

Síndrome de Meckel-Gruber

M.M. Sánchez-Sánchez, A. Tejerizo-García, A.I. Teijelo, R.M. García-Robles, A. Leiva, M.A. García-Blanco*, J.A. Pérez-Escanilla, J.M. Benavente, F. Corredra y L.C. Tejerizo-López

Servicio de Obstetricia y Ginecología. *Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

SUMMARY

Meckel s syndrome is an autosomal recessive disorder classically defined by occipital encephalocele, multicystic kidneys and polydactyly. However, the extreme variability of the case reports published in the medical literature demonstrates that this syndrome is characterised by a very wide phenotypic spectrum. Ultrasound examination is currently the best screening method for this lethal syndrome. The karyotype is indispensable to the differential diagnosis, especially with trisomy 13 or 18. The frequency of the Meckel s syndrome gene in the general population is 1/400. Because of its similarity with other syndromes presenting multiple malformations, isolation of the specific gene will be of use in the differential diagnosis of this syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Meckel, o síndrome de Meckel-Gruber, o disencefalia esplacnoquística, es un síndrome polimalformativo congénito raro, letal, de transmisión autosómica recesiva, que fue descrito por primera vez en 1822 en la bibliografía alemana¹. Aunque pueden existir otras numerosas alteraciones, se encuentra definido por la tríada encefalocele-displasia quística de los riñones-polidactilia²⁻⁶. Posteriormente, esta definición ha debido ser corregida, tomando en cuenta las características esenciales del síndrome, es decir su gran variabilidad fenotípica^{5,6}.

El caso de una paciente con 2 embarazos, en su historia obstétrica, de síndrome de Meckel-Gruber nos ha inducido a realizar una revisión del mismo, con énfasis en su carácter recidivante.

CASO CLÍNICO

Paciente sin antecedentes personales y obstetrico-ginecológicos de interés. Su marido era un primo car-

nal (ambas madres eran hermanas). La menarquia se estableció a los 13 años. Fórmula menstrual: 3-4/30.

La primera gestación se inició recién cumplidos los 22 años, aunque no fue controlado en nuestro servicio, pues residía en otra ciudad. En un informe aportado por la paciente, constaba una ecografía realizada en la 20ª semana cumplida de gestación, en la que se apreciaba síndrome polimalformativo que asociaba una hidrocefalia con meningocele occipital, actitud retráctil de los miembros superiores e inferiores, así como una displasia renal poliquística bilateral. El parto fue pretérmino, a las 30 semanas cumplidas de gestación, con el nacimiento de varón muerto de 1.010 g de peso. Macroscópicamente, según constaba en el estudio necrópsico, se detectaba una polidactilia postaxial que afectaba a los 4 miembros, con miembros cortos en flexión irreductible, un meningocele que asentaba en la porción inferior de la fontanela posterior y una hipoplasia peneana con órganos genitales internos de tipo masculino. La necropsia reveló una hipoplasia pulmonar marcada y los riñones fueron clasificados como una displasia de tipo IV según Potter⁸⁻¹⁰ y el hígado, macroscópicamente normal, presentaba imágenes de fibrosis hepática congénita (fibroangiomas biliar). El cariotipo era normal: 46XY. Se informó, ante el cuadro polimalformativo descrito, como síndrome de Meckel.

La segunda gestación se inició con 24 años cumplidos y fue controlada en el mismo servicio que en el embarazo anterior, que transcurrió normalmente, con un parto a término de un varón vivo de 3.020 g de peso y Apgar 9/10, con un desarrollo normal del niño hasta la actualidad.

La tercera gestación se inició a los 25 años cumplidos de edad y fue controlada en el mismo centro asistencial que los anteriores. Un informe ecográfico, realizado a la semana 28, reflejaba una hidrocefalia, un quiste del vermis, polidactilia y una incurvación de los huesos largos de los miembros inferiores. El parto fue pretérmino a los 2 días del diagnóstico ecográfico (29 semanas), con el nacimiento de una niña muerta de 990 g. Presentaba, según consta en el informe, una marcada macrocefalia, con dilatación pronunciada de los ventrí-

Aceptado para su publicación el 15 de mayo de 2001.

culos cerebrales laterales, así como el tercer ventrículo, ligada a una estenosis del acueducto de Silvio. Se apreciaba polidactilia postaxial que afectaba a todos los miembros, con aspecto pseudocampomélico de los huesos largos de los miembros inferiores y riñones, macroscópicamente normales, pero histológicamente con existencia de algunos quistes tubulosos de predominio medular. Se detectó malformación de la placa ductal que se tradujo en una fibrosis hepática congénita. El cariotipo era 46XX. El cuadro polimalformativo se definió como variante del síndrome de Meckel-Gruber.

Por motivos profesionales, la paciente se trasladó a nuestra ciudad. La cuarta gestación se inició a los 27 años cumplidos y fue controlada enteramente en nuestro servicio. Transcurrió con absoluta normalidad, con parto a término de un varón vivo de 3.500 g y Apgar 9/10.

La historia de la paciente nos indujo a realizar una exhaustiva revisión del síndrome de Meckel, insistiendo en su carácter recidivante.

DISCUSIÓN

Definición

Meckel¹ definió el síndrome que lleva su nombre como síndrome polimalformativo que asocia encefalocele, displasia quística renal y polidactilia postaxial. Hsia et al¹¹, en 1971, retomaron la definición y sugirieron que la presencia de dos de los elementos de la tríada clásica asociados a otras anomalías «menores» era suficiente para establecer el diagnóstico de síndrome de Meckel. Para otros autores, si existe el antecedente de otro caso de síndrome de Meckel típico en la familia, un solo criterio de la tríada clásica asociada a anomalías «menores» sería suficiente para reafirmar el mismo diagnóstico⁷.

Salonen¹², en 1984, después de un estudio de 67 casos, puso en evidencia la asociación constante de displasia quística renal y fibrosis hepática periportal, considerando que estos 2 elementos asociados a encefalocele o a cualquier otra anomalía del sistema nervioso central (SNC) permitía el diagnóstico de síndrome de Meckel.

Fraser y Lytwyn⁴ no encontraron en su trabajo ninguna anomalía del SNC en el 18% de los casos, postulando con ello que sólo la displasia renal es el elemento indispensable y clave en el diagnóstico.

Por último, Wright et al¹³, en 1994, describieron, después de un caso «típico», casos de recidivas del síndrome de Meckel que comprendían elementos de la tríada clásica, pero sin observar, en estos casos, displasia renal multiquística.

