

GEMELOS DICIGÓTICOS CONCORDANTES PARA MIELOMENINGOCELE – REPORTE DE UN CASO

LUCIANE VIEIRA^{1,2}, VANESSA PETERSEN², FERNANDA ALTMANN², JULIANA CHINELATO², BIBIANA DE BORBA TELLES², RODRIGO BATISTI²

RESUMEN

Los defectos del cierre del tubo neural son el segundo defecto congénito más común, con una incidencia de 1: 1000 nacidos vivos. Nuestro objetivo fue describir gemelos dicigóticos concordantes para mielomeningocele, asociación considerada rara.

PALABRAS CLAVE: DEFECTOS DEL TUBO NEURAL, MENINGOMIELOCELE, DIAGNÓSTICO PRENATAL, GEMELOS, GEMELOS DICIGÓTICOS.

INTRODUCCIÓN

Los embarazos múltiples se han vuelto más frecuentes en las últimas tres décadas, debido al mayor uso de la tecnología de reproducción asistida y la ocurrencia de embarazos a una edad más avanzada ¹.

Los embarazos gemelares se pueden dividir y clasificar según su cigosidad y corionicidad. La cigosidad se refiere al tipo de concepción. Si los gemelos provienen de la fertilización de dos espermatozoides y dos óvulos, se les llama gemelos dicigóticos o fraternos. Los gemelos monocigóticos o idénticos se ven cuando hay fecundación de un espermatozoide y un óvulo, con la formación de un cigoto, que luego se somete a escisión, formando gemelos. En la concepción espontánea, los gemelos dicigóticos son más comunes que los gemelos monocigóticos, en una proporción de 7: 3 ².

La corionicidad se refiere al tipo de placentación. En el embarazo dicigótico, cada feto tiene su propio corion y amnios, es decir, es una gestación de gemelos diamnióticos y dicoriónicos. En el embarazo monocigótico, la corionicidad y la amniocidad están determinadas por el momento de la escisión. Después de que ocurre la fertilización de un óvulo por un espermatozoide, se forma un cigoto. Cuando hay un clivaje temprano, antes de la formación del blastocisto, es decir, antes del 4^o día después de la fecundación, el resultado son dos blastocistos, con formación de dos placentas, dos amnios y dos fetos (embarazo gemelar diamniótico y dicoriónico). Dado que el corion se forma antes que el amnios, si hay dos coriones, debe haber dos amnios. En caso de escisión del cigoto entre el cuarto y el octavo día después de la fecundación, el blastocisto ya se ha formado y, por lo tanto, solo hay una placenta y dos amnios (gemelos mono-

coriónicos y diamnióticos). Si la escisión ocurre al octavo día después de la fecundación, después de la formación del corion y el amnios, lo que se divide es el disco embrionario. Esto conduce al desarrollo de un embarazo gemelar monoamniótico y monocoriónico. Si esta separación del disco embrionario es incompleta, al 13er día de gestación se produce la formación de mellizos siameses (hermanamiento imperfecto) ².

La incidencia de malformaciones congénitas aumenta considerablemente en embarazos múltiples en comparación con embarazos únicos. Los gemelos monocigóticos tienen más defectos estructurales que los gemelos dicigóticos y los únicos. Entre todas las anomalías, las que afectan al sistema nervioso central se consideran las más comunes. Entre ellas se encuentran los defectos de cierre del tubo neural (DCTN), como el mielomeningocele ³.

Así, nuestro objetivo fue describir un caso raro de gemelos dicigóticos concordantes por mielomeningocele, cuyo diagnóstico se realizó en el período prenatal.

REPORTE DE UN CASO

La embarazada de 29 años fue remitida a atención prenatal de alto riesgo aproximadamente a las 20 semanas de embarazo debido a gemelos dicoriónicos y diamnióticos (con sexos coincidentes), hipotiroidismo materno, espina bífida y malformación de Arnold-Chiari tipo II en fetos. Ella negó haber usado suplementos de ácido fólico durante el embarazo. Hacía uso de 75mcg de levotiroxina al día para el hipotiroidismo. El embarazo anterior había evolucionado sin incidentes, con una recién nacida sana, nacida por cesárea. El marido de la paciente, de 32 años, estaba sano

1. Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV)

2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA

Genética Clínica - UFCSPA/ISCOMPA

Rua: Sarmento Leite, 245/403

Porto Alegre - RS - CEP:90.050-170

E-mail: rfmrosa@gmail.com

y no era consanguíneo. Había antecedentes familiares de defecto de cierre del tubo neural, en este caso una hermana del marido con mielomeningocele que falleció en el primer mes de vida.

