



CASOS CLÍNICOS

DEFECTOS FETALES GASTROINTESTINALES, DE LA PARED ABDOMINAL Y ANOMALÍA CROMOSÓMICA. REPORTE DE CASO

FETAL GASTROINTESTINAL AND ABDOMINAL WALL DEFECTS AND CHROMOSOMAL ANOMALY. CASE REPORT

Dra. Laydi Dayanna Ledezma Cuba¹. Dra. Lourdes Quisbert Lazo².

RESUMEN.

Los defectos importantes de la pared ventral del cuerpo (toracoabdominal) en la vida intrauterina son relativamente infrecuentes y letales en casi todos los casos. Con mayor frecuencia se asocian con otras anomalías, incluidas las de las extremidades, deformaciones posicionales, malformaciones craneofaciales inusuales y una variedad de anomalías viscerales que incluyen el corazón pulmones, sistema genitourinario e intestino. Este complejo de anomalías de la pared ventral se ha discutido bajo una nomenclatura amplia y cambiante que ha incluido la secuencia de bandas amnióticas, secuencia de ruptura del amnios, el complejo OEIS (del inglés onhalocele, extrophy, imperforated ano, spinal defects), el complejo miembro pared, LBWC (del inglés Llimb body wall complex) y la Pentalogía de Cantrell.

Se han sugerido tres teorías principales para explicar la etiología de este complejo: ruptura temprana del amnios (a través de la presión uterina y/o ruptura por bandas amnióticas), compromiso vascular (principalmente hipoperfusión) y un defecto intrínseco temprano del embrión en desarrollo, una anomalía en el disco germinal en etapa temprana de desarrollo, lo que resulta en malformaciones estructurales finales. Presentamos un caso que ilustra el espectro de defectos de la pared corporal ventral y, a partir de ahí, analizamos las hipótesis actuales de la patogenia sumado a estudio genético encontrando además una alteración cromosómica. Concluimos que esta asociación de malformaciones se origina en la etapa del disco embrionario, y que algunas de las anomalías asociadas observadas son complicaciones secundarias de la alteración primaria en la embriogénesis y propias del feto.

Palabras clave: Complejo OEIS, Complejo miembro-pared, trisomía 13

1. Médico Especialista en Ginecología – Obstetricia, Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Medico adscrito al Servicio de Obstetricia del Hospital Materno Infantil. Caja Nacional de Salud.
2. Residente de Segundo año Ginecología – Obstetricia del Hospital Materno Infantil. Caja Nacional de Salud.

*SERVICIO DE OBSTETRICIA, HOSPITAL MATERNO INFANTIL CAJA NACIONAL DE SALUD.

Correspondencia:

Dra. Laydi Dayanna Ledezma Cuba. Hospital Materno Infantil. Caja Nacional de Salud.

Dirección: La Paz – Bolivia. Departamento de Obstetricia. Calle República Dominicana s/n, LA PAZ. Bolivia. Teléfonos: 2223641 – 2223392. E mail: laydidayanna@gmail.com. LA PAZ- BOLIVIA

ABSTRACT.

Major defects of the ventral body wall (thoracoabdominal) in intrauterine life are relatively infrequent and lethal in almost all cases. They are most often associated with other anomalies, including limb anomalies, positional deformities, unusual craniofacial malformations and a variety of visceral anomalies including the heart, lungs, genitourinary system and intestine. This complex of ventral wall anomalies has been discussed under a broad and changing nomenclature that has included the amniotic banding sequence, amnion rupture sequence, OEIS complex, limb wall complex (LBWC) and Cantrell's Pentalogy. Three main theories have been suggested to explain the etiology of this complex: early rupture of the amnion (through uterine pressure and/or rupture by amniotic bands), vascular compromise (mainly hypoperfusion) and an early intrinsic defect of the developing embryo, an abnormality in the germinal disc early in development, resulting in final structural malformations. We present a case that illustrates the spectrum of ventral body wall defects and, from there, we analyze the current hypotheses of pathogenesis in addition to a genetic study, finding a chromosomal alteration. We conclude that this association of malformations originates in the embryonic disc stage, and that some of the associated anomalies observed are secondary complications of the primary alteration in embryogenesis and specific to the fetus.

