

Estudios caso

Discusión sobre el caso clínico del número anterior

Secuencia acinesia/hipocinesia fetal

Fetal Akinesia-Hipokinesia Syndrome

Alberto Vélez van Meerbeke*

El síndrome de secuencia acinesia/hipocinesia fetal es un trastorno genético raro, descrito en 1974, por Pena y Shokeir, en dos hermanas que murieron al nacer con camptodactilia, pie equino, anquilosis de las rodillas y las caderas e hipoplasia pulmonar. Este síndrome afecta, aproximadamente a uno de cada 12.000 recién nacidos, y en la bibliografía médica se han reportado unos sesenta casos (1), los cuales en su mayoría son esporádicos. Además, buena parte de los casos familiares parece tener una herencia autosómica recesiva (25% de riesgo de recurrencia).

Aunque la etiología es desconocida, en 1983 Moessinger propuso que una disminución de los movimientos fetales en el útero puede llevar a un cuadro similar y propuso llamarlo *secuencia de deformación por acinesia fetal* (2). Esto lo comprobó utilizando un modelo animal en el que lue-

go de curarizar fetos de ratas encontró las siguientes anomalías: retardo del crecimiento intrauterino, cambios craneofaciales y en las extremidades, hipoplasia pulmonar, cordón umbilical corto y polihidramnios. Propuso entonces que estos hallazgos eran secundarios a varios mecanismos: disminución o ausencia de deglución, que lleva a polidramnios; disminución en la masa muscular y ósea, resultado de la inmovilización prolongada, lo que explica el bajo peso; inhibición de la actividad respiratoria fetal, que lleva a hipoplasia pulmonar, y ausencia de movimientos articulares, que llevan a anquilosis y fijación de las articulaciones e, igualmente, a una disminución del crecimiento del cordón umbilical, por modificaciones en las fuerzas de tracción.

Luego de retomar las descripciones clínicas originales, la hipótesis de Moessinger y los múltiples casos reportados hasta ese momento con manifestaciones similares, pero con una gran variedad de anomalías adicionales, en 1986 Hall propuso que el cuadro, en ausencia de una etiología, debía

Recibido: noviembre de 2004

Aceptado: diciembre de 2004

* Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Correo electrónico: avelez@urosario.edu.co.

ser denominado *fenotipo de Pena-Shokeir* o *secuencia acinesia/hipocinesia fetal*, tal como se conoce hoy en día (3).

Posteriormente, Rodríguez y Palacios, en 1991, encontraron características similares en la secuencia de deformación por acinesia fetal y la secuencia de oligoamnios, como la artrogriposis, el cordón umbilical corto y la hipoplasia pulmonar (4). Estos autores describen cómo la compresión fetal, la debilidad muscular y la acinesia fetal desempeñan un papel definitivo en el origen de estas anomalías relacionadas con una disminución de los movimientos fetales en el útero.

Las causas pueden ser variadas y se asocian con todas las entidades que afecten los movimientos fetales, como problemas neurogénicos o miopáticos, dermopatías restrictivas y otras enfermedades del tejido conectivo, exposición a teratógenos o constricción intrauterina (5-11). Hageman, en su serie de 75 casos con hipocinesia fetal, encontró 14 de 61 con alteraciones cerebrales genéticas como hidrocefalia, hidranencefalia y microcefalia. En 14 pacientes refirió, además, cambios de la médula espinal —como degeneración de las células de las astas anteriores—, y otros casos tuvieron causas diversas —como trastornos miopáticos, miastenia grave congénita, neuropatías congénitas y alteraciones del tejido conjuntivo o de la piel— (12).

Por otra parte, Witters, en un estudio de treinta pacientes diagnosticados con secuencia de deformación por acinesia fetal,

pudo realizar un diagnóstico anatómico patológico en el 53% de los casos. De éstos, la mitad de las anomalías cerebrales fueron seguidas por los problemas miopáticos (5). Lavi, entre tanto, reportó un caso con el fenotipo, posiblemente relacionado con ingesta materna de cocaína y cambios neuropatológicos secundarios a lesión isquémica en el cerebro, adquirida esta última en el útero (10). Después, debido a esta diversidad de etiologías, y basándose en la inactividad como causa primordial del cuadro, Moerman propone una aproximación fetopatológica —basada en el examen del sistema nervioso central (SNC)— que incluya la médula espinal y el tejido muscular (13). De esta manera solamente se pueden diferenciar los casos genéticos de los adquiridos (3).

De acuerdo con las manifestaciones clínicas, se proponen tres tipos de síndromes: el tipo uno, que muestra el cuadro descrito originalmente como síndrome de Pena-Shokeir, con todas sus manifestaciones; el tipo dos, o síndrome cerebro-óculo-fascio-esquelético (COFS), que es una enfermedad degenerativa autosómica recesiva del SNC y que lleva a atrofia cerebral con calcificaciones, cataratas congénitas bilaterales, microcórnea, atrofia óptica, contracturas articulares progresivas y fallas en el crecimiento (14-15), y el tipo tres, que se ha descrito como un fenotipo intermedio entre los síndromes COFS y Neu-Laxova (grave retardo del crecimiento, fenotipo cerebro-artro-digital, displasia

ectodérmica y edema), lo cual sugiere que las dos condiciones representan diversos grados de gravedad de una misma mutación autosómica recesiva (11).