El cribado ecográfico del primer trimestre fue normal. Las medidas de la translucidez de la nuca fueron de 1,5mm y 1,4mm, respectivamente. La ecografía realizada a las 22 semanas de gestación mostró, en ambos fetos, un signo de limón y un cerebelo aplanado (signo de banana), además de mielomeningocele lumbosacro. La ventriculomegalia se verificó inicialmente solo en el segundo gemelo (el diámetro del ventrículo lateral fue de 15 mm). Los pesos fetales estimados estaban en el percentil 50 (gemelo 1) y el percentil 25 (gemelo 2) (Figura 1). La ecocardiografía fetal de los gemelos fue normal y la resonancia magnética fetal confirmó los hallazgos observados en la ecografía (Figura 2).

Los niños, dos varones, nacieron por cesárea a las 38 semanas de embarazo. El primer gemelo nació con un peso de 3275g y el segundo gemelo con un peso de 2545g. Ambos tenían puntuaciones de Apgar de 9/9. Su evaluación clínica confirmó la presencia de hallazgos fetales. La evaluación patológica de las placentas también confirmó que el embarazo fue dicoriónico y diamniótico. Ambos bebés tenían el mismo tipo de sangre (A +). Sin embargo, eran físicamente diferentes. El examen complementario, mediante ecografía cerebral, demostró la presencia, en ambos recién nacidos, de un sistema ventricular dilatado. La corrección del mielomeningocele ocurrió en ambos niños el primer día después del nacimiento, y se indicó la colocación de una válvula peritoneal ventricular.

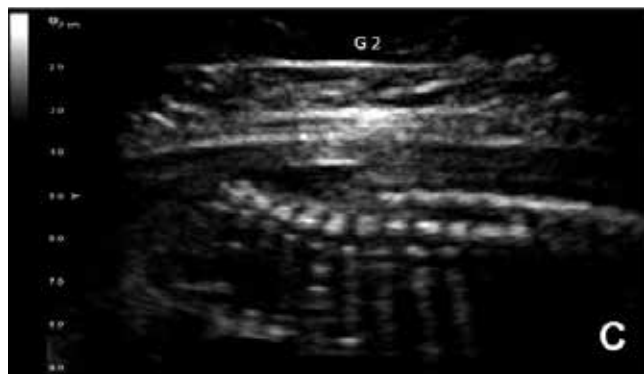


Figura 1. Ecografía fetal realizada a las 22 semanas de gestación que muestra el signo del limón en el cráneo (A) y mielomeningocele lumbosacro (B y C) presentado por ambos fetos (G1: Gemelar 1 y G2: Gemelar 2).

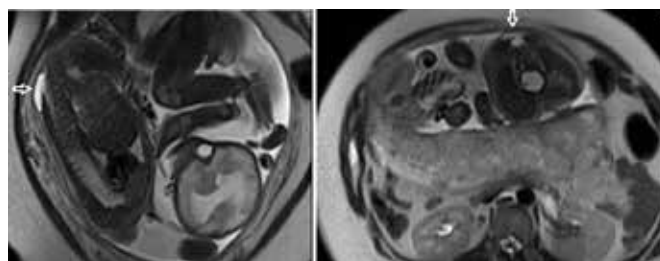


Figura 2. Resonancia magnética fetal que muestra mielomeningocele lumbosacro, visto a través de una vista sagital (imagen izquierda) y una vista transversal (derecha) (las flechas indican la ubicación de los mielomeningoceles).

