



ANENCEFALIA EN UN FETO A TÉRMINO. REPORTE DE CASO

Autores: Pedro Rafael Casado Méndez¹, Zito Sambu², Rafael Salvador Santos Fonseca³, Carmen Elena Ferrer Magadan⁴, Taimy Rodríguez Castillo⁵.

¹ Medicina General Integral y Cirugía General, Departamento de Asistencia Médica, Hospital General Mariano Pérez Bali. Granma, Cuba. e-mail: rafaelmendezpinilla@gmail.com

² Medicina General Integral, Departamento de Cirugía General, Hospital Regional Bafata. Bafata, Guinea Bissau.

³ Medicina General Integral, Departamento de Cirugía General, Hospital Provincial Universitario Celia Sánchez Manduley. Granma, Cuba.

⁴ Medicina General Integral y Anatomía Patológica, Departamento de Histología, Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Granma, Cuba.

⁵ Pediatría, Departamento de Gastroenterología, Hospital Pediátrico Provincial Universitario Hermanos Cordoves. Granma, Cuba.

Resumen

Introducción: La anencefalia es un defecto letal que ocurre debido al cierre defectuoso del poro anterior del tubo neural.

Objetivo: Presentar un caso clínico poco frecuente en la práctica clínica caracterizado por ausencia de cráneo, estructuras cerebrales atróficas y orbitas prominentes.

Presentación del caso: Feto masculino, muerto, de 3301 gramos de peso, de aspecto grotesco con ausencia de huesos craneales, estructura facial alterada con órbitas y pabellones auriculares prominentes y paladar íntegro.

Conclusiones: La anencefalia es una malformación congénita susceptible de un diagnóstico bioquímico e imaginológico precoces. Esta malformación es de etología multifactorial aun no determinada pero íntimamente asociada a factores poligenéticos y déficit de folatos y sus vías metabólicas.



INTRODUCCIÓN.

Las anomalías congénitas abarcan un gran número de trastornos orgánicos aislados o múltiples, que afectan principalmente al sistema cardiovascular y nervioso central.^(1,2) Representan la segunda causa de muerte en menores de un año, con una prevalencia de 1.7x10 000 nacimientos; las del sistema nervioso central (SNC) constituyen un tercio de todas las malformaciones congénitas identificadas en el período perinatal.^(3,4)

Los defectos del tubo neural (DTN) o encéfalo-mielo-disfagia, son una serie de alteraciones que ocasionan, en el sujeto, la aparición de malformaciones externas o internas de diverso grado, que se acompañan de trastornos clínicos de diversa gravedad, de acuerdo con la intensidad y localización del defecto.^(1,5,6)

La anencefalia es la anomalía más frecuente entre los defectos de cierre del tubo neural e implica una falla del neuroporo anterior para cerrarse adecuadamente, entre los días 22 a 28 de gestación, que se caracteriza por la ausencia de cuero cabelludo, bóveda craneal y hemisferios cerebrales. Detrás del fallo en el cierre del neuroporo anterior el tejido encefálico se encuentra cubierto sólo por una delgada membrana, lo que lleva a que este quede expuesto al líquido amniótico, tras lo cual comenzaría la destrucción de las regiones no protegidas del encéfalo en contacto con este.^(4,7,8) El defecto también es conocido por otros nombres como acrania (ausencia de cráneo), acefalia (ausencia de cabeza), aprosencefalia con cráneo abierto, merocrania y meroanencefalia.⁽¹⁾ Cuando la ausencia del encéfalo es parcial, se conoce como meroanencefalia y holoanencefalia cuando la ausencia es completa.^(2,6,9)

La anencefalia se presenta en alrededor de 1 de cada 10 000 nacimientos.^(5,8) Otros autores reportan una incidencia del defecto congénito de 1: 1000 a 1: 20000.^(1,10) El número exacto no se conoce, porque en muchos casos de estos embarazos se presenta aborto espontáneo.⁽⁷⁾ Según las estadísticas, los fetos



que padecen de esta malformación, en su gran mayoría no llegan a nacer vivos y los que logran hacerlo mueren a las pocas horas.^(2,6)

