

Síndrome hidroletalus: tres casos y su diagnóstico diferencial

Cecilia Mellado S.¹; Julio Nazer H.²; Rosemarie Bentjerodt R.³;
Silvia Castillo T.⁴; Patricia Sanz C.⁴

Resumen

Se describen tres casos de síndrome de hidroletalus, dos en hermanos. El trastorno fue descrito inicialmente en finlandeses y ha sido reseñado pocas veces en personas de otros orígenes. La anomalía es letal y se caracteriza por polihidroamnios severo, hidrocefalia, polidactilia y fisura labial y palatina, entre otros defectos. El diagnóstico es clínico. Se debe diferenciar de otros síndromes de la línea media como el orofaciadigital (IV y VI), Smith Lemli Opitz, Pallister Hall, Meckel, trisomía 13 y pseudotrisomía 13. Se hereda en forma autosómica recesiva por lo que su identificación es muy importante para los efectos del consejo genético.

Palabras clave: anomalías múltiples, hidroletalus, orofaciadigitales.

Hydrolethalus syndrome

Three patients with hydrolethalus syndrome, the first reported in our country, two of them in siblings, are described. The syndrome was first described in Finland. Only a few cases of other ethnic origin have been reported. This lethal disorder is characterized by polyhydramnios, hydrocephalus, polydactyly, and cleft lip and palate as the principal symptoms. Diagnosis is clinical. Differential diagnosis includes other midline malformation syndromes such as Palister Hall, oral facial digital (IV and VI), Smith Lemli Opitz, Meckel, trisomy 13, and pseudotrisomy 13. Because of the autosomal recessive inheritance pattern of this syndrome its proper recognition is very important for appropriate genetic counselling.

Key words: abnormalities, multiple, hydrolethalus syndrome, orofaciadigital.

El síndrome hidroletalus fue descrito por primera vez en 1981 por Salonen y Herva en Finlandia, durante el curso de un estudio del síndrome de Meckel. Este trastorno es raro, la mayoría de los casos comunicados es de origen finlandés. Muy pocos son de otro origen étnico. La incidencia para Finlandia ha sido estimada en al menos 1 en 20 000¹⁻³. Se hereda en forma

autosómica recesiva, y hasta ahora no se conoce su base molecular³.

La afección es letal y se caracteriza principalmente por polihidroamnios, hidrocefalia y otras malformaciones del sistema nervioso central, micrognatia, fisura labiopalatina, polidactilia postaxial en las extremidades superiores y preaxial en las inferiores. El embarazo evoluciona con polihidroamnios severo; el parto es frecuentemente antes de término. La mayoría de los casos reportados han sido descritos de abortos o mortinatos, otros fallecen durante el parto. Los nacidos vivos tienen una sobrevivida muy corta, generalmente alrededor de dos días de vida, aunque algunos han vivido más de 5 meses¹⁻⁶. El diagnóstico es clínico, y es posible identificarlo antes del nacimiento mediante

1. Becada (Programa de especialización en Genética Clínica). Servicio de Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile.

2. Unidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

3. Instituto de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

4. Servicio de Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile.

ultrasonografía, en la que se registra hidrocefalia a contar de las 15 semanas y polihidroamnios desde las 18 semanas de gestación^{1, 4, 5, 7}. El diagnóstico diferencial es difícil y debe realizarse con los síndromes orofaciocigital (IV y VI), Smith Lemli Opitz, Pallister Hall, Meckel, trisomía 13 y pseudotrisomía 13⁷⁻¹⁶.

A continuación se describen tres casos del síndrome, en dos de los cuales se trata de hermanos.

