



## REPORTE DE CASO

# SÍNDROME DE AGLOSIA-ADACTILIA Y EXPOSICIÓN PRENATAL A MISOPROSTOL ¿RELACIÓN CAUSAL O CASUAL? REPORTE DE UN CASO

## Is aglossia adactylia syndrome and prenatal exposure to misoprostol a causal or casual relationship? A case report

*Julián Ramírez-Cheyne\**, *Harry Pachajoa, M.D.\*\**, *Carolina Isaza, M.D., M.Sc.\*\*\**, *Wilmar Saldarriaga, M.D., M.Sc.\*\*\*\**

Recibido: abril 8/08 – Aceptado: agosto 11/08

### RESUMEN

**Introducción y objetivo:** el síndrome de aglosia-adactilia es un síndrome polimalformativo congénito de muy baja frecuencia, con una etiología y patrón de herencia que no son claros. Se hace una búsqueda bibliográfica orientada a la asociación entre la exposición prenatal a misoprostol y malformaciones congénitas.

Se presenta un caso de este síndrome asociado a exposición prenatal a misoprostol a las 10 semanas de gestación, asociación no establecida en la literatura revisada.

**Presentación del caso:** recién nacido con características fenotípicas de síndrome de aglosia-adactilia, hijo de madre de 17 años, con antecedente de haber utilizado misoprostol en dosis de 400 microgramos

vía oral y 200 microgramos vía vaginal a las 10 semanas de gestación, con el objetivo de interrumpir el embarazo.

**Discusión:** el misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1, se ha asociado a un aumento en el riesgo de la ocurrencia de secuencia de Moebius, artrogriposis, síndrome de aglosia-adactilia, defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal en madres que utilizan este medicamento durante el primer trimestre de gestación.

**Palabras clave:** defectos congénitos, misoprostol, embarazo.

### SUMMARY

**Introduction and objective:** the aglossia adactylia syndrome is an infrequently occurring congenital polymalformative syndrome, having unclear aetiology and inheritance pattern. A bibliographical search was carried out, orientated towards the association between the prenatal exposure to misoprostol and congenital malformations.

A case of this syndrome is presented which was associated with prenatal exposure to misoprostol during the 10th week of gestation; such associa-

\* Médico interno, Escuela de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

\*\* Médico, Aspirante a Doctor en Ciencias Biomédicas, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Valle. Cali, Colombia. Correo electrónico: harrympl@yahoo.com

\*\*\* Profesora titular, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

\*\*\*\* Profesor asistente, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Ginecólogo y obstetra, M.Sc. en Embriología y Genética. Fundación Valle del Lili. Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia. Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

tion has not been established in the literature reviewed.

**Presentation of the case:** a newborn having phenotypical aglossia adactylia syndrome characteristics, the son of a 17-year-old mother having antecedents of having used a 400 microgram oral dose and a 200 microgram vaginal dose of misoprostol at 10 weeks' gestation with the aim of interrupting her pregnancy.

**Discussion:** misoprostol is a synthetic prostaglandin E1 analogue; it has been associated with increased risk of Moebius sequence occurring, arthrogryposis, aglossia adactylia syndrome and terminal and cross-sectional extremity defects in mothers who have used this drug during their first gestation trimester.

**Key words:** congenital defect, misoprostol, pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de aglosia-adactilia hace parte del espectro de la hipogénesis oromandibular y de las extremidades (MIM 103300), el cual se caracteriza por presentar malformaciones en los derivados del primer y segundo arco branquial y reducción de extremidades. Este síndrome es de baja prevalencia, con una etiología desconocida y probablemente heterogénea.<sup>1</sup>

La exposición prenatal a misoprostol se ha asociado a la ocurrencia de defectos congénitos, principalmente la secuencia de Moebius y defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal.<sup>2,3</sup> Sin embargo, la relación de causalidad entre misoprostol y malformaciones congénitas es discutida en la literatura. Por lo tanto, para el ginecobstetra es difícil establecer la probabilidad de aparición de MFC en un recién nacido (RN) que fue expuesto a misoprostol en el primer trimestre del embarazo.<sup>2</sup>

Se reporta un caso con diagnóstico de síndrome de aglosia-adactilia asociado a exposición a misoprostol en la semana 10 de gestación, siendo éste el segundo reporte del mismo grupo de investigación.<sup>4</sup>

