

INIENCEFALIA Y ANOMALÍAS ASOCIADAS: ANÁLISIS EMBRIOPATOLÓGICO. REPORTE DE CASO.

Milagros Romero de Fasolino¹, María Luisa Hernández Rodríguez^{1*}, Cármine Fasolino², Alisandra Morales de Machín³, Clarisa Faria¹

¹Departamento de Ciencias Morfológicas, Cátedra de Histología y Embriología, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. ²Práctica Profesional Quirúrgica, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. ³Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

*Correspondencia: María Luisa Hernández. Dirección: Calle 65 con Av. 19. Núcleo de Salud. Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Maracaibo, Edo. Zulia. Teléfonos: 0261-7597275. Correo electrónico: mluisa1980@gmail.com; mluisa1980@cantv.net

Resumen

La iniencefalia es una anomalía poco frecuente del tubo neural que se presenta con la triada caracterizada por defecto del hueso occipital en la región del agujero magno, espina bífida e hiperlordosis cervical fija. Es generalmente letal, de origen multifactorial, y frecuentemente se acompaña de anomalías en otros órganos. Se reporta feto mortinato femenino de 28 semanas con diagnóstico de Iniencefalia y las anomalías asociadas encontradas fueron: dismorfias faciales, tórax asimétrico, hipoplasia pulmonar derecha, agenesia renal derecha, agenesia ovárica y mulleriana derecha, ano ectópico y arteria umbilical única. Cariotipo 46, XX. La Iniencefalia se origina en etapas muy tempranas del desarrollo. Para explicar las anomalías presentes en otros órganos, se propone como embriopatogénesis, un defecto de campo del desarrollo que afecta los derivados mesodérmicos de la línea media y selectivamente órganos ubicados en la misma región corporal.

Palabras clave: Iniencefalia, defectos del tubo neural, embriopatogénesis.

Abstract

Iniencephaly and associated anomalies: an embryo pathogenesis analysis. Case report.

Iniencephaly is an uncommonly neural tube defect characterized by imperfect formation of the occiput in the foramen magnum region, spina bifida and severe fixed cervical lordosis. Generally is lethal, multifactor in origin and frequently is associated with anomalies in others organs. We report a stillborn female fetus 28 weeks with diagnosis of iniencephaly and the associated anomalies found were: facial dysmorphism, asymmetric thorax, right pulmonary hypoplasia, agenesia of right kidney, agenesia ovarian and mullerian in the right side, ectopic anus and single umbilical artery. Karyotype 46, XX. Iniencephaly occurs very early during development. The embryologic pathogenesis of associated anomalies with iniencephaly could be related to a developmental field defect, with affectation of axial mesodermal structures and others mesodermal derivates in the same side.

Key words: iniencephaly, neural tube defects, embryologic pathogenesis

INTRODUCCIÓN.

La iniencefalia es una anomalía poco frecuente y severa del tubo neural, su incidencia varia entre 1 por 1000 y 1 por 100000 nacimientos (Jeanne-Pasquier et al. 2002) y en el 90% de los casos se presenta en el sexo femenino (Rousso et al. 2003). La primera descripción fue realizada por Saint-Hilare en 1836 (Balci et al. 2001) y Ballantine

describió su triada caracterizada por defecto del hueso occipital en la región del agujero magno, espina bífida e hiperlordosis cervical fija (Hayes 1922) que trae como consecuencia la retroflexión de la cabeza sobre la columna vertebral.

Frecuentemente se acompaña de anomalías cardiovasculares, urinarias, óseas, y gastrointestinales, entre otras (Phadke y Thakur

2002). El objetivo del presente trabajo es reportar un feto con diagnóstico de iniencefalia y analizar la embriopatogénesis de sus anomalías asociadas.

REPORTE DE CASO.

Feto femenino de 28 semanas de gestación, producto del embarazo de madre de 27 años de edad, padres aparentemente sanos, no consanguíneos, sin antecedentes de anomalías congénitas y enfermedades hereditarias, ni exposición a teratógenos durante el embarazo, así como, la falta de ingesta de ácido fólico preconcepcional. El ecograma obstétrico realizado a las 26 semanas de gestación evidenció feto vivo con hiperextensión fija de la cabeza, acortamiento de columna vertebral y deformidad en su tercio superior, concluyendo iniencefalia, meningocele y polihidramnios (Figs. 1 y 2). A las 28 semanas de gestación, se presenta trabajo de parto prematuro y nace feto muerto de sexo femenino.