Casos clínicos

1. Recién nacido de sexo masculino, primer hijo vivo de matrimonio sano. Padre de 27 años. Madre 19 años. No consanguíneos. Dos abortos espontáneos previos a las 8 y 10 semanas de gestación respectivamente. Embarazo controlado desde las 12 semanas; a las 31 semanas se pesquió -por ultrasonografía- polihidroamnios, hidrocefalia, comunicación interventricular, acortamiento de tibia y peroné, disyunción tibio-tarsiana bilateral y se sospechó fisura labiopalatina medial. Nació por parto espontáneo, vaginal, a las 39 semanas de gestación. Pesó 2 550 g, su talla fue de 46 cm, circunferencia craneana 34 cm. Apgar 1, 6 y 6 en uno, cinco y 10 min después de nacer respectivamente. Al examinarlo (figura) mostraba turricefalia; blefarofimosis, microftalmia; fisura labiopalatina izquierda, encías irregulares, microglosia, micrognatia severa; estenosis laríngea; orejas bajas y rotadas posteriormente; cuello largo y ancho de piel redundante; aréolas mamarias hipoplásicas y separadas; signos de cardiopatía congénita no cianótica; clinodactilia bilateral con pliegue de flexión único a izquierda en los meñiques; criptorquidia e hipoplasia escrotal, penis cordee, hipospadia; foseta pilonidal baja, hipoplasia glútea, ano anterior; luxación de rodilla derecha, extremidades inferiores con polidactilia preaxial bilateral, primer orjejo duplicado unidos por sindactilia membranosa, pie cavo-varo bilateral (figura). Ultrasonografía abdominal: hidroureteronefrosis derecha severa. Ultrasonografía cerebral: dilatación de los ventrículos laterales, especialmente de los cuernos temporales, trigono y occipitales, cuarto ventrículo con una cavidad amplia en la fosa posterior, malformación de Dandy Walker, probable agenesia de cuerpo calloso y de cerebelo, anomalía de desarrollo de los globos oculares, visualizándose dos formaciones quísticas en relación a los nervios ópticos. Cariotipo 46, XY en sangre periférica con método convencional en 20 mitosis. Evolucionó con dificultad respiratoria alta debido a la estenosis laríngea y glosoposis, por lo que se indicó traqueostomía y respiración asistida por algunos días. Se alimentaba por sonda nasogástrica. Sufrió crisis de cianosis y bradicardia por apnea en varias oportunidades. Falleció a los 48 días de vida y sus padres rehusaron la autopsia.

2. Recién nacido varón. Quinto embarazo. Los mismos padres que el caso 1. Antecedente de aborto espontáneo a las 8 semanas del cuarto embarazo. En la ultrasonografía a las 31 semanas de gestación, se describieron: una imagen econegativa en el cráneo, que ocupaba 50% del hemisferio

izquierdo, comunicada con los ventrículos lateral izquierdo, tercero y lateral derecho (este último y la fosa posterior estaban dilatados); hidronefrosis; pie equino varo bilateral y polihidroamnios. Nació por cesárea, a las 40 semanas, peso de 2 710 g, talla 46,5 cm, perímetro craneano 36 cm, apgar 1 y 6, en los min uno y cinco respectivamente. Al examinarlo había plagiocefalia; microftalmia bilateral, microcórnea simétrica, opacidad corneal bilateral, rojo pupilar ausente, blefarofimosis; puente nasal alto, diástasis de los huesos propios de la nariz; orejas bajas y posteriores; micrognatia extrema, fisura palatina posterior, encías anchas e irregulares con mamelones de aspecto quístico, lengua de aspecto bifido, frenillo sublingual corto, labio superior corto, filtrum esbozado; falo pequeño, hipospadia; foseta pilonidal; ano anterior; hipoplasia glútea; polidactilia preaxial en las extremidades inferiores (seis orjejos en el pie izquierdo y siete en el derecho), duplicación del orjejo mayor y pie cavo aducto bilateral. Ultrasonografía abdominal: hidroureteronefrosis derecha severa. Ultrasonografía cerebral: acentuada dilatación de los ventrículos laterales, especialmente de los cuernos temporales, trigono y occipitales; cuarto ventrículo de cavidad amplia en la fosa posterior y ausencia de cerebelo. Radiografía de extremidades: acortamiento leve de tibias y radios. Cariotipo



Figura: Caso 1: fisura labiopalatina, micrognatia, orejas bajas y rotadas hacia atrás, traqueostomía, luxación de rodilla derecha, polidactilia preaxial de extremidades inferiores, primer orjejo duplicado.

46, XY en sangre periférica en 30 mitosis. Evolucionó con apneas breves, alimentándose por sonda nasogástrica. Al noveno día sufrió dificultad respiratoria, aumentó la frecuencia de apnea y su duración. Falleció al décimo día de vida. No se autorizó la autopsia.

3. Feto de sexo masculino, producto del segundo embarazo de una pareja sana, no consanguínea, ambos de 27 años; sin antecedentes de consumo de tabaco, alcohol o drogas. Primer hijo sano. Gestación controlada desde las 12 semanas. A las 13 semanas se pesquisó hidrocefalia mediante ultrasonografía. El embarazo terminó a las 17 semanas en aborto espontáneo. El feto exhibía múltiples malformaciones. En la autopsia se describió un feto de sexo masculino, de 17 semanas de edad gestacional, pesaba 260 g, media 25 cm de longitud y 18,5 cm de circunferencia craneana. Hidrocefalia comunicante, acentuada dilatación ventricular bilateral, atrofia del parénquima cerebral, agenesia de estructuras comisurales, bléfarofimosis, nariz fisurada, fisura labiopalatina central, pabellones auriculares bajos, ductus arterioso y foramen oval permeables, testículos en la cavidad pélvica, hipoplasia suprarrenal bilateral, hematoma subcapsular hepático, genitales externos masculinos inmaduros, polidactilia postaxial de las extremidades superiores, con seis dedos en la derecha, siete en la izquierda, y polidactilia del pie izquierdo. Cariotipo 46, XY en 56 mitosis analizadas con bandejo G a partir de cultivo de fibroblastos de piel y de tendón de Aquiles.

