

## Casos Clínicos

# UN CASO DE SIRENOMELIA CON CARIOTIPO ISOCROMOSOMA 18q EN MOSAICO

Andrés Estay F. <sup>1a</sup>, Hugo Benítez C. <sup>1</sup>, Roxana Parra L. <sup>1a</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Regional de Antofagasta.

<sup>a</sup> Tecnólogo Médico.

## RESUMEN

La sirenomelia es una patología muy rara, siendo su incidencia aproximadamente de 1 cada 60.000 nacidos vivos, en la que los miembros inferiores se encuentran fusionados. El trastorno en el desarrollo del blastema caudal axil posterior sería en la tercera semana y probablemente debido a una alteración del desarrollo vascular. Es frecuente la asociación con malformaciones cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias y alteraciones del tubo neural. Se reporta un caso de una recién nacida con sirenomelia cuya madre fue una primigesta de 23 años, con antecedentes de epilepsia en tratamiento con fenitoína sódica durante dos años. En el seguimiento ecográfico se determinó la malformación como sirenomelia tipo VII con presencia de riñón poliquístico bilateral, cardiopatía congénita, mielomeningocele, además de oligoamnios severo. Fallece al nacer. Se observó un cariotipo en mosaico de tres líneas celulares: 46,XX,i(18)(q10)[9]/46,XX,-18,+mar[12]/46,XX[4]. Existe asociación entre el uso de terapia anticonvulsivante y el riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, la literatura no establece una asociación entre este tipo de medicamentos y alteraciones cromosómicas, no pudiéndose establecer una relación causal. Consideramos importante reportar la coexistencia de esta alteración y el fenotipo sirenomélico.

**PALABRAS CLAVE:** *Sirenomelia, mosaico, isocromosoma, isocromosoma 18q*

## SUMMARY

Sirenomelia is a very rare pathology, being its incidence approximately of 1 each 60,000 live born, in that the inferior members are fused. The upheaval in the development of axil caudal blastema would be in the third week and probably due to an alteration of the vascular development. They are frequent associated cardiovascular, gastrointestinal, and respiratory malformations and alterations of the neural tube. A case of sirenomelia in a patient of 23 years old is reported, with antecedent of epilepsy in phenitoy treatment during two years. In the echographic pursuit the malformation was determined as sirenomelia type VII with presence of bilateral poliquistic kidney, congenital cardiopathy, mielomeningocele, and severe oligoamnios. The infant die at born. Karyotype displayed a mosaic of three cellular lines: 46,XX,i(18)(q10)[9]/46,XX,-18,+mar[12]/46,XX[4]. An association established between the use of the anticonvulsivant therapy and the risk of congenital malformations exists. Nevertheless, literature does not establish an association between this type of drugs and chromosomic alterations, not being able to establish a causal relation. It is important, even so, to report the coexistence of this alteration and the sirenomelic phenotype.

**KEY WORDS:** *Sirenomelia, mosaic, isochromosome, isochromosome 18q*

## INTRODUCCIÓN

La sirenomelia es una patología muy rara, siendo su incidencia aproximadamente de 1 cada 60.000 nacidos vivos, en la que los miembros inferiores se encuentran fusionados.

El trastorno en el desarrollo del blastema caudal axil posterior sería en la tercera semana y probablemente debido a una alteración del desarrollo vascular (1,2). Se ha asociado la malformación a arteria umbilical única y oligoamnios severo (3), esto último se describe con frecuencia asociado probablemente a una elevada frecuencia de agenesia renal bilateral (4). Son frecuentes además malformaciones cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias y alteraciones del tubo neural (5-8). No se ha descrito una asociación genética con esta malformación.

El objetivo de este trabajo fue reportar la coexistencia de un fenotipo de sirenomelia y un cariotipo mosaico con trisomía parcial del cromosoma 18, en una paciente con antecedente de epilepsia en tratamiento con fenitoína.