Todo ello induce a concluir que ninguno de los 3 criterios iniciales es indispensable para el diagnóstico del síndrome de Meckel. Smith et al¹⁴ y Kaplan et al¹⁵ amplían los datos clínicos del síndrome, señalando la presencia de polidactilia postaxial, microftalmia, encefalocele, riñones quísticos, genitales ambiguos y fibrosis hepática, subrayando la presencia de oligohidramnios en el 50% de los casos. Se observó una expresión variable dentro de las familias y entre las mismas³.

Sinonimia

Síndrome de Meckel. Síndrome de Meckel-Gruber. Disencefalia esplacnoquística. Síndrome cerebrenodigital.

Epidemiología

La prevalencia, al nacimiento, del síndrome de Meckel, de acuerdo con la revisión de la bibliografía, es del orden de 4-5 casos cada 200.000 nacimientos. La razón por sexos se calcula igualmente, según revisión de la bibliografía, en 1,29.

Evolución

El síndrome de Meckel es letal, con una media de supervivencia inferior a 24 h: los afectados nacen muertos o bien fallecen poco tiempo después del nacimiento. El pronóstico, pues, es muerte durante el período perinatal.

Genuardi et al¹⁶ han descrito un caso de síndrome de Meckel portador, de riñones poliquísticos y polidactilia postaxial y, además, un Dandy-Walker, que sobrevivió 43 meses antes de fallecer de insuficiencia renal.

Datos embriológicos, histopatológicos y clínicos

Recopilando y comparando los 35 casos de la bibliografía de Calmelet et al⁷, con una revisión anterior de Calmelet¹⁷ que recogía 258 casos, y con una revisión de Cassaniassima et al¹⁸, que aportaba 223 casos anteriores a 1987, se comprueba que no hay diferencias significativas en la frecuencia de las malformaciones encontradas y, además, que ni la tríada clásica ni la fibrosis hepática están presentes de manera constante.

Anomalías renales

En prácticamente todos los casos existe displasia quística renal. Para autores como Salonen¹², esta alteración renal es constante y, como hemos referido,

según Fraser y Lytwyn⁴ sólo la displasia renal es el elemento clave en el diagnóstico. Wright et al¹³ han descrito variantes del síndrome de Meckel sin la presencia de displasia renal multiquistica.

La displasia renal poliquística parece ser el resultado de un defecto de interacción entre la blastema y los canales de metanefros que acaba en severa deficiencia de las nefronas⁷. Por otra parte, los canales de metanefros se dividen de manera anárquica para dar lugar a la aparición de multitud de pequeños quistes de distribución lobular, con quistes corticales que aumentan de tamaño hacia la médula y otros están separados por estroma intersticial¹⁵. Este aspecto difiere del observado en la «nefropatía poliquística autosómica repetida», en la cual los túbulos dilatados están dispuestos de manera ordenada en ángulo recto con respecto a la cápsula del riñón^{15,19}. La interacción entre blastema y canales del metanefros no se realiza más que en pequeña medida, permitiendo una glomerulogénesis y una tubogénesis muy limitada en el córtex periférico. Incluso el remodelaje de generaciones primitivas de los canales del metanefros es imposible²⁰.

Otra consecuencia de la displasia es una desorganización arquitectónica, con un desarrollo rudimentario de los riñones o una desorganización total de los lóbulos, resultando en conjunción con la proliferación quística una hipertrofia del órgano afectado^{21,22}.

Esta descripción, aunque característica del síndrome de Meckel, no es específica y puede encontrarse en otros síndromes que asocien una displasia renal^{6,7,23,24}.

Anomalías hepáticas

La presencia de alteraciones hepáticas, quistes o fibrosis o ambas cosas, acompañando a las anomalías renales, acontece en el 80% de los casos⁵.

La estructura biliar primitiva recibe el nombre de placa ductal²⁰. La alteración o alteraciones hepáticas del síndrome de Meckel son el resultado de una ausencia de involución de la placa ductal, lo que entraña, localmente, un defecto de reorganización de las células biliares^{7,21,22}. Se engendra así una proliferación anárquica de canales biliares con formación de quistes cuyo diámetro puede alcanzar 1 cm, y una fibrosis de importancia variable pero que puede llegar a obstruir la vena porta^{7,20,25,29}.

Anomalías nerviosas

Inicialmente, el cierre del tubo renal ha sido descrito como un proceso continuo a partir de un solo lugar de iniciación, con un cierre bidireccional hacia los

polos caudal y cefálico³⁰. Se explican las localizaciones segmentarias o múltiples del tubo neural por reaperturas secundarias focales³⁰⁻³³.

Van Allen et al³⁴, mediante experimentación animal, plantean la hipótesis en el hombre de un cierre del tubo neural desde numerosos puntos de iniciación. El encefalocele o encefalomeningocele es la protrusión del cerebro y de las meninges a través de un orificio anormal del cráneo, y en el síndrome de Meckel es más frecuentemente occipital, debido a un defecto del cierre de la «región 4»^{7,30,34}.

Este defecto de cierre conduce a la ausencia de hueso occipital y, a menudo, se asocia a anomalías cerebelosas subyacentes y/o otro(s) defecto(s) del tubo neural³⁴.

En el síndrome de Meckel, el encefalocele está presente en el 80% de los casos²⁻⁵ y, entre otras anomalías frecuentes del SNC, se encuentra la microcefalia (30% de los casos) acompañada de holoprosencefalia^{4,5}, o hidrocefalia con malformación de Arnold Chiari (15% de los casos), agenesia, hipoplasia o displasia del cerebro y, asimismo, agenesia de los lóbulos olfatorios, tracto óptico, cuerpo calloso y *septum pellucidum*^{2,5}. En casi todos los casos del síndrome de Meckel se observa algún tipo de anomalía. Más adelante señalaremos la relación entre ese síndrome y la presencia de la anomalía de Dandy-Walker.

Entre las causas reconocidas de espina bífida abierta se encuentran la cerebral, anomalías cromosómicas (trisomías 18 y 21) y la disencefalia esplacnoquística o síndrome de Meckel-Gruber³⁰.

Otras anomalías

Los hallazgos faciales consisten en frente inclinada, diversas anomalías oculares (35% de los casos), micrognatia y orejas displásicas^{2,5}.

Se han descrito anomalías o malformaciones de la lengua y la laringe⁵.

