

Hidrocefalia ligada al cromosoma X o síndrome de Bickers-Adams: presentación de un caso

X-linked hydrocephalus or Bickers-Adams syndrome: a case presentation

Dr. Rafael Ferrer Montoya ^I; Dr. José A. González Acosta ^{II}; Dr. Ramón Argote Morales ^{III}

I Especialista en II Grado en Neonatología. Especialista en I Grado en Pediatría. Máster en Enfermedades infecciosas. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo, Granma, Cuba. montoyar.gm@infomed.sld.cu

II Especialista de II Grado en Ginecobstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Obstétrico Mariana Grajales. Villa Clara, Cuba. tonyga@hmmg.vcl.sld.cu

III Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Jimmy Hirzel. Bayamo, Granma, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la hidrocefalia es una enfermedad con transmisión recesiva ligada al cromosoma X, y una tasa de recurrencia del 50 por ciento en los fetos masculinos. Es la forma más común genética de hidrocefalia congénita, con una incidencia de 1 / 30, 000 nacimientos de varones. Se caracteriza por la dilatación de los ventrículos laterales y el retraso mental, suelen ser graves. **Caso clínico:** recién nacido que al momento de su nacimiento se observa con macrocefalia evidente con antecedente familiar de un primo con el mismo problema, con igual cuadro clínico y la misma neuroimagen por lo que se diagnosticó una hidrocefalia ligada al cromosoma X. **Conclusiones:** el caso que se presentó por sus características clínicas y el estudio de scanner cerebral se pudo llegar a un diagnóstico de hidrocefalia ligada al cromosoma X o llamado síndrome de Bickers-Adams.

DeCS: HIDROCEFALIA; RECIÉN NACIDO; CROMOSOMA X; ACUEDUCTO DEL MESENCÉFALO; MASCULINO; ESTUDIOS DE CASOS.

ABSTRACT

Introduction: hydrocephalus (HL) is a recessive transmission disease linked to X-chromosome. It presents a 50 % recurrence rate in male fetuses. It is the commonest form of congenital hydrocephalus, with an incidence of 1/30 000 male births. It is characterized by dilation of lateral ventricles and mental retardation, usually severe. **Clinical case:** a newborn at birth is observed with evident macrocephaly with a family history of a cousin with the same problem. X-linked hydrocephalus (HLX) was diagnosed. **Conclusions:** a case of X- linked hydrocephalus or Bickers-Adams syndrome was presented, diagnosed by their clinical characteristics and brain scanner study.

INTRODUCCIÓN

El acueducto de Silvio es una estructura estrecha que permite la comunicación entre el tercero y cuarto ventrículos. El líquido cefalorraquídeo, producido en el plexo coroideo de los ventrículos laterales y el techo del tercer ventrículo, recorre el acueducto de Silvio para alcanzar el cuarto ventrículo, en su camino al espacio subaracnoideo. La estenosis congénita o atresia del acueducto de Silvio puede ser esporádica o hereditaria ligada al cromosoma X. Esta última ocurre en el dos por ciento de pacientes con estenosis del acueducto (síndrome de Bickers-Adams). Los pacientes con el síndrome de Bickers-Adams suelen tener deformidad en flexión y aducción del dedo gordo.¹⁻³

La estenosis de acueducto de Silvio (EAS) es una causa frecuente de hidrocefalia congénita (hasta el 70 por ciento de los casos) pero, en algunas ocasiones, puede producirse como consecuencia de la hidrocefalia. Los pacientes que padecen EAS congénita, por lo general, presentan hidrocefalia al nacer o dentro de los dos y tres meses de edad. La EAS congénita puede producirse como consecuencia de un gen recesivo ligado al cromosoma X.⁴⁻⁶

La posibilidad de una hidrocefalia ligada al sexo deben ser considerado en cada niño varón con estenosis del acueducto. Si la flexión y aducción de los pulgares está presente, el diagnóstico es casi seguro.⁷⁻¹⁰ En su ausencia, una investigación rigurosa de la historia familiar es esencial la asesoría genética es necesaria porque el riesgo de recurrencia en un nuevo embarazo es del 25 %, riesgo este que se eleva al 50%, si el feto es masculino. En ausencia de la deformidad de los pulgares o de una historia familiar positiva, el asesoramiento es más difícil. Se estima que alrededor de un dos por ciento de los casos de hidrocefalia por estenosis malformativo del acueducto conduce a un riesgo de recurrencia empíricos de 0,5 a 1 %.^{1, 2, 11, 12}

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un neonato, nacido de parto distócico por cesárea con un diagnóstico anteparto de desproporción céfalo-pélvica, con edad gestacional de 39 semanas, test de valoración de apgar de ocho puntos al minuto y nueve al quinto minuto, con líquido amniótico claro, rotura prematura de membranas de seis horas, que al momento de su extracción se observa con una gran macrocefalia (hidrocefalia).