## METODOLOGÍA

Se describen los hallazgos clínicos, macroscópicos y el resultado del cariotipo observado en un recién nacido con fenotipo sirenomélico que fallece al nacer. No pudo realizarse la autopsia por oposición de los familiares. Para la obtención del cariotipo se realizó un cultivo de linfocitos usando 3 ml de sangre periférica heparinizada (tomada en frasco vacutainer tapa verde con heparina sódica). Se sembraron aproximadamente 0,5ml de sangre en medio de cultivo RPMI-1640 (Gibco BRL) suplementado con 20% de suero bovino fetal (Gibco BRL) y 0,05ml de fitohemaglutinina (Gibco BRL) y luego se incubó por 72 horas a 37°C. Una vez que el cultivo alcanzó el crecimiento adecuado, se detuvo el ciclo celular de aquellas células que estaban en metafase y se inició la recolección de éstas. Se usó microscopio óptico para el conteo y el análisis cromosómico de 25 mitosis teñidas con bandeó G. Se fotografiaron algunas mitosis para posteriormente ampliarlas con el fin establecer el cariotipo empleando la nomenclatura del sistema internacional ISCN (9)

## RESULTADO

**Hallazgos clínicos:** Madre de 23 años, de 62 kilos, primigesta con embarazo de 34 ± 1 semanas, con antecedente de epilepsia en tratamiento con fenitoína sódica durante aproximadamente dos años. El control ecográfico de ingreso mostró malformación fetal severa con oligoamnios. En el seguimien-

to ecográfico se determinó la malformación como sirenomelia grado VII con presencia de riñón poli-quístico bilateral, cardiopatía congénita, mielomeningocele, además de oligoamnios severo. El parto se produce a las 37 ± 1 semanas. Recién nacida de 1890 g, talla 35 cm. Nace en bradicardia y cianosis, fallece a una hora y quince minutos de nacer.

**Descripción macroscópica:** Cadáver de mortineonato de sexo indeterminado, de 1890 g y 33 cm de longitud céfalo-caudal y de 41,5 cm de longitud total. Al examen macroscópico se observa orejas de implantación baja, micrognatia, hipoplasia de la columela e hirsutismo. Extremidades superiores sin alteraciones evidentes (Figura 1). Extremidades inferiores presentan fusión tipo sirenomelia con sólo un fémur al lado izquierdo. A nivel sacro se observa un pequeño mielomeningocele (Figura 2). No se aprecian genitales externos y la extremidad única termina en un dedo donde se distinguen claramente las falanges (Figura 3).

**Estudio cromosómico:** En las mitosis analizadas se observó un cariotipo de sexo femenino, que presenta un mosaico de tres líneas celulares: 46,XX,i(18)(q10)[9]/46,XX,-18,+mar[12]/46,XX[4]. Una línea celular es normal en 16% de las mitosis. Las otras líneas son alteradas, una de ellas presenta un isocromosoma del brazo largo del cromosoma 18 en 36% de las mitosis, lo que da como resultado neto una trisomía 18q (Figura 4). La línea restante se observó en el 48% de las mitosis y tiene un sólo cromosoma 18, además presenta un pequeño cromosoma marcador que podría corresponder a un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 18 (Figura 5).

## DISCUSIÓN

Respecto de la etiopatogenia de la sirenomelia se postulan tres teorías principales:

**Teoría de la falla primaria:** sugiere la presencia de un defecto primario en el desarrollo de las somitas caudales, determinando la no inducción de un



Figura 1. Sirenomelia, caso clínico.



Figura 2. Miembro inferior único. Se observan claramente falanges, media y distal.