Las anomalías genitales (30% de los casos) en el varón consisten en hipoplasia del pene y criptorquidia, mientras que las mujeres tienden a presentar imperforación vaginal y útero hipoplásico o bicorne^{3,5}.

La vejiga urinaria puede ser, así mismo, hipoplásica (10% de los casos)⁵.

La polidactilia postaxial, que se observa en el 75% de los casos aproximadamente, cuando está presente afecta siempre a las manos y, con frecuencia, a los pies^{4,5}. La existencia de zonas adicionales de muerte celular interdigital podrían ser responsables de los dedos adicionales^{35,36}. Las células postaxiales del incipiente brote del miembro señalan y provocan la formación de dedos y, cuando son injertadas en una

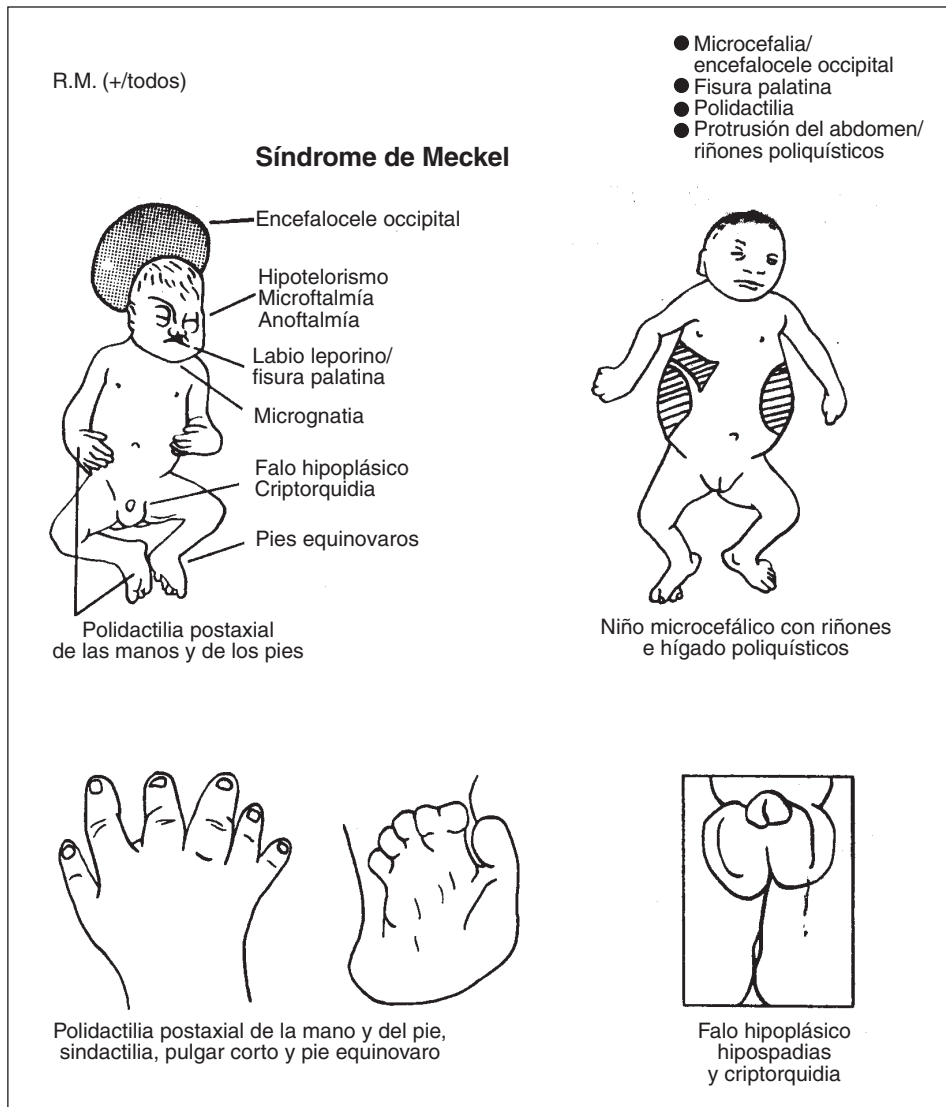


Fig. 1. Síndrome de Meckel-Gruber (tomada de Goodman y Gorlin)⁵.

posición preaxial, estimulan la producción de dedos supernumerarios^{35,36}.

Las cardiopatías congénitas (40% de los casos) consisten en comunicación interventricular (CIV) y en comunicación interauricular (CIA), coartación aórtica, anomalías complejas de rotación y toda una serie de otras anomalías de desarrollo^{2,5,37-39}.

El pie equinovaro se observa en casi un 25% de los casos, pero posiblemente sea consecuencia del oligoamnios⁵.

Los hallazgos menos frecuentes consisten en hipoplasia de las cápsulas renales (10% de los casos), imperforación anal, asplenia o poliesplenia (20% de

los casos), malrotación intestinal y otras diversas anomalías³⁻⁵. La poliesplenia, cuando está presente, tiende a ser asociada con malformaciones cardíacas y situs inverso parcial, así como la asplenia que asocia malformaciones cardíacas (canal atrioventricular común, transposición de los grandes vasos o estenosis pulmonar) y, también, situs inversus parcial⁴⁰⁻⁴⁴. Se considera que la asplenia y la poliesplenia son anomalías relacionadas en las que posiblemente existen factores genéticos y mecánicos involucrados⁴²⁻⁴⁴.

En la figura 1 se esquematizan distintas anomalías del síndrome de Meckel⁵.

Hipótesis patogénica

Aunque el defecto básico se desconoce, se ha propuesto la existencia de un defecto subyacente en la organización de la estroma^{5,6}. Probablemente, la lesión primaria se produce de forma muy incipiente durante el período embrionario, aunque las anomalías más variables del síndrome puedan ser secundarias⁶.

Calmelet et al⁷ se preguntan: si la hipótesis de un origen monogénico debe ser «retenida» para el síndrome de Meckel, ¿cómo explicar la diversidad de las malformaciones que lo caracterizan?

Blakenberg et al²⁰ sugieren la existencia de un gen que regula la interacción entre las células de una estroma y las células de un epitelio.

Shen-Schwartz y Dave⁴³ señalan que el síndrome de Meckel consiste en múltiples anomalías que afectan a la línea media (falta de cierre del tubo neural, anomalías cerebrales, hendiduras labiales o palatinas medias), que determinarían un defecto de simetría o asimetría corporal. Consideran el síndrome de Meckel como la consecuencia de la mutación de un gen responsable de la simetría o asimetría del desarrollo corporal⁴³.