Los defectos del cierre del tubo neural en su conjunto son un grupo de afecciones de etiología multifactorial, producto de la interacción de factores genéticos y ambientales. Los factores genéticos actúan en un sistema poligenético, en el que se tienen que considerar la heredabilidad, los riesgos de recurrencia así como la frecuencia de consanguinidad y las variaciones raciales. Como agentes etiológicos podemos mencionar los factores ambientales, como serían las infecciones virales, los agentes físicos como la hipertermia (fiebre), la deficiencia o alteraciones del metabolismo del ácido fólico, así como la exposición a diversas sustancias químicas.^(6,9,10)

Los valores elevados de alfa feto-proteína (AFP) tanto en suero materno ($> 2,0$ múltiplos de la mediana (MoM)) como en líquido amniótico, entre la semana 15 y 19 de gestación, se asocian a defectos de cierre del tubo neural.⁽²⁾

Actualmente los avances en genética molecular, los logros en el entendimiento de los mecanismos patogénicos que subyacen a la aparición de malformaciones congénitas y el aumento de la efectividad del diagnóstico prenatal han permitido un descenso en la frecuencia de aparición de la mayoría de las malformaciones congénitas. Debido a que la anencefalia constituye una condición rara y poco común es que se decide presentar el presente caso. Para su presentación se obtuvo el consentimiento informado y se cumplieron las normas bioéticas para la publicación.

PRESENTACIÓN DE CASO.

Hijo de madre residente en Guinea Bissau, procedencia rural, raza negra, 32 años de edad, con desnutrición proteica-energética importante y antecedentes obstétricos de 6 gestaciones, 3 partos (dos de ellos por cesárea) y 2 abortos espontáneos con embarazo, actual, de 39 semanas, aproximadamente, con control prenatal previo deficiente. El motivo de consulta fue pérdida de los movimientos fetales. Al consultar a la paciente no se le auscultó foco fetal. Al



examen del abdomen: altura uterina de 38 cm, circunferencia abdominal de 110 cm, dorso derecho, pelviano y dinámica uterina de 0/10. Al tacto vaginal se palpa un cuello alto, no borrado, engrosado, sin dilatación cervical y sin sangre.

Se constató una hemoglobina de 10.1 g/L, hematocrito de 0.33%, coagulograma con tiempo de sangramiento de 1 minuto, coágulo retráctil y un conteo de plaquetas de $238 \times 10^9/L$, glucemia en 91 mg/dL y grupo sanguíneo O positivo (O+). Al examen ultrasonográfico se informa abdomen grávido con feto único, dorso derecho, latidos cardíacos ausentes, longitud del fémur 79mm, y líquido amniótico normal, placenta posterior con maduración grado III sin signos de desprendimiento prematuro placentario, no se precisa polo cefálico fetal. En región cervical posterior se observa una imagen homogénea e hipoeocogénica que la ocupa, mide 70.1 mm x 39.2 mm. No se evidencian estructuras óseas craneales.

Se planteó el diagnóstico de un óbito fetal con posible feto anencéfalo. La paciente es ingresada y transferida al salón de operaciones para practicarle una cesárea de urgencia. El acto quirúrgico comenzó una vez administrada anestesia regional con lidocaína hiperbárica. La vía de acceso fue una incisión media con resección de la cicatriz anterior y al ingresar a la cavidad se constató un feto masculino, muerto, de 3301 gramos de peso, de aspecto grotesco con ausencia de huesos craneales, estructura facial alterada con órbitas y pabellones auriculares prominentes y paladar íntegro. (Figura 1, 2 y 3).



Figura 1. Extracción de feto único muerto con fascie grotesca, ausencia de estructuras craneales y órbitas prominentes.



Figura 2. Feto único muerto con presencia parcial de cuero cabelludo con pelo y pabellones auriculares prominentes.



Figura 3. Extracción de feto único muerto con presencia de una masa irregular a nivel cefálico totalmente expuesta.

DISCUSIÓN.