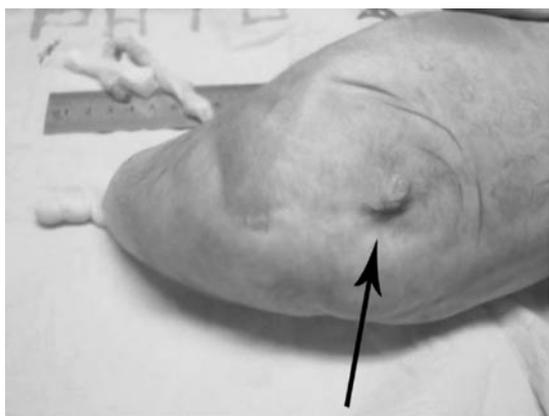


Figura 3. Mielomeningocele a nivel del sacro.

número de ellas, que originan deficiencias en la porción distal del embrión.

*Teoría del déficit nutricional:* sostiene que existe un compromiso de la perfusión sanguínea en la región caudal del cuerpo, por la obstrucción o anomalía del sistema vascular arterial correspondiente.

*Teoría mecánica:* plantea que el desarrollo caudal anómalo es debido a una presión intrauterina en el extremo distal del embrión (5,6). La teoría más aceptada es la de déficit nutricional. Se ha postulado que la presencia de una arteria vitelina persistente producida por una alteración en el desarrollo vascular temprano (día 22-23), provocaría que en lugar que la sangre regrese a la placenta a través de las arterias umbilicales pares derivadas de las arterias ilíacas, retorne a la placenta afectando la perfusión de las somitas inferiores (2).

La sirenomelia ha sido clasificada según Foster (1865) (op cit 5) en:

1. *Simelia apus:* fémur y tibia únicos con ausencia

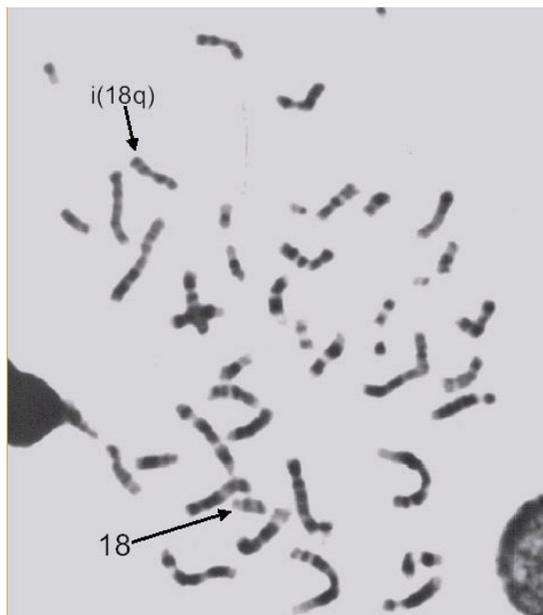


Figura 4. Placa metafásica con 46 cromosomas, presenta un solo cromosoma 18 normal y un isocromosoma 18q.

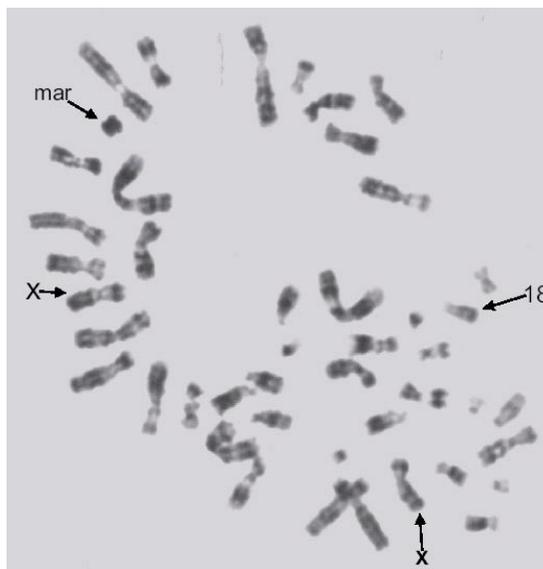


Figura 5. Placa metafásica con 46 cromosomas, presenta un solo cromosoma 18 normal y un pequeño cromosoma marcador (mar), probablemente isocromosoma 18p.

de pies.