La existencia de numerosos ejemplos de hermanos afectados, la concordancia en gemelos presumiblemente homocigóticos, la frecuencia aproximadamente igual de aparición entre los varones y las mujeres, así como la presencia de consanguinidad en algunas familias, establecen un tipo de herencia autosómica recesiva⁵.

Entre los judíos este síndrome es más frecuente en las comunidades orientales, procedentes del Yemen e Irak, y se ha calculado que la frecuencia entre los judíos en Israel es de 1:50.000^{4,6}. Este síndrome se ha observado también, con una frecuencia menor que la media mundial, entre los huteritas. El caso clínico reciente, publicado por Calmelet et al⁷, afectó a una mujer de origen turco.

Diagnóstico prenatal

Ecografía

La ecografía morfológica por vía abdominal se suele practicar entre las semanas 18-22 en todas aquellas mujeres que se benefician de un seguimiento obstétrico regular⁷. Uno de los inconvenientes de esta técnica es su realización en una etapa ya tardía de la gestación.

Una revisión de la bibliografía^{15,43,45-52} prueba que sólo el 23% de los encefaloceles y el 21% de las polidactilias serían diagnosticadas por la ecografía del segundo trimestre.

La llegada de la ecografía morfológica por vía vaginal suscita un entusiasmo justificado⁵³, puesto que permite una exploración fetal en edades más precoces del embarazo⁵⁴⁻⁵⁷.

Cerebro. Hasta la décima semana de gestación los huesos del cráneo no están suficientemente calcificados para permitir la visualización satisfactoria por ecografía, incluso por vía vaginal.

El encefalocele, salida del tejido cerebral a través de un defecto de los huesos del cráneo, no será puesto en evidencia hasta pasada esa fecha. En el síndrome de Meckel, su situación selectiva es la región occipital. Teniendo en cuenta en conjunto la patología del tubo neural, se puede encontrar también en la región frontoetmoidal (25% de los casos) o parietal (10% de los casos)⁵⁸. Se ha sugerido que el defecto básico del encefalocele frontoetmoidal es una alteración de la separación del ectodermo neural del ectodermo de superficie durante la neurulación³⁰. Excepcionalmente puede presentarse un encefalocele en la base del cráneo (p. ej., en la región esfenoidal), que no es visible externamente³⁰.

En una paciente de riesgo, con antecedentes, no se podrá descartar una recidiva del síndrome de Meckel por ausencia de encefalocele. Como se ha señalado ya, ningún signo de este síndrome es específico, y en el 24% de los casos referidos en la bibliografía^{16,18,20,59-64} otra anomalía del tubo neural se asocia de manera aislada o asociada al encefalocele^{7,17}.

Riñones. Los signos ecográficos de sospecha para una displasia renal poliquística pueden ser, a finales del primer trimestre e inicios del segundo, imágenes hiperecogénicas en los lóbulos renales, con ausencia de imagen vesical, aunque no de forma sistemática⁵⁴. Más tarde, en fechas posteriores, se podrá buscar la ausencia de diferenciación corticomedular con un aspecto hiperecogénico jalonando el parénquima, un aumento del volumen renal y abdominal y un oligoamnios, inconstante no obstante en el síndrome de Meckel.

Polidactilia. Los dedos de la mano son visibles a partir de la semana 10 y se pueden enumerar en la semana 11.

Los dedos de los pies son visibles más tardíamente, a las 13 semanas, siendo difíciles de encontrar.

En el marco del síndrome de Meckel, la polidactilia encontrada es habitualmente postaxial, es decir localizada en el lado cubital de la mano. Cuando la polidactilia está presente, está con frecuencia extendida a los 4 miembros, pero puede variar en su presentación.

Hígado. Aunque visible precozmente, su exploración en el síndrome de Meckel es de poco interés, puesto que las transformaciones histológicas no son visibles por ecografía^{7,52}.

Ecografía tridimensional (3D)

La ecografía tridimensional es una técnica de imagen aún en desarrollo. Los resultados actuales son ya prometedores, sobre todo en lo que concierne a las anomalías de la cara, los defectos del cierre del cráneo y del raquis, así como las anomalías de segmentación de las manos y pies^{7,65-70}.

Embriofetoscopia

Los progresos de la miniaturización en el dominio de la fibra óptica han permitido realizar endoscopias flexibles de un diámetro suficientemente estrecho para pasar por la luz de una aguja⁷.

Quintero et al⁷¹ han descrito un caso de recidiva de síndrome de Meckel, diagnosticado en la semana 11, después de una embriofetopatía por vía abdominal, permitiendo visualizar una hexadactilia postaxial y un encefalocele.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN está surgiendo recientemente en las exploraciones morfológicas fetales^{7,72}. Su coste, la escasa disponibilidad de aparatos, la dificultad de obtener imágenes de calidad en caso de movimientos fetales, imponiendo a veces una anestesia maternofetal, y la mala definición del sistema renal, hacen de la RMN un elemento diagnóstico poco empleado hoy día en el diagnóstico prenatal.

Técnicas biológicas

En caso de anomalía morfológica fetal, la realización de una amniocentesis permite no solamente aislar células para establecer el cariotipo fetal, sino para efectuar diferentes dosificaciones biológicas.

Cariotipo. En el síndrome de Meckel, enfermedad génica, no hay anomalías del cariotipo. Es imprescindible eliminar una trisomía 13 o 18.

Dosificación de alfafetoproteína y de acetilcolinesterasa. El aumento de la alfafetoproteína en el líquido amniótico no es específico de las anomalías de cierre del tubo neural, sino que también se eleva en anencefalias, onfaloceles, gastrosquisis, anomalías renales, teratomas, oligohidramnios, abruptio placentae, fetos de bajo peso y, también, en caso de

contaminación del líquido amniótico por sangre fetal^{15,30,73,74}.

Debido a la existencia de falsos positivos en la determinación de la alfafetoproteína puede utilizarse otra prueba: la concentración de acetilcolinesterasa en el líquido amniótico⁷⁴. La electroforesis de las colinesterasas permite diferenciar la butirilcolinesterasa, habitualmente presente sola, que emigra sobre una única banda, de la acetilcolinesterasa, originaria del tubo neural^{7,75}. Esta última aparece en caso de anomalía de cierre del tubo neural y se caracteriza por un perfil a 2 bandas⁷⁵.

Si el defecto del tubo neural está recubierto por tejido cutáneo, la dosificación de estas 2 proteínas puede ser normal⁷¹.