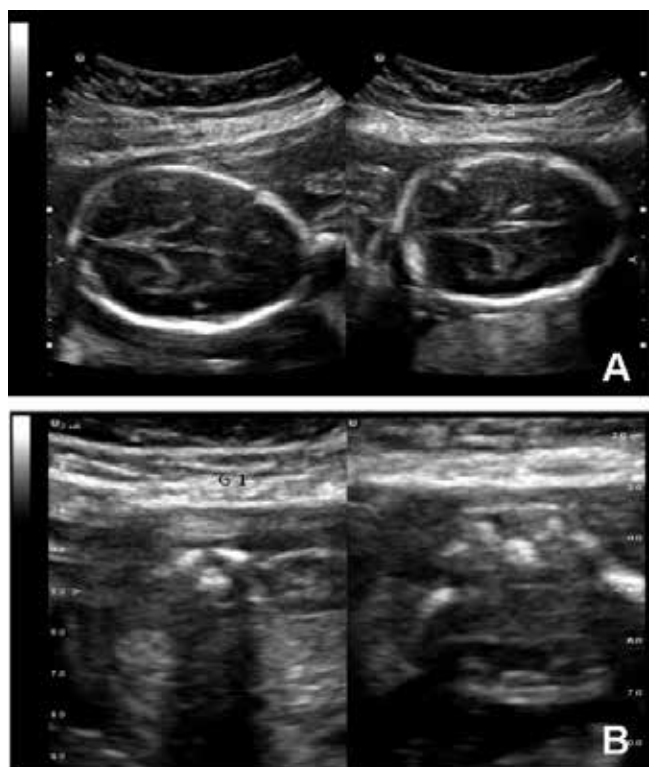


Figura 3. Aspecto posnatal de mielomeningoceles presentado por el gemelo 1 (G1) y el gemelo 2 (G2).

DISCUSIÓN

La descripción de gemelos dicigóticos concordantes para mielomeningocele, como se observa en nuestros pacientes,

se considera bastante rara. En nuestra revisión de la literatura, utilizando las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y LILACS, identificamos el reporte de solo tres casos.^{4,6}

En los exámenes ecográficos de embarazos gemelares, en caso de observación de diferentes sexos fetales, por definición los gemelos deben ser dicigóticos y, por lo tanto, dicoriónicos. Si los fetos son del mismo sexo, como en nuestro caso, la cigosidad, como la corionicidad, no se puede determinar con este criterio². Para confirmarlo en nuestra paciente, además de algunos hallazgos ecográficos, se observó una evaluación anatomopatológica de la placenta. después del nacimiento, lo que confirmó el hallazgo de embarazo dicoriónico.

Como se mencionó anteriormente, los niños de embarazos múltiples tienen un mayor riesgo de tener defectos de nacimiento. Los nacimientos de gemelos se han asociado con todos los tipos de defectos del tubo neural. Los estudios de gemelos, aunque generalmente se basan en bases de datos muy pequeñas, muestran tasas de concordancia de DCTN del 7.7% para gemelos monocigóticos y del 4% para gemelos dicigóticos. Por otro lado, otros estudios reportan tasas de concordancia de hasta el 40% para gemelos monocigóticos⁷.

Los defectos del cierre del tubo neural representan un grupo común de malformaciones congénitas del sistema nervioso central. Afectan a alrededor de 1 a 2 niños por cada 1000 nacimientos. Sin embargo, su incidencia se ha descrito como variable entre diferentes poblaciones. Los DCTN ocurren bien inicialmente durante el embarazo, entre la segunda y la sexta semana de gestación, y son causados por una falla parcial o completa del cierre del tubo neural durante la embriogénesis. La mayoría de los casos se presentan en forma de anencefalia o espina bífida⁸. En esta última se incluye el mielomeningocele, que es el tipo de defecto que se observa en nuestros pacientes.

La mayoría de los casos de DCTN no son sindrómicos, es decir, ocurren de forma aislada y tienen una etiología multifactorial⁸. En relación con los casos sindrómicos, las alteraciones descritas incluyen ciertas anomalías cromosómicas (especialmente trisomías de los cromosomas 13 y 18, y triploidía) y algunas enfermedades genéticas, como el síndrome de Meckel-Gruber. Los factores ambientales relacionados con un mayor riesgo de defectos del tubo neural incluyen la geografía, el nivel socioeconómico, la edad materna, la dieta materna, la diabetes mellitus, la obesidad materna e hipertermia y la exposición a medicamentos, especialmente medicamentos antiepilépticos como el ácido valproico⁹.