Comentario

El síndrome hidroletalus es una condición letal de diagnóstico clínico. Se caracteriza principalmente por polihidroamnios, hidrocefalia, fisura labiopalatina y polidactilia. Generalmente el parto es pretérmino. La mayoría de los casos son mortinatos y los recién nacidos vivos sobreviven sólo pocas horas o días.

En todos los pacientes descritos, las malformaciones del sistema nervioso central son severas, siendo la más constante la hidrocefalia. También se ha reportado ausencia de estructuras de la línea media, del cuerpo calloso, del septum pellucidum, de la hipófisis, bulbo y tracto olfatorio, un defecto dorsal al agujero magno (que junto con este, se asemeja a la cerradura de una llave), cerebro de menor tamaño^{1,5}, y en algunos casos malformación de Dandy Walker^{7,17,18}.

De las anomalías faciales son características la mandíbula pequeña —casi rudimentaria—, las orejas bajas, rotadas y malformadas, los ojos profundos o separados, a veces hay microftalmia. La nariz puede estar pobremente formada, ser plana, ancha o bifida. Puede haber fisura labiopalatina —central o no— y del labio superior

o el inferior. A veces la lengua es malformada, pequeña o falta^{1,5,10}.

En las extremidades se han descrito polidactilia postaxial en manos y pies y preaxial en los pies, anomalías en la posición y movimientos de rodillas, tobillos y muñecas, pie bot, y en algunos casos acortamiento de brazos y piernas^{1,5,17,18}.

En el aparato cardiovascular se han encontrado defectos septales ventriculares y auriculares, canal auriculoventricular, alteraciones de las válvulas mitral y tricuspídea, doble arco aórtico, e hipoplasia del corazón izquierdo^{1,2,4,5}. En el aparato respiratorio se registran malformaciones de la laringe, tráquea y bronquios, como hipoplasia, estenosis o atresia, y a veces dilatación. En algunos casos se han encontrado alteraciones de la lobulación pulmonar^{1,2,4,5}. En el abdomen se describen hidronefrosis —sin displasia quística o alteración de la estructura renal—, hipoplasia de las glándulas suprarrenales, que generalmente coincide con ausencia de hipófisis. En unos pocos casos se han reportado malrotación intestinal y tejido esplénico accesorio^{1,2,4,5}.

En los genitales puede haber criptorquidia, hipospadia y útero duplicado^{1,2,4,5}. Ocasionalmente puede existir agenesia del diafragma, onfalocelo, agenesia de la lengua y sindactilia^{1,2}.

Los casos que motivan este informe tienen características clínicas del síndrome hidroletalus (tabla)².

El síndrome se hereda por un mecanismo autosómico recesivo. Los casos 1 y 2 son compatibles con este modo de herencia, pues se trata de dos hermanos con casi las mismas malformaciones y antecedentes de tres abortos espontáneos, cuyos productos bien podrían también haber estado afectados. Se ha planteado que el trastorno pudiese corresponder a una alteración del desarrollo de la línea media, por la ausencia de estructuras cerebrales de esta zona, las alteraciones craneofaciales y las anomalías cardíacas, respiratorias y genitales que presentan los pacientes. Debido a esto el diagnóstico diferencial es muy complejo, porque se sobrepone fenotípicamente con otros síndromes que afectan a este campo de desarrollo, y comprende los síndromes orofaciocdigital (IV y VI), Smith Lemli Opitz, Pallister Hall, Meckel, trisomía 13, y pseudotrisomía 13. Pryde⁷ y otros han resumido las características más importantes de estos

Tabla

Características principales del síndrome hidroretalal comparadas con los casos clínicos reportados en este artículo