En razón de los falsos positivos, ya señalados para la alfafetoproteína, y de los falsos negativos, estos datos biológicos tienen poco interés en el diagnóstico prenatal del síndrome de Meckel o de su recidiva.

Asistencia diagnóstica por informática

La difusión de la informática y su accesibilidad a todos los profesionales ha hecho de la misma un medio de ayuda al diagnóstico actualmente disponible^{7,52,76}. Es posible acceder a la base de datos bien por CD-ROM, bien por intermedio de Internet, por ejemplo sobre el programa POSSUM⁷⁶, en el que la puesta al día es regular y constante.

POSSUM⁶⁵ contiene más de 1.500 casos clínicos y cerca de 2.000 síndromes diferentes descritos con la ayuda de aproximadamente un millar de signos dismórficos. Hay, en la actualidad, entre 2.500-3.000 nombres de síndromes y sinónimos identificados sobre la base de datos de la bibliografía y de los más de 1.500 casos clínicos de autores de este programa.

La consulta del POSSUM se hace de dos maneras.

–Interrogatorio al programa sobre un síndrome para conocer sus características.

–Interrogatorio del programa sobre un cierto número de signos dismórficos (20 como máximo), para conocer los diferentes diagnósticos diferenciales.

Diagnóstico diferencial

Después de haber reflejado la extrema variabilidad de los cuadros clínicos compatibles con síndrome de Meckel se comprende igualmente la múltiple variedad de diagnósticos diferenciales que pueden ser sugeridos o evocados en el rico catálogo de síndromes polimalformativos.

Trisomías 13 y 18

La trisomía 13 se caracteriza por alteraciones variables, pero graves, como defectos de los ojos, la nariz, los labios y el paladar, el cerebro anterior (del tipo holoprosencefalia), retraso mental, ciclocefalia, microftalmia, labio leporino y paladar endido, defectos cardíacos, polidactilia, uñas de los dedos de las manos anormales y riñones poliquísticos^{74,77,78}.

La trisomía 18 se caracteriza por alteraciones como bajo peso al nacimiento, debilidad, retraso mental, hipertonia, manos cerradas (con superposición de dedos), pocos arcos en los patrones dermatoglíficos de los dedos de las manos, esternón corto y defectos cardíacos^{74,79,80}. Muchas malformaciones se presentan con una frecuencia incrementada, como el onfalocele, las anomalías renales, la deficiencia de musculatura abdominal (síndrome de Prune-Belly), higroma nucal y holoprosencefalia^{74,79,80}. Otras anomalías son la amplia separación de pezones, criptorquidia, hipoplasia de clítoris, hernia umbilical, inguinal o diafragmática y microftalmia⁸⁰.

Las trisomías 13 y 18 son eliminadas, en el diagnóstico diferencial, ante un cariotipo normal, teniendo en cuenta que, de las trisomías, las que son viables hasta el nacimiento son las de los cromosomas 13, 18 y 21^{7,74}.

Síndrome de Carpenter-Hunter

Asocia encefalocele, displasia quística renal, polidactilia, pero también lesiones óseas generalizadas^{7,52,81-83}. Otros autores lo han descrito como un trastorno caracterizado por acrocefalia, sindactilia de los tejidos blandos entre el III y el IV dedo de las manos, acompañado de braquimesofalangia, polidactilia y sindactilia preaxial de los dedos de los pies, cardiopatía congénita, hipogenitalismo, ligera obesidad y, frecuentemente, retraso mental^{83,84}. Tiene una recurrencia del 25%⁵².

Síndrome de Dandy-Walker (o anomalía de Dandy-Walker)

Calmelet et al⁷ y Calmelet¹⁷ señalan que las anomalías del tubo neural diferentes del encefalocele, que caracterizan al síndrome de Dandy-Walker, pueden estar presentes en el síndrome de Meckel.

Este poco entendido conjunto de anomalías que constituyen el síndrome de Dandy-Walker se caracteriza por una dilatación quística del cuarto ventrículo, hipoplasia o aplasia del vermis inferior del cerebelo e hidrocefalia^{30,60,85}. Con frecuencia se presenta con ausencia de permeabilidad de uno o más de los agujeros

del techo del cuarto ventrículo, y se cree que el desarrollo deficiente de la parte rostral del techo ventricular es un importante factor en el origen de esta anomalía^{15,30}.

Síndrome de Ellis-Van Creveld

Se asocia polidactilia con baja estatura, miembros cortos, defectos de los dientes y las uñas y defectos del septo interauricular^{7,36,60}. Radiológicamente, este síndrome se caracteriza por uñas gruesas, huesos largos de las manos macizos con falanges filiformes, siendo el cráneo y el raquis normales^{51,52,86}.

Otros síndromes

La polidactilia se encuentra también en el síndrome de Majewski y el síndrome de Naumoff, que entran en el cuadro del síndrome «polidactilia-costillas cortas»^{52,87-90}, el síndrome de Bardet-Biedl (con obesidad y retraso mental³⁶⁻⁹¹ y holoprosencefalia-polidactilia pseudotrisomía 13)⁹².

El síndrome de Goldston (riñones quísticos, fibrosis hepática, anomalía de Dandy-Walker, herencia autosómica recesiva) puede formar parte de la gama de presentaciones del síndrome de Meckel-Gruber o ser una enfermedad separada¹⁵.

Consejo genético

Una gran ayuda para el diagnóstico del síndrome de Meckel será aportado cuando se aisle el gen específico⁷.

El síndrome de Meckel es de transmisión autosómica recesiva. La frecuencia del gen del síndrome en la población general es del orden de 1/400.

Nelson et al⁶⁴ describen en ciertas familias «casos tipo» con anomalías menores (sindactilia, riñones bífidos, hipospadias), que pueden sugerir una manifestación del gen en forma heterocigótica.

En nuestro caso, en el que la pareja estaba formada por primos carnales, la probabilidad para la descendencia de tener 2 copias idénticas de un gen es de 1/16. Este coeficiente de consanguinidad está calculado por la fórmula siguiente⁹³:

$$f = (1/2)^{m+1} + (1/2)^{n+1}$$

donde m y n corresponden al número de eslabones de la cadena genealógica que enlazan, respectivamente, cada uno de los dos cónyuges en la ascendencia común.

Hoy día es aún imposible, como hemos apuntado, identificar el gen del síndrome de Meckel. No obstan-

te, la localización reciente del locus responsable en el cromosoma 17, con 3 genes potencialmente implicados, demuestra que la búsqueda está próxima al éxito⁹⁴.