## REPORTE DE CASO

Recién nacido de sexo masculino, parto atendido en el Hospital Universitario del Valle, hospital de nivel III de la ciudad de Cali en Colombia y el mayor centro de referencia de la red pública, que atiende principalmente a la población del régimen subsidiado y de bajos ingresos socioeconómicos. Apgar de 8 y 9 al primer y quinto minuto. Ballard para 37 semanas, peso: 2.600g ( $p = 5-10$ ), talla: 50cm ( $p = 50$ ), perímetro cefálico: 33cm ( $p = 3-10$ ), distancia entre los cantos internos: 22mm (percentil = 50-75), entre los cantos externos: 65mm (percentil = 50-75), filtrum: 8mm. En el examen físico se encontraron los siguientes hallazgos: pliegue epicántico bilateral, parálisis facial bilateral, paladar hendido, microstomía, frenillo lingual, hipoglosia (lengua hipoplásica), microstomía (**figuras 1, 2**); además presentaba sindactilia del tercer, cuarto y quinto dedo de la mano derecha, braquidactilia (dedos pequeños) y pie equinovaro derecho.

**Figura 1.** Paciente con espectro de la hipogénesis oromandibular y de las extremidades. Nótese la parálisis facial bilateral, la micrognatia y el pie equinovaro.



**Figura 2.** Nótese la micrognatia y la parálisis facial.

Hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares sugestivos de enfermedad hereditaria, madre primigestante de 17 años, con antecedente de haber utilizado misoprostol en dosis de 400 microgramos vía oral y 200 microgramos vía vaginal a las 10 semanas de gestación, con el objetivo de interrumpir el embarazo; presentó sangrado escaso, la gestación continuó sin otras complicaciones, se realizó ecografías en el segundo y tercer trimestre, las cuales no reportaron malformaciones.

Exámenes complementarios: ecografía transfontanelar normal.

## DISCUSIÓN

El síndrome de aglosia-adactilia es un defecto congénito polimalformativo, con una prevalencia que se ha estimado en 1 de cada 175.000 nacimientos, afectando por igual a hombres y mujeres.<sup>5</sup> La etiología es desconocida, probablemente heterogénea. Se han propuesto patrones de herencia autosómico dominante,<sup>1</sup> autosómico recesivo,<sup>6</sup> y se han reportado múltiples casos no relacionados. Otros sugieren su origen en una disrupción vascular.<sup>2</sup>

Las características fenotípicas del síndrome de aglosia-adactilia incluyen un espectro amplio,

desde hipoglosia (lengua pequeña) y braquidactilia (dedos pequeños), hasta la ausencia completa de lengua (aglosia) y de dedos (adactilia), por lo cual se ha propuesto incluir este síndrome dentro del espectro de la hipogénesis oromandibular y de las extremidades.<sup>7</sup>

Además, se han encontrado en estos pacientes otras malformaciones como epicanto, telecanto, anomalías estructurales del oído medio y sordera conductiva, base nasal estrecha, microstomía, frenulum ventral anormal, paladar ojival, anodoncia, oligodoncia, retrognatia, micrognatia. Puede acompañarse también de retraso mental moderado a severo, asimetría facial, parálisis de pares craneales principalmente VI y VII y con menor frecuencia III, V y XII.<sup>1</sup> El caso aquí reportado por nosotros presentó las características clásicas de este síndrome. **Tabla 1.**

El misoprostol (Cytotec®) es un análogo sintético de la prostaglandina E1, aprobado por la FDA para la prevención y el tratamiento de úlceras gástricas asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos por su efecto antisecretor de ácidos gástricos. Es clasificado como factor de riesgo categoría X en el embarazo por su efecto abortivo,<sup>8</sup> por ser una prostaglandina, produce contracción del músculo liso uterino y separación de las fibras de colágeno existentes en el cuello uterino, y se usa para inducción del trabajo de parto en la práctica obstétrica. Debido a estos efectos, en países donde el aborto es ilegal, el misoprostol es utilizado como un abortivo, siendo menos costoso que otros métodos ilegales.<sup>9</sup>