2. *Simelia unipus:* fémures, tibias y peronés normales con fusión parcial de los pies.

3. *Simelia dipus:* ambos pies presentes con apa-

riencia de aletas.

En la actualidad se ha informado una clasificación más detallada, agrupando estas variedades en 7 subtipos (5):

*Tipo I:* pares de fémur, tibia y peroné presentes;

*Tipo II:* peroné único fusionado;

*Tipo III:* ausencia de peroné;

*Tipo IV:* fémures parcialmente fusionados con peroné único;

*Tipo V:* fémures parcialmente fusionados con peroné ausente;

*Tipo VI:* fémur y tibia únicos;

*Tipo VII:* fémur único con ausencia de tibia y peroné.

Según esta clasificación el caso aquí reportado correspondió a una sirenomelia tipo VII, observándose ecográficamente la presencia de un fémur único con agenesia de pierna.

Las malformaciones asociadas son múltiples (5-8). En los trastornos del sistema genitourinario en los casos de sirenomelia, dos tercios se presentan con agenesia renal bilateral y el resto con displasia renal quística, esta última correspondió al caso aquí reportado observándose la presencia de riñón poliquístico bilateral a la ecotomografía. Existe una relación entre el grado de fusión de los miembros inferiores y el grado de subdesarrollo genitourinario. En un trabajo realizado en 1983 describen dos casos de sirenomelia con riñón poliquístico (10). Otro caso se describió en 1953 por Zerpa (op cit 11). Bracho y cols (6), reportan cinco casos de sirenomelia pero no aportan acerca de la existencia o no de desarrollo renal. En este caso, como en la gran mayoría, el recién nacido se presentó con ano imperforado y sin genitales externos.

Las malformaciones cardíacas son frecuentes observándose defectos septoventriculares en 25% de los infantes comprometidos. En este caso la malformación fue una hipoplasia ventricular izquierda. Se observó además un mielomeningocele a nivel sacro, habiéndose descrito este tipo de defectos del tubo neural en la literatura (5).

En la literatura revisada, en sólo tres fue aportado el dato del cariotipo (12,13,14), todos normales (dos con cariotipo 46,XX y uno con cariotipo 46,XY). Este caso se presentó con un cariotipo de sexo femenino alterado, que presenta un mosaico de tres líneas celulares. En 16% de las mitosis las células fueron normales (46,XX). En 36% de las mitosis se presentó una línea alterada con isocromosoma del brazo largo del cromosoma 18 cuyo resultado neto es una trisomía 18q (46,XX,*i*(18)(q10)). La línea restante se observó en el 48% de las mitosis con un solo cromosoma 18, además de un pequeño cromosoma marcador que podría corresponder a un

isocromosoma del brazo corto del cromosoma 18.

Es importante mencionar la exposición a fenitoína en el caso expuesto asociado al tratamiento materno por epilepsia. El promedio de malformaciones congénitas en niños nacidos con madres con tratamiento anticonvulsivante reportado va desde el 4,8 al 6% (15,16,17), esto es tres veces la proporción normal. Hay poca duda de que el incremento de la teratogénesis es debida a la terapia anticonvulsivante. La politerapia, especialmente de tres o más fármacos, lleva un incremento sustancial de la teratogénesis (18). En un estudio prospectivo realizado en 56 pacientes tratadas con fenitoína, el 10,7% de las pacientes tuvo embarazos con complicaciones graves incluidas las malformaciones congénitas (19). Muchas anomalías son menores pero la incidencia de paladar hendido y malformaciones cardíacas ha sido estimada en 18 por 1000 nacidos vivos comparada con 2 y 5 por 1000 nacidos vivos para el resto de la población.