	Salonen*	Pacientes		
	%	1	2	3
Polihidroamnios	91	+	+	+
Edad gestacional < 38 sem	78	-	-	+
Mortinato	73	-	-	+
Hidrocefalia	85	+	+	+
Defecto occipital	75	?	?	-
Micrognatia	100	+	+	+
Fisura palatina/labio	52	+	+	+
Nariz anormal	89	-	+	+
Microftalmia, enoftalmia	87	+	+	+
Orejas anormales, bajas	64	+	+	+
Alteración tráquea/laringe	58	+	-	-
Lobulación pulmonar anormal	62	-	-	-
Cardiopatía	46	+	-	-
Anomalías urinarias	16	+	+	-
Anomalías genitales	52	+	+	-
Polidactilia	78	+	+	+
Manos	52	-	-	+
Pies	65	+	+	+
Pie bot	48	+	+	-
Extremidades cortas	20	-	+	-
Onfalocele	Ocasional	-	-	-

* Porcentajes en 56 pacientes de la literatura. Modificado de Salonen R, Herva R: Hydrolethalus syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 756-759².

síndromes y los compara con el síndrome hidroretalal¹⁻¹⁶.

Es importante tener presente este síndrome, ya que su diagnóstico es muy valioso para decidir la conducta terapéutica obstétrica y neonatológica, especialmente desde el punto de vista del consejo genético, ya que el riesgo de recurrencia es de 25% para cada embarazo, de lo que se debe informar a los padres para que puedan decidir correctamente con respecto de su futuro reproductivo.

Referencias

1. Salonen R, Herva R, Norio R: The hydrolethalus syndrome: delineation of a "new", lethal malformation syndrome based on 28 patients. *Clin Genet* 1981; 19: 321-330.
2. Salonen R, Herva R: Hydrolethalus syndrome. *J Med Genet* 1990; 27: 756-759.
3. McKusick V: Hydrolethalus syndrome (236680). In: *Mendelian Inheritance in Man*. CD-ROM Edition, 1996. The Johns Hopkins University. Cedars-Sinai Medical Center/UCLA.
4. Jones K: Hydrolethalus syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders 1997: 191-192.
5. Herva R, Salonen R: Hydrolethalus syndrome. In: *Birth Defects Encyclopedia*. Dover: Blackwell Scientific Publications 1990:888-889.
6. Aughton D, and Cassidy S: Hydrolethalus syndrome: Report of an apparent mild case, literature review, and differential diagnosis. *Am J Med Genet* 1987; 27: 935-942.
7. Pryde P, Qureshi F, Hallak M, Kupsky W, Johnson M, and Evans M: Two consecutive hydrolethalus syndrome-affected pregnancies in a nonconsanguineous black couple: discussion of problems in prenatal differential diagnosis of midline malformation syndromes. *Am J Med Genet* 1993; 46: 537-541.
8. McKusick V: Oralfacialdigital IV (258860). In: *Mendelian Inheritance in Man*. CD-ROM Edition, 1996. The Johns Hopkins University. Cedars-Sinai Medical Center/UCLA.
9. McKusick V: Varadi-Papp syndrome (oralfacialdigital VI) (277170). In: *Mendelian Inheritance in Man*. CD-ROM Edition, 1996. The Johns Hopkins University. Cedars-Sinai Medical Center/UCLA.
10. McKusick V: Smith Lemli Opitz syndrome (270400). In: *Mendelian Inheritance in Man*. CD-ROM Edition, 1996. The Johns Hopkins University. Cedars-Sinai Medical Center/UCLA.

11. Jones K: Pallister Hall syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1997: 186-187.
12. Jones K: Meckel syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders 1997: 184-185.
13. McKusick V: Meckel syndrome (249000). In: *Mendelian Inheritance in Man*. CD-ROM Edition, 1996. The Johns Hopkins University. Cedars-Sinai Medical Center/UCLA.
14. Jones K: Trisomy 13 syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders 1997: 18-23.
15. Verloes A, Aymé S, Gambarelli D, et al: Holo-prosencephaly-polydactyly (pseudotrismy 13) syndrome: a syndrome with features of hydrolethalus and Smith-Lemli-Opitz syndromes. A collaborative multicentre study. *J Med Genet* 1991; 28: 297-303.
16. McKusick V: Pseudotrismy 13 syndrome (264480). In *Mendelian Inheritance in Man*. CD-ROM Edition, 1996. The Johns Hopkins University. Cedars-Sinai Medical Center/UCLA.
17. Morava E, Adamovich K and Czeizel A: Dandy-Walker malformation and polydactyly: a possible expression of hydrolethalus syndrome. *Clin Genet* 1996; 49: 211-215.
18. Anyane-Yeboah K, Collins M, Kupski W, Maidman J, Malin J, and Yeh M: Hydrolethalus (Salonen-Hervia-Norio) syndrome: Further Clinicopathological Delineation. *Am J Med Genet* 1987; 26: 899-907.