En nuestro caso, creemos que principalmente dos factores pueden haber corroborado la concordancia para mielomeningocele en ambos gemelos. El primero sería un antecedente familiar positivo de DCTN, que afecta a un familiar muy cercano (en este caso, el tío de los gemelos). Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en los hermanos de un niño con defectos del tubo neural es aproximadamente del 2 al 5%, lo que representa un aumento de más de 50 veces

en el riesgo sobre la población general¹⁰. El segundo factor sería la no suplementación de ácido fólico, especialmente en una familia con antecedentes de DCTN. Hoy en día se sabe que esto reduce el riesgo de aparición de defectos entre un 60 y un 70%. Curiosamente, la suplementación con harina se realiza de forma rutinaria en nuestro país. Sin embargo, a pesar de la aparente reducción en el número de casos de DCTN, esto no parece ser capaz de eliminar por completo su aparición. Algunos autores han notado que la fortificación de alimentos con ácido fólico en los Estados Unidos resultó en una reducción significativa en la aparición de espina bífida, pero no fue suficiente para abolir por completo los casos. Esto sugiere que otros factores, además de la deficiencia materna de ácido fólico, están involucrados en la etiología de la espina bífida⁹.

También existe una creciente evidencia de que el género del niño influye en el desarrollo de las DCTN. Existe un exceso de varones entre los pacientes afectados por lesiones espinales bajas⁸, como se observa en nuestros pacientes.

Tampoco se puede descartar totalmente la posibilidad de un embarazo monocigótico. Como se indicó anteriormente, en este, la corionicidad y la amniocidad están determinadas por el momento de ocurrencia de la escisión del cigoto. Cuando esto ocurre temprano, antes del 4º día después de la fecundación, el resultado es la formación de dos placentas, dos amnios y dos fetos², como se observa en nuestro caso. Por tanto, aunque improbable, incluso por la discrepancia física entre ambos bebés, no podemos descartar que el embarazo de nuestras pacientes pueda ser en realidad de tipo monocigótico, lo que ayudaría a explicar la concordancia de mielomeningoceles entre ellas, pues en estos casos el índice de concordancia de malformaciones es mayor.

Por tanto, la asociación observada entre nuestros pacientes se considera rara. Sin embargo, no podemos excluir la posibilidad de que los factores descritos anteriormente puedan haber contribuido a una mayor probabilidad de afectar a ambos fetos. Eventos relacionados con la propia gemelariad, así como otros factores genéticos intrínsecos desconocidos tampoco pueden ser descartados.

REFERENCIAS

1. Luke B, Martin JA. The rise in multiple births in the United States: who, what, when, where and why. *Clin Obst Gynecol* 2004;47: 118-133.
2. Mehta TS. Gestaçõ Multifetal. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW et al. *Tratado de ultrasonografía diagnóstica*. 4 ed. Vol. 2, Ed Elsevier; 2012.
3. Grether JK, Nelson KB, Cummins SK. Twinning and cerebral palsy: experience in four northern California counties, births 1983 through 1985. *Pediatrics* 1993;92: 854-858.
4. Das G, Aggarwal A, Faridi MM. Dizygotic twins with myelomeningocele. *Indian J Pediatr*. 2003;70: 265-267.
5. Ugwu RO, Eneh AU. Myelomeningocele in dizygotic twins. *Niger J Clin Pract*. 2009;12: 196-199.
6. Chen CP, Hwu YM, Chen CY, Su YN, Lin TH, Kuo YL, Chern SR, Wang W. Concordant myelomeningocele in dizygotic twins conceived by intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization, and embryo transfer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52: 611-612.
7. Deak KL, Dickerson ME, Linney E, Enterline DS, George TM, Melvin EC, Graham FL, Siegel DG, Hammock P, Mehlretter L, Bassuk AG, Kessler

- JA, Gilbert JR, Speer MC. Analysis of ALDH1A2, CYP26A1, CYP26B1, CRABP1, and CRABP2 in human neural tube defects suggests a possible association with alleles in ALDH1A2. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 868-875.
8. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(9): 724-731.
 9. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16: 6-15.
 10. Joo JG, Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Csaba A, Szigeti Z, Papp Z. Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn.* 2007; 27: 912-921.