

I. Olmo
J.J. Rodenas
A. Secaduras
A. Benac
M. Gonzalvo
B. Campo
V. Maiques

Unidad de Diagnóstico Prenatal. Servicio de Obstetricia.
Maternidad. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Correspondencia:
Dr. J.J. Rodenas Palazón.
C/Levante, 29.
46670 La Pobla Llarga. Valencia.
Correo electrónico: jrodenasp@sego.es.

Fecha de recepción: 1/8/01
Aceptado para su publicación: 3/4/02

Diagnóstico prenatal en una gestación gemelar con defecto del tubo neural en uno de los fetos

Prenatal diagnosis of a twin pregnancy with neural tube defect in one fetus

I. Olmo, J.J. Rodenas, A. Secaduras, A. Benac, M. Gonzalvo,
B. Campo, V. Maiques. Diagnóstico prenatal en una gestación
gemelar con defecto del tubo neural en uno de los fetos.

RESUMEN

La alfafetoproteína y la acetilcolinesterasa son dos marcadores en líquido amniótico de defectos abiertos del tubo neural (DTN) fetal, pero por su conocida capacidad de difusión a través de la membrana amniótica, aunque no de esperar en la acetilcolinesterasa por su elevado peso molecular, en gestaciones gemelares en la que un feto presente DTN, la ecografía constituiría una técnica complementaria útil en la valoración del gemelo aparentemente normal, aunque sin la fiabilidad diagnóstica suficiente para descartar con seguridad la existencia de un DTN en este gemelo, como se describe en un caso de estas características acontecido en nuestro hospital.

PALABRAS CLAVE

Defectos abiertos del tubo neural. Gestación gemelar. Ecografía. Marcadores bioquímicos.

SUMMARY

Alpha-fetoprotein and acetyl-cholinesterase are two open neural tube defects scorers in amniotic fluid, but due to the well-known diffusion capacity through amniotic membrane of AFP although not expected with acetyl-cholinesterase for its high molecular weight, in twin pregnancies with one anencephalic fetus the ultrasound study would be an useful complementary technic to evaluate the apparent healthy fetus, but without sufficient diagnostic security to reject existence of an open neural tube defect in this fetus, as we describe in one case in our hospital.

KEY WORDS

Open neural tube defects. Twin pregnancy. Ultrasonography. Biochemical scorers.

306 INTRODUCCIÓN

La alfafetoproteína es una glucoproteína con un peso molecular de 69.000 daltons^{1,2} que fue descrita en 1956 por Bergstrand y Czar (1956) en el ser humano. En 1972, Brock y Sutcliffe confirmaron que su concentración en el líquido amniótico era un excelente índice de los defectos del tubo neural abiertos (DTN)^{3,4}; sin embargo, presenta el problema de ocasionales falsos positivos, por lo que la determinación de acetilcolinesterasa^{2,5} en el líquido amniótico, enzima con un peso molecular de alrededor de 300.000 daltons¹, ha demostrado ser un complemento muy eficaz de la alfafetoproteína en el diagnóstico de los DTN abiertos, disminuyendo el número de falsos negativos y falsos positivos y, por tanto, aumentando su sensibilidad y especificidad^{3,4,6,7}.

La alfafetoproteína elevada en líquido amniótico se asocia consistentemente con DTN abiertos (anencefalia, espina bífida, mielomeningocele), onfalocele, gastrosquisis, nefrosis congénita, muerte fetal, teratoma fetal y, de forma más incierta, con la trisomía 18, síndrome de Merkel, atresia duodenal-esofágica, agenesia renal, obstrucción uretral, riñón poliquístico, síndrome de Turner, trisomía 13, e incluso con condiciones obstétricas que van acompañadas de sufrimiento fetal^{3,8}.

La determinación de acetilcolinesterasa no es específica para los DTN abiertos, también se ha detectado en casos de muerte fetal intrauterina, exófalo, extrofia cloacal y síndrome de Turner, pero no se detecta en casos de nefrosis congénita^{3,8}.

Es conocida la capacidad de difusión de la alfafetoproteína a través de la membrana amniótica debido a su peso molecular, por lo que elevaciones de alfafetoproteína en ambos líquidos amnióticos en gestaciones gemelares diamnióticas sólo pueden ser interpretadas tras un detallado estudio ecográfico⁹. Sin embargo, no era de esperar que una molécula más grande, como lo es la acetilcolinesterasa, también fuera capaz de atravesar la barrera amniótica^{1,10,11}, cosa que sí parece ocurrir.

En el caso que presentamos intentamos demostrar que, debido al comportamiento fisiopatológico de estas moléculas, no han servido como método para descartar o no la afección del gemelo que morfológicamente parecía normal, y se presenta la ecografía como una técnica complementaria aunque no definitiva en el estudio prenatal del caso.