Por tanto, en ausencia de criterios formales definidos para el síndrome de Meckel, es indispensable conservar tejido fetal para un análisis genético y molecular que permitirá un diagnóstico preciso⁷.

Si en el caso de un síndrome de Dandy-Walker aislado el consejo genético debe ser en cierto modo tranquilizador, puesto que el riesgo de recidiva es del 1%, en el caso del síndrome de Meckel con Dandy-Walker asociado este riesgo es del 25%⁷.

CONCLUSIÓN

Si bien las malformaciones más frecuentes encontradas en el síndrome de Meckel son la displasia renal poliquística, el encefalocele, la polidactilia postaxial y la fibrosis hepática, ninguna de ellas es constante. El polimorfismo de este síndrome puede ser considerado como su característica esencial, lo que evidentemente complica el acceso a un diagnóstico de incertidumbre.

El progreso de la genética con el aislamiento del gen responsable del síndrome de Meckel constituirá la etapa ulterior hacia un diagnóstico de certidumbre y su aplicación al diagnóstico prenatal⁷.

RESUMEN

De transmisión autosómica, el síndrome de Meckel viene definido en su origen por una tríada malformativa que asocia encefalocele, displasia quística renal y polidactilia. De hecho, la extrema variabilidad de los casos clínicos publicados en la bibliografía pone de manifiesto que el polimorfismo de este síndrome constituye una característica esencial. La ecografía es, actualmente, el mejor medio de cribado prenatal de esta malformación letal. El cariotipo es indispensable para eliminar una trisomía 13 o 18. La frecuencia del gen del síndrome de Meckel en la población general es del orden de 1/400. Su aislamiento aportará una ayuda capital para el diagnóstico en razón de la multitud de síndromes polimalformativos que pueden evocarse ante el cuadro en el diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meckel JF. Beschreibung zweier, doch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellter Geschwister. *Dtsch Arch Physiol* 1822; 7: 99-172.
2. Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome). *Birth Defects* 1969; 5: 167-179.
3. Nevin NC, Thompson W, Davison G, Horner WT. Prenatal diagnosis of the Meckel syndrome. *Clin Genet* 1979; 15: 1-4.
4. Fraser FC, Lytwyn A. Spectrum of anomalies in the Meckel syndrome, or: «Maybe there is a malformation syndrome with at least one constant anomaly». *Am J Med Genet* 1981; 9: 63-70.
5. Goodman RM, Gorlin RJ. Síndrome de Meckel. En: Goodman RM, Gorlin RJ, editores. *Malformaciones en el lactante y en el niño. Guía ilustrada*. Barcelona: Salvat, 1986; 274-275.
6. O'Rahilly R, Müller F. Sistema urinario. En: O'Rahilly R, Müller F, editores. *Embriología y teratología humanas*. Barcelona: Masson, 1998; 291-309.
7. Calmelet P, Feidt X, Viville B, Olivier D, Treisser A. Le syndrome de Meckel. Mise au point à propos d'un cas récidivant. *J Gynecol Biol Reprod* 1997; 26: 435-441.
8. Hilson D. Malformations of ears as sing of malformation of genito-urinary tract. *Br Med J* 1952; 2: 785-789.
9. O'Rahilly R, Muecke EC. The timing and sequence of events in the development of the human system. *Z Anat Entwgesch* 1972; 138: 99-109.
10. Stephens FD. Congenital malformations of the urinary tract. Nueva York: Praeger, 1983.
11. Hsia YE, Bratn H, Herbordt A. Genetics of the Meckel Syndrome (dysencephalia splanchnocystica). *J Pediatr* 1971; 48: 237-247.
12. Salonen A. The Meckel syndrome: clinico-pathological findings in 67 patients. *Am J Med Genet* 1984; 18: 671-689.
13. Wright C, Healicon R, English C, Burn J. Meckel syndrome: what are the minimum diagnostic criteria? *J Med Genet* 1994; 31: 482-485.
14. Smith DW, Opitz JM, Inhorn SL. A syndrome of multiple developmental defects including polycystic kidneys and intrahepatic biliary dysgenesis in 2 siblings. *J Pediatr* 1965; 67: 617-622.
15. Kaplan BS, Kaplan P, Rucheli E. Malformaciones hereditarias y congénitas de los riñones en el período neonatal. *Clin Perinatol* 1992; 19: 203-217.
16. Genuardi M, Dionisi-Vici C, Sabetta G, Mignozzi M, Rizzoni G, Cotugno G et al. Cerebro-reno-digital (Meckel-like) syndrome with Dandy-Walker malformations, cystic kidneys, hepatic fibrosis, and polydactylt. *Am J Med U ENET* 1993; 47: 50-53.
17. Calmelet P. Le syndrome de Meckel. Trois cas survenous chez une patiente ápres un mariage consanguin. Mémoire pour le certificat d'Université d'Echografie Gynécologique et Obstétricale. Estrasburgo: Universidad de Estrasburgo, 1995.
18. Cassamassima AC, Mammunes P, Gladstone IM Jr, Solomon S, Moncure C. A new syndrome with features of Smith-Lemli-Opitz and Meckel-Gruber syndrome in a sibship with cerebelar defects. *Am J Med Genet* 1987; 26: 321-336.
19. Rapola J, Salonen R. Visceral anomalies in the Meckel syndrome. *Teratology* 1985; 31: 193-197.
20. Blankenberg TA, Ruebner B, Ellis WG, Bernstein J, Dimmich JA. Pathology of renal and hepatic anomalies in Meckel syndrome. *Am J Med Genet* 1987; 26 (Supl 3): 395-410.
21. Wilson JG, Fraser FC. *Handbook of Teratogenic Agents*. Vols 1-4. Nueva York: Plenum, 1977.
22. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. Handbook of Teratogenic Agents (3.^a ed.). Baltimore: John Hopkins University Press, 1980.