En general, el diagnóstico es posnatal y con estudio patológico; sin embargo, es importante realizarlo tempranamente. Uno de los métodos usados en la actualidad es el ultrasonido (tradicional o tridimensional), con el cual se pueden evaluar las contracturas, el tamaño de los huesos y de los pulmones (16). Se ha visto, además, que la sonolucencia nucal puede ser un signo temprano del fenotipo (17). Igualmente, en todos los pacientes, sobre todo si existen antecedentes familiares, se debe hacer un estudio cromosómico, por cuanto en algunos casos se pueden encontrar alteraciones (14,15).

Aunque el futuro de estos pacientes es en general muy malo, la gravedad de las lesiones que originaron las anomalías van a establecer el pronóstico, por lo que es muy importante buscar una etiología es-

pecífica para realizar una consejería genética o iniciar un tratamiento oportuno (16-18). Dado que las causas más frecuentes están relacionadas con trastornos cerebrales o miopáticos graves, es poco lo que se puede hacer y estos niños fallecen en el útero o rápidamente después de nacer. Es probable, sin embargo, que algunos pacientes puedan sobrevivir y crecer normalmente si la causa de la hipocinesia se puede diagnosticar pronto y corregir de forma total o parcial.

En consecuencia, las contracturas congénitas pueden responder a tratamiento quirúrgico y terapia física si la unidad neuromuscular está intacta; además, algunas formas de retardo de crecimiento intrauterino pueden alcanzar un crecimiento adecuado después del nacimiento. Asimismo, en casos de hipoplasia pulmonar, los pulmones pueden tener un crecimiento compensatorio posterior, que le dan al individuo afectado una función pulmonar normal en la infancia tardía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pena SD, Shokeir MH. Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia: a lethal condition. *J Pediatr.* 1974;85(3):373-5.
2. Moessinger AC. Fetal akinesia deformation sequence: an animal model. *Pediatrics.* 1983;72(6):857-63.
3. Hall JG. Analysis of Pena Shokeir phenotype. *Am J Med Genet.* 1986;25(1):99-117.
4. Rodríguez JI, Palacios J. Pathogenetic mechanisms of fetal akinesia deformation sequence and oligohydramnios sequence. *Am J Med Genet.* 1991;40(3):284-9.
5. Witters I, Moerman P, Fryns JP. Fetal akinesia deformation sequence: a study of 30 consecutive in utero diagnoses. *Am J Med Genet.* 2002;113(1):23-8.
6. Hageman G, Ippel EP, Beemer FA, de Pater JM, Lindhout D, Willemse J. The diagnostic management of newborns with congenital contractures: a nosologic study of 75 cases. *Am J Med Genet.* 1988;30(4):883-904.

7. Hageman G, Willemse J, Van Ketel BA, Verdonck AF. The pathogenesis of fetal hpokinesia: a neuropathological study of 75 cases of congenital contractures with emphasis on cerebral lesions. *Neuropediatrics*. 1987;18(1):22-3.
8. Erdl R, Schmidtke K, Jakobeit M, Nerlich A, Schramm T. Pena-Shokeir phenotype with major CNS-malformations: clinicopathological report of two siblings. *Clin Genet*. 1989;36(2):127-35.
9. Lindhout D, Hageman G, Beemer FA, Ippel PE, Breslau-Siderius L, Willemse J. The Pena-Shokeir syndrome: report of nine Dutch cases. *Am J Med Genet*. 1985;21(4):655-68.
10. Lavi E, Montone KT, Rorke LB, Kliman HJ. Fetal akinesia deformation sequence (Pena-Shokeir phenotype) associated with acquired intrauterine brain damage. *Neurology*. 1991;41(9):1467-8.
11. Sergi C, Poeschl J, Graf M, Linderkamp O. Restrictive dermopathy: case report, subject review with Kaplan-Meier analysis, and differential diagnosis of the lethal congenital contractural syndromes. *Am J Perinatol*. 2001;18(1):39-47.
12. Hageman G, Willemse J, Ketel BA van, Barth PG, Lindhout D. The heterogeneity of the Pena-Shokeir syndrome. *Neuropediatrics*. 1987;18(1):45-50.
13. Moerman P, Fryns JP. The fetal akinesia deformation sequence: a fetopathological approach. *Genet Couns*. 1990;1(1):25-33.
14. Meira LB, Graham JM Jr, Greenberg CR, Busch DB, Doughty AT, Ziffer DW, et al. Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-oculo- facio-skeletal syndrome has a mutation in the cockayne syndrome group B (CSB) gene. *Am J Hum Genet*. 2000;66(4):1221-8.
15. Temtamy SA, Meguid NA, Mahmoud A, Afifi HH, Gerzawy A, Zaki MS. COFS syndrome with familial 1;16 translocation. *Clin Genet*. 1996;50(4):240-3.
16. Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Three-dimensional ultrasonographic appearance of the fetal akinesia deformation sequence. *J Ultrasound Med*. 2003;22(6):593-9.
17. Makrydimas G, Sotiriadis A, Papapanagiotou G, Tsopeles A, Lolis D. Fetal akinesia deformation sequence presenting with increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2004;19(4):332-5.
18. Dommergues M. Termination of pregnancy for fetal neurological abnormalities. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(7-8):600-4.