CASO CLÍNICO

Una mujer gestante de 30 años de edad, primigesta, con fecha de la última regla el 13 de julio de 2000, fue remitida a la sección de diagnóstico prenatal de nuestro hospital tras haber sido diagnosticada, en la semana 16 de gestación, de un embarazo gemelar, espontáneo, monocorial biamniótico, en el que uno de los fetos era anencéfalo.

Se practicó una nueva ecografía en nuestro centro, en la semana 16, donde se confirmó que parecía tratarse de una gestación monocorial biamniótica con un primer gemelo anencéfalo, frecuencia cardíaca fetal (FCF) positiva, parámetros biométricos correspondientes y el resto del estudio morfológico normal, y un segundo gemelo con FCF positiva, parámetros biométricos correspondientes y el estudio anatómico normal.

Ante este hallazgo se decidió practicar una amniocentesis para la obtención del cariotipo y la valoración de la alfafetoproteína en el líquido amniótico de ambas bolsas amnióticas, con inyección de índigo carmín en la primera bolsa para evitar errores en cuanto a la procedencia del líquido amniótico del segundo gemelo. Tras la punción se comprobó una FCF positiva en ambos fetos.

El resultado fue un cariotipo de ambos gemelos 46 XY, normal, de varón y valores de alfafetoproteína en primer gemelo de 11 mom (múltiplos de la media) y de 8,8 mom en segundo gemelo. Ante los resultados se decidió practicar una determinación de acetilcolinesterasa en el líquido amniótico mediante electroforesis en gel de poliácridamida, cuyo resultado fue positivo para el primer gemelo y positivo débil o banda débil para el segundo.

Con estos datos y la realización de una nueva ecografía en la semana 20, donde el estudio del feto aparentemente normal no condujo a ningún hallazgo patológico, se informó a los padres de la limitación diagnóstica de estas técnicas y se les planteó dos opciones de actuación: la posibilidad de solicitar la interrupción voluntaria del embarazo, o bien proseguir con la gestación sabiendo que ecográficamente el segundo feto era en apariencia normal, sin que hubiera posibilidad diagnóstica para el caso. Los padres decidieron no interrumpir la gestación.

La gestación siguió control ambulatorio en las consultas externas de obstetricia de nuestro hospital,

con seguimiento ecográfico mensual normal. En todo momento se mantuvo un volumen de líquido amniótico normal para ambos fetos hasta la semana 32 de gestación, sin que se observara en ningún momento polihidramnios. Los parámetros biométricos del gemelo estructuralmente normal se encontraban entre los percentiles 10 y 25 para esas semanas de gestación. La paciente fue citada para una nueva ecografía en la semana 34, en la que el segundo gemelo presentó parámetros biométricos en el percentil 10, con un índice de líquido amniótico normal y un estudio Doppler de la arteria umbilical normal. Los parámetros biométricos del gemelo anencéfalo estaban por debajo del percentil 10.

En un nuevo estudio ecográfico realizado, en la semana 36 de gestación se evidenciaron parámetros biométricos menores al percentil 10 en el segundo gemelo, por lo que se indicó el ingreso de la paciente para completar el estudio por un posible retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Durante éste, la monitorización no estresante diaria de ambos fetos fue normal, con una nueva ecografía que informó de un índice de líquido amniótico normal, una placenta posterior de grado 3 de Granum, una biometría de ambos gemelos menor a percentil 10 y un estudio Doppler de arteria normal. La paciente fue programada para cesárea electiva en la semana 37 por gestación gemelar monocorial biamniótica, RCIU del gemelo normal y primer gemelo anencéfalo.

En la cesárea se obtuvo un primer gemelo varón, de 2.100 g de peso, anencéfalo, que falleció a las 2 h posparto, y un segundo gemelo varón, de 2.400 g, con test de Apgar 9/10, pH arterial de cordón umbilical de 7,28 y pH de vena 7,31, que no precisó el ingreso en la unidad de cuidados neonatales y fue dado de alta al tercer día posparto, previa ecografía cerebral y medular, que resultaron normales.

DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal en gestaciones con un feto anencéfalo u otros DTN abiertos se basa fundamentalmente en un estudio ecográfico exhaustivo, que se puede complementar con una valoración de la alfafetoproteína y acetilcolinesterasa en el líquido amniótico. A diferencia de las gestaciones con un feto único, el diagnóstico prenatal en gestaciones ge-

melares biamnióticas y gestaciones múltiples plantea un problema metodológico ante el hallazgo de un DTN abierto en uno de los fetos.

Partiendo del conocimiento de la capacidad de difusión a través de la membrana amniótica de la alfafetoproteína, ante una gestación gemelar con uno de los fetos con anencefalia y el otro ecográficamente normal se podría proponer, para agotar las posibilidades diagnósticas de afección del feto normal, la determinación en el líquido amniótico de acetilcolinesterasa, enzima con un peso molecular elevado de la que no sería previsible que atravesara la membrana amniótica¹.