Aunque no se puede establecer que la terapia anticonvulsivante es factor causal de la malformación ni de la alteración en el cariotipo, la fenitoína ha sido clasificada por la Food and Drug Administration (FDA) como medicamento categoría D, es decir que tienen riesgos evidentes para el feto. Cerca del 10% de los fetos expuestos a fenitoína muestran evidencia del síndrome de la fenitoína, en el que normalmente se observan anomalías digitales y craneofaciales menores, sin embargo, unos pocos niños pueden mostrar hendiduras faciales, enfermedad cardíaca congénita y microcefalia, por lo que se recomienda seguimiento ultrasonográfico del feto durante el embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jaiyesimi F, Gomathinayagen, T, Dixit A, Amer M. Sirenomelia without vitelline artery steal. *Annals of Saudi Medicine* 1998;18(6):542-4.
2. Stevenson RE, Jones KL, Phelan MC, Jones MC, Barr M Jr, Clericuzio C, Harley RA, Benirschke K. Vascular steal: the pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. *Pediatrics* 1986;78(3):451-7.
3. Banerjee A, Faridi MM, Banerjee Tushar K, Mandal RN, Aggarwal A. Sirenomelia. *Indian J Pediatr* 2003;70(7):589-91.
4. Sirtori M. Prenatal diagnosis of sirenomelia. *J Ultrasound Med* 1989;8:83-8.
5. Perales I, Ramos Y, Perfetto P, Mendoza E, González F, Suárez J. Sirenomelia asociada a defectos del tubo neural. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60(2):127-30.
6. Bracho G, Tovar J, Rodríguez M, Moreno B. Sirenomelia: Estudio de cinco casos y revisión de la literatura.

- tura. Vitae Academia Biomédica Digital, 2005. Julio- Septiembre N° 24. Hallado en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeVeinticuatro/Articulos/AnatomiaPatologica/ArchivosPDF/SIRENOMELIA.pdf>. Fecha de consulta noviembre 2006.
7. Shinari S, Rekabi V, Kamalian N. Sirenomelia with agenesis of corpus callosum. *Arch Iranian Med* 2006;9(3):269-70.
  8. Juárez A, Durán M, Rivas R, Isalas L, Martínez S. Sirenomelia: reporte de un caso de autopsia. *Rev Mex Pediat* 2005;72(1):21-3.
  9. Mitelman F. Karyotipe designation. En: Mitelman F (ed). *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature ISCN*. 1ª Edición Memphis, Tennessee, USA: Karger Editores 1995;30-6.
  10. Chappard L. Sirenomelie et dysplasie renale multikystique. *J Genet Human* 1983;31:405-11.
  11. Agüero O, De Gregorio R. Algunas contribuciones primicias de la Maternidad Concepción Palacios a la obstetricia y ginecología venezolanas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2004;64(4):189-210.
  12. Lutz N, Meyrat BJ, Guignard JP, Hohlfeld, J. Mermaid syndrome: virtually no hope for survival. *Pediat Surg Internat J* 2004;20(7):559-61.
  13. Messineo A, Innocente M, Gelli R, Pancani S, Lo Piccolo R, Martin A. Multidisciplinary surgical approach to a surviving infant with sirenomelia. *Pediatrics* 2006;118(1):220-3.
  14. Schwartz W, Poulsen HK, Andersen PE Jr. Sirenomelia--the caudal regression syndrome. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982;130(7):565-6.
  15. Kaneko S, Battino D, Andremann E. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Rev* 1999;33:145-58.
  16. Homes L, Harvey E, Coull B. The tetatogenicity of anti-convulsivant drugs. *N England J Med* 2001;344:1132-8.
  17. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K & Kälviäinen. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1):186-92.
  18. Bargawi R. Evaluation of antiepileptic drugs in pregnancy in a Jordanian army hospital. *East Mediterr Health* 2005;11(4):601-5.
  19. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Lipo-race JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC, NEAD Study Group. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67(3):407-12.
-