INTRODUCCION.

Los defectos disruptivos se definen como anomalías estructurales de un órgano, parte de un órgano o una región más grande del cuerpo que resulta en la interferencia con un proceso de desarrollo originalmente normal ¹.

Las principales anomalías asociadas con defectos de la pared abdominal anterior incluyen el complejo OEIS, el LBWC (del inglés Llimb body wall complex) y la Pentalogía de Cantrell. La prevalencia de estas malformaciones fetales a nivel mundial y en diversos estudios ha sido descrita de 1 entre 15.000 nacimientos, 1 entre 200.000 y 400.000 y 3 en 100.000 nacimientos en la población general, y ha ido en incremento por el mayor conocimiento del tema y los progresos en el diagnóstico prenatal por ecografía ^{2,3}.

El complejo OEIS (del inglés onphalocele, extrophy, imperforated ano, spinal defects), que incluye una constelación de malformaciones, representa la forma más grave del complejo extrofia-epispadias. La mayoría de los casos son esporádicos sin una etiología obvia. Los pocos pacientes informados con familiares con malformaciones similares o con anomalías cromosómicas sugieren una contribución genética ³.

El complejo miembro-pared (LBWC) es una anomalía compleja de la pared del cuerpo con anomalías viscerales y de las extremidades asociadas. Incluye al menos dos de las siguientes características. (1) Exencefalia/encefalocele con hendiduras faciales (2) toracoabdominosquisis/defecto de la pared corporal ventral y (3) defectos de las extremidades ⁴.

Se han propuesto dos fenotipos claramente distinguibles al describir estos complejos: El "placento-craneal" y el "placento-abdominal". Los fetos con "defectos placento-craneales" se caracterizan por (a) encefalocele o exencefalia siempre asociados con hendiduras faciales y (b) banda amniótica entre los defectos craneales y la placenta. Los fetos con "defectos placento-abdominales" presentan anomalías urogenitales, atresia anal, meningocele lumbosacro y anomalías placentarias como presencia de cordón corto, persistencia de celoma extraembrionario y amnios intacto ⁴.

La pentalogía de Cantrell o síndrome toracoabdominal se caracteriza por defecto de la pared abdominal anterior (onfalocele), hernia diafragmática anterior, hendidura esternal, ectopia cordis y defectos intracardiacos.

Este tipo de defectos de pared abdominal puede ser difícil de diagnosticar prenatalmente, y es posible que la extensión total de las anomalías no esté clara hasta el examen posnatal. La superposición de características encontradas entre los casos de LBWC y OEIS (extrofia cloacal) representan un espectro continuo de anomalías, que en lugar de condiciones separadas también pueden compartir una etiología común o un mecanismo patogénico en nuestro caso presentado una alteración cromosómica.

CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino 32 años de edad que acude por servicio de emergencias ginecología por primera vez con cuadro clínico caracterizado por: dolor abdominal de 2 semanas de evolución en fosa iliaca derecha de moderada intensidad tipo cólico. Al examen físico y evaluación: Paciente en regular estado general, hemodinámicamente estable, signos vitales con PA (presión arterial): 120/80 mmHg, FC (frecuencia cardiaca): 88 lpm, FR (frecuencia respiratoria): 20 rpm, SatO₂: 95%. Al examen físico segmentario: llama la atención abdomen con RHA (ruidos hidroaéreos) (+), blando depresible, doloroso a la palpación a nivel de fosa iliaca derecha. En el examen ginecológico: a la palpación bimanual útero de aproximadamente 9 x 6 cm, anexo derecho se palpa masa de 5 x 4 cm, doloroso a la movilización. Se realiza ecografía ginecológica transvaginal institucional por servicio de Imagenología que reporta: útero aumentado de tamaño a expensas de saco gestacional de contornos regulares, situado en fondo uterino, en su interior se aprecia producto único con LCC (longitud cráneo-cauda) de 30 mm y FCF (frecuencia cardiaca fetal) de 155 lpm (latidos por minuto), adyacente al saco se observa colección hipoecoica de 0.8 mL que condiciona desprendimiento del 15% (hematoma perisacular). A nivel de anexos, en ovario derecho se observa formación quística de paredes delgadas y contenido