Antecedentes maternos

Consultas prenatales: cuatro

Madre de 24 años de edad que ha tenido cuatro embarazos (dos mortinatos anteparto uno de ellos por hidrocefalia y del sexo masculino), sobrino materno con antecedentes de hidrocefalia que falleció al mes de nacido.

Madre Grupo A Rh + Serología (sífilis): Negativa

Test de HIV: Negativo. Inmunizada contra la Rubeola y la Toxoplasmosis

Vacunación antitetánica: Completa

Examen físico del recién nacido

Peso 3400 gramos, talla 51cm, perímetro cefálico 43cm (aumentado), fontanela anterior ancha y alargada y suturas craneales separadas

Aspecto macrocefálico, color rosado

Mucosas: coloreadas y húmedas

Aparato respiratorio: discreta polipnea y tiraje subcostal, murmullo vesicular audible, no estertores FR: 52 resp/minutos

Aparato Cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos y golpeados. No soplos FC 148/minutos. Pulsos periféricos presentes.

Abdomen: blando depresible, no visceromegalia

Sistema nervioso: macrocefálico, suturas craneales amplias, fontanela anterior amplia, ojos desviados hacia arriba (signo del sol naciente), ligera ptosis palpebral.

SOMA: se observa desproporción cráneo-cara, en miembros superiores ambos pulgares aductos, así como en pie derecho.

Ano: permeable con salida de meconio.No se observan otras malformaciones externas.

Exámenes complementarios

Hemograma completo: Hb: 15,6gramos por decilítros. Leucocitos: 7,860 x mm³, Neutrófilos: 65 por ciento, Linfocitos 35 por ciento, Glicemia: 3,8 mmol/l Calcio: 3,4 mmol/l

Rx de tórax antero-posterior Área cardiaca normal, no lesiones pleuropulmonares

Scanner cerebral: hidrocefalia triventricular severa no comunicante, por estenosis del acueducto de Silvio, atrofia cerebral post-hidrocefalia severa. (Figuras 1-A y B)

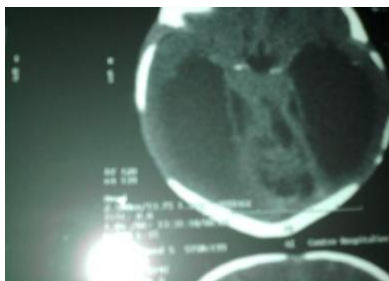


Figura 1-A. Gran hidrocefalia

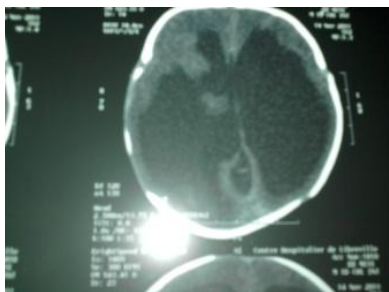


Figura 1-B. hidrocefalia con estenosis del acueducto de Silvio

Se interconsulta con la especialidad de neurocirugía el cual observa los complementarios y concluye de que se trata de una hidrocefalia congénita por estenosis del acueducto de Silvio o la llamada hidrocefalia ligada al cromosoma X por el cuadro clínico, del sexo masculino y el

antecedente materno y familiar, se propone derivación ventrículo-peritoneal y fue egresado de la maternidad al servicio de neurocirugía con un mes de edad y un perímetro cefálico de 45cm.

Diagnóstico: Hidrocefalia ligada al cromosoma X (Síndrome de Bickers-Adams) Figuras 2 A-B



Figura 2-A. Observe la hidrocefalia y los dedos pulgares de ambas manos aductos.



Figura 2-B Observe dedo pulgar del pie derecho aducto.

DISCUSIÓN

La hidrocefalia ligada al cromosoma X es una de las formas genéticas de hidrocefalia. Fue descrita por primera vez por Bickers y Adams en 1949 y en 1962. Edwards, et al, ² reportó cuatro familias con 29 individuos afectados. Entre el dos y el cinco por ciento de las hidrocefalias se considera ligada al cromosoma X. Inicialmente se atribuyó a la estenosis del acueducto de Silvio, pero estudios radiológicos y patológicos desde 1979, demostraron que se encuentra evidente en el 8 por ciento de los pacientes. Renier, et al, ⁶ en 1982 propusieron un nuevo término para esta enfermedad, hidrocefalia congénita ligada al cromosoma X, en lugar de estenosis del acueducto ligada al X.