El examen morfológico externo demostró feto de 23 cm de longitud (<P5), peso 640 gramos (<P10), circunferencia cefálica 20 cm (<P10), circunferencia torácica 22 cm (P50), circunferencia abdominal 22 cm (P5-P50). Microcefalia, cabeza en retroflexión fija, con la cara hacia arriba, frente estrecha, hendiduras palpebrales horizontalizadas, epicanto bilateral, puente nasal ancho y deprimido, filtrum bien dibujado, labios finos, micrognatia, paladar alto íntegro. Pabellones auriculares con implantación normal, dismórficos con hélix poco plegado, ausencia de antihélix, microtia, conductos auditivos externos permeables. La implantación posterior del cabello se extiende hasta el 1/3 superior del tórax (Fig. 3).

Cuello muy corto, asimetría torácica y evidente acortamiento de la longitud del tronco. Mielomeningocele torácico, que mide 3 x 2.7 cm y ocupa parte superior y tercio medio de la columna dorsal (Fig. 4). Miembros de aspecto y configuración normal, hipertriosis en los superiores. Abdomen globuloso. Genitales externos femeninos. Ano permeable y ectópico.

En el examen morfológico interno se observó encéfalo ubicado en fosa posterior, sin encefalocele (Fig. 5), agujero occipital amplio (Fig. 6), pulmón derecho hipoplásico (Fig. 7), agenesia renal, agenesia mülleriana y ovárica derecha, con presencia de hemiútero y trompa izquierda (Fig. 8).

El estudio radiológico demuestra hiperlordosis cervical, diferentes grados de fusión de vértebras cervicales, con ausencia de varios arcos vertebrales

cervicales y torácicos y algunas costillas fusionadas (Fig.9).

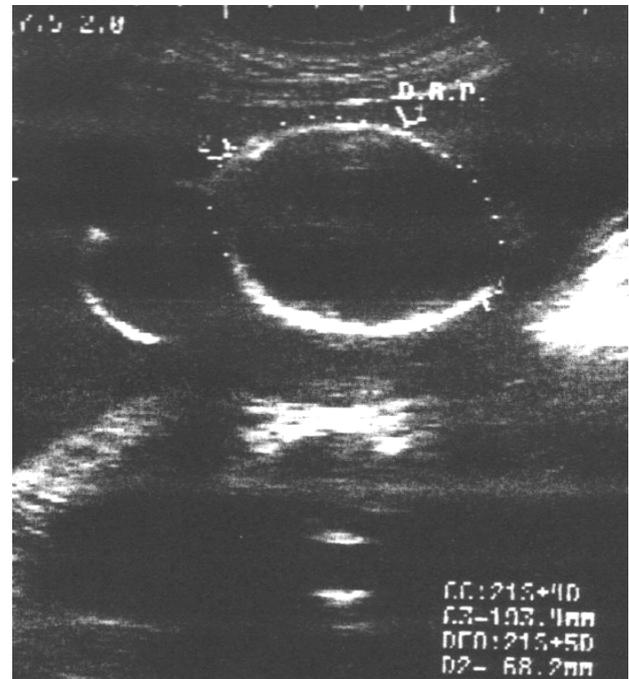


Fig. 1. Ecograma del feto de 26 semanas con Iniencefalia en el que se observa: Corte transversal de la cabeza fetal (A) y meningocele cervical (B).



Fig. 2. Ecograma del feto de 26 semanas con iniencefalia en el que se observa: Defecto en tercio superior de columna cervical (meningocele) y acortamiento de columna (flechas).

DISCUSIÓN.

La iniencefalia es una anomalía congénita del tubo neural, generalmente letal, que se origina en etapas muy tempranas del desarrollo, entre los días 26 y 30 post fecundación (Bianchi et al. 2000). Se caracteriza por un defecto de cierre en la base del

cráneo, asociado a disrafia de la columna cervicotorácica, que trae como consecuencia la retroflexión fija de la cabeza y una lordosis severa de la columna vertebral en su tercio superior (Sahid et al. 2000).