aneicoico de 55x37mm. Dentro de los laboratorios solicitados: Hb: 13.5 g/dl, Hto: 41%, GB: 8800 µL, plaquetas: 268 000, TP: 13 seg, VDRL: no reactivo, Prueba rápida VIH: negativa.

Por persistencia de sintomatología y riesgo de complicaciones se decide intervención quirúrgica de urgencia con los diagnósticos preoperatorios de: TU (tumor) anexial derecho sintomático, Embarazo de 10 semanas, Amenaza de Aborto. Se realiza laparotomía exploratoria con extirpación de masa anexial derecha (quistectomía), con hallazgos operatorios de quiste de ovario derecho torcido en una vuelta de 6 x 6 cm, de contenido citrino. Los diagnósticos postoperatorios: Quiste de ovario torcido/ Quistectomía de ovario derecho, Embarazo de 10 semanas por FUM (fecha de última menstruación).

Posterior al procedimiento quirúrgico paciente con adecuada evolución y mejoría clínica. Se realiza para su mejor seguimiento y control del embarazo; ecografía obstétrica temprana transvaginal que describe: saco gestacional de bordes regulares, en su interior producto único con LCC (longitud cráneo-cauda) de 35 mm y FCF (frecuencia cardiaca fetal): 144 lpm (latidos por minuto), llama la atención aparente defecto de pared anterior en feto, sugestivo de hernia fisiológica vs gastrosquisis, no se observa hematomas.

Por dichos hallazgos en último reporte ecográfico se realiza nueva anamnesis; y actualización de antecedentes obstétricos maternos. Paciente sin antecedentes familiares de malformaciones congénitas, niega antecedentes tóxicos, alérgicos o farmacológicos.

Posteriormente continua con controles prenatales por consultorio externo de ginecología, en semana 21 del embarazo se realiza nueva ecografía obstétrica estructural, con los siguientes hallazgos: feto único vivo, FCF (frecuencia cardiaca fetal) 130 lpm (latidos por minuto), movimientos

fetales presentes, inserción placentaria posterior con grado de maduración I, líquido amniótico normal. Dentro la descripción de morfología fetal: cráneo con aplanamiento de huesos frontales (cráneo en limón), cerebelo: presencia de dos hemisferios, vermis cerebeloso ausente con líquido adyacente, se evidencia ausencia de cuerpo caloso. **Figura 1.** Columna vertebral: dorsal con hipercifosis de segmento dorsal bajo; lumbar impresiona en segmento distal presencia de imagen de aspecto quístico de contenido denso de aproximadamente 15 mm de diámetro. **Figura 2.** Corazón; con presencia de comunicación interventricular, pulmones: pulmón derecho de ecogenicidad conservada, pulmón izquierdo disminuido de tamaño impresiona colapsado. Diafragma no definido de lado izquierdo. Pared abdominal: no visible, por defecto de cierre anterior a través del cual protruyen estructuras abdomino pélvicas (hígado, estómago, asas intestinales, vejiga). **Figura 3.** Miembros superiores: longitud conservada con desviación del eje del miembro superior (mano zambagarrá). Miembros inferiores: derecho se observa deformidad de pie de forma equino varo, miembro izquierdo no caracterizable. Observaciones: presencia de banda amniótica antero

posterior, inferior que impresiona comprometer miembro inferior izquierdo.

Figura 1. Ecografía estructural. Corte axial de cráneo. Plano transventricular. Aplanamiento de huesos frontales y ventriculomegalia



Figura 2. Ecografía estructural. Corte sagital de columna vertebral. Hipercifosis de segmento dorsal bajo.