Los sobrevivientes presentan siempre retraso mental con un coeficiente intelectual entre 20-50. La derivación ventrículo-peritoneal controla el tamaño de la hidrocefalia, pero no altera el pronóstico negativo en el neurodesarrollo. Los métodos diagnósticos prenatales tempranos son de gran utilidad para tomar una decisión oportuna en cuanto a recibir apoyo y consejo genético.

La hidrocefalia ligada al cromosoma X se ha asociado con varios síntomas oculares, entre ellos el nistagmo, estrabismo, movimiento ocular rotatorio, signo del sol naciente y ptosis; en este caso es evidente el signo del sol naciente y la apraxia ocular, aunque no se encontró hasta el momento otros signos oculares asociados, el caso clínico presentó estos signos oculares. Contrario a la tasa de recurrencia de 0,2-4 por ciento en la hidrocefalia congénita esporádica, en la hidrocefalia ligada al cromosoma X la recurrencia es del 50% en varones. El caso que se presentó cuenta con antecedentes de mortinatos previos así como familiares varones en primer grado finados, lo que sugiere una enfermedad ligada al cromosoma X. Los antecedentes y las manifestaciones clínicas de la hidrocefalia ligada al cromosoma X en este paciente, hacen de vital importancia determinar el gen asociado para estudios posteriores. Williams, et al,⁸ en el 2008 localizaron un gen responsable de la hidrocefalia ligada al cromosoma X, localizado en el locus del brazo largo del cromosoma X en la región.

Takahashi, et al,⁷ encontraron una mutación en este gen que codifica para moléculas de adhesión de células neurales (L1-CAM). La etiopatogenia de la hidrocefalia ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en este gen que codifica para L1, una glicoproteína de la familia de las inmunoglobulinas, la cual se expresa en los axones en crecimiento de las células del sistema nervioso central y periférico. Dentro de sus funciones durante el desarrollo del sistema nervioso, se encuentran la interacción celular, la elongación neurítica, la migración celular y la mielinización.

Una mutación en el gen L1-CAM, impide la codificación de la molécula de adhesión de células neurales a nivel transmembrana, y altera el desarrollo estructural del sistema nervioso. El diagnóstico específico de esta mutación permitirá la detección de portadoras, a pesar de su condición asintomática.

En esta enfermedad otras observaciones neurológicas ocurren como un grupo de alteraciones con expresión clínica variable con mutaciones diferentes del gen L1-CAM, en el mismo locus del cromosoma Xq28, y son descritas como hidrocefalia ligada al cromosoma X (varía desde una afectación mínima hasta hidrocefalia masiva), síndrome de MASA (retardo mental, afasia, marcha anormal y pulgares aductos), paraplejia espástica y agenesia del cuerpo calloso ligada al cromosoma X. El acrónimo CRASH (hipoplasia del cuerpo calloso, retardo mental, pulgares aductos, paraplejia espástica e hidrocefalia) se propuso en 1995 como una descripción de las manifestaciones neurológicas asociadas al cromosoma X, pero recientemente se sugiere el término de enfermedades o síndrome L1.¹³⁻¹⁶

El diagnóstico debería realizarse por medio de las pruebas de biología molecular y análisis de unión para marcadores en el cromosoma Xq28 o para el gen L1-CAM, lo cual es posible antes de las 20 semanas de gestación cuando se sospeche por datos clínicos o ultrasonográficos.

Mientras se hacen más accesibles y rápidos estos estudios moleculares, los datos de la historia clínica y los hallazgos de ultrasonido son la herramienta más poderosa para el diagnóstico prenatal. En el caso que se presentó se sospecha una enfermedad genética con respecto a los antecedentes familiares, y esto se asocia con alteraciones morfológicas ecográficas como la hidrocefalia y los pulgares aductos que se detectaron durante la gestación.¹⁷⁻¹⁹