La mayoría de los casos son esporádicos y probablemente secundarios a una herencia multifactorial (Csabay et al. 1998). Raramente se encuentra asociada a cromosopatías, se han reportado monosomía del X, trisomía 2 y trisomía 13 en mosaico (Halder et al. 2005; Seller et al. 2004; Sepúlveda et al. 2004). En este caso, el cariotipo fue normal a la resolución alcanzada y no hay otros afectados en la familia.

El diagnóstico prenatal se puede realizar por ultrasonido abdominal durante las primeras semanas del segundo trimestre del embarazo y por vía transvaginal a partir de las 9 semanas (Cuillier et al. 2003; Marton et al. 2001, Lee y Tan 2001, Jeanne-Pasquier et al. 2002). Los principales criterios diagnósticos incluyen: hiperextensión fija de la cabeza fetal que hace cuerpo con las vértebras cervicales, cuello corto o ausente, lordosis de la región cervicotorácica, acortamiento y deformidad de columna vertebral y tronco, con la consiguiente disminución de la longitud cráneo caudal. (Romero et al. 1988; Joó et al. 2008).



Fig.. 3. Morfología externa del feto con diagnóstico de iniencefalia.

En el feto que se reporta, se realizó el diagnóstico ecográfico prenatal de la anomalía a las 26 semanas de gestación. A las 28 semanas se obtiene mortinato femenino con retroflexión fija de la cabeza, agujero occipital amplio, cuello corto y mielomeningocele torácico. Estas características permitieron verificar el diagnóstico intrauterino y son compatibles con iniencefalia.



Fig. 4. Vista dorsal del feto con iniencefalia, se observa implantación baja del cabello, mielomeningocele (A) y ano ectópico (B).

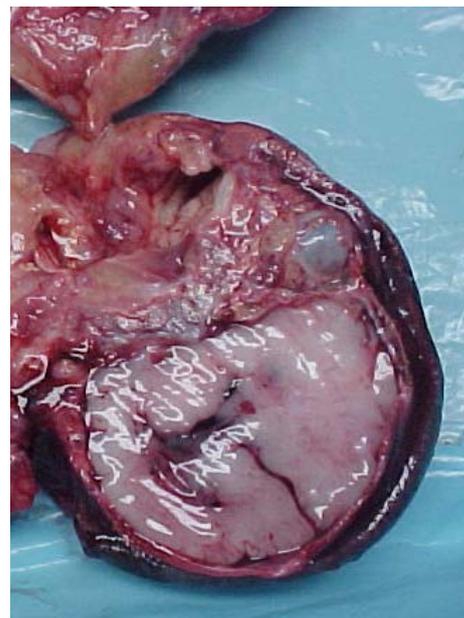


Fig. 5. Corte anatómico sagital de feto con iniencefalia. Se observa: encéfalo (A) ubicado en la fosa posterior y la ausencia de encefalocele. Globo ocular (B).

Se han descrito varias hipótesis para explicar la patogénesis de esta anomalía, relacionadas con una falla en el cierre del tubo neural durante el período embrionario (Bianchi et al. 2000), el desarrollo anormal de la porción rostral del notocordo y de los somitas de la región occipitocervical del embrión, que conducen a una imperfecta formación de la base del cráneo, esta última representa la más aceptada. (Romero et al. 1988; Sosa 2002) Otras teorías,

relacionan la iniencefalia con una falla en el plegamiento cefálico del embrión durante la cuarta semana, resultando en la persistencia de la lordosis cervical embrionaria de la tercera semana, que originaría el defecto del tubo neural (Bianchi et al. 2000; Romero et al. 1988). Así mismo, se reporta una hipótesis vascular, que se fundamenta en la alteración de la angiogénesis de los vasos que irrigan el tubo neural, resultando en la disrupción de los tejidos perfundidos por estos vasos (Bermúdez et al. 1995).