Figura 3. Ecografía estructural. Imagen 1. Corte sagital. Defecto de pared abdominal amplio. Imagen 2. Corte axial de abdomen. Protruye hígado y asas intestinales, lo cual se corrobora a la aplicación del Doppler color.



Con todos estos hallazgos se realizó junta médica en el servicio de obstetricia con apoyo y participación

multidisciplinaria de los servicios de Medicina Materno fetal, Genética, Psicología, Neonatología, y Trabajo

social, se expuso sobre las múltiples malformaciones, estructuras dañadas y la severidad de estos defectos. Posteriormente se realizó asesoramiento a paciente y familia apoyados por el servicio de Psicología explicando el pronóstico malo para la función del feto y reservado para la vida. Una vez recibida toda la información la paciente y esposo solicitan interrupción del embarazo. Se realiza interrupción del embarazo vía vaginal, con inducción con análogos de prostaglandina E1. Al momento del nacimiento se evidencio

recién nacido de sexo femenino con peso de 350 gramos. Se corroboró el defecto amplio de pared abdominal con protrusión a través del mismo del hígado, el bazo, el estómago y los intestinos. Presencia de un cordón umbilical corto y la placenta adherida excéntricamente a la pared y al saco del cuerpo. **Figura 4.** La hemipelvis izquierda estaba ausente. No había indicios de una pierna izquierda, y la derecha estaba anormalmente rotada en la cadera; los miembros superiores eran normales.

Figura 4. Defecto amplio de pared abdominal con protrusión a través del mismo del hígado, el bazo, el estómago y los intestinos.



Al nacimiento se recolectó muestra de sangre de cordón umbilical para estudio genético con metodología MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), el cual es un método reciente, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), de cuantificación relativa del número de copias normales y anormales de ácido desoxirribonucleico (ADN). Siendo el resultado 47, XX, +13. Una

trisomía que implica un reordenamiento en la estructura del cromosoma 13, presentándose 3 copias del mismo cromosoma, esta alteración conlleva una alta tasa de mortalidad en la vida intrauterina, siendo muy pocos los casos que llegan a un embarazo de término, con un tiempo medio de supervivencia de 7 - 10 días, y tasas de supervivencia del 3% a los 6 meses de edad ⁶.

PCR - CF, con metodología de MPLPA (P-425-B2)			
CROMOSOMA	GEN	RATIO	INTERPRETACION
13	BRCA2-15	1.23	-
	CCNA1-9	1.31	DUPLICACION HETEROCIGOTA
	RB1-27	1.03	NORMAL
	DLEU1-3	1.28	-
	DACH1-2	1.40	DUPLICACION HETEROCIGOTA
	ABCC4-23	0.90	NORMAL
	ING1-4	1.31	DUPLICACION HETEROCIGOTA
	ARHGEF7-24	0.89	NORMAL

DISCUSIÓN

Los hallazgos al nacimiento descritos en el presente caso incluyeron todas las manifestaciones clásicas de OEIS, además de pie zambo en concordancia con lo descrito en la literatura. Un hallazgo muy interesante en nuestro caso fue la asociación de alteraciones a nivel cerebral como aplanamiento de huesos frontales (cráneo en limón), ventriculomegalia, vermis cerebeloso ausente, ausencia de cuerpo calloso; datos que nos llevaron al diagnóstico diferencial de una cromosomopatía ⁵.

Un análisis crítico de la literatura sobre defectos de pared anterior como el complejo miembro-pared (LBW) revela un espectro variado y bastante confuso de casos, de donde se distinguen dos fenotipos: tipo placento-craneal y tipo placento-abdominal ⁴. El presente caso tuvo hallazgos consistentes con el fenotipo placento-abdominal de LBWC. Las anomalías de la placenta y el cordón son una característica importante de LBWC y algunos autores han enfatizado la importancia de examinar la placenta y el cordón en tales casos ⁴.