Nuestro caso plantea un dilema diagnóstico, ante el hallazgo de una gestación monocorial biamniótica en la que ambos cariotipos eran normales y ecográficamente un feto presentaba una estructura normal y el otro un DTN (anencefalia). La elevación de la alfafetoproteína en ambos líquidos amnióticos era previsible, mientras que no lo era el aumento de la acetilcolinesterasa por tratarse de una molécula de mayor peso molecular^{1,10,11}. Esto se podría explicar por un DTN u otra enfermedad no detectada ecográficamente en el gemelo en apariencia normal o por el paso de la enzima a través de la membrana amniótica.

Tras la consulta bibliográfica realizada^{1,2,9} hemos encontrado casos en los que tanto el aumento de la alfafetoproteína como de la acetilcolinesterasa se producían en ambos sacos amnióticos, pero sólo uno de los fetos presentaba, tras un estudio anatomopatológico en caso de interrupción voluntaria del embarazo o estudio posnatal si se decidió seguir con la gestación, la anomalía responsable de esa elevación.

Este aumento de acetilcolinesterasa en el líquido amniótico del feto normal se explicó por su posibilidad de paso a través de la membrana amniótica desde el líquido amniótico del feto afectado^{1,10,11}, al igual que ocurre con la alfafetoproteína.

Ante esta posibilidad de elevación de la alfafetoproteína y/o la acetilcolinesterasa en el líquido amniótico en gestaciones gemelares o múltiples con un feto afectado de DTN abierto, la valoración ecográfica fetal es una técnica complementaria útil en el estudio de estos casos, pero no proporciona la fiabilidad diagnóstica suficiente para informar a la gestante de ausencia de DTN abierto en el feto aparentemente normal.

En recientes estudios multicéntricos retrospectivos se ha observado que la sensibilidad de los ultrasonidos para la detección de DTN abierto, como la espina bífida antes de la semana 20 de gestación, basándose únicamente en la valoración de signos craneales que se asocian con frecuencia a presencia de esta alteración (signo del "cráneo en limón" o de la "banana"), podría ser de hasta el 85%^{12,13}. Otros

estudios^{12,14} prospectivos han sugerido que la anencefalia es un DTN abierto que puede ser adecuadamente diagnosticado, hasta en el 100% de los casos¹⁴, en un estudio ecográfico de rutina entre las semanas 10 y 14 de gestación, que tenga en cuenta en su análisis la valoración de esta posible malformación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selbing A, Larsson L. Acetylcholinesterase activity in amniotic fluid of normal and anencephalic fetus in diamniotic twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:93-4.
2. Entezami M, Runkel S, Sarioglu N, Hese S, Weitzel K. Diagnostic dilemma with elevated level of α -fetoprotein in an undiagnosed twin pregnancy with a small discordant holoacardius acephalus. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:466-8.
3. Carrera JM, Alegre M, Navarrete L, Sabater J, Salvador C. Diagnóstico prenatal. 3ª ed. Barcelona: Salvat editores, 1987; p. 156-68.
4. Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972;2:197-9.
5. Smith AD, Wald NJ, Cuckle HS, Stirrat GM, Bobrow M, Lagercrantz H. Amniotic-fluid acetylcholinesterase as a possible diagnostic test for neural tube defects in early pregnancy. *Lancet* 1979;1:685-8.
6. Loft AG. Determination of amniotic fluid acetylcholinesterase activity in the antenatal diagnosis of fetal malformations: the first ten years. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:893-911.
7. Wald NJ, Cuckle H, Nanchahal K. Amniotic fluid acetylcholinesterase measurement in the prenatal diagnosis of open neural tube defects. Second report of the collaborative acetylcholinesterase study. *Prenat Diagn* 1989;9:813-29.
8. Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA. *Prenatal diagnosis and screening* (3rd ed). Burgh: Churchill Livingstone, 1992; p. 159-68.
9. Pijpers L, Jahoda MG, Vosters RPL, Niermeijer MF, Sachs ES. Genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:323-6.
10. Jonson VP, Vidgoff J, Wilson N, Madison D. Alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase in twins discordant for neural tube defect. *Prenat Diagn* 1989;9:831-7.
11. Holbrook RH Jr, Krovoza AM, Schelley S, Ferguson JE. Biamniotic elevated alpha-fetoprotein and positive acetylcholinesterase in twins, one with anencephaly. *Prenat Diagn* 1987;7:653-5.
12. Carrera JM, Alegre M, Torrents M. La ultrasonografía en el diagnóstico prenatal. En: Diagnóstico prenatal. Genética. Ecografía. Bioquímica. Medicina fetal. Barcelona: Editorial Salvat 1987; p. 235-73.
13. Sebire N, Noble P, Torpe-Beeston J. Presence of "lemon" sign in fetuses with spina bifida at the 10-14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:403.
14. Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJ. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:14.