Según nuestro criterio, la iniencefalia representa un complejo malformativo del eje cráneo-vertebral, que tiene como defecto primario la anomalía en la formación de la base del hueso occipital y las vértebras de la región cervicotorácica. En este sentido, desde el punto de vista embriológico, tanto el hueso occipital como las vértebras cervicales-torácicas se originan del mesodermo paraxial, a través del proceso de formación, diferenciación y segmentación de los esclerotomos de las somitas. Así, el occipital se desarrolla a partir de la fusión de los 4 esclerotomos de las somitas occipitales con parte del primer esclerotomo cervical y las vértebras cervicotorácicas por la fusión de los esclerotomos de las somitas correspondientes.

De esta forma la disgregación, falta de fusión o reducción en el número de los esclerotomos occipitocervicales, origina el defecto amplio en la base del cráneo y del agujero occipital (Marton et al. 2001). Según el grado de deficiencia del mesodermo paraxial el defecto puede extenderse y afectar mayor número de esclerotomos cervicales o torácicos desencadenando anomalías en las vértebras cervicales y torácicas, así como falla en el cierre de los arcos neurales: manifestación morfológica de los defectos espinales tipo mielomeningocele o meningocele. Como consecuencia de estas anomalías ocurre la retroflexión de la cabeza sobre la columna vertebral, la hiperlordosis de la región cervical y el acortamiento o la agenesia del cuello. Esta posición anormal de la cabeza y la alteración morfológica de la columna durante el desarrollo genera la reducción del espacio de las cavidades corporales con la deformación de los órganos internos. (Marton et al. 2001).

Según la descripción anterior, los defectos de este feto, localizados en el sistema nervioso central, esqueleto axial, tórax (asimetría torácica), los pulmones (hipoplasia pulmonar) y ano ectópico, se explicarían como una secuencia polimalformativa de los somitas occipitocervicotorácicos.

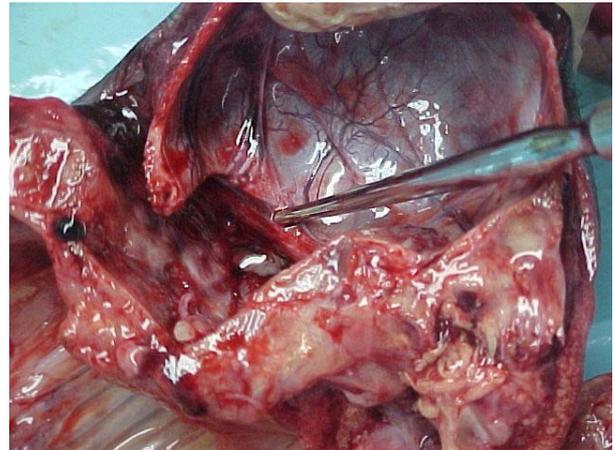


Figura 6. Hemicráneo de feto con iniencefalia. Se observa orificio occipital amplio (A).



Fig. 7. Órganos internos de feto con iniencefalia. Se señala pulmón derecho hipoplásico.

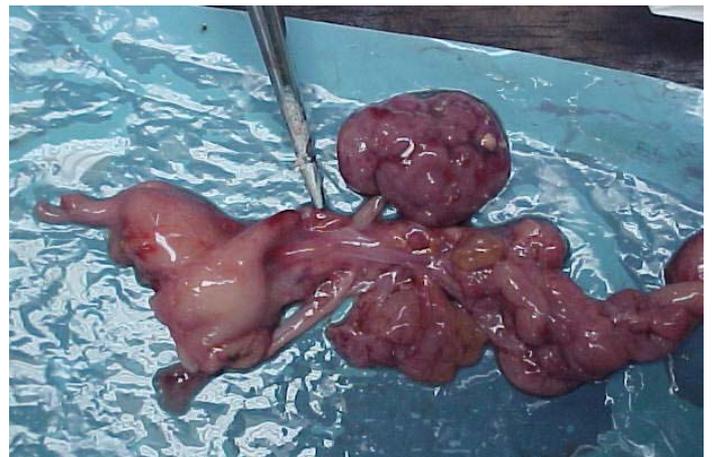


Figura 8. Órganos internos de feto con iniencefalia. Se observa agenesia renal y ovárica derecha, hemiútero y trompa derecha ausentes. Se señala el lado izquierdo: riñón (A) y hemiútero izquierdo (B). El estudio cromosómico de alta resolución reportó cariotipo femenino aparentemente normal (46,XX).