Por lo tanto, este caso es único en el sentido de que tuvo hallazgos que se superponían con el complejo OEIS y con el complejo miembro - pared (LBWC), sumado a una alteración cromosómica, trisomía 13. Considerando que el espectro de la trisomía 13 incluye defectos cerebrales, defectos faciales de la línea media, anomalías cardíacas, anomalías genitourinarias, anomalías de las extremidades y defectos de la pared abdominal, logramos corroborar esta

superposición de hallazgos al realizar el estudio genético al nacimiento ^{6,7}.

En varias revisiones y estudios de casos de complejo miembro-pared (LBWC), Heyroth-Griffs et al. encontraron características superpuestas entre esta y otras condiciones por lo cual se ha propuesto que estas condiciones representan un espectro de anomalías que en lugar condiciones separadas pueden compartir una etiología y un mecanismo patogénico común ⁸.

La causa principal descrita en la literatura está relacionada directamente con el plegamiento del embrión, momento en el cual se desarrolla el cordón umbilical, la pared anterior abdominal y torácica. Una falla en el plegamiento o cierre incompleto de la pared ventral del embrión, genera un cordón umbilical corto que al producirse la expansión de la cavidad amniótica y obliterar la cavidad coriónica, dejaría al embrión prácticamente pegado a la placenta. Toda esta tensión puede llevar a defectos de la pared abdominal y del amnios. El defecto de la pared generaría la gastrosquisis, mientras que la ruptura del amnios podría terminar produciendo bandas amnióticas y sus consecuencias ⁹.

Por lo que un insulto en la etapa temprana de gestación es una alteración grave que no sólo compromete el plegamiento sino el resto de los procesos que se están dando simultáneamente. Un defecto tan temprano por tanto genera alteraciones estructurales muy graves y complejas que alteran el campo primario del desarrollo del embrión.

CONCLUSIONES

La importancia de la descripción de este caso radica en que al tener en cuenta los procesos morfogénéticos que están alterados y el período crítico en que se producen, es posible llegar a un diagnóstico prenatal **más preciso con**

la posibilidad de predecir un resultado final adverso para poder informar a los padres y planear conjuntamente con ellos una estrategia de manejo ante e intraparto, además de dar una visión más clara de la fisiopatología de estas entidades que permite un consejo genético más preciso a las parejas.

REFERENCIAS.

1. Bianchi D, Crombleholme T, D Alton M. *Fetology*. Cap 59,101. New York: McGraw Hill; 2000. p. 454-457; 701-825.
2. Baltimore, Hopkins University, OMIN (Online Mendelian Inheritance in Man), Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects (OEIS complex). Septiembre 2004, N° 258040.
3. Mandrekar SR, Amoncar S, Banaulikar S, Sawant V, Pinto RG. Omphalocele, exstrophy of cloaca, imperforate anus and spinal defect (OEIS Complex) with overlapping features of body stalk anomaly (limb body wall complex). *Indian J Hum Genet*. 2014 Apr;20(2):195-8. doi: 10.4103/0971-6866.142906.
4. Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, Vecchione R. Limb body wall complex: A critical review and a nosological proposal. *Am J Med Genet*. 1993;47:893-900.
5. Panaitescu AM, Ushakov F, Kalaskar A, Pandya PP. Ultrasound Features and Management of Body Stalk Anomaly. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40(4):285-290.
6. Shah HR, Patwa PC, Tannk AV, Pandya JB, Nayak C, Garacia R. A case report of foetus having combined features of LBWC+OEIS complex. *Indian J Radiol Imaging*. 2005;15:85-8
7. Chen CP. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (I). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009 Sep;48(3):210-7. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60292-8. PMID: 19797008.
8. Heyroth-Griffis CA, Weaver DD, Faught P, Bellus GA, Torres-Martinez W. On the spectrum of limb-body wall complex, exstrophy of the cloaca, and urorectal septum malformation sequence. *Am J Med Genet*. 2007;143A:1025-31.
9. Panaitescu AM, Ushakov F, Kalaskar A, Pandya PP. Ultrasound Features and Management of Body Stalk Anomaly. *Fetal Diagn Ther*. 2016;40(4):285-290.