23. Fouser L, Arner ED. Normal and abnormal nephrogenesis 1993. *Am J Kydney Dis* 1993; 21: 64-70.
24. Newbould MJ, Lendon M, Barson AJ. Oligohydramnios sequence: the spectrum of renal malformation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 598-604.
25. Wering WK. Zur Histogenese der Gewebe der Menschlichen Leber. *Z Mikr-Anat Forsch* 1967; 76: 425-434.
26. Lassau JP, Hwreau J. Remarque sur l'organogenèse des vois biliares de l'homme. *C R Assoc Anat* 1967; 52: 570-574.
27. Koga K. Morphogenesis of intrahepatic bile ducts of the human fetus. Light and electron microscopic study. *Z Anat Entwgesch* 1971; 135: 156-184.
28. Blakenberg TA, Lund JK, Ruebner BH. Normal and abnormal development of human intra hepatic bile ducts. An immunohistochemical prospective. *Perspect Pediatr Pathol* 1991; 14: 143-167.
29. O'Rahilly R, Müller F. Sistema digestivo. En: O'Rahilly R, Müller F, editores. *Embriología y teratología humanas*. Barcelona: Masson, 1998; 219-275.
30. O'Rahilly R, Müller F. Sistema nervioso. En: O'Rahilly R, Müller F, editores. *Embriología y teratología humanas*. Barcelona: Masson, 1998; 387-447.
31. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 538-548.
32. Seller MJ. Neural tube defects: are neurulation and canalization froms causally distinct? *Am J Med Genet* 1990; 35: 394-396.
33. Nijhuis JG, editor. Fetal behaviour. *Developmental and Perinatal Aspects*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
34. Van Allen MI, Kalousek D, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; 47: 723-743.
35. Yasuda M. Pathogenesis of preaxial polydactyly of the hand in human embryos. *J Embryol Exp Morphol* 1975; 33: 745-756.
36. O'Rahilly R, Müller F. Sistema esquelético y miembros. En: O'Rahilly R, Müller F, editores. *Embriología y teratología humanas*. Barcelona: Masson, 1998; 351-385.
37. Hudome SM, Kirby RS, Senner JW, Cunniff C. Contribution of genetic disorders to neonatal mortality in a regional intensive care setting. *Am J Perinatol* 1994; 11: 100-103.
38. Bianchi DW. Exploración genética del recién nacido. En: Taeusch HW, Ballard RA, editores. *Tratado de Neonatología de Avery* (7.^a ed.). Madrid: Harcourt, 2000; 196-199.
39. Shepard B, Kupke KG. Genética de los problemas habituales en el recién nacido. En: Taeusch HW, Ballard RA, editores. *Tratado de Neonatología de Avery* (7.^a ed.). Madrid: Harcourt, 2000; 200-208.
40. Putschar WGJ, Manion WC. Congenital absence of the spleen and associated anomalies. *Am J Clin Pathol* 1957; 26: 429-470.
41. Moller JH, Nakib A, Anderson RC, Edwards JE. Congenital cardiac disease associated with polysplenia. *Circulation* 1967; 36: 789-790.
42. Vellguth S, von Gaudecker B, Müller-Hermelink HK. The development of the human spleen. Ultrastructural studies in fetuses from the 14th to 24th week of gestation. *Cell Tissue Res* 1985; 242: 579-592.
43. Shen-Schwartz S, Dave H. Meckel syndrome with polysplenia: case report and review of the literature. *Am J Med Genet* 1988; 31: 349-355.
44. O'Rahilly R, Müller F. Sistema cardiovascular y linfático. En: O'Rahilly R, Müller F, editores. *Embriología y teratología humanas*. Barcelona: Masson, 1998; 167-218.
45. Warner RJ, Kurtz AB, Douglas Ross R, Jackson LD. Ultrasonographic parameters in the prenatal diagnosis of Meckel syndrome. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 388-392.
46. Karjalainen O, Aula P, Seppälä M, Hartikainen-Sorri AL, Rynnanen M. Prenatal diagnosis of the Meckel syndrome. *Obstet Gynecol* 1981; 57 (Supl): 135-155.
47. Schmidt W, Kubli F. Early diagnosis of severe congenital malformations by ultrasonography. *J Perinatal Med* 1982; 10: 233-241.
48. Johnson VP, Holzwarth DR. Prenatal diagnosis of Meckel syndrome: cases reports and literature review. *Am J Med Genet* 1984; 18: 699-711.
49. Meizner J, Maor E, Katz M, Bar-David E. Prenatal early sonographic diagnosis of Meckel syndrome. *Isr J Med Sci* 1987; 23: 902-904.
50. Pachi A, Giancotti A, Torcia F, De Prosperi V, Maggy E. Meckel-Gruber syndrome: ultrasonographic diagnosis at 13 weeks' gestational age in an at-risk case. *Prenat Diagn* 1990; 9: 187-190.
51. Phillip N, Nattei AF. Malformations congénitales: intérêt génétique et étiologique. En: Gillet JY, Boog G, Dumez Y, Nisand I, Vallette C, editores. *Ecographie des malformations fœtales*. Paris: Vigo, 1990; 9-17.
52. Adjahoto EO, De Grandi P, Maillard-Brignon C, Pescia G. Diagnostic échographique d'un syndrome polymalformatif héréditaire: syndrome de Meckel-Gruber o syndrome de Carpenter-Hunter. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 928-933.
53. Petitcolas J, Cuvreur A, Beboullenger P, Rossi A. Intérêt de l'ecographie morfologique précoce pour la detection des anomalies chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23: 57-63.
54. Cullen MT, Green J, Whetham J, Salafia C, Gabrielli S, Hobbins JC. Transvaginal ultrasonographic detection of congenital anomalies in tile first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 466-476.
55. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. High-frequency transvaginal sonographic examination for tile potential malformation assessment of the 9-week to 14-week fetus. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 231-238.
56. Cullen MT, Athanassiadis AP, Romero P. Prenatal diagnosis of anterior parietal encephalocele with transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 494-496.
57. Toi A, Saverbrei EE. Cerebro fetal. En: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, editores. *Ecografía obstétrica y fetal*. Madrid: Marbán, 2000; 379-410.
58. Droulle P, Didier F, Simon E, Benoit B, Pagliai F, Gillet HY. Système nerveux central et rachis. En: Gillet HY, Boog G, Dumez Y, Nisand I, Vallette C, editores. *Ecographie des malformations fœtales*. Paris: Vigo, 1990; 42-84.
59. Farag II, Usha R, Uma R, Mady A, Nagdy KA, El-Bradmany MH. Phenotypic variability in Meckel-Gruber syndrome. *Clin Genet* 1909; 38: 176.
60. Herriot R, Hallam LA, Gray ES. Dandy-Walker malformations in the Meckel syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 39: 308-310.
61. Encha-Raazavi K, Larroche JC, Roume J, Migne G, Delezoide AL, Gonzales M et al. Congenital hypothalamic hamartoma syndrome: nosological discussion and minimum diagnostic criteric of a possibly familial form. *Am J Med Genet* 1992; 42: 44-50.
62. Moerman P, Pauwels P, Vandenbergh K, Lauweryns JM, Frys P. Goldston syndrome reconsidered *Genet Counsel* 1993; 42: 97-102.
63. Walpole IR, Goldbatt J, Hockey A, Knowles S. Dandy-Walker malformation (variant), cystic dysplastic kidneys, hepatic fibrosis: a distinct entity or Meckel Syndrome? *Am J Med Genet* 1993; 47: 723-743.