Fig. 9. Radiografía de feto con iniencefalia que muestra: la deformidad cervico-toraco-abdominal, hiperlordosis cervical, fusión de vértebras cervicales, ausencia de varios arcos vertebrales cervicales y torácicos y costillas fusionadas.

En general, todas las hipótesis propuestas explicarían sólo los defectos observados en el sistema nervioso y columna vertebral, sin relacionarse con las anomalías asociadas que se reportan en un 84% de los casos de iniencefalia y generalmente estas anomalías afectan varios órganos del mismo lado (David y Nixon 1976). Las anomalías asociadas frecuentemente se localizan el sistema nervioso central y en otros aparatos tales como genitourinario, cardiovascular y gastrointestinal (Phadke et al. 2002). Entre las anomalías del sistema nervioso se incluyen: anencefalia, microcefalia, hidrocefalia, holoprosencefalia, defectos de fosa posterior (Balci et al. 2001; Kulaylat y Narchi 2000; Loo et al. 2001; Bhambhani y George 2004; Marin et al. 1996; Bermúdez et al. 1995). Las anomalías descritas en otros aparatos y sistemas incluyen: hidronefrosis, cardiopatías congénitas (transposición de los grandes vasos, corazón monocavitario, dextrocardia), hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática, ciclopía, labio/paladar hendido, agnathia, anomalías de los pabellones auriculares, ano imperforado, pie

equinovaro, onfalocele, gastrosquisis, arteria umbilical única, entre otras (Bermúdez et al. 1995; Sahid et al. 2000; Halder et al. 2005; Kulaylat y Narchi 2000; Bianchi et al. 2000; Phadke et al. 2002).

El feto que se describe presenta varias anomalías asociadas, tales como, microcefalia, dismorfias faciales (frente estrecha, epicanto bilateral, puente nasal ancho y deprimido, micrognathia, pabellones auriculares con hélix desplegado y ausencia de antihélix, microtia), implantación baja del cabello en la región dorsal, asimetría torácica, hipoplasia pulmonar unilateral, ano ectópico, arteria umbilical única, y de manera selectiva, las alteraciones presentes en el aparato urogenital: agenesia de riñón, trompa uterina y ovario, se encontraron ubicadas en el lado derecho.

En este sentido, resulta lógico considerar que la tríada característica de la iniencefalia y el resto de las anomalías asociadas pueden explicarse embriológicamente por la alteración de la morfogénesis durante la blastogénesis. En este periodo ocurren todos los procesos morfogenéticos que tienen lugar durante las primeras 4 semanas del desarrollo prenatal (Opitz et al. 2002) y su objetivo final común es la formación de los primordios de todas las estructuras definitivas. Por tanto, cualquier evento que interrumpa la blastogénesis puede causar anomalías múltiples, severas, que afectan la línea media y otras regiones corporales, como las que se describen en la iniencefalia.

CONCLUSIÓN.

Para explicar las anomalías asociadas, se propone un defecto de campo de desarrollo primario que afecta los derivados de la capa germinativa mesodérmica, en este caso, hueso occipital, vértebras, riñón, ovario, hemiútero y trompa derecha.

REFERENCIAS.

- [Balci S, Aypar E, Altinok G et al.](#) 2001. Prenatal diagnosis in three cases of iniencephaly with unusual postmortem findings. *Prenat Diagn.* 21: 558-562.
- Bermúdez A, Sosa A, Rivas M et al. 1995. Iniencefalia: serie de seis casos. *Rev ObstetGinecol Venez.* 55: 161-165.
- Bhambhani V, George S. 2004. Association of clomiphene with iniencephaly. *Indian Pediatr.* 41: 517.
- Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M. 2000. *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient.* McGraw-Hill. New York.

Romero et al. 2010. *Iniencefalia y anomalías asociadas. Análisis embriológico. MedULA 19:123-128.*

Csabay L, Szabo I, Papp C et al. 1998. Central nervous system anomalies. [Ann N Y Acad Sci.](#) 847:21-45.