La dilatación de los ventrículos laterales es el dato más importante y se puede manifestar de forma variable a diferente edad gestacional; el ultrasonido obstétrico a partir de las 16 y 20 semanas se puede diagnosticar la hidrocefalia fetal, pero no es totalmente seguro porque la ventriculomegalia puede presentarse en etapas tardías del embarazo y en ocasiones después del nacimiento. En este caso el diagnóstico prenatal se realizó a las 28 semanas de gestación y por lo tanto no se programó el nacimiento. En neuroimágenes se demuestra la dilatación simétrica de los ventrículos laterales, el tamaño del tercer ventrículo varía, el cuarto ventrículo se encuentra de tamaño normal y el tallo cerebral es hipoplásico, lo cual se manifiesta en este caso con ventriculomegalia del tercer ventrículo y laterales y cuarto ventrículo de tamaño normal, aunque desplazado hacia abajo, e hipoplasia de las estructuras del tallo cerebral.²⁰⁻²²

Los pulgares aductos pueden ser el primer signo de esta condición, debido a que su detección es posible desde la semana 12-16 de gestación por medio de ultrasonido transvaginal, antes que se desarrollen alteraciones cerebrales como la hidrocefalia. Se reportan entre el dos y el 50 por ciento de los pacientes con hidrocefalia ligada al cromosoma X, pero en el caso que se presentó no se realizó el diagnóstico en el periodo prenatal.

Cuando en una familia exista más de un varón con historia de hidrocefalia, se debe considerar esta enfermedad. Una adecuada historia clínica (historia familiar, manifestaciones clínicas y neuroimágenes) hacen sospechar esta enfermedad, por lo que hay que tener en cuenta un diagnóstico adecuado. La identificación de la mutación L1CAM haría posible identificar el estado de portadoras, ofrecer consejo genético y realizar el diagnóstico prenatal en el primer trimestre de futuras generación.²³⁻²⁵

Aunque se ha intentado intervenir la lesión primaria (p. ej., lisis de tabiques del acueducto), este procedimiento ha perdido adeptos gracias a la eficacia actual de la derivación del líquido cefalorraquídeo por lo general, la derivación se realiza hacia el peritoneo o el sistema vascular, pero también es posible derivar el LCR hacia el espacio subaracnoideo (una vez que se comprueba que no hay obstrucción al nivel de las granulaciones aracnoideas).^{21, 23} Una derivación de Torkildsen puede funcionar en adultos, pero en los pacientes pediátricos que padecen hidrocefalia obstructiva el espacio subaracnoideo puede no tener aún el desarrollo adecuado que permita un funcionamiento correcto, en el reporte de caso se le realizó una derivación ventrículo-peritoneal dado el aumento progresivo del perímetro cefálico.

CONCLUSIONES

El caso que se presentó por sus antecedentes familiares y las características clínicas de la enfermedad y el estudio de scanner cerebral se pudo dar el diagnóstico de una hidrocefalia ligada al cromosoma X o el llamado síndrome de Bickers-Adam.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bickers DS, Adams RD. Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. *Brain* [Internet]. 1962 [cited 2011 Oct 12];72:[about 9 p.]. Available from: www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
2. Edwards J, Norman R, Roberts J. Sex-linked hydrocephalus. Report of a family with 15 affected members. *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 [cited 2011 Oct 12];35:[about 12 p.]. Available from: www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
3. Ko TM, Hwa HL, Tseng LH, Hsieh FJ. Prenatal diagnosis of X-linked hydrocephalus in a Chinese family with four successive affected pregnancies. *Prenat Diagn* [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 12];14(1):[about 3 p.]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
4. Senat MV, Bernard JP, Delezoide A, Saugier-Verber P. Prenatal diagnosis of hydrocephalus-stenosis of the aqueduct of Sylvius by ultrasound in the first trimester of pregnancy. Report of two cases. *Prenat Diagn* [Internet]. 2010 [cited 2011 Oct 12];21(13):[about 4 p.]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
5. Sztriha L, Vos YJ, Verlind E, Johansen J. X-linked hydrocephalus: a novel missense mutation in the L1CAM gene. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2010 [cited 2011 Oct 12];27(4):[about 3 p.]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
6. Renier WO, Ter Haar BG, Slooff JL, Hustinx TW. X-linked congenital hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2008 [cited 2011 Oct 12];84(2):[about 10 p.]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
7. Takahashi S, Makita Y, Okamoto N, Miyamoto A. L1CAM mutation in a Japanese family with X-linked hydrocephalus: a study for genetic counseling. *Brain Dev* [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 12];19(8):[about 4 p.]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
8. Williams PJ, Vits L, Raeymaekers P. Further localization of X-linked hydrocephalus in the chromosomal region Xq28. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2008 [cited 2011 Oct 12];51:[about 8 p.]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
9. Faivre J, Lemarec B, Bretagne J, Pecker J. X-linked hydrocephalus, aqueduct stenosis, mental retardation, and adduction-flexion-deformity of the thumbs. Report of a family. *Child's Brain* [Internet]. 2007 [cited 2011 Oct 12];2:[about 4 p.]. Available from: www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
10. Gilli R, Cotton J, Farduz S, Noiret A. Hydrocéphalie congénitale et anomalie bilatérale des pouces: syndrome malformatif lié au chromosome "X". *Pédiatrie* [Internet]. 2008 [cited 2011 Oct 12];25:[about 7 p.]. Available from: www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-