64. Nelsson J, Nevin NJ, Hanna EJ. Polydactilia in a carrier of the gene for the Meckel syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53: 207-209.
65. Levailant JM, Benoit B, Favre R, Bady L, Lasseègue C, Nissand I et al. L'ecographie du 3.^e millénaire. Application en gynécologie-obstétrique. *Gynécologie Obstétrique Pratique* 1995; 31: 82-87.
66. Van Wymersch D, Favre R. Intérêt de l'ecographie tridimensionnelle obstétrique et gynécologie. *Réf Gynecol Obstét* 1995; 73 (Supl): XI-XVI.
67. Van Wymersch D, Kohler M, Favre R, Vial Y, Hohlfeld P. Ecographie transfontanellaire du cerveau foetal: cerveau normal. *Médecine Fetale et Ecographie en Gynécologie* 1995; 22: 30-35.
68. Shih JC, Shyu MK, Lee ChN, Wu CH, Len GJ, Hsieh FJ. Antenatal depiction of the fetal ear with three-dimensional ultrasound. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 500-505.
69. Merz E. 3D Ultrasound in Obstetric and Gynecology. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
70. Bonilla-Musoles F, Machado LE, Osborne NG. Ear malformations. En: Bonilla-Musoles F, Machado LE, Osborne NG, editores. *Three-dimensional ultrasound for the new millenium. Text and atlas*. Madrid: Aloka-Authors, 2000; 151-161.
71. Quintero RA, Abuhamad A, Hobbins J, Mahoney MJ. Transabdominal thin-gauge embryofetoscopy: a technique for early prenatal diagnosis and its use the diagnosis of a cause of Meckel-Gruber syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1552-1557.
72. Williamson RA, Weiner CP, Yuh WTC, Abu-Youssef MM. Magnetic resonance imaging of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 952-956.
73. Lécolier B. Bilan biologique foeto-maternel dand les dilatations ventriculaires. En: Azoulay M, Mezin R, editores. *Journées de Techniques Avancées en Gynécologie-Obstétrique*. Paris: PAM-Pédiatrie Fort de France, 1995; 163-169.
74. O'Rahilly R, Müller F. Teratología y diagnóstico prenatal. En: O'Rahilly R, Müller F, editores. *Embriología y teratología humanas*. Barcelona: Masson, 1998; 109-128.
75. Dulard E, Bove C, Müller F, Bove J. L'électrophorèse des cholinestérasas du liquide amniotique dans le diagnostic prénatal des défauts de fermeture du tube neural. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988; 17: 5-50.
76. POSSUM. Computer Power Group and the Murdoch Institute into Birth Defects Royal Childrens' Hospital (4.^a ed.). Melbourne, Australia: Copyright, 1990.
77. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1983; 308: 424-431 y 491-497.
78. Goodman RM, Gorlin RJ. Trisomía 13. En: Goodman RM, Gorlin RJ, editores. *Malformaciones en el lactante y en el niño*. Guía ilustrada: Barcelona: Salvat, 1986; 116-117.
79. Bersu ET, Ramírez-Castro JH. Anatomical analysis of the developmental effects of aneuploidy in man-the 18-trisomy syndrome: Anomalies of the head and neck. *Am J Med Genet* 1997; 1: 173-193.
80. Goodman RM, Gorlin RJ. Trisomía 18. En: Goodman RM, Gorlin RJ, editores. *Malformaciones en el lactante y en el niño*. Guía ilustrada. Barcelona: Salvat 1986; 120-121.
81. Temtamy SA. Carpenter's syndrome: acrocephalo-polysyndactyly. An autosomal recessive syndrome. *J Pediatr* 1966; 69: 111-120.
82. Carpenter BF, Hunter AGW. Micromelia, polysyndactyly, multiple malformations and fragile bones in a stillborn child. *J Med Genet* 1982; 19: 311-315.
83. Goodman RM, Gorlin RJ. Síndrome de Carpenter. En: Goodman RM, Gorlin RJ, editores. *Malformaciones en el lactante y en el niño*. Guía ilustrada. Barcelona: Salvat, 1986; 224-225.
84. Der Kaloustian V, Simo AA, Nassar SI. Acrocephalopolysyndactyly, Type II-Carpenter's syndrome. *Am J Dis Child* 1972; 124: 716-718.
85. Gardner E, O'Rahilly R, Prolo D. The Dandy-Walker and Arnold-Chiari malformations. *Arch Neurol* 1975; 32: 393-407.
86. Daffos F, Forestier F. *Médecine et biologie du fœtus humain*. Paris: Maloine, 1988.
87. Bernstein R, Isdale J, Pinto M, Zaauman JDT, Jenkins T. Short rib-polydactyly syndrome: a single or heterogeneous entity? A re-evaluation prompted by four new cases. *J Med Genet* 1985; 22: 46-53.
88. Henriot R, Dumez Y, Aubry MC. Diagnostic prénatal et médecine foetale (Collection des Abrégés de Médecine). Paris: Masson, 1987.
89. Donnfeld AE, Mennutti MT. Second trimester diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42: 199-217.
90. Sillence D, Kozlowski K, Bar-Ziv L, Fuhrmann-Rieger A, Fuhrmann W, Pascu F. Perinatally lethal short rib-polydactyly syndromes. I. Variability in known syndromes. *Pediatr Radiol* 1987; 17: 474-480.
91. Gershoni-Barneh R, Nachlieli T, Leibo R, Degani S, Weissman L. Cystic dysplasia and polydactyly in 3 sibs with Badet-Bield syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 269-273.
92. Lurie IW, Wulfsberg EA. Holoprosencephaly-polydactyly syndrom: expansion of the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet* 1993; 47: 405-409.
93. Rossignol JL. *Génétique*. Paris: Masson, 1995.
94. Paavola P, Salonen R, Weissenbach J, Peltonen. The locus for Meckel syndrome with multiple congenital anomalies maps to chromosome 17q21-q24. *Nature Genet* 1995; 11: 213-215.