Las malformaciones del cierre del tubo neural son defectos que afectan a las estructuras del sistema músculoesquelético que dan protección al sistema nervioso central y que pueden ocurrir en forma aislada o formando parte de un síndrome de múltiples malformaciones congénitas.⁽⁶⁾ Estas anomalías constituyen un grupo de patologías caracterizadas por presentar manifestaciones clínicas diversas.⁽²⁾ La anencefalia se reconoce como un defecto en la fusión de varios sitios de cierre del tubo neural en el proceso de neurulación durante la embriogénesis.^(1,7)

Aunque los hemisferios cerebrales pueden desarrollarse bajo esta condición, cualquier tejido cerebral expuesto es posteriormente destruido. Esto produce una masa fibrótica y hemorrágica de neuronas y célula glial al igual que una corteza cerebral no funcional. Adicionalmente el tronco del encéfalo y el cerebelo son escatimados, pero a pesar de estas anomalías cerebrales tan severas la base del cráneo al igual que los huesos faciales presenta un desarrollo casi normal. El hueso frontal siempre está ausente y el tejido cerebral es anormal.^(2,5,6,8)

Una de las características distintivas de este paciente es ser del sexo masculino. Autores como Millán Vega y otros⁽⁷⁾ coinciden en que el trastorno afecta a los fetos femeninos en una proporción de 3-4:1 respecto a los fetos masculinos. La



literatura consultada coincide en afirmar que el 70% de los nacimientos anencéfalos pertenecen al sexo femenino.^(4,6,9)

Se desconocen las causas de la anencefalia. Autores como Millán Vega y otros⁽⁷⁾ refieren que en más del 95% de los casos, los defectos abiertos del tubo neural se producen en parejas sin antecedentes familiares de este tipo de defectos. Estas anomalías tienen su origen en una combinación de genes heredados de ambos padres que se suma a distintos factores ambientales. Debido a esto, se las considera rasgos hereditarios multifactoriales, es decir, "muchos factores", tanto genéticos como ambientales, contribuyen a su incidencia.^(1,8,10)

Investigaciones recientes incluyen dentro de las posibles causas ingestión de drogas anti-epilepsia durante el embarazo, agresión mecánica, contacto con pesticidas, factores ambientales, radiación, deficiencia en factores de transcripción involucrados en el cierre del tubo neural asociada a niveles bajos de ácido fólico y anomalías cromosomales del tipo aneuploidía o trisomías.^(2,3,6)

López y otros⁽¹²⁾ refiere en su estudio que actualmente hay mayor convicción acerca de diversos mecanismos patogénicos de los defectos del tubo neural que no incluyen el suplemento vitamínico (ácido fólico), incluyendo los transportadores de folato, los cuales pueden ser afectados por respuestas inmunológicas y anticuerpos maternos que se unen al receptor del folato y puede bloquear su captación celular desencadenando los defectos del tubo neural. Estos autores hacen referencia a otros estudios que soportan que el metabolismo alterado del folato, contribuye a un desarrollo anormal del sistema nervioso. Diversas investigaciones han encontrado asociaciones entre las mutaciones genéticas de la vía del ácido fólico y defectos del tubo neural, tal como ocurre con la tetrahidrofolato reductasa, el transportador de folato reducido y la metionina sintasa reductasa.

Salvo el estudio genético del paciente con anencefalia, el resto de las causas enunciadas no corresponden a una entidad plenamente identificada como factor



causal, y la etiología de la mayoría de casos de anencefalia permanece desconocida.^(2,6,11)

Ishida y otros⁽¹⁾ en un estudio sobre el panel de secuenciación dirigido a identificar variantes dañinas raras en múltiples genes en el defecto del tubo neural craneal, identificaron que estos defectos tienen un fuerte componente genético con una estimación de heredabilidad de hasta el 70% y a pesar de esto, la base molecular en humanos ha resultado difícil de resolver. Esto puede atribuirse al alto grado de heterogeneidad entre casos esporádicos no relacionados, penetrancia incompleta y escasez general de grandes individuos y familias con herencia mendeliana. Estos autores concluyen que los genes con asociación biológica al padecimiento de anencefalia se centran, específicamente, en el metabolismo del folato y las vías de la polaridad de células planas. En consecuencia los genes CELSR1 y PDGFRA son potenciales candidatos a ser asociados a los defectos de cierre del tubo neural.