11. Homes L B, Nash A, Zureing G M. X-linked aqueductal stenosis: clinical and neuropathological findings in twofamilies. Pediatrics [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 12];5:[about 4 p.]. Available from: www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
12. Holtzman R, Garcia L, Koenigsberger R. Hydrocephalus and congenital clasped thumbs: a case report with electromyographic evaluation. Devel Med Child Neurol [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 12];73:[about 6 p.]. Available from: www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
13. Landrieu P, Ninane J, Ferriere G, Lyon G. Aqueductal stenosis in X-linked Hydrocephalus: a secondary phenomenon? Devel Med Child Neurol [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 12];2:[about 9 p.]. Available from: www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/.../685.pdf
14. Shannon MW, Nadler HL. X-linked hydrocephalus. J Med Genet [Internet]. 2010 [cited 2011 Oct 12];5:[about 6 p.]. Available from: www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
15. Sovic O, van Der Hagen CB, Loren AC. X-linked aqueduct stenosis. Clin Genet [Internet]. 2010 [cited 2011 Oct 12];f:[about 9 p.]. Available from: www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
16. Warren M, Lu AT, Ziering WH. Sex-linked hydrocephalus with aqueduct stenosis. J Pediat [Internet]. 2010 [cited 2011 Oct 12];63:[about 6 p.]. Available from: www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
17. Weckesser EC, Reed JR, Heiple KG. Congenital clasped thumbs (Congenital flexion adduction deformity of the thumb). J Bone Joint Surg [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 12];504:[about 6 p.]. Available from: www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/.../685.pdf-
18. Rey Uribe L, Ríos Flores B, Ibarra Puig J, Olivas Peña E. Hidrocefalia ligada al cromosoma X. Reporte de un caso. Rev Mex Pediatr [Internet]. 2005 [citado 12 Oct 2011];72(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2005/sp056g.pdf
19. Yamasaki M, Arita N, Hiraga S, Izumoto S. A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan. J Neurosurgery [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 12];83(1):[about 5 p.]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
20. Whitelaw A. Fetal an neonatal neurology and neurosurgery [Internet]. London: Churchill Livingstone; 2009 [cited 2011 Oct 12]. Available from: new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30.
21. Santos F, Temudo T. Hidrocefalia ligada al cromosoma X (Síndrome de Bickers-Adams). Presentación de un caso confirmado por la genética molecular [Internet]. Portugal: Servicio de Pediatría, Hospital Geral Santo Antonio, Porto, Portugal; 2009 [citado 12 Oct 2011]. Available from: www.revneurol.com/.../busqueda.php?...S%EDndrome%20de%20

22. Devita A, Ríos A, Costa G, Carminatti S. Hidrocefalia ligada al cromosoma X, Detección de una familia con dos casos certificados por estudio genético [Internet]. Uruguay: Servicio de Neurocirugía Pediátrica del Hospital Pereira Rossell, Cátedra de Neurocirugía, Instituto de Neurología; 2008 [citado 12 Oct 2011]. Disponible en: neurologiauruguay.org/home/images/trablib.doc
23. Boon R, Cassie AR. Hidrocefalia ligada al sexo. J Med Genet [Internet]. 1977 Feb [citado 12 Oct 2011];14(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1013513/
24. Vintzileos AM, Ingardia CJ, Nochimson DJ. La hidrocefalia congénita: una revisión y un protocolo para el manejo perinatal. Obstet Gynecol [Internet]. 1983 Nov [citado 12 Oct 2011];62 (5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1013513/>
25. Habib O. Neonatal ligada al cromosoma X hidrocefalia. Findings in two affected brothers. Hereditas [Internet]. 1979 [cited 2011 Oct 12];91(1):[about 4 p.]. Available from: jmg.bmj.com/content/5/4/326.long

Recibido: 11 de febrero de 2012

Aprobado: 8 de noviembre de 2012