En 1992, Schuler y colaboradores reportan 29 mujeres expuestas a misoprostol en el primer trimestre, encontrando 3 abortos, 3 fetos muertos y 17 recién nacidos (RN) sin malformaciones.<sup>10</sup> El mismo autor en 1999 reporta dos grupos de pacientes, de 67 mujeres expuestas a misoprostol, 2 tuvieron productos con malformaciones mayores, probablemente relacionadas a la exposición; y en un grupo de mujeres no expuestas, se encontraron 2 recién nacidos con malformaciones similares.<sup>11</sup>

**Tabla 1. Características fenotípicas del espectro de la hipogénesis oromandibular y de las extremidades.**

Malformaciones reportadas en el espectro de la hipogénesis oromandibular y de las extremidades		Características encontradas en este paciente
Craneofaciales	Hipoglosia	Sí
	Microstomía	Sí
	Micrognatía	Sí
	Parálisis de nervios craneales (secuencia de Moebius)	Sí
	Paladar hendido	Sí
	Hipodoncia mandibular	No evaluada por la edad
	Telecanto	No
	Epicanto	Sí
Extremidades	Adactilia	No
	Hipodactilia - Braquidactilia	Sí
	Sindactilia	Sí
	Ectrodactilia	No
Otras	Malformaciones cerebrales	No

Sin embargo, se han hecho múltiples reportes de exposición a este fármaco en el primer trimestre del embarazo y la ocurrencia de defectos congénitos, como la secuencia de Moebius, artrogriposis, defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal.<sup>12,13</sup> Estos defectos serían el producto de la rotura de las membranas amnióticas o una disrupción vascular.<sup>3,14-17</sup>

Si bien los RN expuestos a misoprostol en el primer trimestre del embarazo tienen mayor probabilidad de presentar las malformaciones descritas, no es claro qué porcentaje del total de embriones o fetos expuestos tendrán malformaciones, puesto que la mayoría de los casos descritos son reportes únicos o series de casos.

Basados en el hallazgo del caso aquí descrito, la explicación fisiopatogénica del mecanismo de acción teratogénica del misoprostol y el probable origen vascular del síndrome de aglosia-adactilia, proponemos que existe una probable relación causal entre el consumo de misoprostol en el primer trimestre del embarazo y el síndrome de aglosia-adactilia,<sup>18,19</sup> hallazgo que deberá ser confirmado mediante estudios epidemiológicos con un diseño adecuado para evaluar la causalidad.

### Consideraciones éticas

Las fotos aquí expuestas son publicadas con autorización de los familiares.

### REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 103300: Date last edited: 07/07/2003. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000;95:302-6.
3. da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 2006;22:666-71.
4. Isaza C, Saldarriaga W, García, R, López MC, Suárez F, Zarante I. Riesgos del misoprostol cuando falla como abortivo en el primer trimestre. *Salud UIS* 2006;38:66-70.
5. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie IZ, Morriss-Kay GM, Huson SM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet* 1994;343:1069-71.
6. Tuncbilek E, Yalcin C, Atasu M. Aglossia-adactylia syndrome (special emphasis on the inheritance pattern). *Clin Genet* 1977;11:421-3.
7. Jones K. *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Elsevier Saunders Co; 2007. p. 724-43
8. Norman JE, Thong KG, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-6.

9. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:S131-9.
10. Schüler L, Ashton PW, Sanseverino MT. Teratogenicity of misoprostol. *Lancet* 1992;339:437-8.
11. Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999;13:147-51.
12. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000;95:302-6.
13. da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2006;22:666-71.
14. Fonseca W, Alencar AJ, Mota FS, Coelho HL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 1991;338:56.
15. González CH, Vargas FR, Pérez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, et al. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;47:59-64.
16. González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998;351:1624-7.
17. Robinow M, Marsh JL, Edgerton MT, Sabio H, Johnson GF. Discordance in monozygotic twins for aglossia-adactylia, and possible clues to the pathogenesis of the syndrome. *Birth Defects Orig Art Ser* 1978;14:223-30.
18. Shepard TH. Möbius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet* 1995;346:780.
19. Fawcett LB, Buck SJ, Brent RL. Limb reduction defects in the A/J mouse strain associated with maternal blood loss. *Teratology* 1998;58:183-9.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.