Estudios científicos han demostrado que las embarazadas con dietas saludables ricas en espárragos, espinacas, legumbres secas y jugo de naranja presentan menos riesgo de tener fetos con defectos congénitos, incluidos problemas cerebrales y medulares.^(9,11)

Según Millán Vega y otros⁽⁷⁾ el tener un feto anencefálico aumenta el riesgo de tener otro hijo con anomalías congénitas del tubo neural. Gutiérrez Pérez y otros⁽⁴⁾ refieren que el riesgo de que se repita, esta malformación, es aproximadamente de un 4% y aumenta al 15% si la pareja ha tenido anteriormente hijos con malformaciones del sistema nervioso central.

Autores como Juárez y otros⁽⁶⁾ et al, Millán Vega y otros⁽⁷⁾ y López y otros⁽¹²⁾ coinciden en que es inusual encontrar a un niño llevado a término con esta condición (anencefalia) porque el defecto es incompatible con la vida y en su gran mayoría no llegan a nacer vivos (mortinatos) y los que logran hacerlo mueren a las pocas horas. La literatura médica indica que el 57% de los nacidos con vida fallecen dentro de las primeras 24 h, que sólo el 15% sobreviven tres



días, y que son excepcionales los casos que alcanzan una semana, sin medidas de sostén.^(2,5,8)

Bronberg y otros⁽¹⁰⁾ en una revisión de 85 casos de anencefalia ocurridas en una maternidad de Argentina encontró una incidencia de 1 por 1 586 partos, de 1 por 1 336 nacidos vivos. La edad materna promedio fue de 26 años; número de gestaciones promedio fue de 3.23. En el 33,11% se trató de primigestas, 15,85% los embarazos fueron prolongados. Se hizo diagnóstico anteparto en el 62,34 % de los casos; existió hidramnios en el 54,11 % de los casos, el 24,64 % de presentaciones anómalas; parto espontáneo en el 75,29% y cesáreas en el 11,76% de los casos; la duración promedio del trabajo de parto fue de 6,91 horas; el 55,29 % de los fetos nacieron muertos; el 54,76 % fue del sexo femenino y el 69,50 % peso menor de 2 501 gramos; el 45,85 % de los fetos tenían otras malformaciones.

Juárez y otros⁽⁶⁾ refiere que se ha demostrado que la administración de 0,4 mg de ácido fólico en el periodo comprendido entre las 4 y 8 semanas posteriores a la concepción reduce significativamente el desarrollo de los defectos del tubo neural. López y otros⁽¹²⁾ refieren la existencia de evidencias de que se puede disminuir el riesgo de aparición de defectos del tubo neural entre un 50 a 75% con dosis de entre 360 y 4.000 µg diarios de ácido fólico. Estudios como el de Salamanca y otros⁽¹³⁾ encuentran un valor promedio de ácido fólico sérico de 11,61 ng/ml (DE: ±6,05; mínimo: 0,3 ng/ml; máximo: 42 ng/ml; mediana: 11,1 ng/ml). El promedio de ácido fólico sérico en mujeres fue de 11,87 ng/ml (DE: ±6,09; mediana: 11,5). El promedio de ácido fólico sérico en hombres fue de 11,31 ng/ml (DE: ±6; mediana: 10,6). La literatura consultada coincide en que se considera deficiencia de ácido fólico a niveles séricos menores de 4 ng/mL, aunque no hay consensos mundiales sobre este valor.^(8,10,11)

Actualmente estas anomalías se pueden sospechar in útero por determinación de AFP y acetilcolinesterasa en el líquido amniótico y la sangre materna.⁽²⁾ El resultado persistente de altos niveles de AFP en el líquido amniótico y en la sangre materna nos debe hacer sospechar lesiones donde capilares fetales están



expuestos al líquido amniótico, como defectos del tubo neural. Con estas determinaciones, así como con la realización de ecosonografía de alta resolución, se puede establecer el diagnóstico prenatal.^(3,6,7)

