa@icesi.edu.co