Cuillier F, Koenig P, Lagarde L et al. 2003. Transvaginal sonographic diagnosis of iniencephaly apertus and craniorachischisis at 9 weeks' gestation. [Ultrasound Obstet Gynecol.](#) 22: 657-658.

David TJ, Nixon A. 1976. Congenital malformations associated with anencephaly and iniencephaly. [J Med Genet.](#)13: 263-265.

Halder A, Agarwal S, Pandey A. 2005. Iniencephaly and chromosome mosaicism: a report of two cases. [Congenit Anom \(Kyoto\).](#)45: 102-105.

Hayes WI. 1992. A Human Foetus exhibiting Iniencephaly and other Abnormalities. [J Anat.](#) 56: 155-159 .

Jeanne-Pasquier C, Carles D, Alberti EM ET AL. 2002. Iniencephalie: à propos de 4 nouvelles observations et revue de la littérature. [J Gynecol Obstet Biol Reprod.](#)31: 276-282.

Jeanne-Pasquier C, Jacob B, Dreyfus M et al. 2002. Iniencephaly and early prenatal diagnosis. [J Gynecol Obstet Biol Reprod.](#) 31: 387-389.

Joó JG, Beke A, Papp C et al. 2008. Major diagnostic and pathological features of iniencephaly based on twenty-four cases. [Fetal Diagn Ther.](#) 24: 1-6.

Kulaylat NA, Narchi H. 2000. Iniencephaly: an uncommon neural tube defect. [J Pediatr.](#) 136: 414.

Lee LS, Tan A. 2001. Lymphangiectasis with iniencephaly. [Ultrasound Obstet Gynecol.](#) 18: 552-553.

Loo CK, Freeman B, Stanford D. 2001. CNS findings in iniencephaly: case report and literature review. [Pathology.](#) 33: 112-115.

Marín L, Gonzales G, Martínez B et al. .1996. Iniencefalia: un raro defecto del Sistema Nervioso Central. [Rev Obstet Ginecol Venez.](#) 56: 171-175.

Marton T, Tanko A, Mezei G et al. 2001. Diagnosis of an unusual form of iniencephaly in the first trimester of pregnancy. [Ultrasound Obstet Gynecol.](#) 18: 549-551.

Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF et al. 2002. Defects of blastogenesis. [Am J Med Genet.](#)115: 269-286.

Phadke SR, Thakur S. 2002. Prenatal diagnosis of iniencephaly and alobar holoprosencephaly with trisomy 13 mosaicism: a case report. [Prenat Diagn.](#) 22: 1240-1241.

Romero R, Pulu G, Jeanty P et al.. 1988. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Appleton and Lange. East Norwalk, CT. USA.

Rouso D, Psara A, Venizelos I et al. 2003. Prenatal ultrasonographic diagnosis of iniencephaly. [J Obstet Gynaecol.](#) 23: 572-573.

Sahid S, Sepulveda W, Dezerega V et al. 2000.

Iniencephaly: prenatal diagnosis and management. [Prenat Diagn.](#) 20: 202-205.

Seller MJ, Mazzaschi R, Ogilvie CM et al. 2004. A trisomy 2 fetus with severe neural tube defects and other abnormalities. [Clin Dysmorphol.](#) 13: 25-27.

Sepulveda W, Corral E, Ayala C et al. 2004. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects: prenatal identification with ultrasound. [Ultrasound Obstet Gynecol.](#) 23: 352-356.

Sosa A. 2002. Ultrasonografía y clínica embrio fetal. Editorial Tatum. Caracas.

Recibido: 23 abril 2010. Aceptado: 15 nov. 2010.

MedULA en Internet

Usted puede acceder y descargar todos los contenidos de la revista **MedULA**, a texto completo, desde algunas de las siguientes páginas de la Web, entre otras: www.saber.ula.ve/medula; www.latindex.org; www.periodica.org; www.doaj.org; www.freemedicaljournals.com; www.fj4d.com; <http://dialnet.unirioja.es/servlet/let/extrev?codigo=7642>; www.portalesmedicos.com; <http://web5.infotrac.galegroup.com>; www.ebsco.com; www.monografias.com; www.imbiomed.com; www.indexcopernicus.com