Los diversos autores consultados coinciden en que el diagnóstico de anencefalia, se realiza mediante ecografía a partir de la 8-9 semana de gestación por la observación de la irregularidad del polo cefálico.^(2,8) En la 11 semana se hace evidente la falta de la cubierta ósea de la bóveda craneal, defecto conocido como imagen en batracio. Después del diagnóstico definitivo se debe llevar a cabo un análisis del caso en presencia de los padres y otorgar consejería sobre el pronóstico del producto de esta concepción, con énfasis en el hecho de ser incompatible con la vida.^(3,7)

Podemos concluir que la anencefalia es una malformación congénita susceptible de un diagnóstico bioquímico e imaginológico precoces. Esta malformación es de etología multifactorial aun no determinada pero íntimamente asociada a factores poligenéticos y déficit de folatos y sus vías metabólicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Shilpa K, Priya Ranganath, Sumathi S. Anencephaly: Incidence, Risk Factors and Biochemical Analysis of Mother. Int J Cur Res Rev. [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 8]; 10(11). Available from: http://www.ijcr.com/uploads/2497_pdf.pdf
2. Yanes Calderón M, Mesa Suárez M, Marrero Escobedo D. Defecto del tubo neural. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2017 [citado 2019 Oct 08]; 43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000100010&lng=es
3. Ferrer Montoya R, Sierra Rosales J, González Vázquez G. Anencefalia. Presentación de 1 caso. MULTIMED [Internet]. 2017 [citado 2019 Oct 8]; 19(1):152-160. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/97>



4. Gutiérrez Pérez ET, Guerra Rodríguez I, Meneses Foyo ÁL. Anencefalia, un hallazgo ultrasonográfico. Informe de caso. Acta Médica del Centro [Internet]. 2017 [citado 2019 Oct 8];11(3):75-80. Disponible en: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/305>
5. Romero Rojas N, Moscoso G, Rosas L, Vicuña M. Amniotic band syndrome: a report of 18 cases. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2019 [citado 2019 Oct 08] ; 65(1) : 69-76. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000100012&lng=es
6. Juárez A, Durán MA, González Atencio Y, Chávez L, Olvera J, Rivera AM et al. Exencefalia, malformación severa y mortal, diagnóstico prenatal y autopsia fetal. Clin Invest Gin Obst. [Internet]. 2014 [citado 2019 Oct 8]; 41(1):35-37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-pdf-S0210573X10001127>
7. Millán Vega M, López Guerra C, Samón Núñez M. Feto Anencefálico. Presentación de un caso y revisión de la entidad. MULTIMED [Internet]. 2017 [citado 2019 Oct 8]; 19(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/359>
8. Ishida M, Cullup T, Boustred C, et al. A targeted sequencing panel identifies rare damaging variants in multiple genes in the cranial neural tube defect, anencephaly. Clin Genet. [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 8]; 93: 870–879. Available from: <https://doi.org/10.1111/cge.13189>
9. Méndez AV, Centenaro Moraes JC, Calisto da Silva PM, Vera Licea AE. Deficiencia de ácido fólico como posible causa principal de anencefalia y malformaciones múltiples en un caso específico. Re Ci Sa UNITEPC [Internet]. 2017 [citado 8 de octubre de 2019];2(1):32-3. Disponible en: <https://investigacion.unitepc.edu.bo/revista/index.php/revista-unitepc/article/view/19>
10. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-



2006. Arch Argent Pediatr. [Internet]. 2009 [citado 2019 Oct 8]; 107(3): 203-11.
11. Kancherla, V, Wagh, K, Johnson, Q, Oakley, GP. A 2017 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. Birth Defects Research. [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 8]; 110: 1139–1147. Available from: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1366>
 12. López JM, Lobo B, Niño G. Anencefalia un tipo de defecto del tubo neural: Reporte de caso. Salud Soc Uptc. [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 8];2(1):48-52. Disponible en: https://revistas.uptc.edu.co/index.php/salud_sociedad/article/view/3979/3431
 13. Salamanca L, Ordóñez A, Cardozo C, Suárez Obando F. Valores séricos de ácido fólico en un grupo de pacientes mayores de 18 años de edad en un hospital de alta complejidad. Univ Med. [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 8];58(1).